

Departament de Medicina
Facultat de Medicina
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

**PREVENCION DE LA RECIDIVA HEMORRAGICA
POR VARICES ESOFAGICAS. LIGADURA
ENDOSCOPICA Y TRATAMIENTO
FARMACOLOGICO CON NADOLOL Y
MONONITRATO DE ISOSORBIDE**

Directores: Joaquim Balanzó i Tintoré
Càndid Villanueva i Sánchez

Tesis presentada por Josep Maria Miñana i Calafat
para optar al grado de Doctor en Medicina

INDICE

1. INTRODUCCION.....	5
1.1 HEMORRAGIA POR VARICES ESOFAGICAS: HISTORIA NATURAL Y MAGNITUD DEL PROBLEMA.....	6
1.2. FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION PORTAL.....	8
1.2.1. AUMENTO DE LA RESISTENCIA.....	9
1.2.1.1. RESISTENCIA INTRAHEPATICA.....	9
1.2.1.2. RESISTENCIA PORTOCOLATERAL.....	12
1.2.2. AUMENTO DEL FLUJO: ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.....	13
1.2.2.1. CIRCULACION HIPERDINAMICA ESPLACNICA.....	13
1.2.2.2. VASODILATACION PERIFERICA Y CIRCULACION SISTEMICA HIPERDINAMICA.....	15
1.2.3. EXPANSION DEL VOLUMEN PLASMATICO.....	16
1.2.4. FISIOPATOLOGIA DE LA HEMORRAGIA POR VARICES ESOFAGICAS.....	17
1.2.4.1. FORMACION DE LA CIRCULACION COLATERAL PORTOSISTEMICA.....	17
1.2.4.2. ROTURA DE LAS VARICES ESOFAGICAS.....	19
1.3. EVALUACION CLINICA DE LA HIPERTENSION PORTAL.....	21
1.3.1. EVALUACION DE LA HIPERTENSION PORTAL: ASPECTOS TECNICOS.....	21
1.3.1.1. MEDICION DE LA PRESION PORTAL.....	21
1.3.1.2. OTRAS EVALUACIONES HEMODINAMICAS.....	22
1.3.2. VARIACIONES ESPONTANEAS DE LA HIPERTENSION PORTAL.....	23
1.3.3. CORRELACIONES CLINICO-HEMODINAMICAS.....	25
1.4. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PORTAL.....	29
1.4.1. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.....	29
1.4.1.1. FARMACOS VASOCONSTRICTORES.....	30
1.4.1.1.1. BETABLOQUEANTES.....	30
1.4.1.1.1.1. EFECTOS HEMODINAMICOS.....	30

1.4.1.1.1.2. FARMACOS EMPLEADOS: PROPRANOLOL Y NADOLOL.....	31
1.4.1.1.1.3. DOSIFICACION DE LOS BETABLOQUEANTES.....	32
1.4.1.1.1.4. INCONVENIENTES DE LOS BETABLOQUEANTES....	32
1.4.1.1.1.5. EFICACIA CLINICA.....	34
1.4.1.2. FARMACOS VASODILATADORES.....	36
1.4.1.2.1. NITRATOS ORGANICOS.....	36
1.4.1.2.2. MOLSIDOMINA.....	39
1.4.1.2.3. ANTAGONISTAS ADRENERGICOS.....	39
1.4.1.2.4. BLOQUEADORES DEL RECEPTOR S-2 DE LA SEROTONINA.....	40
1.4.1.2.5. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA.....	41
1.4.1.2.6. ANTAGONISTAS DEL CALCIO.....	41
1.4.1.3. DIURETICOS.....	42
1.4.1.4. FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE EL ESFINTER ESOFAGICO INFERIOR.....	43
1.4.1.5. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO COMBINADO.....	43
1.4.2. TRATAMIENTO ENDOSCOPICO.....	46
1.4.2.1. ESCLEROTERAPIA.....	46
1.4.2.1.1. FUNDAMENTO.....	46
1.4.2.1.2. TECNICA.....	47
1.4.2.1.3. EFICACIA CLINICA.....	48
1.4.2.1.4. COMPLICACIONES.	49
1.4.2.2. LIGADURA ENDOSCOPICA.....	50
1.4.2.2.1. FUNDAMENTO.....	50
1.4.2.2.2. TECNICA.....	51
1.4.2.2.3. EFICACIA CLINICA.....	52
1.4.2.2.4. COMPLICACIONES.	53
1.4.3. DERIVACION PORTOSISTEMICA PERCUTANEA INTRAHEPATICA (DPPI).....	54
1.4.4. TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA HIPERTENSION PORTAL.....	57
1.4.5. ESTUDIOS COMPARATIVOS.....	59

2. JUSTIFICACION DE LA TESIS.....	62
3. OBJETIVOS.....	66
4. PACIENTES Y METODOS.....	68
4.1. PROTOCOLO A: TRATAMIENTO FARMACOLOGICO COMBINADO CON NADOLOL Y 5-MONONITRATO DE ISOSORBIDE CONTRA LIGADURA ENDOSCOPICA EN LA PREVENCION DE LA RECIDIVA HEMORRAGICA POR VARICES ESOFAGICAS.....	69
4.1.1. SELECCION DE PACIENTES.....	69
4.1.2. RANDOMIZACION Y TRATAMIENTO.....	69
4.1.3. SEGUIMIENTO Y DEFINICIONES.....	71
4.2. PROTOCOLO B: INFLUENCIA DE LA REDUCCION DE LA PRESION PORTAL DESPUES DEL EPISODIO HEMORRAGICO AGUDO EN LA INCIDENCIA DE RECIDIVA HEMORRAGICA, LA EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD HEPATICA Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.....	72
4.2.1. SELECCION DE PACIENTES.....	72
4.2.2. SEGUIMIENTO Y DEFINICIONES.....	72
4.2.3. ESTUDIOS HEMODINAMICOS.....	73
4.3. ANALISIS ESTADISTICO.....	75
4.4. CONSIDERACIONES ETICAS.	75
5. RESULTADOS.....	76
5.1. PROTOCOLO A.....	77
5.1.1. RECIDIVA HEMORRAGICA.....	80
5.1.2. MORTALIDAD.....	87
5.1.3. COMPLICACIONES.....	88
5.1.4. OTROS PARAMETROS EVALUADOS.....	89
5.2. PROTOCOLO B.....	92
5.2.1. CAMBIOS HEMODINAMICOS EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y RECIDIVA HEMORRAGICA.....	94
5.2.2. CAMBIOS HEMODINAMICOS SISTEMICOS Y ESPLACNICOS SEGUN RESPUESTA HEMODINAMICA.....	96
5.2.3. RECIDIVA HEMORRAGICA SEGUN RESPUESTA HEMODINAMICA.....	97

5.2.4. ASCITIS Y COMPLICACIONES RELACIONADAS SEGUN RESPUESTA HEMODINAMICA.	100
5.2.5. CAMBIOS EN LA FUNCION HEPATICA Y ENCEFALOPATIA HEPATICA SEGUN RESPUESTA HEMODINAMICA.....	101
5.2.6. SUPERVIVENCIA SEGÚN RESPUESTA HEMODINAMICA.....	102
5.2.7. PREDICCIÓN DE RESPUESTA HEMODINAMICA.....	103
6. DISCUSION.....	104
7. CONCLUSIONES.....	113
8. BIBLIOGRAFIA.....	117

1. INTRODUCCION

1.1. HEMORRAGIA POR VARICES ESOFAGICAS: HISTORIA NATURAL Y MAGNITUD DEL PROBLEMA.

La hemorragia por varices esofágicas constituye la principal complicación de la hipertensión portal, no sólo por la elevada mortalidad en sí misma sino también por ser la causa más prevalente de muerte o de trasplante hepático en los pacientes con cirrosis hepática¹. Se estima que en España se producen anualmente unos 5000 ingresos hospitalarios por este motivo. El coste en vidas, recursos médicos y humanos y repercusión social de la hemorragia por varices es enorme.

Durante el curso de la enfermedad la mayoría de los pacientes cirróticos presentan varices esofágicas: más del 80% durante un seguimiento de 12 años^{2,3}. La prevalencia de las varices es proporcional a la severidad de la enfermedad hepática, de modo que se encuentran presentes en el 30% de los pacientes cirróticos compensados y en el 60% de los descompensados⁴. Ello indica que las varices con frecuencia están presentes incluso en los pacientes con cirrosis hepática compensada, si bien en menos de un 5% de los casos se trata de varices de gran tamaño. Se ha sugerido que en estos pacientes, signos analíticos como la trombopenia o físicos como la presencia de arañas vasculares podrían ser indicadores de la presencia de varices esofágicas⁵⁻⁸. Las varices se forman en los pacientes cirróticos con un ritmo del 5% anual⁵⁻⁹. Una vez formadas, tienden a aumentar progresivamente de tamaño de forma proporcional a la gravedad de la enfermedad hepática. En los 2 años que siguen al diagnóstico, el 12% de los pacientes con varices de pequeño tamaño desarrollarán anualmente varices grandes. Como veremos más adelante con detalle, una elevación suficiente (por encima de los 10 mm Hg) del gradiente de presión portal, entendido como la diferencia de presión entre el territorio venoso portal y el sistémico, es necesaria para que se formen las varices esofágicas¹⁰⁻¹². Sobre estos factores, es decir, el grado de insuficiencia hepática y el gradiente de presión portal, influyen otros de índole ambiental como por ejemplo el consumo de alcohol. Así, el empeoramiento de la función hepática relacionado con el consumo continuado de alcohol se asocia a un aumento del gradiente de presión portal y del tamaño de las varices^{13,14}. La abstinencia de alcohol se relaciona con todo lo contrario y conlleva menor riesgo de hemorragia por varices y una mayor supervivencia.

No todos los pacientes con varices esofágicas presentan el mismo riesgo de hemorragia. Se han identificado una serie de factores que permiten identificar aquellos individuos con un mayor riesgo. Entre estos factores hay algunos que hacen referencia al aspecto endoscópico de las varices como el tamaño (a mayor tamaño mayor riesgo de

hemorragia)^{12,15,16} o la presencia de manchas rojas en su pared (mayor riesgo si están presentes)¹⁵⁻¹⁸. También la insuficiencia hepática avanzada^{15,16,19} y la persistencia del hábito enólico^{11,16} aumentan las posibilidades de sangrado. Como veremos más adelante, es necesario un gradiente de presión portal de 12 mm Hg o más para que se produzca la hemorragia, aunque no existe una relación lineal entre ambas variables^{14,20,21}. En función de estos datos, todos los pacientes con cirrosis hepática deben ser estudiados endoscópicamente en el momento del diagnóstico para descartar la presencia de varices esofágicas. La endoscopia se repetirá cada 2 años si no se constatan varices en la endoscopia inicial y anualmente si se observan varices de pequeño tamaño.

La incidencia de hemorragia en los 2 años siguientes al diagnóstico es del 10 y el 30% en los pacientes con varices de pequeño y de gran tamaño, respectivamente⁵. La hemorragia aguda por rotura de varices constituye la complicación más grave de la hipertensión portal. Aunque hasta en un 40% de los casos puede ceder espontáneamente²², un 8% de los pacientes fallece en las primeras 24-48 horas del ingreso hospitalario por hemorragia incoercible^{23,24}. El riesgo de recidiva hemorrágica es máximo en los días siguientes al episodio de hemorragia inicial y se produce en el 40% de los pacientes durante las 6 semanas siguientes al episodio inicial. El 50% de estos episodios acontecen en los primeros 7 días tras el control inicial de la hemorragia (recidiva precoz)^{23,24}. La mortalidad media del episodio de hemorragia aguda es del 32% a las 6 semanas, y al término de este periodo el riesgo de muerte decrece hasta niveles similares a antes del sangrado²³. No obstante, estas cifras probablemente infravaloren la gravedad de la hemorragia, ya que se refieren únicamente a la mortalidad hospitalaria, no incluyendo los pacientes que fallecen tras hemorragias masivas antes de ser remitidos a un hospital. En conjunto, un tercio de los pacientes cirróticos fallecen como consecuencia de una hemorragia por rotura de varices esofágicas. Los principales determinantes del pronóstico son la gravedad de la enfermedad hepática, la ausencia del control de la hemorragia y la recidiva hemorrágica precoz^{23,24}.

La recidiva precoz empeora significativamente el pronóstico; debido a ello, el tratamiento de la hemorragia por varices deberá encaminarse no solo a la detención de la hemorragia inicial sino también a la prevención de la recidiva precoz. Entre los factores de riesgo de recidiva hemorrágica precoz se encuentran: el estadio de Child-Pugh, el sangrado activo durante la endoscopia inicial, la insuficiencia renal y el valor del gradiente de presión portal^{23,25-27}. Aquellos pacientes con un gradiente de presión portal superior a los 20 mm Hg en las primeras 48 horas de hemorragia presentan un riesgo de

fracaso en el control de la hemorragia, de recidiva precoz y de muerte al año, cinco veces superior²⁵.

Los pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia por varices tienen un alto riesgo de recidiva y de muerte: 63% y 33% a los 2 años de seguimiento, respectivamente⁵. Al ser tan alta la incidencia de recidiva hemorrágica, todos los pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia por varices, son susceptibles de tratamiento para reducirla, por lo que la búsqueda de indicadores de alto riesgo es menos relevante que en el caso del primer episodio de sangrado. El riesgo de resangrado es mayor en los pacientes en estadio C de Child-Pugh, o en los que continúan con el consumo de alcohol^{4,5,14,12,28}. Estos factores a su vez se relacionan con la presión portal pues, como ya hemos mencionado, los cambios en el gradiente de presión portal, van paralelos al grado de insuficiencia hepática y al tamaño de las varices¹⁴. La abstinencia enólica reduce el riesgo de resangrado y se acompaña de una disminución del gradiente de presión portal^{14,28}. Por lo tanto, parece que el riesgo de recidiva sólo depende del valor de la presión portal y que el resto de los factores de riesgo están probablemente en relación con él.

1.2. FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION PORTAL.

La hipertensión portal es un síndrome clínico caracterizado por un incremento patológico de la presión hidrostática en el sistema venoso portal que conduce a la formación de un sistema de ramificaciones venosas colaterales que derivan parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica sin atravesar el hígado. La hipertensión portal se define como el aumento del gradiente de presión portal que, como ya conocemos, es la diferencia de presión entre la vena porta y la vena cava inferior, por encima de su valor normal de 5 mm Hg²⁹. La importancia de este síndrome radica en la frecuencia y severidad de sus complicaciones la más dramática de las cuales como hemos visto, es la hemorragia por ruptura de varices esofagogástricas, a menudo letal.

Todas las enfermedades que interfieran el flujo sanguíneo venoso portal tanto a nivel prehepático (enfermedades que afectan a las venas porta, esplénica y mesentérica), intrahepático (enfermedades hepáticas agudas o crónicas) como posthepático (enfermedades que interfieren el drenaje venoso del hígado) pueden ocasionar hipertensión portal.

En los países occidentales, la cirrosis hepática constituye la causa más frecuente, responsable de más del 90% de los casos de hipertensión portal, por lo que en este apartado analizaremos los mecanismos fisiopatológicos de este síndrome, sobre todo en

el contexto de esta enfermedad. El 10% restante se reparte entre la trombosis del eje esplenoportal, hipertensión portal idiopática y una amplia miscelánea de enfermedades³⁰. Para la comprensión y estudio de las diversas terapias potencialmente aplicables, resulta imprescindible el conocimiento de la fisiopatología de este síndrome.

Según la ley de Ohm aplicada a un sistema vascular, el gradiente de presión entre dos puntos de un vaso sanguíneo, dependería del producto del flujo a través del vaso y de la resistencia que ofrece éste a dicho flujo. De acuerdo con ello esta relación queda definida en la ecuación:

$$P1-P2 = Q \times R \quad P1-P2 = \text{Gradiente de presión portal}$$

$$Q = \text{Flujo}$$

$$R = \text{Resistencia al flujo}$$

La resistencia, según la ley de Poiseuille dependería a su vez de factores como la longitud y el calibre del vaso así como de la viscosidad de la sangre, expresándose esta relación según la ecuación:

$$R = (8uL) / r^4 \quad R = \text{Resistencia al flujo}$$

$$u = \text{Coeficiente de viscosidad}$$

$$L = \text{Longitud del vaso}$$

$$r = \text{Radio del vaso}$$

Teniendo en cuenta que, en condiciones fisiológicas la longitud del vaso y la viscosidad sanguínea (con hematocrito estable) no varían, se deduce que la resistencia vascular al flujo sanguíneo dependerá fundamentalmente de las modificaciones del calibre vascular, manteniendo una relación inversa a la cuarta potencia del radio de modo que pequeñas modificaciones en el mismo implicarán importantes cambios en la resistencia.

Por lo tanto, aplicando estas premisas al sistema venoso portal, se puede deducir que la presión en este sistema dependerá de la magnitud del flujo sanguíneo así como de la resistencia al mismo³¹. Analicemos estos factores por separado.

1.2.1. AUMENTO DE LA RESISTENCIA.

Cabe distinguir dos aspectos en función de la localización anatómica del “obstáculo” al flujo sanguíneo portal:

1.2.1.1. RESISTENCIA INTRAHEPÁTICA.

En individuos sanos, la resistencia que ofrece el hígado al flujo sanguíneo portal es baja, por lo que presenta una gran capacidad de adaptación (“compliance”) ante cambios en el flujo sanguíneo esplácnico, de manera que ante incrementos en el mismo,

la presión portal tiende a mantenerse constante dentro de sus valores normales³². En el hígado normal, la localización de la resistencia al flujo es controvertida pero se han señalado diversos puntos como los sinusoides hepáticos donde se encuentran las células estrelladas, las vénulas hepáticas terminales y las vénulas portales³³.

El aumento de la resistencia al flujo venoso portal es el factor primario en la fisiopatología de la hipertensión portal, y, dependiendo de su localización anatómica, puede clasificarse en prehepática, posthepática o intrahepática. En los dos primeros casos este aumento de la resistencia es debido a una obstrucción del flujo venoso aferente o eferente del hígado como hemos visto al inicio de la exposición.

En cambio, en la hipertensión portal intrahepática resulta más complejo identificar el lugar de máxima resistencia al flujo sanguíneo, pudiendo éste variar según la etiología y el estadio evolutivo de la enfermedad. Así por ejemplo, en la esquistosomiasis hepática el aumento de la resistencia intrahepática reside inicialmente en los granulomas localizados en áreas presinusoidales mientras que en fases avanzadas de la enfermedad, se constata un importante componente sinusoidal³⁴. En la enfermedad hepática inducida por alcohol, inicialmente se había sugerido que la resistencia intrahepática se debía a la obstrucción postsinusoidal secundaria a la distorsión de la arquitectura vascular por la compresión de los nódulos de regeneración y la fibrosis³⁰. Sin embargo, estudios en hepatopatías en estadios precirróticos como la esteatosis o la hepatitis alcohólica aguda, sin nódulos de regeneración, han sugerido que la resistencia se halla aumentada por las lesiones sinusoidales y postsinusoidales como la esclerosis de las venas hepáticas terminales^{35,36}, la colagenización de la región perisinusoidal y de los espacios de Disse³⁷ que conducirán a la capilarización sinusoidal³⁸, y la compresión de los sinusoides por el aumento de tamaño de los hepatocitos³⁹. En la cirrosis establecida el componente postsinusoidal determinado por la fibrosis oclusiva de las venas hepáticas y la compresión de los nódulos de regeneración así como la formación de trombos en pequeñas arterias y venas hepáticas también tiene su importancia. En la cirrosis postnecrótica y en la de origen biliar se constata también un componente de resistencia presinusoidal³¹. Como podemos deducir, las alteraciones morfológicas que se producen en la enfermedad hepática crónica constituyen sin duda el principal factor del aumento de la resistencia vascular intrahepática que se observa en la cirrosis.

Durante años se consideró que la resistencia vascular en la cirrosis hepática era fija e irreversible. Sin embargo, nuevos datos han sugerido un papel relevante para factores funcionales, reversibles, que conducirían a un incremento del tono vascular,

similar a aquel que se produce en la hipertensión arterial. Así, se ha demostrado la presencia a nivel sinusoidal y extrasinusoidal, de elementos contráctiles cuya contracción en respuesta a determinados agonistas puede agravar la hipertensión portal⁴⁰. En la enfermedad hepática crónica, y también en las hepatitis agudas, las células estrelladas hepáticas adquieren propiedades contráctiles similares a las de los miofibroblastos, y pueden contribuir a la modulación de la resistencia intrahepática⁴¹. Estas células se comportan como pericitos, es decir, como un tipo de células presentes en otros órganos que regulan el flujo sanguíneo. Estas células, que además constituyen la principal fuente de síntesis de colágeno en la enfermedad hepática, se encuentran en los sinusoides hepáticos a nivel del espacio perisinusoidal de Disse y presentan numerosas ramificaciones perisinusoidales e interhepatocitarias que expresan en su estructura miofilamentos que les confieren la capacidad contráctil en respuesta a diversos estímulos específicos⁴². Células del tipo de miofibroblastos con capacidad contráctil han sido descritas también en los septos fibrosos perisinusoidales y de las vénulas hepáticas terminales^{43,44}. Se ha postulado que la contracción mantenida de estas células en respuesta a determinados estímulos humorales o neurogénicos, podría ser la responsable del componente dinámico o reversible de la hipertensión portal intrahepática⁴⁴.

El endotelio vascular sintetiza sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, prostaciclina, etc., y vasoconstrictoras como endotelina y prostanoides^{45,46}, que actúan de forma paracrina sobre las estructuras contráctiles descritas anteriormente modulando el tono vascular. El mantenimiento del tono vascular normal sería el fruto de un delicado equilibrio entre estas sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Por tanto, el aumento del tono vascular que se observa en los pacientes cirróticos puede ser debido, bien a un déficit de vasodilatadores endoteliales, bien a un incremento de sustancias vasoconstrictoras, o a una combinación de ambos.

Estudios experimentales han demostrado el importante papel del óxido nítrico, potente vasodilatador de síntesis endotelial, en la modulación del tono vascular intrahepático en hígados normales⁴⁷. También existen evidencias de que, en el hígado cirrótico, en la microcirculación intrahepática, se produce una disfunción endotelial que conduciría a una disminución de la liberación de óxido nítrico de forma similar a como ocurre en otras microcirculaciones regionales hipertensivas, y ello sería responsable, al menos en parte, del incremento del tono vascular observado en los pacientes cirróticos^{48,49}. Otros estudios también han sugerido una importante participación de

agentes vasoconstrictores en el aumento de la resistencia vascular intrahepática como el sistema adrenérgico⁵⁰ o la endotelina^{51,52}.

Así pues, parece ser que en el hígado cirrótico se produce un desequilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores, cuya repercusión sobre la actividad de las células con capacidad contráctil, alteraría el tono vascular intrahepático.

En resumen, son múltiples los factores que pueden conducir al aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal. Algunos de ellos son irreversibles, como la fibrosis, capilarización, nódulos de regeneración, etc., otros, en cambio, dinámicos (reversibles) como el desequilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores que conduce a un aumento del tono vascular. Este último punto sugiere un nuevo enfoque terapéutico de la hipertensión portal ya que, la administración de diversos agentes vasodilatadores, a través de la normalización del tono vascular intrahepático aumentado, podría reducir la resistencia intrahepática, y por lo tanto, la presión portal.

1.2.1.2. RESISTENCIA PORTOCOLATERAL.

El aumento de la resistencia al flujo venoso portal determina el desarrollo del sistema de colaterales portosistémicas. En estadios avanzados de hipertensión portal, el 90% del volumen sanguíneo portal puede circular por este sistema colateral^{53,54}. En estas circunstancias, es obvio que la resistencia vascular de este sistema puede tener gran influencia sobre la resistencia total al flujo y por lo tanto, sobre la presión portal. Estos vasos poseen una considerable cantidad de músculo liso y, por tanto, la capacidad de modificar su diámetro en respuesta a la acción de diversas sustancias vasoactivas.

Diversos estudios experimentales han relacionado una sustancia vasoconstrictora, la serotonina, como modulador de la resistencia de este sistema al flujo sanguíneo^{55,56}. Así, se ha constatado una hipersensibilidad de los vasos venosos mesentéricos a la acción vasoconstrictora de la serotonina a través del estímulo de los receptores S-2⁵⁵. Otros estudios han mostrado que la administración de sustancias antagonistas de los receptores serotoninérgicos provocan un descenso significativo de la hipertensión portal sin modificar la hemodinámica sistémica ni el flujo sanguíneo portal sugiriendo que la resistencia portocolateral extrahepática es responsable, al menos en parte, del incremento de la presión portal, y que estos fármacos, al disminuirla, podrían ser útiles en el tratamiento de la hipertensión portal⁵⁶.

Por otra parte la resistencia portocolateral, puede ser aumentada significativamente por estímulos endógenos o diversos agentes farmacológicos, especialmente vasoconstrictores espláncnicos tales como la vasopresina⁵⁷, el propranolol⁵⁸

o la somatostatina⁵⁹. Este hecho es importante en cuanto que estas sustancias, empleadas en el tratamiento de la hipertensión portal, pueden ver atenuado este efecto. Ello ha supuesto la base para la introducción de tratamientos farmacológicos combinados en los que, además de la sustancia vasoconstrictora esplácnica, se utiliza un nitrovasodilatador que aumenta el efecto reductor de la presión portal al revertir el efecto vasoconstrictor de aquella sobre las colaterales^{57,60}.

1.2.2. AUMENTO DEL FLUJO: ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.

En la hipertensión portal avanzada se produce de forma característica un aumento del flujo sanguíneo portal y una circulación hiperdinámica tanto a nivel esplácnico como sistémico. Veamos cada una de ellas.

1.2.2.1. CIRCULACION HIPERDINAMICA ESPLACNICA.

Una vez establecida la hipertensión portal por un fenómeno inicial de aumento de las resistencias que ya hemos comentado en el punto anterior, se producirá un aumento del flujo sanguíneo como consecuencia de una intensa vasodilatación arteriolar en todo el territorio esplácnico, que contribuirá a mantener y agravar la hipertensión portal⁶¹. Así, como se ha podido observar en modelos experimentales⁶², se da la circunstancia de que, en un mismo territorio vascular coincidirán un aumento del flujo sanguíneo y un incremento de la resistencia vascular al mismo. La medida en que participan estos dos factores en el mantenimiento de la hipertensión portal puede variar según el estadio evolutivo de la enfermedad⁶³. No obstante, no debemos sobrevalorar la importancia del aumento del flujo portal en la patogénesis de la hipertensión portal ya que se ha observado que la reducción del mismo a sus valores normales, no normaliza la presión portal; de hecho solo la reduce en un 15% a un 20%⁵⁸. A pesar de ello, muchos tratamientos farmacológicos de la hipertensión portal tienen como objetivo la corrección o la mejoría de este factor⁶⁴.

Se han sugerido diversos mecanismos para explicar este hiperflujo venoso portal, el cual probablemente sea resultado de la interacción de múltiples factores humorales, neurogénicos y locales⁶⁵. Estudios de perfusión cruzada entre vasos intestinales de animales con hipertensión portal y animales sanos constatan vasodilatación arteriolar en estos últimos, evidenciando la existencia de algún factor humoral transferible en los individuos con hipertensión portal⁶⁶. En relación con ello, se ha costatado un incremento de la concentración sanguínea de sustancias vasodilatadoras. Este aumento de agentes vasodilatadores es debido, no solo a un aumento en su producción sino también a una disminución de su catabolismo hepático por insuficiencia hepática y por la derivación

portosistémica que evita su paso por el hígado^{65,66}. Los vasodilatadores probablemente ejerzan su acción directamente o disminuyendo la respuesta a vasoconstrictores.

Se han implicado diversas sustancias en el aumento del flujo sanguíneo esplácnico (neuropéptidos, prostaciclina, adenosina, ácidos biliares, amonio, endotoxina, hormonas gastrointestinales vasodilatadoras...⁶⁷), sin que los estudios realizados hayan llegado a resultados concluyentes.

Diversos estudios han demostrado el papel del glucagón como uno de los principales agentes implicados en la hiperemia esplácnica de la hipertensión portal^{65,68,69}. Tanto en modelos de experimentación animal como en humanos con hipertensión portal, se han documentado elevaciones significativas de glucagón^{59,69}, responsable de hasta un 40% de la vasodilatación esplácnica asociada a hipertensión portal⁷⁰ debido tanto a su acción directa relajante sobre el músculo liso vascular, como a su capacidad para disminuir la respuesta de éste a agentes vasoconstrictores como la noradrenalina, la angiotensina II o la vasopresina^{71,72}. También se ha observado que la perfusión de somatostatina, con efecto inhibitorio de la secreción de glucagón, se asocia a una marcada reducción de la secreción de esta sustancia y a un descenso significativo del flujo venoso y de la presión en el sistema portal por un fenómeno de vasoconstricción⁷³. No obstante, otros estudios no observan una correlación tan clara entre los niveles de glucagón en sangre y los cambios hemodinámicos descritos por lo que el papel de esta sustancia no es tan claro^{74,75}.

En el momento actual, el interés se centra en el papel que desempeñan sustancias paracrinas generadas por el endotelio vascular, especialmente el óxido nítrico y las prostaciclina, en la patogenia de las anomalías circulatorias asociadas a la hipertensión portal⁷⁶.

Existen evidencias de que el aumento de la producción de óxido nítrico, sustancia como ya sabemos con potente acción relajante sobre las células de músculo liso de la pared vascular, puede ser responsable en parte, de la vasodilatación asociada a la hipertensión portal^{77,78}. Así lo demuestran diversos modelos de hipertensión portal en ratas con ligadura parcial de la vena porta, en los que el empleo de inhibidores de la producción de óxido nítrico, reduce la vasodilatación periférica y esplácnica y el descenso de la presión arterial media, así como el flujo sanguíneo esplácnico y la expansión del volumen plasmático y la formación de colaterales^{79,80}. En modelos experimentales y también en pacientes con hipertensión portal, se ha constatado el aumento de la concentración plasmática de óxido nítrico o de sus metabolitos^{81,82}, así

como un aumento de la expresión y la actividad de la óxido nítrico sintetasa en el tejido vascular⁸³⁻⁸⁶. El origen predominantemente esplácnico de esta sobreproducción de óxido nítrico tiene su reflejo en un gradiente de las concentraciones de metabolitos entre la sangre venosa portal y la sistémica⁸¹. Se desconoce cuál es el estímulo que induce el aumento en la producción de óxido nítrico. Se ha tratado de explicar como una respuesta al estímulo físico o estrés de la pared vascular relacionado con el flujo sanguíneo y la presión, que estimularía la óxido nítrico sintetasa⁸⁷. También se han implicado la endotoxemia crónica asociada a la hipertensión portal^{78,88} y el factor de necrosis tumoral-alfa^{89,90} que actuaría como mediador de aquella, estimulando la óxido nítrico-sintetasa.

Las prostaglandinas son el segundo factor paracrino de origen endotelial implicado en la patogenia de la vasodilatación esplácnica. Esta afirmación se sustenta en un aumento de los niveles circulantes de prostaciclina y una atenuación de la circulación hiperdinámica tras la inhibición de su síntesis con indometacina, tanto en modelos experimentales como en pacientes con cirrosis⁹¹.

Por último, se ha sugerido que el monóxido de carbono, potente vasodilatador sintetizado por la enzima hemooxigenasa, podría contribuir a la hiperemia esplácnica de la hipertensión portal al haberse detectado sus niveles elevados en ratas con hipertensión portal⁹².

1.2.2.2. VASODILATACION PERIFERICA Y CIRCULACION SISTEMICA HIPERDINAMICA.

La vasodilatación esplácnica en la hipertensión portal se asocia característicamente con una vasodilatación periférica y una circulación sistémica hiperdinámica caracterizada por un marcado descenso de la presión arterial media y las resistencias periféricas y un aumento del gasto cardíaco⁹³. Es muy probable que en la patogenia de esta anormalidad circulatoria intervengan en parte mecanismos comunes a los de la vasodilatación esplácnica, comentados en el apartado anterior. En la hipertensión portal, el establecimiento de la circulación hiperdinámica se produce antes en la circulación sistémica que en la esplácnica⁹⁴, probablemente como consecuencia del aumento de la resistencia al flujo en el territorio portal, que retrasaría a este nivel el efecto vasodilatador de los diferentes factores humorales mencionados en el punto anterior⁹⁵.

La vasodilatación periférica desempeña un papel fundamental en la activación de sistemas neurohumorales que conducen a la retención de sodio, expansión del volumen plasmático y finalmente, retención de ascitis en los pacientes con cirrosis⁹⁶. No obstante,

la circulación sistémica persiste marcadamente vasodilatada a pesar del incremento de vasoconstrictores endógenos debido a que es la propia vasodilatación la que activa estos sistemas endógenos vasoactivos en un intento por mantener la presión arterial dentro de sus valores normales. De no ser por la activación del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina y el incremento de la hormona antidiurética en plasma, la vasodilatación e hipotensión arteriales serían incluso más severas⁶⁷. La acción del glucagón y otras sustancias vasodilatadoras probablemente desempeñen algún papel en la atenuación de la respuesta a estos sistemas vasoconstrictores endógenos, minimizando sus efectos^{72,97}. Además, existen evidencias basadas en modelos experimentales de hipertensión portal y en pacientes con cirrosis hepática, de la gran importancia de la sobreproducción de óxido nítrico en la patogenia de estas anomalías hemodinámicas^{77,79,80,98-103}.

1.2.3. EXPANSION DEL VOLUMEN PLASMÁTICO.

El estado circulatorio hiperdinámico es mediado en parte por la vasodilatación pero, aunque esta sea condición necesaria para el establecimiento de esta situación fisiopatológica, no es la única. Desde hace años se ha reconocido la expansión del volumen plasmático como factor determinante en este sentido, siendo un hallazgo constante en la hipertensión portal^{93,104}.

La expansión del volumen plasmático es debida a una retención renal transitoria de sodio en respuesta a la vasodilatación periférica inicial tratando de “rellenar” el lecho vascular dilatado^{94,105,106}. Este hecho es fundamental en el establecimiento del estado circulatorio hiperdinámico ya que supone el incremento en el retorno venoso al corazón con lo que se asegura un aumento del gasto cardiaco. La expansión del volumen plasmático y la circulación hiperdinámica permiten a menudo la estabilización hemodinámica y la retención de sodio no progresa. Sin embargo, cuando las alteraciones son más pronunciadas y se acompañan de una pérdida transcapilar de albúmina, no es posible alcanzar esta compensación hemodinámica y la retención de sodio continúa, conduciendo a la formación de ascitis y edemas. Estudios en ratas con ligadura parcial de la vena porta sometidas a restricción del aporte de sodio y en pacientes con cirrosis durante la administración de espironolactona, muestran que en ellos se produce un significativo descenso del volumen plasmático, del gasto cardiaco y de la presión portal¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

Estos estudios nos permiten intuir la importancia que la expansión del volumen plasmático tiene en el mantenimiento de los cambios hemodinámicos asociados a la

hipertensión portal y, en segundo lugar, nos sugieren que la reducción del volumen plasmático con dieta baja en sodio y espironolactona, puede suponer una opción de tratamiento de la hipertensión portal, la cual podría ser apropiada en combinación con otros tratamientos que actuaran por otros mecanismos⁶⁷.

1.2.4. FISIOPATOLOGIA DE LA HEMORRAGIA POR VARICES ESOFAGICAS.

Como consecuencia de la hipertensión portal se desarrollarán, en un intento por descomprimir el sistema venoso portal, colaterales portosistémicas. Ello constituirá un evento fisiopatológico fundamental que conducirá a la hemorragia por varices y a la encefalopatía hepática en los enfermos con hipertensión portal.

1.2.4.1. FORMACION DE LA CIRCULACION COLATERAL PORTOSISTEMICA.

Se han sugerido dos posibles mecanismos que conducirían a la formación de estas colaterales portosistémicas: 1) A partir de la repermeabilización, dilatación e hipertrofia de canales vasculares embrionarios preexistentes entre los dos sistemas venosos y, 2) a la neoangiogénesis o neoformación de vasos¹¹⁰. La neoangiogénesis no se ha llegado a demostrar de forma fehaciente, si bien su existencia vendría apoyada por la marcada hiperplasia e hipertrofia de la pared de los vasos colaterales, que implicaría la activación de factores tróficos específicos en su desarrollo^{111,112}. Actualmente se considera que, si bien ambos mecanismos participan en la formación de las colaterales portosistémicas, éstas se forman sobre todo a partir de la dilatación de canales preexistentes. Este proceso de dilatación se inicia por el aumento de la presión portal que caracteriza el síndrome de la hipertensión portal^{54,113}. Algunos estudios han demostrado la relevancia del óxido nítrico y su producción endotelial creciente a medida que se van formando nuevas colaterales capaces de producir más óxido nítrico, en estos fenómenos¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Se forman distintos sistemas anastomóticos entre los territorios de la vena porta y de la cava:

- Pedículo portocava superior: a partir de la vena coronaria estomáquica y de las venas gástricas cortas, se forman colaterales ascendentes hasta la vena ácigos formando en su recorrido las varices esofágicas.
- Pedículo portocava inferior: a través de la vena mesentérica inferior el flujo sanguíneo portal se deriva a la vena cava a través de los plexos hemorroidales.
- Pedículo portocava posterior: formado por venas retroperitoneales que drenan a la vena renal izquierda y por ella, a la cava inferior.

- Pedículo paraumbilical: a partir de la reperfusión de remanentes de la circulación fetal.

De ellos, el de mayor trascendencia desde el punto de vista clínico es el superior, tributario de la vena ácigos, ya que incluye las colaterales esofagogástricas cuya disposición anatómica en los 2-5 cm distales del esófago en la lámina propia, más superficial, y no en la submucosa, predispone a un mayor riesgo de ruptura y de hemorragia²⁹. Las varices representan dilataciones patológicas de estas venas colaterales, y su formación se ve favorecida por varios factores como la ausencia de tejido de sostén en esta zona, la presión negativa intratorácica y el efecto de succión durante la inspiración, así como por la presencia de venas perforantes que comunican las varices con las colaterales periesofágicas.

Para que tenga lugar la formación de estas varices esofagogástricas es necesario que el gradiente de presión portal, supere un umbral mínimo de presión, que se ha establecido en 10 mm Hg¹⁰⁻¹². No obstante, si bien es cierto que todos los pacientes cirróticos con varices esofagogástricas superan este umbral de gradiente de presión portal, no todos los pacientes con el gradiente de presión portal superior a 10 mm Hg tienen varices¹¹. Así pues, el aumento del gradiente de presión portal es una condición necesaria, aunque no suficiente para la formación de varices esofagogástricas. Influirían además otros factores como el tiempo de evolución de la enfermedad, la severidad de la insuficiencia hepática, la etiología de la cirrosis y factores anatómicos individuales⁵. Una vez formadas, las varices aumentan progresivamente de tamaño. En este sentido existen 2 estudios prospectivos que cifran entre un 8% y un 19% los pacientes con cirrosis y sin varices esofágicas que desarrollan varices tras un año de seguimiento, mientras que un 25% y un 42% respectivamente las desarrollarían de gran tamaño a partir de varices pequeñas en el estudio inicial^{5,117}. La mayor incidencia de nuevas varices y el desarrollo de varices grandes en uno de los estudios podría deberse a la inclusión de un porcentaje superior de pacientes alcohólicos y con mayor deterioro de la función hepática. Este aumento progresivo del tamaño de las varices depende fundamentalmente de dos factores: la elevación de la presión hidrostática en el interior de la variz y el mantenimiento de un elevado flujo sanguíneo en el territorio porto-colateral³¹. Ello se ha hecho más aparente desde que se dispone de técnicas endoscópicas para la medición de la presión de las varices esofágicas^{118,119} y de métodos hemodinámicos para la determinación del flujo sanguíneo por la vena ácigos^{120,121}, considerado como indicador del flujo sanguíneo a través de la circulación colateral gastroesofágica. Se ha comprobado

que existe una correlación directa entre el tamaño de las varices y el flujo sanguíneo a través de la vena ácigos así como entre la presión de las varices y el flujo sanguíneo por la vena ácigos^{118,121}. Todo ello sugiere que el aumento del flujo sanguíneo contribuye a aumentar la presión y el tamaño de las varices. Sin embargo, no todos los pacientes con flujo elevado por la vena ácigos e hipertensión portal severa presentan varices esofágicas lo que indica que este factor tampoco es suficiente en la aparición y crecimiento de las varices¹²¹. Probablemente influyan también factores derivados de las propiedades intrínsecas de la propia pared vascular de las varices o de los tejidos de soporte de las mismas³¹. También se ha sugerido la posible influencia de variaciones anatómicas del sistema venoso a nivel del tercio esofágico inferior, como la incompetencia de las válvulas venosas entre las venas perforantes que comunican el sistema venoso paraesofágico con las varices, permitiendo el flujo sanguíneo retrógrado hacia aquellas y su dilatación¹²², así como trastornos en la motilidad del esfínter esofágico inferior¹²³.

1.2.4.2. ROTURA DE LAS VARICES ESOFAGICAS.

Los mecanismos que originan la hemorragia por varices esofágicas no son bien conocidos. Dos son las teorías que tratan de explicar este evento: la teoría de la erosión y la teoría de la explosión. La primera de ellas sostenía que la hemorragia se producía al lesionarse la frágil y fina pared de las varices por microtraumatismos asociados a la deglución de alimentos y, sobre todo, por la acción lesiva del reflujo gastroesofágico¹²⁴⁻¹²⁶. Estudios posteriores no confirmaron esta hipótesis pues no se demostró esofagitis en el estudio histológico de la mucosa esofágica de pacientes con hemorragia por varices^{127,128}, ni hubo diferencias en estudios pH-métricos respecto a pacientes controles en cuanto al número de episodios de reflujo^{129,130}, ni alteraciones en la presión del esfínter esofágico inferior en reposo con respuesta correcta a la alcalinización gástrica^{128,129}.

La hipótesis más aceptada hoy por hoy es la denominada de la explosión según la cual, el principal factor involucrado en la ruptura de las varices es el aumento progresivo de la presión hidrostática en el interior de la variz^{31,119} y del flujo sanguíneo a través de la misma que comporta un aumento de su tamaño así como un adelgazamiento de su pared. Así, la presión de las varices es significativamente superior en aquellos pacientes que han sangrado por varices esofágicas que en aquellos que no lo han hecho¹¹⁹. No obstante, más importante que la presión hidrostática en el interior de la variz es el concepto de la tensión que soporta su pared. Así, el aumento mantenido de la presión y del flujo sanguíneo a través de las varices esofágicas, ocasiona una dilatación progresiva de las

mismas y un incremento de la tensión de su pared, hasta alcanzar un umbral crítico de rotura, produciéndose la hemorragia.

El concepto de tensión de la pared varicosa integra todos estos factores en la Ley de Laplace:

$$T = PT \times r / g$$

T: Tensión de la pared varicosa
 PT: Tensión transmural
 r: Radio del vaso
 g: Grosor de la pared del vaso

Según la ley de Laplace (modificada por Franck), la tensión de la pared varicial es directamente proporcional a la presión transmural de la variz y al radio de la misma, e inversamente proporcional al grosor de su pared. La presión transmural supone la diferencia entre la presión intravaricial y la presión de la luz esofágica y depende del gradiente existente entre la presión portal y la aurícula derecha, gradiente que determina el flujo por las colaterales gastroesofágicas y que, como ya hemos visto anteriormente, posiblemente constituye el factor más importante en su formación.

La variz en su totalidad se encuentra en equilibrio entre fuerzas expansivas que tienden a aumentar su calibre ($PT \times r / g$) y fuerzas que se oponen a ello que determinan la tensión de la pared. Estas últimas son incrementadas por las estructuras tisulares circundantes que refuerzan la pared del vaso. Los incrementos de distensión vascular provocan una mayor tensión en la pared del vaso que se opone a ella. Este equilibrio se mantiene tanto como es posible. Al prolongarse esta situación, a partir de un momento dado, pequeños aumentos de la presión transmural o del radio o disminuciones del grosor de la pared vascular, provocarán grandes cambios en la tensión de la pared de las varices, de manera que al alcanzar su límite elástico, nuevos incrementos en los factores que determinan la expansión del vaso no podrán ser compensados por la tensión de la pared y se producirá la ruptura del mismo³¹. Diversos estudios experimentales han demostrado un aumento desproporcionado de la tensión de la pared vascular en relación con los incrementos de la presión transmural⁶³. Ello se justifica porque las elevaciones de presión conllevan un aumento del radio y una disminución del grosor de la pared del vaso.

Los tejidos circundantes que actuarían como soporte de la pared vascular y reforzarían la tensión de la pared vascular en su oposición a la expansión del vaso, son escasos en las varices de gran calibre que protruyen en la luz esofágica, con lo que su efecto se minimiza, por lo que el umbral de rotura se alcanza con presiones más bajas. Factores locales y variaciones individuales pueden modificar las características de este

tejido de soporte. La interacción de todos estos parámetros hace que la comparación del riesgo de hemorragia entre diferentes pacientes sea difícil^{31,131}.

1.3. EVALUACION CLINICA DE LA HIPERTENSION PORTAL.

1.3.1. EVALUACION DE LA HIPERTENSION PORTAL: ASPECTOS TECNICOS.

De todas las exploraciones encaminadas al estudio de la hipertensión portal, es sin duda la determinación de la presión portal la más importante. Las demás exploraciones aportan sin embargo, información adicional de gran interés. A continuación se describen de forma sucinta las principales técnicas y su utilidad en el diagnóstico y valoración de los pacientes con hipertensión portal.

1.4.1. MEDICION DE LA PRESION PORTAL.

Como se ha reseñado en puntos anteriores, la existencia de hipertensión portal hace que aumente el gradiente de presión entre el territorio venoso portal y el territorio venoso sistémico, es decir, el correspondiente a las venas suprahepáticas o la vena cava inferior. Hemos visto también cómo el aumento de este gradiente de presión es determinante en la formación de la circulación portocolateral y en la hemorragia por varices esofágicas. Otros procesos en los que aumenta la presión intraabdominal (ejercicio, ascitis...) se asocian a un aumento tanto de la presión portal como de la vena cava inferior, sin que se modifique el gradiente de presión²⁹. Es por ésto que cuando se desea evaluar la presión portal, es obligado determinar la presión de la vena cava inferior para poder expresar los resultados en forma de gradiente de presión¹³².

Todas las técnicas que nos permiten la valoración de la presión portal son, en mayor o menor medida, invasivas, por lo que al elegir la técnica a utilizar en cada paciente, se debe valorar tanto la utilidad de la información que va a proporcionar como el riesgo de la exploración. Se pueden agrupar en técnicas de medición directa o indirecta. Veamos brevemente sus características más destacadas.

Dos de las técnicas de medición directa de la presión portal, la cateterización intraoperatoria de la vena mesentérica superior y la repermeabilización de la vena umbilical, ya no se utilizan por el alto riesgo quirúrgico y hemorrágico que comportan. Las técnicas de medición directa utilizadas en la actualidad son la punción transhepática de la vena porta mediante agujas-catéter de pequeño diámetro y guiada por ecografía²⁹, que presenta el inconveniente de que para la determinación de la presión de la vena cava inferior se requiere la punción adicional de una vena suprahepática, y la punción transhepática de la vena porta por vía transyugular bajo control fluoroscópico y

ecográfico, que además ofrece la posibilidad de la determinación del gradiente de presión entre las venas porta y cava inferior. Actualmente, la principal indicación de estas técnicas es la sospecha de hipertensión portal pre-sinusoidal²⁹.

Las técnicas de medición indirecta de la presión portal incluyen la punción esplénica, técnica que no se utiliza en la actualidad y que ha sido sustituida por la cateterización de las venas suprahepáticas. Esta última permite una estimación indirecta y precisa de la presión portal de una manera simple y segura, por lo que es la más utilizada en la actualidad. Consiste en la cateterización bajo control fluoroscópico de una vena suprahepática. La vía de abordaje más utilizada es la punción de la vena femoral o la vena yugular interna. Permite el registro de la presión suprahepática libre al situar el catéter en posición libre en la luz vascular, y de la enclavada al avanzar el catéter hasta bloquear una vena hepática de pequeño calibre, o al ocluir una vena hepática principal hinchando un balón situado en el extremo distal del catéter¹³¹. La posición de enclavamiento correcto se comprueba radiológicamente al observar la detención del flujo sanguíneo al inyectar una pequeña cantidad de contraste. La diferencia entre la presión suprahepática libre y la enclavada representa el gradiente de presión. Esta técnica presenta además ventajas adicionales como la posibilidad de realizar determinaciones seriadas sin necesidad de tener que manipular el catéter o la de la cuantificación del flujo sanguíneo hepático. La presión suprahepática enclavada refleja la presión de los sinusoides hepáticos dado que al ocluir la vena suprahepática, se detiene el flujo sanguíneo en este segmento y la columna de sangre inmovilizada transmite la presión existente en el territorio vascular inmediatamente anterior, los sinusoides hepáticos. En las hepatopatías en las que el aumento de la resistencia vascular intrahepática se sitúa a nivel sinusoidal, como sucede en las hepatopatías alcohólicas, la presión suprahepática enclavada es idéntica a la presión portal debido a que la fibrosis del espacio perisinusoidal convierte al sinusoides en una estructura tubular que transmite fielmente la presión¹³³. En cambio, cuando la hepatopatía afecta a las áreas presinusoidales, como sucede en la esquistosomiasis, la presión sinusoidal no se eleva a pesar de que la presión portal esté aumentada y por tanto la presión portal puede quedar infravalorada.

1.4.2. OTRAS EVALUACIONES HEMODINAMICAS.

Complementando las técnicas anteriores, pueden emplearse otras evaluaciones hemodinámicas para investigar las características de la hipertensión portal^{29,133}. Su estudio detallado sin embargo sobrepasaría la intención de este trabajo por lo que únicamente las enumeraremos. Entre estos estudios se incluyen:

- La determinación del flujo sanguíneo hepático cuya técnica más utilizada es la del aclaramiento del verde de indocianina¹³⁴. Permite valorar el grado de alteración de la perfusión hepática y su correlación con otras alteraciones metabólicas en la hipertensión portal, así como los efectos sobre la perfusión hepática de determinados agentes farmacológicos.
- La valoración del flujo sanguíneo portal mediante ecografía-doppler.
- La determinación del flujo sanguíneo por la vena ácigos mediante métodos de termodilución continua que permiten la valoración del flujo sanguíneo por las colaterales gastroesofágicas que drenan en su mayoría a esta vena, lo cual lo hace especialmente interesante en la evaluación de los efectos de nuevos fármacos en el tratamiento de la hipertensión portal.
- La cuantificación del grado de shunt portosistémico, utiliza la inyección de microesferas radioactivas en el interior del sistema portal.
- La medición de la presión de las varices esofágicas que puede practicarse de forma directa mediante la punción de la variz, o de modo indirecto utilizando cápsulas endoscópicas especialmente diseñadas para este fin evitando el riesgo de hemorragia asociado a la punción. Gracias a estos métodos se sabe que la presión de las varices es significativamente inferior a la presión portal^{118,119,135}, probablemente porque las colaterales tortuosas que van desde la vena porta a las varices ejercen una resistencia significativa al flujo sanguíneo. La marcada variabilidad de esta red vascular prevaricial es muy posible que sea responsable de las diferencias en la presión de las varices entre diferentes pacientes¹¹⁸.
- Los estudios endoscópicos, fundamentales para la valoración de la existencia de varices gastroesofágicas y su riesgo de sangrado.
- Los estudios angiográficos, cuya principal indicación reside en la valoración preoperatoria y seguimiento de los pacientes candidatos a las derivaciones portosistémicas quirúrgicas o de radiología intervencionista (DPPI).

1.3.2. VARIACIONES ESPONTANEAS DE LA HIPERTENSION PORTAL.

La presión portal no es un parámetro fijo e inalterable, sino que se halla sujeta a fluctuaciones en función de determinadas circunstancias, como el ritmo circadiano, las ingestas o el ejercicio físico.

Efectivamente, un estudio realizado con determinaciones seriadas durante 24 horas en 10 pacientes cirróticos en situación clínica estable, demostró que el gradiente de presión portal está sujeto a un ritmo circadiano, experimentando fluctuaciones a lo largo

del día¹³⁶. Así, en el estudio mencionado, el gradiente de presión portal descendía progresivamente a lo largo de la tarde alcanzando su punto más bajo a las 19:00 horas. Posteriormente se incrementaba durante la noche hasta alcanzar su máximo valor a las 9:00 horas de la mañana, manteniéndose así hasta las 12:00 horas. En el mismo estudio, la observación de 101 episodios consecutivos de hemorragia por varices mostró dos picos de máxima prevalencia en el momento de la presentación de la hemorragia en forma de hematemesis que coincidieron con el inicio de la elevación nocturna del gradiente de presión portal, hacia las 22:00 horas, y con el momento en que éste alcanzaba su máximo valor, hacia las 9:00 horas. Posteriormente, la incidencia de hemorragia disminuía hasta ser mínima sobre las 15:00 horas momento en que se inicia el descenso del gradiente de presión. Así pues, parece que aunque la magnitud de estas variaciones es más bien escasa no superando el 5% del valor basal, pueden tener una importancia clínica relevante¹³⁶. Otros autores también han confirmado este patrón temporal en lo referente al momento de presentación de la hemorragia por varices¹³⁷⁻¹³⁹.

También se ha evidenciado que el gradiente de presión portal puede incrementarse en relación con la ingesta^{140,141}. Ello es debido al aumento del flujo sanguíneo esplácnico que se produce después de la ingesta, lo que conocemos como la hiperemia postprandial, la cual se atribuye al aumento de los niveles de glucagón u otros péptidos gastrointestinales secretados por un estímulo neuroendocrino, en presencia de una resistencia vascular portal elevada¹⁴⁰. Un estudio realizado en nuestra Unidad en pacientes con hemorragia aguda por varices esofágicas en los que se monitorizó la presión portal durante 24 horas constató una significativa elevación postprandial del gradiente de presión portal, confirmando los resultados de estudios previos¹⁴². También se ha constatado un significativo aumento de la presión portal tras la ingesta de alcohol tanto en pacientes alcohólicos sin hepatopatía ni hipertensión portal¹⁴³ como en cirróticos de causa enólica con hipertensión portal¹⁴⁴. El aumento de la presión portal inducido por el alcohol es debido al aumento del flujo portal y hepático que provoca esta sustancia^{143,144} y al aumento de la resistencia vascular hepática¹⁴³. El aumento del gradiente de presión portal puede ser de hasta un 33% sobre su valor basal lo cual supone un riesgo añadido de hemorragia¹⁴¹.

El ejercicio físico moderado también produce un aumento del gradiente de presión portal a pesar de que se produce una disminución del flujo sanguíneo hepático que se redistribuye hacia los territorios en actividad¹⁴⁵. Este aumento de presión portal puede ser explicado por el aumento de la resistencia vascular intrahepática debida al aumento de la

actividad simpaticomimética que forma parte de la respuesta fisiológica al ejercicio¹⁴⁵. La magnitud del incremento de la presión portal puede ser de hasta un 20% de su valor basal lo cual puede incrementar el riesgo de hemorragia por varices¹⁴⁵. Algunos autores sugieren que los efectos adversos del ejercicio sobre la presión portal pueden ser prevenidos con el tratamiento con propranolol¹⁴⁶.

1.3.3. CORRELACIONES CLINICO-HEMODINAMICAS.

Como ya hemos mencionado, la hipertensión portal se define como la elevación del gradiente de presión portosistémico por encima de su valor normal de 5 mm Hg²⁹. También sabemos de capítulos anteriores que, para que se formen las varices gastroesofágicas es necesario que este gradiente se incremente por encima de los 10 mm Hg¹⁰⁻¹². Esta observación sugiere que podría ser posible prevenir el desarrollo de las varices gastroesofágicas mediante una intervención farmacológica precoz que pudiera evitar el aumento del gradiente de presión portal más allá de este valor e impedir la formación de las varices. Existen evidencias experimentales de que esto puede ser así¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. También se ha constatado que la reducción del gradiente de presión portal por debajo de los 10 mm Hg en pacientes portadores de varices esofágicas, es capaz de reducir su tamaño²⁰.

De forma similar a como ocurre con el desarrollo de las varices, existe una clara relación entre el gradiente de presión portal y la aparición de hemorragia por rotura de varices. El gradiente debe ser superior o igual a 12 mm Hg para que este evento tenga lugar¹⁰⁻¹². Un estudio clínico prospectivo que comparaba propranolol y placebo en la prevención del primer episodio de hemorragia por varices esofágicas en pacientes cirróticos, mostró que en aquellos pacientes en los que se conseguía una reducción del gradiente de presión portal hasta los 12 mm Hg o más, se suprimía el riesgo de hemorragia, disminuía el tamaño de las varices esofágicas y mejoraba la supervivencia²⁰. Otro estudio clínico prospectivo demostró además que la incidencia de primera hemorragia y la supervivencia mejoraban significativamente cuando el gradiente de presión portal descendía al menos en un 15% de su valor basal, a pesar de mantenerse por encima de los 12 mmHg. En algunos pacientes la reducción del gradiente de presión portal se producía de forma espontánea sin asociarse a tratamiento, con las mismas consecuencias favorables en cuanto a pronóstico y supervivencia que los pacientes tratados, relacionándose este hecho con la abstinencia enólica y con la mejoría de la función hepatocelular^{14,20}. Si bien el valor umbral de 12 mm Hg indica la posibilidad de que se produzca una hemorragia por varices, por encima de este valor parece perderse la

relación entre el grado de hipertensión portal y la incidencia de hemorragia, circunstancia que puede explicarse al considerar que no es la presión portal de forma directa la que determina el riesgo de hemorragia, sino la tensión de la pared de las varices, la cual como sabemos depende de la presión intravaricosa, del tamaño del vaso y del grosor de su pared. Algunos estudios realizados mediante cápsulas endoscópicas sensibles a la presión han demostrado que la presión de las varices esofágicas es significativamente superior en los pacientes que han sangrado que en aquellos que no lo han hecho, a pesar de valores similares del gradiente de presión en ambos grupos^{119,150}. Además, estos estudios mostraron que los pacientes con varices grandes también tenían una mayor presión varicosa. Con la combinación de los valores de la presión intravaricosa y del diámetro de las varices se puede obtener una estimación de la tensión de la pared de las varices esofágicas, que también es superior en los pacientes que han sangrado respecto de aquellos que no lo han hecho¹¹⁹.

Diversos estudios hemodinámicos realizados en pacientes cirróticos con hemorragia aguda por varices esofágicas han evaluado la relación entre la presión portal y el pronóstico de estos pacientes^{10,25,26,151-153} sugiriéndose que estas determinaciones pueden resultar útiles en la identificación de los pacientes con un elevado riesgo de persistencia o de recidiva hemorrágica precoz. En el estudio de Ready y colaboradores se monitorizó la presión portal durante las primeras 72 horas del episodio agudo de hemorragia en pacientes cirróticos de causa enólica que no recibieron tratamiento específico por la hemorragia, evidenciando en primer lugar que la presión portal no variaba significativamente durante este periodo y que los pacientes con un gradiente de presión portal superior o igual a 16 mm Hg tenían un significativo mayor riesgo de persistencia del sangrado o de recidiva precoz, cosa que sucedía en más del 50% de los pacientes con este gradiente de presión²⁶. Otro estudio constató que la determinación del gradiente de presión portal durante las primeras 48 horas de la hemorragia aguda tenía valor pronóstico en lo que respecta a la mortalidad a corto plazo (hasta un mes después del episodio hemorrágico), siendo más elevada en aquellos pacientes con una presión portal más alta¹⁵². Moitinho y colaboradores demostraron que la determinación del gradiente de presión portal en las primeras 24 horas del episodio de hemorragia tenía gran importancia pronóstica ya que los pacientes con un gradiente igual o superior a 20 mm Hg presentaron de forma significativa una mayor incidencia de persistencia o de recidiva hemorrágica precoz, además de una peor supervivencia al año de seguimiento²⁵. En el estudio realizado en nuestro Centro también se constató que los pacientes con gradiente

superior a 20 mm Hg presentaban un mayor riesgo de recidiva¹⁴². También se ha sugerido que la determinación de la presión de las varices durante el episodio hemorrágico agudo puede ser útil en la identificación de los pacientes con riesgo de recidiva precoz¹⁵⁴. Así, se ha observado que en los pacientes en los que a los tres días de la hemorragia, la presión varicosa se reducía un 20% respecto a su valor basal, la incidencia de recidiva es muy baja¹⁵⁴.

Además, durante la hemorragia aguda diversas circunstancias pueden determinar cambios en el flujo sanguíneo esplácnico y por lo tanto en el gradiente de presión portal. Estos factores incluyen los efectos de la hipotensión sobre la circulación colateral, la sangre en la luz intestinal sobre el flujo sanguíneo esplácnico y la expansión del volumen sanguíneo durante las maniobras de resucitación sobre la presión portal. Los factores previamente descritos pueden promover un aumento secundario de la presión portal y favorecer la persistencia o la recidiva hemorrágica. En muchas ocasiones la hemorragia cesa durante la hipovolemia, pero su persistencia o su recidiva pueden acontecer durante la reposición de la volemia. La hipovolemia y la hipotensión son estímulos potentes de la activación de sistemas vasoactivos endógenos, los cuales promueven una vasoconstricción esplácnica que da lugar a una reducción del flujo sanguíneo portocolateral y de la presión portal. Estudios experimentales en ratas con hipertensión portal en hipovolemia indican que la posterior reposición de la volemia se asocia a una elevación de la presión portal por encima de sus valores basales lo que se ha atribuido a un incremento de la resistencia vascular portocolateral, teniendo en cuenta que el flujo sanguíneo esplácnico no se modifica^{59,155}. Además, en los pacientes con cirrosis la restitución de la volemia mediante expansores plasmáticos aumenta la presión suprahepática enclavada y puede aumentar el estado hiperdinámico¹⁵⁶. Por tanto, en la hemorragia por varices la expansión del volumen intravascular mediante transfusión excesiva o expansores plasmáticos podría aumentar la presión portal, con el consiguiente riesgo de persistencia o recidiva hemorrágica.

La sangre en el tracto digestivo, por su elevado contenido proteico, puede originar hiperemia esplácnica. En los enfermos con cirrosis e hipertensión portal se ha demostrado que las proteínas de la dieta aumentan el flujo sanguíneo hepático y, en consecuencia la presión portal^{157,158}. Estos hallazgos sugieren que, en la hemorragia por varices, la sangre en la luz intestinal, mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y estimulación nerviosa, podría originar una hiperemia intestinal y como consecuencia un aumento de la hipertensión portal.

Como se ha visto los pacientes con un elevado gradiente de presión portal pueden fallecer precozmente después de una hemorragia¹⁵² y aquellos que sobreviven frecuentemente muestran una reducción espontánea de este gradiente, que puede ser detectada a los 10 días después del episodio de hemorragia^{26,153}. Las evidencias sugieren que cambios en el gradiente de presión portal durante el seguimiento respecto a su valor basal, pueden ser importantes indicadores pronósticos de recidiva¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Un estudio llevado a cabo por Feu y colaboradores¹⁶⁰ en un grupo de 69 pacientes cirróticos que recibieron tratamiento farmacológico con betabloqueantes en el seguimiento de una hemorragia por varices, mostró que un descenso del gradiente de presión portal superior al 20% de su valor basal o por debajo de los 12 mm Hg (después de 3 meses de tratamiento) se asociaba con un muy bajo riesgo de recidiva en el seguimiento a largo plazo con respecto a los pacientes que no exhibían esta reducción del gradiente de presión portal (8% frente al 55%). Este estudio confirmó que el descenso del gradiente de presión portal por debajo del valor umbral de los 12 mm Hg se asocia a una protección completa frente al riesgo de hemorragia²⁰. También se constató una tendencia a una mayor supervivencia en los pacientes con mayor reducción de la presión portal aunque sin significación estadística. Un estudio realizado en nuestra Unidad comparando el tratamiento farmacológico combinado con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide con escleroterapia para la prevención de la recidiva hemorrágica confirmó estos resultados¹⁶¹. Nuestro estudio mostró que pacientes con una reducción del gradiente de presión portal mayor o igual a un 20% de su valor basal tenían una probabilidad actuarial de recidiva significativamente más baja que pacientes con un menor descenso de este parámetro¹⁶¹. Este efecto protector de la reducción de la presión portal superior al 20% fue observado tanto en pacientes tratados con fármacos como con escleroterapia. Asimismo, descensos similares de la presión intravascular tras el tratamiento con betabloqueantes se han relacionado con una baja incidencia de recidiva hemorrágica¹⁶².

Los resultados de estos estudios sugieren que las determinaciones repetidas del gradiente de presión portal durante el tratamiento farmacológico continuado proporcionan información pronóstica útil del riesgo de recidiva hemorrágica por varices esofágicas. De aquí se deriva la posibilidad de utilizar estas determinaciones en la práctica clínica tanto para la toma de decisiones terapéuticas como para la búsqueda de otras alternativas terapéuticas en pacientes en los que no se constata una respuesta hemodinámica satisfactoria, de cara a evitar futuras recidivas hemorrágicas.

1.4. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PORTAL.

En el tratamiento de la hipertensión portal debemos distinguir, teniendo en cuenta su diferente pronóstico y grado de urgencia, tres situaciones clínicas diferentes: el episodio agudo de la hemorragia por varices, la prevención del primer episodio en pacientes que no han sangrado nunca o profilaxis primaria, y la prevención de la recidiva hemorrágica en pacientes con antecedente de sangrado por varices, o profilaxis secundaria. Profundizar en las dos primeras situaciones sobrepasaría la intención de este trabajo por lo que nos centraremos en las distintas opciones terapéuticas cuyo objetivo es la prevención de la recidiva hemorrágica, o profilaxis secundaria. Estas se pueden agrupar desde un punto de vista práctico en tratamiento farmacológico cuyo objetivo es alcanzar una reducción “protectora” del gradiente de presión portal, tratamiento endoscópico, basado en la erradicación de las varices esofágicas mediante diferentes métodos endoscópicos, y tratamientos derivativos, bien quirúrgicos, bien mediante radiología intervencionista (DPPI), que tratan de reducir la presión venosa portal mediante la creación de shunts venosos portosistémicos.

1.4.1. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.

El empleo de fármacos en el tratamiento de la hipertensión portal se basa en la hipótesis de que el descenso sostenido de la presión portal es capaz de prevenir la hemorragia por varices esofágicas⁶⁴ ya que, como ya se ha visto en páginas anteriores, el gradiente de presión portal se correlaciona con la presión en el interior de las varices esofágicas y ésta, a su vez, con la tensión de la pared varicial¹¹⁹. Diversos estudios han respaldado esta hipótesis. Ya se destacó en el capítulo correspondiente, que un gradiente de presión portal de 12 mm Hg o superior constituye el umbral necesario para que tenga lugar la ruptura de las varices esofágicas y la hemorragia^{10,11,20}. Por tanto, si se alcanza un descenso del gradiente de presión portal por debajo de este umbral, se conseguirá anular el riesgo de hemorragia, lo cual, en teoría, también se acompañará de una mejoría en la supervivencia. También se ha demostrado que, aunque no se logre alcanzar una reducción de este gradiente por debajo de los 12 mm Hg, una disminución superior al 20% de su valor basal, se asocia con un significativo descenso del riesgo de recidiva hemorrágica¹⁶⁰. Incluso se ha descrito en algún estudio realizado con nadolol, que la reducción del 12% del gradiente de presión portal respecto a su valor basal podría asociarse con una reducción de la incidencia de hemorragia¹⁵⁹. Por lo tanto, parece que el tratamiento farmacológico debe perseguir la reducción del gradiente de presión portal por debajo de

los 12 mm Hg o del 20% de su valor basal para anular o minimizar el riesgo de hemorragia.

En los últimos años, el mejor conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión portal ha proporcionado la base racional para el empleo de diversos agentes farmacológicos en su tratamiento. Como ya sabemos, en el establecimiento y mantenimiento de la hipertensión portal desempeñan un papel fundamental el incremento del flujo sanguíneo portal, la resistencia a dicho flujo y el aumento del volumen plasmático. El tratamiento farmacológico tratará de conseguir la adecuada reducción del gradiente de presión portal mediante la actuación sobre estos factores, bien mediante fármacos capaces de reducir el flujo sanguíneo portal (vasoconstrictores), bien mediante agentes que disminuyan la resistencia al mismo (vasodilatadores), bien mediante diuréticos que controlen la hipervolemia, o bien a través de la combinación de todos ellos (terapia combinada)^{30,31,64,163}.

1.4.1.1. FARMACOS VASOCONSTRICTORES.

Los fármacos vasoconstrictores se emplean en el tratamiento de la hipertensión portal por su capacidad de reducir el flujo sanguíneo esplácnico a través de una intensa vasoconstricción arterial esplácnica, con lo que disminuye de manera drástica el flujo sanguíneo portal y, en consecuencia, la presión portal. Existen multitud de fármacos como la vasopresina y derivados¹⁶⁴, la glipresina¹⁶⁵, la metoxamina¹⁶⁵, la somatostatina¹⁶⁶ y sus derivados sintéticos de acción prolongada¹⁶⁷, muchos de ellos empleados en el tratamiento de la hemorragia aguda por varices esofágicas, capaces de conseguir este efecto, pero son los betabloqueantes los más utilizados en el tratamiento de la hipertensión portal a largo plazo, dado que son los únicos adecuados para su administración por vía oral. En los últimos años se han iniciado estudios clínicos, todavía pendientes de resultado, con el lanreótido, fármaco análogo de la somatostatina de administración subcutánea, que también podría ser idóneo para el tratamiento crónico de la hipertensión portal.

1.4.1.1.1. BETABLOQUEANTES.

Los betabloqueantes son agentes vasoconstrictores utilizados desde hace más de 20 años en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión portal. Revisemos sus propiedades más relevantes.

1.4.1.1.1.1. EFECTOS HEMODINAMICOS.

Propranolol y nadolol son los betabloqueantes más comúnmente empleados en el tratamiento de la hipertensión portal¹⁶⁸. Son betabloqueantes no cardioselectivos que

reducen la presión portal a través de una reducción del flujo sanguíneo portal y colateral. Ello es debido en parte a la reducción del gasto cardiaco causada por el bloqueo de los receptores beta-1 adrenérgicos en el corazón, y en parte por la vasoconstricción esplácnica causada por el bloqueo de los receptores beta-2 con efecto vasodilatador sobre la circulación esplácnica, posibilitando el efecto vasoconstrictor alfa-adrenérgico¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Este efecto dual explica por qué los betabloqueantes selectivos de los receptores beta-1 (sin efecto sobre los receptores beta-2), como el atenolol, tienen un efecto menos pronunciado sobre la hipertensión portal^{172,173}.

El efecto del propranolol sobre la presión portal es moderado (reducción media del 10-15%)¹⁷⁴⁻¹⁷⁶, si bien es cierto que existe una marcada variabilidad individual en esta respuesta. Más constantes son la reducción del flujo sanguíneo por las colaterales gastroesofágicas (estimado por la medida del flujo sanguíneo por la vena ácigos) con una reducción media del 32%^{169,177} y de la presión de las varices esofágicas con un descenso medio del 20%^{150,178}. Se ha sugerido que estos cambios por sí mismos supondrían una ventaja de cara a la eficacia clínica del propranolol, incluso en pacientes en los que no se constata un descenso significativo de la presión portal^{169,175}.

Como ya hemos señalado en puntos anteriores, una adecuada protección frente al riesgo de hemorragia por varices requiere que el gradiente de presión portal descienda por debajo de los 12 mm Hg^{20,160}, o al menos, más de un 20% de su valor basal¹⁶⁰. Esto se consigue en alrededor de un tercio a la mitad de los pacientes tratados con propranolol, siendo la respuesta mejor en los pacientes con cirrosis hepática compensada, sin episodios previos de hemorragia por varices. Por tanto, los betabloqueantes como monoterapia, son más eficaces empleados como profilaxis primaria que en la prevención de la recidiva¹⁶⁸.

1.4.1.1.1.2. FARMACOS EMPLEADOS: PROPRANOLOL Y NADOLOL.

El propranolol ha sido hasta el momento el fármaco más ampliamente investigado y utilizado en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión portal. Es un betabloqueante no cardioselectivo, beta-1 y beta-2, lipófilo, y, por tanto, fácilmente absorbible tras su administración oral, y con una amplia distribución. Su metabolismo es fundamentalmente hepático lo que hace necesario ajustar la dosificación en cada paciente de acuerdo a la respuesta obtenida, y tener cuidado con la administración concomitante de fármacos tóxicos para el sistema microsomal hepatocitario como la cimetidina, que podrían modificar su farmacocinética. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y por ello, de producir efectos sobre el sistema nervioso central. Se ha sugerido que algunos

efectos secundarios inducidos a veces por el propranolol, como la astenia, depresión, o trastornos del sueño, podrían ser debidos a esta acción¹⁷⁹.

El nadolol es también un betabloqueante no cardioselectivo, con efectos hemodinámicos idénticos a los del propranolol^{180,181}. Las principales diferencias entre ambos son de orden farmacocinético. El nadolol es hidrosoluble, por lo que su metabolismo es fundamentalmente renal¹⁷², lo cual facilita el ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Por otro lado, su prolongada vida media permite una sola administración al día^{181,182}. Además, el hecho de no atravesar la barrera hematoencefálica, hace que la posibilidad de que se produzcan efectos a nivel del sistema nervioso central, sea menor que con el propranolol¹⁸¹⁻¹⁸³.

1.4.1.1.1.3. DOSIFICACION DE LOS BETABLOQUEANTES.

La dosis de los betabloqueantes debe ser individualizada en cada paciente. El propranolol se administra a la máxima dosis tolerada. La pauta convencional es administrar dosis progresivas, comenzando por 20 mg/12 horas e ir incrementando la dosis cada 3-4 días hasta conseguir una reducción de la frecuencia cardiaca en un 25% siempre que no descienda por debajo de los 55 latidos por minuto, dado que a partir de este punto puede aparecer una fatiga excesiva o, incluso, disnea de esfuerzo¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. La dosis media administrada de propranolol suele ser de unos 80 mg/día (40 mg/12 horas), no superándose habitualmente los 320 mg/día. El nadolol, dadas sus características farmacocinéticas y su vida media más prolongada, es más sencillo de administrar que el propranolol (se puede administrar una sola vez al día) y su dosificación suele ser la mitad que la equivalente de propranolol. No parecen existir ventajas de un fármaco sobre otro aunque, como veremos más adelante, se ha sugerido que en los pacientes cirróticos el tratamiento con nadolol se asocia a menos efectos centrales debido a que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

1.4.1.1.1.4. INCONVENIENTES DE LOS BETABLOQUEANTES.

Como se ha comentado, uno de los principales inconvenientes del tratamiento con propranolol, es la poca constancia de la respuesta reductora de la presión portal. Así, en solo un 12% de los pacientes tratados se consigue una reducción “protectora” de la presión portal (es decir, por debajo de los 12 mm Hg), mientras en un 24% se consigue reducir la presión un 20% de su valor basal¹⁸⁴. Frente a este grupo de pacientes “respondedores” en los que el riesgo de hemorragia se minimiza o anula, un 30-40% no presentan una respuesta significativa de la presión portal, entendiéndose por ésta, el descenso de al menos un 10% de su valor basal¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Las causas de esta amplia

variabilidad en la respuesta a los betabloqueantes no son bien conocidas. Se ha intentado relacionarla con la severidad de la insuficiencia hepática¹⁸⁵ sin resultados concluyentes¹⁶⁹. Tampoco hay evidencias de que dependa de la dosis del fármaco, de la etiología o gravedad de la hipertensión portal, de los niveles de catecolaminas circulantes o de una disregulación de los receptores beta-adrenérgicos¹⁸⁶. Se ha constatado que esta falta de respuesta al propranolol es significativamente más frecuente entre los pacientes con antecedentes de hemorragia por varices que entre aquellos que nunca han sangrado¹⁸⁷ y ello se ha relacionado con diferencias en cuanto a la resistencia portocolateral entre ambos grupos de pacientes¹⁸⁷. Diversos estudios experimentales en animales han respaldado esta hipótesis. Un estudio realizado en ratas con hipertensión portal prehepática, demostró que la falta de respuesta al propranolol podía ser debida a un aumento de la resistencia vascular portocolateral inducida por el propio fármaco (por su efecto bloqueador sobre los receptores beta-2 adrenérgicos) que evitaría el descenso de la presión portal a pesar de la reducción del flujo sanguíneo⁵⁸. Otro estudio realizado entre pacientes cirróticos con hipertensión portal con y sin varices esofágicas a los que se administró timolol, otro betabloqueante no cardioselectivo, demostró que aquellos pacientes sin varices, es decir, con un desarrollo menor de la circulación colateral, presentaban un mayor descenso del gradiente de presión portal que aquellos que sí presentaban varices, o sea, con una red de colaterales más extensa¹⁷¹. Por lo tanto, parece que la falta de descenso del gradiente de presión portal se debe al aumento de la resistencia portocolateral que ocasiona el propio fármaco betabloqueante^{58,188}. No obstante, este efecto del propranolol sobre la circulación colateral también tiene su vertiente positiva: el hecho de que suponga además un descenso del flujo sanguíneo a través de las colaterales y de la presión de las varices esofágicas, puede prevenir la ruptura de las varices, a pesar de que la reducción de la presión portal sea escasa.

Otras limitaciones del tratamiento con betabloqueantes son las relacionadas con las contraindicaciones y los efectos secundarios. Entre las primeras, las más frecuentes son el asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, los bloqueos aurículo-ventriculares, la diabetes mellitus insulino dependiente con antecedentes de hipoglucemias, la estenosis aórtica, la arteriopatía ocliterante periférica y los trastornos psicóticos¹⁸⁹. Alrededor de un 15% de los pacientes tratados refieren efectos secundarios, pero los severos (como el broncoespasmo), son raros¹⁸⁹. Su importancia radica en que pueden ser causa de una dosificación insuficiente, o incluso, de mala cumplimentación del tratamiento. Los más frecuentes son la astenia, a menudo relacionada con una

bradicardia excesiva, la impotencia y el insomnio. Más raramente pueden presentarse signos de insuficiencia cardiaca, debida sobre todo a dosis excesivas, que habitualmente se resuelve con la reducción de la dosis. Algunos casos de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática avanzada han sido atribuidos al tratamiento con propranolol¹⁹⁰. También se ha constado una reducción moderada del flujo sanguíneo hepático total con la administración del propranolol ya que el flujo sanguíneo de la arteria hepática no se incrementa lo suficiente como para compensar el descenso del flujo sanguíneo portal¹⁹¹. Esta disminución de la perfusión hepática puede acompañarse de una disminución de la capacidad funcional hepática¹⁹². No hay evidencias de efectos adversos sobre la perfusión renal o cerebral.

También se ha sugerido la posibilidad de un “efecto rebote” al suprimir bruscamente el tratamiento con propranolol, desencadenándose hemorragias digestivas por varices tras la suspensión del fármaco¹⁹³. Aunque no existe una evidencia clara de este hecho, debe aconsejarse a los pacientes que no abandonen bruscamente la medicación.

1.4.1.1.1.5. EFICACIA CLINICA.

Los pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia por varices tienen un elevado riesgo de recidiva hemorrágica y de muerte por esta causa. La tasa media de recidiva en pacientes no tratados en 20 estudios realizados desde 1981, fue del 63% a los dos años de seguimiento. La mortalidad correspondiente alcanzó al 33% de los pacientes. Por lo tanto se impone la necesidad de tratar estos pacientes a fin de prevenir la recidiva hemorrágica por varices, y en este sentido, el tratamiento farmacológico con betabloqueantes ha sido considerado como el de elección en las sucesivas conferencias de consenso entre expertos que han tenido lugar planteando este hecho¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Hasta doce estudios clínicos randomizados y controlados que incluyeron 809 pacientes^{183,197-207} (diez realizados con propranolol, uno con nadolol²⁰¹ y otro con atenolol²⁰³) y cinco metaanálisis^{168,208-211}, han evaluado la eficacia del tratamiento con betabloqueantes con respecto a placebo en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas. Los pacientes tratados con betabloqueantes presentaron una menor incidencia de recidiva hemorrágica en todos los estudios, y, de forma significativa en cuatro de ellos^{198,199,201,205}. Según el último metaanálisis, la incidencia total de recidiva hemorrágica se reduce de forma significativa desde un 63% en los pacientes sin tratamiento, a un 42% en los que recibieron betabloqueantes²¹¹. Con respecto a la supervivencia, sólo uno de los estudios mostró una reducción significativa de la mortalidad¹⁹⁸. También los últimos metaanálisis

han mostrado una reducción de la mortalidad^{210,211}. En el último de ellos la mortalidad se redujo de forma significativa del 27% en el grupo control al 20% en los pacientes tratados²¹¹.

Los factores con capacidad predictiva de fracaso del tratamiento en pacientes cirróticos fueron valorados en un estudio prospectivo que incluyó 127 pacientes²⁸. En el análisis multivariado, cinco parámetros mostraron capacidad predictiva independiente: la aparición de hepatocarcinoma, la mala cumplimentación del tratamiento, la ausencia de un descenso persistente de la frecuencia cardiaca, el enolismo activo y el antecedente de hemorragia previa.

También los betabloqueantes no cardioselectivos, concretamente el propranolol, han demostrado su eficacia en la prevención de la recidiva hemorrágica a partir de la gastropatía por hipertensión portal (35% frente al 62% en los pacientes no tratados al año de seguimiento)²¹².

El riesgo medio de presentar un primer episodio de hemorragia por varices esofágicas es de un 20% al año de seguimiento. Los betabloqueantes también han demostrado su eficacia en la prevención de este primer episodio o profilaxis primaria. Ello, junto a la escasa gravedad y frecuencia de complicaciones, sobre todo si se los compara con otras alternativas terapéuticas (endoscopia, DPPI, cirugía) como veremos más adelante, hace que constituyan el tratamiento de elección en este sentido¹⁹⁶. Diversos estudios aleatorizados y controlados respecto a placebo^{181,182,189,213-219} así como varios metaanálisis^{22,168,208,209,211,220} han corroborado la eficacia de estos fármacos. Todos los estudios fueron realizados con propranolol excepto dos^{181,182} en los que se administró nadolol. El metaanálisis más reciente²¹¹, muestra una reducción significativa en la incidencia de primera hemorragia desde un 25% en los pacientes no tratados a un 15% en los tratados con betabloqueantes, a los dos años de seguimiento. También se advierte una tendencia hacia la mejoría de la supervivencia aunque la diferencia no alcanza significación estadística (23% contra 27%). El efecto beneficioso de los betabloqueantes también se mantiene al considerar diversos subgrupos de pacientes, con independencia del tamaño de las varices, presencia o no de ascitis, etiología de la cirrosis...²¹¹ Otro metaanálisis mostró un aumento significativo de la supervivencia en los pacientes con varices grandes tratados con betabloqueantes independientemente del grado de insuficiencia hepática y de la presencia de ascitis²²⁰, por lo que se recomienda este tratamiento, especialmente en este grupo de pacientes¹⁹⁶.

1.4.1.2. FARMACOS VASODILATADORES.

En los últimos años el interés por el empleo de fármacos vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión portal se ha incrementado notablemente, sobre todo en el grupo de pacientes con contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueantes⁶⁴.

El empleo estas sustancias en el tratamiento de la hipertensión portal se fundamenta en el hecho de que, como hemos visto en el capítulo correspondiente a la fisiopatología, la resistencia vascular del hígado cirrótico no es fija e irreversible, inducida por factores de compresión como los nódulos de regeneración o la fibrosis, sino que depende también de un componente dinámico, reversible, susceptible de ser modificado por agentes farmacológicos⁴⁴.

El mecanismo de acción de estos fármacos es doble: por un lado son capaces de reducir la resistencia vascular intrahepática y la de la circulación portocolateral; por otra parte reducen el flujo sanguíneo portal al inducir una vasoconstricción esplácnica refleja secundaria a la vasodilatación sistémica y al estímulo de los baroreceptores (por disminución de la presión arterial y de la precarga cardíaca)^{221,222}. Presentan además la ventaja añadida de que, al reducir la resistencia vascular intrahepática, pueden mejorar la perfusión hepática y con ello la función hepatocelular²²³.

Uno de los principales inconvenientes del empleo a largo plazo de los vasodilatadores, es que, dado que producen un descenso mantenido de la presión arterial, que a su vez puede activar sistemas neurohumorales vasoactivos (catecolaminas, renina-angiotensina-aldosterona, hormona antidiurética), puede producir un agravamiento de la función renal y retención de sodio en estos pacientes^{224,225}.

Se han estudiado diversos grupos de sustancias vasodilatadoras en el tratamiento de la hipertensión portal, entre ellas, los nitratos orgánicos, antagonistas adrenérgicos, bloqueantes de los canales del calcio, antagonistas serotoninérgicos y antagonistas del receptor de la angiotensina. A continuación revisaremos brevemente sus principales características hemodinámicas y farmacocinéticas, teniendo en cuenta que, hoy por hoy, la experiencia clínica con estos fármacos como tratamiento de la hipertensión portal, todavía es muy limitada.

1.4.1.2.1. NITRATOS ORGANICOS.

Los nitratos orgánicos se dividen en nitratos de acción corta como la nitroglicerina, y nitratos de acción prolongada, como el dinitrato de isosorbide y el 5-mononitrato de isosorbide. Estos últimos son los únicos adecuados para su administración oral y, por tanto, para tratamientos a largo plazo.

El 5-mononitrato de isosorbide es el principal metabolito vasoactivo del dinitrato de isosorbide y se deriva de su metabolización hepática²²⁶. Se diferencia del dinitrato de isosorbide en su eliminación renal y la falta de metabolismo hepático de primer paso, lo cual facilita su dosificación y la previsibilidad de sus efectos, lo que le convierte en el nitrovasodilatador de elección en pacientes con insuficiencia hepática e importante comunicación portosistémica²²⁷.

El mecanismo de acción de estos fármacos se fundamenta en su capacidad para producir relajación del músculo liso vascular induciendo la formación intracelular de óxido nítrico y 5-nitrosotiol, los cuales estimulan la guanilato-ciclasa y con ello la producción de GMPc. Como consecuencia se reduce la concentración intracelular de calcio, responsable de la vasoconstricción, produciéndose el efecto contrario, la vasodilatación²²⁸. Los nitratos orgánicos tienen un efecto predominantemente venodilatador y menos efecto a nivel arterial²²⁹. Como ya hemos comentado, los nitratos de acción prolongada consiguen su efecto sobre la presión portal por diversos mecanismos: disminuyendo la resistencia vascular intrahepática por su acción de relajación sobre los miofibroblastos presentes en los septos fibrosos intrahepáticos²³⁰⁻²³², disminuyendo la resistencia portocolateral por su acción vasodilatadora directa sobre este sistema, y también al inducir una vasoconstricción arteriolar esplácnica en respuesta al descenso de la presión arterial por la reducción del gasto cardíaco^{231,232}.

Estudios hemodinámicos han demostrado que la disminución de la presión portal alcanzada por los nitratos es similar a la producida por los betabloqueantes²³⁰⁻²³². Presentan la ventaja adicional sobre éstos de que no reducen el flujo sanguíneo hepático ni la función hepatocelular que, en algunos casos, puede mejorar²³². Asimismo, los nitratos consiguen una reducción de la presión transmural de las varices esofágicas similar a la alcanzada con propranolol, si bien éste, además reduce el radio y el volumen de las varices (medidos mediante ecoendoscopia) con lo que, al menos en teoría, el efecto reductor de los nitratos sobre la tensión de las varices es menos intenso que el de los betabloqueantes¹⁷¹.

El descenso de la presión portal ocasionado por los nitrovasodilatadores se asocia con un descenso significativo de la presión arterial por la vasodilatación sistémica, sin gran relevancia clínica, pero que comporta la activación de sistemas vasoactivos endógenos como el sistema renina-angiotensina, y el deterioro de la función renal en pacientes cirróticos, especialmente aquellos con ascitis^{233,234}. No obstante, estos efectos, en la administración de 5-mononitrato de isosorbide a largo plazo son de escasa magnitud

y clínicamente bien tolerados, incluso en el subgrupo de pacientes cirróticos con ascitis²³³. Se ha sugerido que la adición de betabloqueantes podría compensar esta alteración por su efecto opuesto a la acción de los vasodilatadores sobre la perfusión renal²³³.

La administración continuada de nitratos orgánicos puede inducir la aparición de tolerancia farmacológica²²⁸. No obstante, estudios hemodinámicos en pacientes tratados a largo plazo con 5-mononitrato de isosorbide han demostrado que, si bien aparece cierta tolerancia, ésta es parcial y los efectos beneficiosos del fármaco sobre la presión portal se mantienen a largo plazo²³⁵. También se ha sugerido que un intervalo adecuado en la dosificación de estos fármacos podría prevenir la aparición de esta tolerancia²³⁴.

El 5-mononitrato de isosorbide se administra con una dosis inicial de 20 mg al día, aumentando progresivamente la dosis en 20 mg cada 4 días hasta alcanzar una dosis máxima de 40 mg cada 12 horas. Con esta pauta se evita o atenúa la aparición de los efectos secundarios más frecuentes de los nitratos: cefalea e hipotensión ortostática. Estos se presentan en un 30% de los pacientes, suelen desaparecer a los 3 o 4 días de tratamiento y sólo en un 12% de los pacientes obligan a la retirada del fármaco²³⁶.

Por lo que respecta a la práctica clínica, la experiencia con los nitratos de acción prolongada utilizados como único fármaco, es limitada. Un estudio incluyó 118 pacientes comparando 5-mononitrato de isosorbide con propranolol en la prevención de la primera hemorragia por varices esofágicas. Los resultados iniciales, con una media de seguimiento de 29 meses, mostraron el nitrato tan eficaz como el betabloqueante en la prevención de la hemorragia, con menos efectos secundarios²³⁷. Después de 7 años de seguimiento la incidencia de primera hemorragia fue igualmente baja en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, la tasa de mortalidad en el seguimiento a largo plazo, incluso sin hemorragia, fue significativamente más alta en el grupo tratado con 5-mononitrato de isosorbide, sobre todo en los pacientes de edad superior a los 50 años²³⁸. Otro estudio, también de profilaxis primaria, que incluyó sólo pacientes con ascitis, comparó igualmente el tratamiento con propranolol frente al 5-mononitrato de isosorbide, mostrándose una significativa mayor incidencia de recidiva hemorrágica en el grupo de pacientes que recibieron nitratos, sin diferencias en cuanto a mortalidad²³⁹. Un tercer estudio, multicéntrico²⁴⁰, realizado en una amplia serie de pacientes con contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes no mostró beneficio en cuanto a la incidencia de primer episodio de hemorragia entre los pacientes tratados con nitratos frente a los que se les administró placebo. Por lo tanto, los datos disponibles hasta el momento no permiten

recomendar los nitratos de acción prolongada como tratamiento aislado en la prevención del primer episodio de hemorragia por varices, ni siquiera en pacientes a los que no se puede administrar betabloqueantes.

En cuanto a la profilaxis secundaria, no existen evidencias hasta la fecha de la eficacia de estos fármacos como único tratamiento.

1.4.1.2.2. MOLSIDOMINA.

La molsidomina es un fármaco antianginoso cuyo metabolito activo tras su metabolización hepática es la linsidomina (SIN-1). Este fármaco vasodilatador de efecto predominantemente venoso, al igual que los nitratos, actúa a través del estímulo de la guanilato-ciclasa que produce un aumento del GMPc y con ello, una reducción del calcio intracelular lo cual determina la relajación del músculo liso de la pared vascular^{241,242}. Los efectos hemodinámicos a nivel esplácnico y sistémico de la molsidomina, tras su administración aguda, son similares a los de los nitratos de acción prolongada^{243,244}. Los efectos de su administración crónica han sido estudiados en series cortas de pacientes pero los resultados sugieren que su efecto reductor de la presión portal se mantiene a largo plazo²⁴⁵. Presenta la ventaja teórica sobre los nitratos de que no produce tolerancia farmacológica²⁴⁶. Sin embargo el hecho de que la tolerancia al 5-mononitrato de isosorbide tenga una escasa repercusión clínica y que los efectos hemodinámicos de la molsidomina sean prácticamente idénticos, sin ofrecer una clara ventaja sobre aquellos, ha limitado la disponibilidad de ensayos clínicos terapéuticos que avalen su eficacia.

1.4.1.2.3. ANTAGONISTAS ADRENERGICOS.

Este grupo de fármacos reducen la presión portal en la cirrosis actuando fundamentalmente sobre la resistencia vascular intrahepática, muy sensible al estímulo alfa-adrenérgico en estos pacientes. Dos fármacos pertenecientes a este grupo han sido estudiados con este propósito: el prazosín, antagonista alfa-1-adrenérgico selectivo, y la clonidina, agonista alfa-2 central.

El prazosín es un fármaco de absorción rápida y completa tras su administración oral y con metabolización hepática. Al igual que ocurre con otros vasodilatadores se ha descrito la aparición de cierta tolerancia tras su administración crónica²⁴⁷. Estudios hemodinámicos han demostrado la eficacia del prazosín, tanto en su administración aguda como crónica, en el descenso del gradiente de presión portal, objetivo que consigue a través de la disminución de la resistencia vascular intrahepática^{50,247}. Ello implica un aumento del flujo sanguíneo hepático y como consecuencia una mejoría de la capacidad funcional hepática⁵⁰. Sin embargo, la administración crónica de prazosín se asocia a una

disminución mantenida de la presión arterial y de las resistencias periféricas que puede activar sistemas vasoactivos endógenos, como el de la renina angiotensina-aldosterona, responsables de un incremento de la retención de agua y sodio y del agravamiento de la función renal^{50,247,248}. Estos datos sugieren que el prazosín no debe emplearse como agente único en el tratamiento de la hipertensión portal. Algunos estudios sugieren que estos efectos pueden ser atenuados con la asociación del prazosín y el propranolol, con la ventaja añadida de una mayor reducción de la presión portal²⁴⁸.

La clonidina es un agonista alfa-2-adrenérgico central y actúa disminuyendo la liberación de catecolaminas plasmáticas y por tanto reduciendo el tono simpático. Sus efectos hemodinámicos equivalen a los que resultarían de un bloqueo alfa y beta-adrenérgico. Ello se traduce, a nivel de circulación sistémica, en una reducción de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial y, a nivel esplácnico, la clonidina reduce el gradiente de presión portal tanto tras su administración aguda como a largo plazo, a través del descenso de la resistencia intrahepática y del flujo sanguíneo esplácnico²⁴⁹⁻²⁵². La magnitud de la reducción del gradiente de presión portal es similar a la alcanzada con el propranolol²⁵². El flujo sanguíneo hepático y la función hepática se mantienen. A pesar del marcado descenso de la presión arterial, la función renal y la retención de sodio no parecen alterarse por la administración de clonidina.

Hasta el momento no se dispone de estudios clínicos que evalúen la eficacia del prazosín o la clonidina en la profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia por varices esofágicas.

1.4.1.2.4. BLOQUEADORES DEL RECEPTOR S-2 DE LA SEROTONINA.

En capítulos anteriores habíamos visto como la serotonina (5-hidroxitriptamina), había sido implicada en la fisiopatología de la hipertensión portal al agravar la resistencia al flujo sanguíneo de la circulación colateral^{56,253}. Efectivamente, estudios experimentales en animales han constatado una hipersensibilidad de los vasos venosos mesentéricos a la acción vasoconstrictora de la serotonina²⁵³. Esta acción es ejercida a través del estímulo de los receptores S-2 de la 5-hidroxitriptamina. Por tanto, la antagonización de estos receptores ofrece una nueva posibilidad terapéutica en el tratamiento de la hipertensión portal. Dos son los fármacos que se han utilizado con este propósito: la ketanserina y la ritanserina.

La ketanserina, antagonista del receptor S-2 de la serotonina, ocasiona una reducción significativa de la presión portal en los pacientes con cirrosis^{254,255}. Sin embargo, presenta el inconveniente de sus efectos secundarios, que afectan hasta un 50%

de los pacientes y que son fundamentalmente la encefalopatía hepática reversible (sobre todo en los pacientes con insuficiencia hepática severa) y la hipotensión arterial derivada de la actividad antagonista alfa-adrenérgica que también posee este fármaco²⁵⁵.

Los nuevos antagonistas selectivos del receptor S-2 de la serotonina, como la ritanserina, se muestran eficaces en la reducción de la presión portal sin modificar la presión arterial²⁵⁶. No obstante el establecimiento de la utilidad de este fármaco en la práctica clínica requiere de nuevos estudios.

1.4.1.2.5. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA.

El empleo de estos fármacos se basa en el hecho de que la activación del sistema renina-angiotensina, desempeña un importante papel en el mantenimiento de la hipertensión portal. Se ha constatado que existe una relación directa entre el gradiente de presión portal y la actividad de la renina plasmática. Estudios experimentales han demostrado que la perfusión de angiotensina II aumenta la resistencia vascular intrahepática²⁵⁷. Todas estas evidencias proporcionan una base racional para la utilización de fármacos bloqueantes del eje renina-angiotensina en el tratamiento de la hipertensión portal. Se han utilizado diversos fármacos con este objetivo: salarásina²⁵⁸, captopril²⁵⁹⁻²⁶¹ y enalapril^{262,263}, con resultados variables en cuanto a su capacidad de disminuir la presión portal; no obstante, los efectos adversos (hipotensión arterial mantenida) no los hacen adecuados para el tratamiento con este objetivo. En los últimos años se han evaluado antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina, como el losartán, con resultados hasta el momento controvertidos: los resultados prometedores de estudios iniciales²⁶⁴, no se han confirmado en estudios posteriores²⁶⁵.

1.4.1.2.6. ANTAGONISTAS DEL CALCIO.

Diversos estudios experimentales en hígado aislado perfundido sugirieron que el bloqueo de los canales del calcio podía reducir la presión portal al disminuir la resistencia vascular intrahepática²⁶⁶. Estas expectativas no se han ido confirmando en estudios posteriores realizados en pacientes cirróticos con los distintos fármacos estudiados pertenecientes a este grupo, en los que no se ha constatado efecto beneficioso sobre la presión portal.

El verapamil, si bien produce un descenso de la resistencia vascular intrahepática, no reduce de forma eficaz la presión portal^{223,267,268} probablemente debido a que su efecto reductor de la resistencia vascular portohepática se compensa con un incremento del flujo sanguíneo esplácnico²⁶⁷.

La nifedipina aumenta el gradiente de presión portal debido a la intensa vasodilatación arterial esplácnica que produce^{269,270}.

La nicardipina por su parte, aumenta la perfusión sanguínea hepática y el aclaramiento hepático de verde de indocianina (indicador de funcionalidad hepática) sin modificar el gradiente de presión portal, aunque aumenta el flujo sanguíneo portocolateral, efecto que puede ser peligroso en pacientes con varices esofágicas^{271,272}.

Así pues, según estos resultados, se puede concluir que, en el momento actual, los bloqueantes de los canales del calcio no son recomendables como tratamiento de la hipertensión portal.

1.4.1.3. DIURETICOS.

Como ya se ha comentado, la expansión del volumen plasmático que presentan los pacientes cirróticos que contribuye al aumento de la presión portal y al mantenimiento del estado circulatorio hiperdinámico, constituye la base para el empleo de diuréticos en estos pacientes^{94,105,106}. Tanto la restricción dietética de sodio como, sobre todo, la administración de espironolactona, logran una reducción significativa del volumen plasmático, del gasto cardíaco y de la presión portal en pacientes cirróticos compensados^{107,109}. La magnitud de la reducción de la presión portal alcanzada con la espironolactona se sitúa alrededor del 13%, similar a la conseguida con propranolol o con nitratos¹⁰⁹. Asimismo, también reduce el flujo sanguíneo por la vena ácigos¹⁰⁹ y la presión de las varices esofágicas²⁷³. Por otra parte, no produce cambios significativos ni en el flujo sanguíneo hepático ni en la función hepática¹⁰⁹. La reducción del volumen plasmático conlleva una reducción de la precarga cardíaca y con ello, una disminución del gasto cardíaco con lo que se produce una disminución del flujo sanguíneo esplácnico y por consiguiente, de la presión portal. Además es muy posible que la reducción del volumen circulante efectivo induzca una vasoconstricción esplácnica que refleja que contribuya aun más a la reducción del flujo esplácnico. También se ha sugerido que la espironolactona puede tener efectos vasoactivos directos sobre la circulación esplácnica²⁷⁴. En este sentido, un estudio realizado en ratas con hipertensión portal, demuestra como pequeñas dosis de espironolactona son capaces de reducir la presión portal sin producir cambios en el volumen plasmático ni en la hemodinámica sistémica²⁷⁵.

Aunque parece pues, que la espironolactona puede ser una alternativa terapéutica en el tratamiento de la hipertensión portal, especialmente adecuada para combinar con otros tratamientos que actúen por diferentes mecanismos^{186,273}, se requieren estudios clínicos para evaluar su eficacia con esta indicación. Teniendo en cuenta todo lo dicho, el

empleo concomitante de diuréticos se debe tener en cuenta como covariable importante en todos los estudios dirigidos a investigar nuevos fármacos en el tratamiento de la hipertensión portal.

1.4.1.4. FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE EL ESFINTER ESOFAGICO INFERIOR.

Se ha sugerido que la metoclopramida, la domperidona y otros fármacos que aumentan la presión en el esfínter esofágico inferior, reducen el flujo sanguíneo a través de las varices y de la vena ácigos²⁷⁶ y la presión varicial²⁷⁷. Sin embargo su papel en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas es incierto^{278,279}.

1.4.1.5. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO COMBINADO.

Es improbable que un solo agente farmacológico pueda reducir lo suficiente la presión portal para proporcionar una protección completa frente al riesgo de hemorragia o de recidiva hemorrágica. Probablemente, alcanzar este objetivo sea más factible utilizando combinaciones de fármacos que actúen a través de diferentes mecanismos, o nuevos fármacos que combinen diferentes mecanismos de acción. La experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial, aplicada al de la hipertensión portal ha resultado muy útil en este aspecto.

De todas las combinaciones farmacológicas planteadas en el tratamiento de la hipertensión portal a largo plazo, es tal vez la de los betabloqueantes no cardioselectivos con los nitratos de acción prolongada con la que se tiene más experiencia, tanto en estudios hemodinámicos como en la práctica clínica. Efectivamente, la administración combinada de propranolol y 5-mononitrato de isosorbide consigue una reducción de la presión portal muy superior a la que produciría cualquiera de los dos fármacos como agente único. Así, tanto en su administración aguda⁶⁰ como crónica²⁸⁰, se ha demostrado que esta asociación aumenta el porcentaje de pacientes respondedores al tratamiento (es decir, de aquellos en los que se aprecia un descenso del gradiente de presión portal superior al 20 % de su valor basal o por debajo de los 20 mm Hg). Incluso pacientes que no responden a la administración aislada de betabloqueantes, al añadir 5-mononitrato de isosorbide al tratamiento, pueden tener una adecuada reducción de la presión portal²⁸¹. Este efecto es debido a que el 5-mononitrato de isosorbide produce una relajación vascular y, por tanto una disminución de las resistencias, tanto a nivel intrahepático como sobre la circulación colateral, y de este modo previene el aumento de la resistencia portal causado por el propranolol. La asociación de estos fármacos también es mejor que el propranolol sólo en el mantenimiento del flujo sanguíneo y de la función hepática,

mientras que el flujo sanguíneo a través de la vena ácigos no se modifica²⁸⁰. También es importante reseñar que en la administración a largo plazo del 5-mononitrato de isosorbide con propranolol^{280,282} o con nadolol²⁸³ no se ha constatado deterioro de la función renal ni aumento de la retención de sodio, incluso en pacientes con ascitis. La combinación del dinitrato de isosorbide, otro nitrato de acción prolongada, con propranolol, si bien produce una mayor reducción de la presión portal que el propranolol sólo, sí produce agravamiento a largo plazo de la función renal²⁸⁴. Ello sea debido quizás a que esta combinación farmacológica produce un descenso de la presión arterial mayor que con el 5-mononitrato de isosorbide. Este hecho convierte al 5-mononitrato de isosorbide en el fármaco de elección como tratamiento combinado con betabloqueantes.

La experiencia clínica con este tratamiento combinado es limitada. Diversos estudios randomizados y controlados han evaluado su eficacia en la prevención del primer episodio de hemorragia por varices esofágicas^{236,285,286}. Solo uno de ellos, que incluyó 146 pacientes, tras un seguimiento medio de 55 meses, mostró una mayor eficacia de la combinación de nadolol y 5-mononitrato de isosorbide frente al nadolol sólo, aunque sin diferencias en cuanto a supervivencia de los pacientes²⁸⁵. Los otros dos estudios, uno realizado con nadolol²⁸⁶ y otro con propranolol²³⁶, no mostraron diferencias entre ambos tratamientos ni en la incidencia de hemorragia ni en la mortalidad tras un seguimiento medio de 2 años. En conjunto, los efectos secundarios fueron significativamente más frecuentes con betabloqueantes y 5-mononitrato de isosorbide, si bien no hubo diferencias en cuanto al desarrollo de ascitis en el seguimiento²¹¹. Las evidencias disponibles no permiten recomendar la combinación farmacológica en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices.

En profilaxis secundaria, la experiencia clínica también es escasa. Gournay y colaboradores, en un estudio que incluye 95 pacientes comparando el 5-mononitrato de isosorbide y propranolol frente a propranolol sólo, mostró una menor tasa de recidiva hemorrágica con el tratamiento farmacológico combinado a los 3 años de seguimiento²⁸⁷. No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad. Más adelante revisaremos los diferentes estudios comparativos entre esta combinación farmacológica y otras alternativas terapéuticas^{161,288}. Los resultados parecen ser prometedores aunque se requieren nuevos estudios para determinar el papel del tratamiento combinado con betabloqueantes no cardioselectivos y 5-mononitrato de isosorbide en la prevención de la hemorragia por varices.

En los últimos años se han evaluado fármacos que presentan, en una misma molécula, una acción betabloqueante no cardioselectiva y otra vasodilatadora: el nipradilol y el carvedilol. El nipradilol es un fármaco con actividad betabloqueante no cardioselectiva y vasodilatadora similar a la de los nitratos. Los resultados esperanzadores de estudios experimentales^{289,290} en los que este fármaco era capaz de provocar descensos de la presión portal superiores a los del propranolol, no se han confirmado al administrarlo a pacientes cirróticos en los que los resultados son superponibles a los del propranolol²⁹¹. Otro fármaco en evaluación es el carvedilol, betabloqueante no cardioselectivo con actividad antagonista alfa-1-adrenérgica intrínseca. En un estudio hemodinámico reciente a doble ciego, se muestra cómo la administración aguda de carvedilol induce un descenso del gradiente de presión portal significativamente mayor que el producido por el propranolol. Sin embargo el hecho de que produzca un descenso de la presión arterial también superior al del propranolol hace que existan reservas en cuanto a su aplicación práctica en los pacientes cirróticos²⁹². Hasta el momento no se dispone de la suficiente experiencia en la administración de este fármaco a largo plazo.

Buscando potenciar el efecto reductor de la presión portal inducido por el propranolol han sido evaluadas diversas combinaciones terapéuticas en modelos experimentales de hipertensión portal o en pacientes cirróticos: propranolol con antagonistas de la serotonina (ketanserina²⁹³ o ritanserina²⁹⁴), espironolactona^{109,273}, clonidina^{295,296} o prazosín²⁴⁸. Gran interés ha suscitado la combinación del propranolol y el prazosín que consigue una reducción de la presión portal y un porcentaje de pacientes respondedores al tratamiento superiores a los alcanzados con la combinación del propranolol con el 5-mononitrato de isosorbide, sin efectos importantes sobre la función hepática o renal. No obstante su mayor efecto hipotensor arterial hace que sea peor tolerado clínicamente²⁴⁸. También se han evaluado otras combinaciones farmacológicas sin haberse demostrado ningún efecto sinérgico; tal es el caso de la asociación del propranolol y la molsidomina²⁹⁷ o de prazosín y furosemida²⁴⁷ o de espironolactona y 5-mononitrato de isosorbide²⁷⁵. Por otra parte se ha sugerido la posibilidad incluso de un triple tratamiento combinado (que podría incluir por ejemplo, un betabloqueante, un vasodilatador y un diurético)¹⁶³. El papel de cada una de estas combinaciones u otras que pudieran surgir en un futuro en el tratamiento de la hipertensión portal, deberá ser establecido por nuevos estudios.

1.4.2. TRATAMIENTO ENDOSCOPICO.

Los tratamientos endoscópicos van directamente encaminados a la erradicación de las varices, bien a través de la inyección de una serie de sustancias en el interior o alrededor de las varices que promueva la trombosis de las mismas y su fibrosis posterior, método conocido como esclerosis endoscópica, o bien mediante la ligadura endoscópica de las varices con bandas elásticas. Estos tratamientos no modifican la hipertensión portal pero intentan prevenir la formación de nuevas varices por obliteración de todos los vasos que las “alimentan” o repitiendo tratamientos endoscópicos cuando las varices reaparecen. Es probable que la eficacia de estos tratamientos aumente cuando se combinan con un agente farmacológico que reduzca la presión portal.

La escleroterapia ha sido empleada en el tratamiento de la hipertensión portal durante más de 50 años²⁹⁸ ya sea en el control del episodio hemorrágico agudo o en la prevención de la recidiva. No obstante, este tratamiento experimenta su máxima expansión en los últimos 25 años como consecuencia, por un lado del declive de la cirugía derivativa como primera opción terapéutica desde que se constata que no mejora la supervivencia de los pacientes y que puede precipitar encefalopatía hepática, y por otro, de los resultados prometedores de los primeros estudios no controlados con escleroterapia. Sin embargo, las limitaciones de este tratamiento, fundamentalmente la elevada tasa de recidiva hemorrágica y los efectos secundarios, hacen que se busquen otros métodos alternativos de tratamiento endoscópico y así, en los últimos 15 años se introduce la ligadura endoscópica. Veamos a continuación los rasgos más destacables de cada uno de estos métodos.

1.4.2.1. ESCLEROTERAPIA.

1.4.2.1.1. FUNDAMENTO.

La escleroterapia consiste en la inyección de diversas sustancias esclerosantes en el interior de la luz varicial o en el tejido adyacente a la variz (inyección perivaricial). La inyección intravaricial en la situación aguda permite alcanzar la hemostasia al inducir trombosis en el interior de la luz del vaso sangrante e inflamación de la pared esofágica de predominio perivascular. Estos cambios provocarán a largo plazo fibrosis tanto del vaso como de la pared esofágica, resultando de ello la obliteración de la variz^{299,300}. Incluso en los casos en los que no se llega o obliterar completamente la luz varicial, la escleroterapia induce un aumento del grosor de la pared vascular y una reducción del radio de la variz con lo que disminuye la tensión de la pared y con éllo, el riesgo de hemorragia. La inyección perivaricial consiste en la inyección de pequeñas cantidades de

sustancia esclerosante en vecindad a la pared varicosa³⁰¹. Con éllo se pretende inducir la fibrosis de la pared vascular respetando la permeabilidad del vaso. No está claramente establecido cuál es la modalidad de inyección más adecuada. También se ha empleado la inyección mixta intra y perivaricial³⁰². Diversos estudios han demostrado que los cambios histopatológicos que se producen en el esófago en una u otra modalidad son muy similares³⁰³ lo que sugiere que, en la práctica, la inyección es casi siempre mixta independientemente de la intención con que se practique la esclerosis.

1.4.2.1.2. TECNICA.

La escleroterapia se lleva a cabo mediante endoscopios flexibles sin requerir otro equipamiento que el propio endoscopio y un catéter de inyección, en lo que algunos autores han definido como la técnica de manos libres. Las catéteres-aguja de inyección lógicamente deben tener un calibre adecuado para su paso por el canal de trabajo del endoscopio. Habitualmente son del calibre 23, con una longitud de la aguja que no debe sobrepasar los 3-4 mm del extremo de la funda protectora de teflón ya que agujas de mayor longitud podrían favorecer la aparición de complicaciones como perforación o bacteriemias³⁰⁴. Las agujas deberán estar perfectamente esterilizadas para su uso. En muchos casos la esclerosis se lleva a cabo con el paciente bajo sedación ligera. Pacientes desorientados, en situación de sangrado activo, pueden requerir de sedación profunda con intubación endotraqueal para prevenir la aspiración de sangre por la vía aérea durante el procedimiento. En la hemorragia aguda, la inyección inicial se practicará obviamente sobre la variz con sangrado activo o la que presente signos de hemostasia reciente, para proceder a continuación a la inyección de las demás varices. En la esclerosis electiva las inyecciones deberán practicarse en los 4-5 últimos centímetros del esófago distal, ya que en esta zona, la superficialidad de las varices (subepiteliales), la existencia de venas perforantes y la posibilidad de cierto reflujo gastroesofágico, hacen más probable la rotura varicosa³⁰⁴. La esclerosis se inicia a nivel de la unión gastroesofágica y procediendo de forma circunferencial se inyectan todos los cordones varicosos a diferentes niveles, con el objetivo de obliterar no sólo las varices, sino también las venas perforantes que las comunican con los vasos paraesofágicos y que podrían ser responsables del “relleno” retrógrado de las varices que impidiera la obliteración de la luz^{122,305}. Habitualmente se inyectan entre 2 y 4 ml por punción y de 20-30 ml por sesión aunque los requerimientos suelen disminuir en sucesivas sesiones. Las inyecciones en el esófago medio o proximal deben evitarse ya que a este nivel el esclerosante puede drenarse a la vena ácigos y a la circulación pulmonar con los efectos indeseables

resultantes³⁰⁶. Las sesiones de esclerosis deben repetirse hasta la erradicación de las varices en intervalos de 1 a 3 semanas^{307,308}; intervalos más cortos entre sesiones aumentan el riesgo de complicaciones asociadas a la técnica. Habitualmente se requieren entre 3 y 6 sesiones para alcanzar la obliteración de las varices³⁰⁹. La recurrencia de las varices esofágicas, una vez erradicadas se produce en el 55% de los pacientes³⁰⁹ por lo que se recomienda la práctica de endoscopias de control cada 3 meses durante el primer año, y después cada 6-12 meses, a fin de detectar la recurrencia de varices³¹⁰.

Se han empleado diferentes agentes esclerosantes sin que se hayan detectado diferencias significativas en lo que respecta a las tasas de recidiva en la mayoría de los casos^{311,312}. Los dos más empleados en nuestro medio son el oleato de etanolamina al 5% y el polidocanol al 1%. La eficacia de ambos esclerosantes fue evaluada en nuestra Unidad, observándose una menor incidencia de recidiva hemorrágica con la etanolamina, sin detectarse diferencias en cuanto a la tasa de complicaciones o en la supervivencia³¹³.

1.4.2.1.3. EFICACIA CLINICA.

En el episodio agudo de hemorragia por varices esofágicas, la esclerosis endoscópica puede conseguir la hemostasia en más del 90% de los casos^{314,315}. Hasta una veintena de estudios randomizados han evaluado la eficacia de este método con respecto al no tratamiento u otras alternativas terapéuticas, demostrándose que la esclerosis endoscópica es superior o al menos, tan eficaz como el tratamiento conservador, el taponamiento con balón, la vasopresina sólo o en combinación con taponamiento con balón, o la somatostatina u octreótido sólo, en el control de la hemorragia activa, prevención de la recidiva precoz y en supervivencia³¹⁶. Entrar en los pormenores de cada uno de estos estudios sobrepasa la intención de este trabajo. Es de destacar, no obstante, como inconveniente de la escleroterapia, la elevada tasa de complicaciones graves no exentas de mortalidad³¹⁶.

El papel de la escleroterapia en la prevención del primer episodio de hemorragia por varices ha sido evaluado en múltiples estudios con resultados contrapuestos³¹⁰. El metaanálisis de estos estudios ha confirmado una heterogenicidad significativa en los resultados tanto en lo que respecta a la incidencia de hemorragia como en la mortalidad^{208,317}. Dado que en la actualidad se dispone de alternativas terapéuticas de eficacia contrastada con menor incidencia de complicaciones, sobre las que no se ha demostrado ninguna ventaja de la esclerosis, ésta no se recomienda en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices esofágicas.

Hasta 10 estudios incluyendo 1259 pacientes han evaluado la eficacia de la esclerosis endoscópica en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas con respecto al tratamiento conservador^{207,317-325}. Los metaanálisis de estos estudios muestran una significativa reducción en la incidencia de recidiva hemorrágica y en la mortalidad de los pacientes tratados con escleroterapia^{168,208,310,326}. A pesar de estos resultados favorables, las tasas de recidiva hemorrágica siguen siendo elevadas oscilando entre 48% y 58%. La incidencia de recidiva hemorrágica guarda estrecha relación con el grado de insuficiencia hepática³²⁷. Por otra parte, aunque las recidivas son escasas después de la erradicación de las varices, en alrededor de un 20% de los casos no se puede alcanzar la erradicación, debido sobre todo al fracaso previo del tratamiento. Una vez erradicadas las varices la tasa de recidiva sigue siendo de un 10% a un 23% (entre un 15% y un 28% del total de episodios de recidiva se producen después de la erradicación de las varices) como consecuencia de la recurrencia de las mismas, motivo por el que, como hemos comentado antes, se recomienda el seguimiento endoscópico una vez erradicadas^{328,329}.

1.4.2.1.4. COMPLICACIONES.

Complicaciones menores que ocurren dentro de las primeras 24–48 horas y que no requieren tratamiento, como fiebre de bajo grado, dolor torácico retroesternal, disfagia transitoria, derrames pleurales asintomáticos y otros cambios radiológicos inespecíficos, son muy comunes³³⁰. La ulceración mucosa es la complicación esofágica más frecuente -ocurre en más del 90% de los pacientes en las primeras 24 horas de la inyección- y cicatrizan rápidamente en la mayoría de los casos por lo que muchos autores las consideran como consustanciales a la técnica³⁰⁸. No obstante, las columnas varicosas que se observen ulceradas en los controles endoscópicos, no deben ser inyectadas. Las ulceraciones mucosas pueden causar hemorragia recurrente en un 20% de los pacientes³³¹. La utilidad del sucralfato en la cicatrización de las úlceras esofágicas y en la prevención de la recidiva es controvertida³³². Las úlceras profundas, crónicas, causantes de dolor crónico, son relativamente raras: tienden a desarrollarse con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad hepática más severa y en los que se han empleado grandes cantidades de esclerosante o en los que el intervalo entre sesiones de esclerosis ha sido demasiado corto³³³. Cicatrizan habitualmente con omeprazol. La estenosis esofágica ha sido descrita con una frecuencia que varía entre el 2 y el 10%³¹⁰ y presenta una buena respuesta al tratamiento con dilataciones³²⁹. La perforación esofágica es una rara pero grave complicación que puede ocurrir, bien como una ruptura traumática directa, muy

rara desde el abandono de los endoscopios rígidos, o bien por necrosis transmural de la pared esofágica por inyección excesiva de sustancia esclerosante³²⁸. La mortalidad de la perforación esofágica es superior al 50%. Otras complicaciones regionales raras, aunque no por ello menos graves, incluyen el síndrome de distrés respiratorio del adulto, fístula broncoesofágica, quilotórax, neumotórax y mediastinitis. La bacteriemia postescleroterapia se ha demostrado, aunque la incidencia de sepsis es baja, así como otras complicaciones remotas tales como peritonitis bacteriana espontánea o abscesos distantes³¹⁰. También se han descrito casos de trombosis venosa portal o de otras venas del territorio venoso esplácnico³³⁴ y carcinoma escamoso de esófago²⁴. Por último mencionar que la esclerosis de varices parece inducir la aparición de gastropatía por hipertensión portal³³⁵ así como trastornos de la motilidad esofágica³²⁸.

Estas complicaciones pueden ser letales hasta en un 3% de los pacientes tratados³⁰⁹.

1.4.2.2. LIGADURA ENDOSCOPICA.

En los últimos 10 años ha adquirido un gran auge la ligadura endoscópica de las varices esofágicas con bandas elásticas, técnica introducida por Siegmann en los años ochenta³³⁶⁻³³⁸ y aplicada en humanos desde 1989³³⁹.

1.4.2.2.1. FUNDAMENTO.

La ligadura con bandas consiste en la colocación de bandas elásticas en los cordones varicosos, los cuales son aspirados al interior de un dispositivo cilíndrico (sobre el que se encuentran montadas las bandas) adaptado al extremo distal del endoscopio, produciéndose la estrangulación de la variz. En la situación aguda, la hemostasia es alcanzada por constricción física de la variz en el punto de sangrado o en la zona proximal y distal al mismo, interrumpiéndose el flujo sanguíneo. Tras este efecto, los fenómenos de éstasis vascular, trombosis y fibrosis conducirán a la obliteración de la variz. La ligadura produce una necrosis isquémica del tejido enlazado que se limita habitualmente a la mucosa y a la submucosa, dando lugar a ulceraciones superficiales que aparecen entre el segundo y el séptimo día. La reepitelización completa tiene lugar en 14-21 días, con la sustitución del tejido vascular por tejido fibroso^{340,341}. Estudios histopatológicos en modelos animales de hipertensión portal han demostrado que después del tratamiento, el área afectada presenta una intensa reacción inflamatoria en la base de la ulceración con necrosis y tejido de granulación³⁴⁰, que acabarán produciendo la fibrosis de la luz vascular. En un modelo canino de hipertensión portal^{342,343}, se describe una mayor incidencia de úlceras en las zonas tratadas con ligadura que en las zonas esclerosadas. No obstante, estudios clínicos posteriores demostraron que las úlceras

postligadura eran más superficiales y circulares que las observadas tras la esclerosis que fueron más profundas, extensas y alargadas y se asociaron con una mayor incidencia de estenosis esofágica y a trastornos en la capacidad de relajación del esfínter esofágico inferior^{344,345}. Además, la cicatrización de las úlceras postesclerosis es más lenta que la de las provocadas por la ligadura. Ello es debido a que la ligadura endoscópica evita la irritación química local producida por las sustancias esclerosantes³⁴⁴.

1.4.2.2.2. TECNICA.

La técnica no es más que una adaptación de la ligadura hemorroidal con bandas elásticas aplicada a las varices esofágicas. Debe practicarse con el paciente bajo sedación. El método original descrito por Stiegmann y en los primeros estudios clínicos realizados con ligaduras^{336-338,346,347}, se basaba en la utilización de un introductor de unos 25 cm de largo y 25 mm de diámetro, que ejercía como un sobretubo y que, una vez introducido el endoscopio hasta el estómago, se hacía avanzar deslizándolo sobre éste hasta colocarlo en el esófago cervical. Una vez colocado el sobretubo en la posición correcta se retiraba el endoscopio con el fin de adaptar a su extremo distal un dispositivo cilíndrico hueco con una única banda elástica. Una vez acoplado, se introducía nuevamente el endoscopio a través del sobretubo, para proceder a la ligadura. Ya en el esófago, bajo control endoscópico, el dispositivo se aplicaba sobre el cordón varicoso y, con el endoscopio se succionaba la variz al interior del cilindro, liberándose acto seguido la banda elástica sobre la variz atrapada mediante otro dispositivo manipulado desde el exterior por el endoscopista. Este método permitía la liberación de una banda en cada intento. Como en cada sesión de ligadura se pretende la colocación de varias bandas (al menos una por cada variz), el empleo del sobretubo resultaba imprescindible para las múltiples introducciones y retiradas del endoscopio a fin de “recargar” las bandas. Ello, unido a las dificultades de colocación del voluminoso sobretubo, hacían que la sesión de ligadura durara aproximadamente unos 30 minutos³³⁶. En los últimos años se ha desarrollado el uso de dispositivos multibandas^{348,349} que permiten la colocación varias bandas (entre 4 y 10) en cada introducción del endoscopio sin necesidad de la colocación del sobretubo, lo cual ha mejorado mucho la simplicidad y rapidez del procedimiento, además de reducir la frecuencia de complicaciones como veremos más adelante. La aplicación de las bandas se inicia en la unión gastroesofágica y se van colocando en sentido proximal de modo helicoidal en los 5 últimos centímetros del tercio inferior esofágico. En cada sesión se intenta la ligadura de todos y cada uno de los cordones varicosos, colocándose una media de 6 a 8 bandas por sesión. Las sesiones de ligadura se repiten en intervalos de 7-14 días

hasta que la obliteración de las varices es alcanzada. La erradicación de las varices requiere a menudo de 2 a 4 sesiones³⁰⁹.

1.4.2.2.3. EFICACIA CLINICA.

Nueve estudios randomizados y controlados en el tratamiento a largo plazo de la hemorragia por varices³⁵⁰⁻³⁵⁸, aportan datos comparando la eficacia de la ligadura endoscópica y la esclerosis en el control del episodio agudo de hemorragia: no se ha evidenciado diferencia entre ambos métodos excepto en un estudio³⁵⁸ que mostró superioridad de la ligadura endoscópica. El metaanálisis de los 9 estudios tampoco muestra diferencias significativas entre uno y otro método en el control de la hemorragia³¹⁰. Con ambas técnicas se alcanza el control de la hemorragia en más del 90% de los casos. Tampoco se han mostrado diferencias significativas en cuanto a la mortalidad^{356,358}. Algunos autores³⁵⁹ consideran que la ligadura endoscópica puede resultar más difícil de aplicar que la esclerosis en los pacientes con sangrado activo en el momento de la endoscopia ya que si el dispositivo de ligadura, ya de por sí, reduce el campo de visión hasta en un 30 %, la presencia de una cantidad de sangre importante en el esófago podría dificultar aun más el correcto emplazamiento de las bandas, sugiriendo que en la endoscopia urgente inicial, el sangrado activo sería más fácilmente controlable con esclerosis, y la ligadura sería más recomendable en los casos en los que no se constata hemorragia activa. Sin embargo, a la luz de los resultados de los estudios realizados hasta la fecha, no existe evidencia de que esto sea así³⁰⁹.

El papel de la ligadura endoscópica en profilaxis primaria está por dilucidar. Este método ha sido comparado con tratamiento conservador en dos estudios^{360,361} mostrándose significativamente mejor que el no tratamiento, tanto en la prevención del primer episodio hemorrágico, como en la supervivencia a los dos años de seguimiento. Un estudio que comparaba el tratamiento con propranolol y ligadura endoscópica en pacientes con varices grandes, mostró una mayor probabilidad actuarial de sangrado entre los que recibieron fármacos (43% contra un 15%)³⁶². Los resultados han sido cuestionados por otros autores por la elevada tasa de hemorragia en el grupo de pacientes que recibió betabloqueantes. No obstante, la ligadura endoscópica parece una opción factible para aquellos pacientes con varices de alto riesgo y con contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueantes. Nuevos estudios deberán determinar esta posibilidad en un futuro¹⁹⁶.

Trece estudios randomizados y controlados^{344,350-357,363-366} incluyendo 1091 pacientes han comparado la ligadura endoscópica con la esclerosis en la prevención de la

recidiva hemorrágica por varices esofágicas. La ligadura se ha mostrado mejor que la escleroterapia en todos los estudios y, de forma significativa en cinco^{352,354,355,357,366}. Los metaanálisis^{309,310} confirman esta superioridad de la ligadura con respecto a la incidencia de hemorragia (21% frente al 36%). La supervivencia, significativamente mejor en uno de los metaanálisis³⁰⁹, no confirma esta ventaja en el metaanálisis más reciente³¹⁰. Esta notable diferencia en cuanto a la incidencia de recidiva es muy posible que guarde relación con el número de sesiones necesarias para alcanzar la erradicación de las varices, significativamente mayor en la escleroterapia (de 3 a 6.5 sesiones frente a las 2.5-4 sesiones en ligadura)^{309,310}. Por tanto el tiempo de erradicación es también mayor en la escleroterapia y, por tanto, también lo es el periodo en el que los pacientes están expuestos a un mayor riesgo de sangrado puesto que las varices aunque de menor tamaño, todavía persisten. No se constatan diferencias entre ambos métodos en cuanto a la tasa de erradicación de las varices, oscilando entre el 27% y el 90% en ambas técnicas³⁰⁹. Los datos disponibles no muestran tampoco diferencias en la recurrencia de varices durante el seguimiento (8-48% en ligadura, 2-50% con escleroterapia). Un estudio que comparaba escleroterapia y ligadura, confirma los resultados anteriores en cuanto a la superioridad de esta última en la prevención de la recidiva hemorrágica (30% contra 50%), si bien no detecta diferencias significativas en la mortalidad³⁶⁷. Sin embargo, aunque la rapidez de erradicación fue mayor con la ligadura, la recurrencia de varices durante el seguimiento fue mucho menor con la escleroterapia (55% contra 92% a los 3 años). También se ha sugerido que la combinación de la ligadura con la escleroterapia podría suponer alguna ventaja sobre el tratamiento único ya que podría disminuir la recurrencia de varices; sin embargo los resultados de los diferentes estudios no han sido concluyentes³⁶⁸⁻³⁷⁰.

Como también veremos más adelante la frecuencia y gravedad de las complicaciones también es menor con la ligadura. Estos resultados permiten recomendar la ligadura antes que la escleroterapia en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas.

1.4.2.2.4. COMPLICACIONES.

Las complicaciones de la ligadura endoscópica son significativamente más infrecuentes que con la escleroterapia³⁰⁹ y podemos distinguir entre aquellas derivadas de la propia colocación de las bandas elásticas sobre el tejido, y aquellas derivadas del uso del sobretubo.

Complicaciones menores como la disfagia transitoria y el malestar torácico no son raras. Las ulceraciones superficiales en el lugar de emplazamiento de cada banda son

habituales y raramente sangran³⁵⁰. Sin embargo, la hemorragia causada a partir de las úlceras postligadura o por el desprendimiento prematuro de una banda elástica provocado por un involuntario contacto con el endoscopio durante una endoscopia de control, es la complicación más temida³¹⁰. Por esta razón se prefiere un intervalo de 2 semanas entre las sesiones de ligadura. No obstante su frecuencia es inferior a la de la hemorragia a partir de las úlceras postesclerosis³⁰⁹. Otras complicaciones como la incidencia de bacteriemias, infecciones respiratorias o peritonitis bacteriana espontánea, son también más raras que con las esclerosis aunque las diferencias en este aspecto entre ambas técnicas no son significativas³⁰⁹. La estenosis esofágica también es infrecuente (2%)³⁶⁶.

Las complicaciones mecánicas causadas por el empleo de sobretubo abarcan desde la laceración de la mucosa que puede ser causa de hemorragia, hasta la perforación completa del esófago. El traumatismo con el sobretubo es causado habitualmente por el pellizcamiento de la pared del esófago entre el endoscopio y el sobretubo durante la inserción de este último. Estas complicaciones probablemente desaparecerán con la adopción de los nuevos métodos multibanda.

También parece darse una mayor incidencia de gastropatía por hipertensión portal en los pacientes que han recibido ligadura, que en algunos estudios es significativamente más frecuente que con la esclerosis³⁶⁷.

Tampoco es una técnica exenta de complicaciones mortales. Estas acontecen en un 1% de los casos³⁰⁹.

1.4.3. DERIVACION PORTOSISTEMICA PERCUTANEA INTRAHEPATICA (DPPI).

La derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) es una técnica derivativa portosistémica que, tras su introducción en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes cirróticos con hemorragia por varices esofágicas por Richter en 1989³⁷¹, alcanzó una rápida aceptación y actualmente es utilizada en centros de todo el mundo. Consiste en la creación de una comunicación de diámetro prefijado (calibrada) por métodos de radiología intervencionista, entre la vena porta y la vena cava a través del parénquima hepático durante el cateterismo de las venas suprahepáticas. Para ello se introduce mediante la técnica de Seldinger y bajo anestesia local, una aguja de punción por vía venosa periférica, habitualmente, dado su acceso más directo a las venas suprahepáticas, la vena yugular interna derecha. La ecografía resulta primordial para seleccionar una rama venosa suprahepática y una rama portal adecuadas para el establecimiento de la comunicación y para dirigir la trayectoria de la aguja de punción

entre ambas. Una vez logrado el acceso al territorio portal con el catéter, se determina el gradiente portocava basal y posteriormente se procede a la dilatación de las paredes vasculares de entrada a la vena porta y vena suprahepática y del trayecto parenquimatoso con un balón de angioplastia. Tras la dilatación del trayecto se procede a la colocación de la prótesis metálica para mantener la comunicación permeable³⁷² que deberá recubrir todo el trayecto intraparenquimatoso. Existe una amplia variedad de prótesis metálicas que varían en su longitud y flexibilidad y en su capacidad de ser o no autoexpandibles. Hay escasos estudios comparativos entre ellas; los pocos de que se dispone no constatan diferencias entre unas y otras³⁷³. Una vez colocada la prótesis se debe determinar de nuevo el gradiente de presión portal y comprobar que la disminución del mismo ha sido adecuada, esto es, por debajo de los 12 mm Hg. Si no es así deberá procederse a la dilatación con balón de angioplastia o a la colocación de una segunda prótesis. La prótesis metálica queda colocada con éxito en el 90% de los casos³⁷⁴.

La DPPI es potencialmente útil para el tratamiento de cualquier complicación de la hipertensión portal: control de la hemorragia digestiva por varices esofagogástricas y gastropatía de la hipertensión portal y prevención de la recidiva hemorrágica, tratamiento de la ascitis refractaria, tratamiento del hidrotórax hepático, tratamiento del síndrome de Budd-Chiari, del síndrome hepatorenal o del síndrome hepatopulmonar... No obstante, no se dispone en la actualidad de la suficiente experiencia clínica para avalar todas estas indicaciones. La única indicación aceptada proviene de recomendaciones realizadas en reuniones de expertos y es en el tratamiento de rescate del episodio agudo de hemorragia por varices esofagogástricas que no puede controlarse con tratamiento farmacológico o endoscópico, y en la prevención de la recidiva si han fracasado con este fin tratamientos farmacológicos y endoscópicos^{196,375}.

La eficacia del DPPI como tratamiento de rescate en el control de la hemorragia aguda refractaria a tratamiento endoscópico y farmacológico es muy alta^{376,377}. Sin embargo, la mortalidad a corto plazo en los pacientes con insuficiencia hepática severa o fracaso multiorgánico es muy elevada^{376,378}.

No existe en la actualidad ninguna indicación para realizar la DPPI como tratamiento profiláctico del primer episodio de hemorragia.

Se han realizado hasta 11 estudios randomizados incluyendo 811 pacientes comparando la eficacia y seguridad de la DPPI en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas frente a diversas alternativas endoscópicas. La DPPI ha sido comparado con escleroterapia en cinco estudios³⁷⁹⁻³⁸³, con escleroterapia y

propranolol en tres³⁸⁴⁻³⁸⁶, con ligadura más propranolol en uno³⁸⁴, y con ligadura en tres³⁸⁷⁻³⁸⁹. El metaanálisis de todos ellos muestra una menor incidencia de recidiva hemorrágica en los pacientes tratados con DPPI: 18.9% frente al 46.6% con tratamiento endoscópico. No hubo diferencias en la supervivencia de los pacientes entre ambas alternativas. La incidencia de encefalopatía hepática después del tratamiento fue significativamente más alta en el grupo de pacientes tratados con DPPI (34% frente al 18.7%)³⁹⁰.

Hasta el momento sólo existe un estudio comparando DPPI y tratamiento farmacológico (propranolol asociado a 5-mononitrato de isosorbide) en profilaxis secundaria con resultados similares a la endoscopia: la DPPI mejora la incidencia de recidiva hemorrágica aunque no la supervivencia, con una frecuencia de encefalopatía hepática muy superior²⁸⁸.

También se ha sugerido que la DPPI podría ser eficaz en el tratamiento de la hemorragia por gastropatía de la hipertensión portal^{391,392}, o en la hemorragia por varices ectópicas (rectales, intestinales, duodenales, enterostomías...)³⁹³⁻³⁹⁵.

La técnica además, no está exenta de complicaciones³⁹⁶. Estas pueden ser debidas al procedimiento en sí, de aparición inmediata, como hematomas por punción venosa, neumotórax, broncoaspiraciones, arritmias cardíacas... La hemorragia intraperitoneal es la complicación más temida y se produce en un 1-6% de los pacientes³⁹⁷, pudiendo ser letal en 1-5% de los casos, generalmente cuando se produce por punción y dilatación de la porta a nivel extrahepático. Otras complicaciones que pueden tener lugar son la perforación capsular hepática³⁹⁶, hemobilia³⁹⁸, trastornos cardiopulmonares por sobrecarga que pueden conducir al edema pulmonar^{374,399}, la migración o trombosis de la prótesis... En general, en manos experimentadas, la mortalidad derivada de la técnica oscila del 0 al 2% y las complicaciones no mortales afectan hasta un 15% de los pacientes. En los primeros días tras la colocación de la prótesis pueden aparecer también complicaciones: fiebre por infección de la prótesis⁴⁰⁰, hemólisis^{401,402}, coagulopatía de consumo... aunque su frecuencia es escasa. En un 5-10% de los casos se produce un deterioro progresivo de la función hepática que puede conducir a la muerte.

Las complicaciones tardías se relacionan fundamentalmente con la disfunción de la DPPI y con la encefalopatía hepática. La disfunción de la prótesis se debe a su estenosis y obstrucción, consecuencia de la hiperplasia pseudointimal^{403,404} y tiene lugar en el 31% de los pacientes al primer año de seguimiento y en el 47% a los 2 años^{405,406}. Ello obliga a un seguimiento periódico de estos pacientes mediante ecografía-doppler y a

la práctica de angiografía con determinación del gradiente de presión cuando exista la sospecha de disfunción. A menudo requieren de dilatación mediante angioplastia o de la colocación de una nueva prótesis coaxial⁴⁰⁷. Los factores que se han asociado con una mayor incidencia de encefalopatía hepática post-DPPI son la edad avanzada (superior a los 60 años), los shunts de mayor diámetro, la severidad de la insuficiencia hepática, y la existencia de encefalopatía hepática previa a la colocación de la prótesis^{408,409}. La elevada incidencia de encefalopatía hepática no es extraña puesto que la DPPI, cuando funciona correctamente, ocasiona una derivación del flujo sanguíneo portal que escapa de la microcirculación hepática, prácticamente total, lo que favorece un mayor deterioro de la función hepática. Esta encefalopatía suele controlarse fácilmente con tratamiento médico pero, en ocasiones, llega a ser invalidante y requiere de la colocación de nuevas prótesis que reduzcan el calibre de la DPPI a costa de incrementar de nuevo el riesgo de hemorragia^{410,411}.

Así pues, a pesar de su eficacia en la prevención de la recidiva hemorrágica, el riesgo de complicaciones asociadas a la colocación de la DPPI, incluyendo la encefalopatía hepática, y el hecho de que no mejore la supervivencia de los pacientes, hacen que esta técnica no sea recomendada como de primera elección en la profilaxis secundaria de la hemorragia por varices, sino como una técnica de rescate cuando han fracasado otras alternativas terapéuticas.

1.4.4. TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA HIPERTENSION PORTAL .

En los últimos 20 años la posibilidad de trasplante hepático en pacientes con enfermedad hepática avanzada con descompensaciones derivadas de la hipertensión portal, ha cambiado el enfoque quirúrgico de estos pacientes⁴¹². Al margen de ello, existen otras opciones de manejo quirúrgico de estos pacientes que comentaremos brevemente dado que entrar en los detalles más precisos de cada una de ellas sobrepasa la intención del presente trabajo. Tres son básicamente las alternativas que ofrece la cirugía en los pacientes con hipertensión portal: los shunts descompresivos, los procedimientos quirúrgicos de desvascularización y el trasplante hepático que, como sabemos, proporciona la solución definitiva.

Los shunts descompresivos tienen como objetivo la descompresión de las varices esofagogástricas, que conllevará el cese de la hemorragia o la prevención de la recidiva, a través de la derivación total o parcial del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica. Pueden ser totales, parciales o selectivos. Los shunts portosistémicos totales en sus diversas modalidades (término-lateral, latero-lateral, meso-cava o espleno-renal

central) producen una descompresión del territorio venoso portal derivando a la circulación sistémica la mayor parte del flujo sanguíneo portal. Proporcionan un buen control de la hemorragia, previenen eficazmente la recidiva hemorrágica y controlan la ascitis (excepto el término-lateral), pero presentan el inconveniente de la elevada incidencia de encefalopatía hepática y del agravamiento de la insuficiencia hepática al reducirse notablemente el flujo sanguíneo hepático. Un estudio comparativo entre shunt portocava y mesocava no mostró diferencias entre ellos, con una mortalidad operatoria del 9%, recidiva hemorrágica del 14%, incidencia de encefalopatía del 48% y supervivencia a los 10 años del 20% de los pacientes⁴¹³. Los shunts portocava parciales limitan el calibre de la comunicación portosistémica a fin de producir la suficiente descompresión del territorio portal que permita el control de la hemorragia o su prevención sin que se produzca una disminución excesiva de la perfusión sanguínea hepática⁴¹⁴⁻⁴¹⁶. Se emplean para ello injertos de diversos materiales sintéticos que mantienen el calibre de la comunicación. Estudios hemodinámicos han demostrado que una comunicación de 8 mm es capaz de reducir el gradiente de presión portal a 12 mm Hg, manteniendo el flujo sanguíneo portal en un 83%⁴¹⁴. Además presentan menos incidencia de encefalopatía hepática que los shunts totales⁴¹⁷ aunque el riesgo de trombosis es elevado⁴¹⁴. Los shunts selectivos proporcionan la descompresión de las varices esofagogástricas sin afectar la hipertensión portal y la perfusión venosa portal. Son el shunt espleno-renal distal⁴¹⁸ que descomprime el territorio esplénico y la unión gastroesofágica mediante la anastomosis término-lateral de la vena esplénica a la vena renal izquierda, y el shunt coronario-cava⁴¹⁹, menos utilizado, con anastomosis de la vena gástrica izquierda a la vena cava. Con una tasa de recidiva hemorrágica entre el 10% y el 20% - la mayoría en el primer mes de post-operatorio -^{420,421} son tan eficaces como los shunts totales en el control de la hemorragia y la prevención de la recidiva, manteniendo la perfusión portal hepática, sin deterioro de la función hepática^{422,423}, y con menor incidencia de encefalopatía⁴²¹. La mortalidad operatoria oscila entre el 3% y el 6% según la técnica empleada^{421,424}. Los shunts selectivos son el procedimiento quirúrgico más empleado en la actualidad pues proporcionan una adecuada descompresión de las varices esofagogástricas, con menos incidencia de encefalopatía e insuficiencia hepática que las otras alternativas de cirugía descompresiva, además de que no suelen ofrecer dificultades técnicas de cara a un potencial trasplante hepático.

El tratamiento quirúrgico descompresivo se limita a pacientes no candidatos a trasplante hepático en el momento de la terapia, en los que han fracasado tratamientos

farmacológicos y endoscópicos, con una buena función hepática, es decir, pacientes Child-Pugh A o B de bajo riesgo quirúrgico, o pacientes con hipertensión portal no cirrótica. En el resto de pacientes tal vez la opción más adecuada sea la DPPI. En la actualidad existen estudios en marcha cuyos resultados están todavía pendientes de evaluación, comparando la eficacia y seguridad del shunt espleno-renal distal y de la DPPI.

Los procedimientos de desvascularización se reservan a pacientes en los que no es posible la cirugía derivativa por trombosis venosa portal o esplénica. La eficacia de los procedimientos de desvascularización se relaciona con la extensión de la misma e implican la desvascularización de los 7-8 cm distales del esófago y de la mayor parte del estómago, así como la esplenectomía y, en muchas ocasiones, la transección esofágica. El éxito de la técnica depende en gran medida de la experiencia del equipo quirúrgico y de la agresividad de la técnica⁴²⁵.

1.4.5. ESTUDIOS COMPARATIVOS.

Las distintas opciones terapéuticas disponibles para la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas, han sido evaluadas en diferentes estudios comparativos que comentaremos a continuación.

La eficacia de la escleroterapia y el tratamiento con betabloqueantes ha sido comparada en 9 estudios, incluyendo 752 pacientes^{207,426-433}. El metaanálisis de todos ellos mostró una mayor eficacia de la escleroterapia sobre los betabloqueantes en lo que respecta a la prevención de la recidiva. Sin embargo, la heterogenicidad entre los diferentes estudios¹⁶⁸ sugiere que esta ventaja de la escleroterapia es escasa. No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia de los pacientes, y la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios fue menor en los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico⁴³⁴.

La combinación terapéutica entre escleroterapia y betabloqueantes persigue como objetivo la prevención de la recidiva hemorrágica durante el programa de escleroterapia endoscópica, es decir, mientras la escleroterapia no haya conseguido erradicar las varices esofágicas, y también a largo plazo, evitar la recidiva hemorrágica a partir de la reparación de las varices. El tratamiento combinado con betabloqueantes y escleroterapia ha sido comparado con escleroterapia (10 estudios, 600 pacientes)⁴³⁵⁻⁴⁴⁴ y con betabloqueantes sólo (3 estudios, 277 pacientes)⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷. Frente a la escleroterapia, el metaanálisis no muestra una ventaja clara del tratamiento combinado tanto al considerar la recidiva hemorrágica como la supervivencia^{168,448,449}, mientras que sí se constata una

heterogenicidad significativa entre los estudios^{168,449}. El tratamiento combinado sí resulta más eficaz en los estudios que lo comparan con la monoterapia con betabloqueantes por lo que respecta a la recidiva hemorrágica, aunque no hay diferencias en la mortalidad.

Con el mismo propósito, algunos estudios⁴⁵⁰⁻⁴⁵² han evaluado la combinación de escleroterapia y octreótido por vía subcutánea frente a la escleroterapia. Las diferencias entre ellos en diseño, dosificación y duración del tratamiento impiden llegar a resultados concluyentes³¹⁰.

La escleroterapia ha sido comparada con la derivación portocava quirúrgica en diferentes estudios. El metaanálisis de estos estudios ha mostrado que, si bien el tratamiento quirúrgico reduce significativamente la incidencia de recidiva hemorrágica, la mortalidad es prácticamente idéntica entre los dos tratamientos, mientras que con la cirugía aumenta significativamente la incidencia de encefalopatía^{168,208}. También se ha comparado el shunt espleno-renal distal con la escleroterapia en algunos estudios cuyo metaanálisis muestra una reducción significativa de la recidiva hemorrágica en los pacientes intervenidos, mientras se detecta una heterogenicidad también significativa entre los diferentes estudios por lo que respecta a la mortalidad⁴²¹. Al considerar solo pacientes con hepatopatía no alcohólica la mortalidad fue significativamente menor en los pacientes con shunt espleno-renal⁴²¹. La incidencia de encefalopatía fue superior en los pacientes tratados quirúrgicamente aunque la diferencia no tuvo significación estadística⁴²¹.

Diversos estudios han evaluado la eficacia del tratamiento farmacológico combinado con betabloqueantes no cardioselectivos y nitratos de acción prolongada en la prevención de la recidiva hemorrágica y, aunque hasta el momento la experiencia es escasa, los resultados son prometedores. En el capítulo referente al tratamiento farmacológico de la hipertensión portal ya se destacó la mayor eficacia del tratamiento farmacológico combinado con propranolol y 5-mononitrato de isosorbide frente a propranolol sólo²⁸⁷. La combinación farmacológica también se ha comparado con la escleroterapia. En un estudio realizado en nuestra Unidad utilizando nadolol y 5-mononitrato de isosorbide, la combinación farmacológica redujo significativamente la incidencia de recidiva hemorrágica, con tendencia a una mayor supervivencia (aunque sin significación estadística)¹⁶¹. En otro estudio que comparaba propranolol y 5-mononitrato de isosorbide con cirugía derivativa en los pacientes Child-Pugh A o B, y con escleroterapia en los pacientes Child-Pugh C, las alternativas terapéuticas al tratamiento farmacológico no mostraron superioridad sobre éste⁴⁵³. Otro estudio

comparando propranolol y 5-mononitrato de isosorbide con DPPI, mostró una menor incidencia de hemorragia en los pacientes tratados con DPPI, aunque con más complicaciones, mayor incidencia de encefalopatía y mayor deterioro de la función hepática sin mejoría de la supervivencia²⁸⁸.

Ya hemos visto en el capítulo correspondiente la mayor eficacia en la prevención de la recidiva hemorrágica y en la supervivencia de los pacientes de la ligadura endoscópica con respecto a la escleroterapia. La combinación de esclerosis y ligadura tampoco ha superado a la ligadura como único tratamiento. También hemos visto en capítulos anteriores los estudios comparativos entre esclerosis y ligadura y DPPI.

Un estudio comparó la terapia combinada de ligadura endoscópica, nadolol y sucralfato con ligadura mostrando mayor eficacia en la prevención de la recidiva de la combinación⁴⁵⁴. No se dispone de estudios entre ligadura endoscópica y fármacos ya sean betabloqueantes sólo o en combinación con nitratos de acción prolongada.

2. JUSTIFICACION DE LA TESIS

Una vez controlado el episodio agudo de hemorragia por varices esofágicas, los pacientes que sobreviven presentan un riesgo de recidiva y de mortalidad muy elevado (63% y 33% respectivamente, a los 2 años de seguimiento)⁵. Por este motivo, se acepta que todos los pacientes que sobreviven a un episodio de hemorragia por varices deben ser tratados para evitar una nueva recidiva¹⁹⁶. Para ello se ha dispuesto en los últimos años de varias alternativas terapéuticas o combinaciones de ellas que han mostrado su eficacia. Diversos estudios clínicos han comparado las opciones terapéuticas disponibles en términos de eficacia en la prevención de la recidiva, seguridad para los pacientes y supervivencia. Así, tanto el tratamiento farmacológico con betabloqueantes como la escleroterapia han demostrado una mayor eficacia con respecto a placebo al considerar la incidencia de recidiva hemorrágica y la supervivencia de los pacientes. Así lo constatan los metaanálisis de los estudios realizados^{168,208,210,211,310,326}.

Posteriormente se estableció la ligadura endoscópica de varices como método endoscópico de elección frente a la escleroterapia por sus mejores resultados en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices y también por la menor incidencia y gravedad de sus efectos secundarios. Los metaanálisis de los estudios realizados así lo demuestran y sugieren también una mayor supervivencia^{309,310}.

Del mismo modo, la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico con betabloqueantes también fue comparada con la esclerosis endoscópica. En el metaanálisis de estos estudios, la esclerosis se mostró superior a la monoterapia con betabloqueantes en la prevención de la recidiva hemorrágica, si bien la incidencia y gravedad de los efectos secundarios del tratamiento endoscópico también fue superior, y no hubo diferencias en la mortalidad^{168,434}. La combinación de betabloqueantes y escleroterapia no mostró una ventaja clara frente a la escleroterapia como único tratamiento, ni en la incidencia de recidiva hemorrágica ni en la supervivencia de los pacientes^{168,448,449}. Este tratamiento combinado sí se mostró superior a los betabloqueantes administrados como único tratamiento aunque la heterogenicidad entre los diferentes estudios hace que los resultados deban ser interpretados con cautela, sin diferencias tampoco con respecto a la mortalidad¹⁶⁸.

Se ha establecido que la eficacia del tratamiento farmacológico en la prevención de la hemorragia y de la recidiva, se fundamenta en su capacidad para lograr una respuesta hemodinámica adecuada (reducción del gradiente de presión portal por debajo de los 12 mm Hg o al menos un 20 % de su valor basal)^{20,160}. El hecho de que esta respuesta sólo tenga lugar en un 30% de los pacientes tratados constituye uno de los principales

inconvenientes del tratamiento con betabloqueantes, ya que los pacientes no respondedores siguen presentando riesgo de hemorragia y recidiva a pesar del tratamiento. Por esta razón se han estudiado diversas combinaciones de fármacos que, actuando por distintos mecanismos, consigan una mayor reducción del gradiente de presión portal. La más estudiada ha sido la combinación de un betabloqueante con un fármaco vasodilatador capaz de compensar el aumento de resistencia portocolateral inducido por el fármaco vasoconstrictor y de disminuir la resistencia intrahepática al flujo portal. La combinación farmacológica más interesante, y también la más empleada por su eficacia y seguridad, es la de los betabloqueantes con los nitratos de acción prolongada concretamente con el 5-mononitrato de isosorbide. Estudios hemodinámicos han confirmado que esta asociación terapéutica es capaz de conseguir una respuesta reductora del gradiente de presión portal en un porcentaje de pacientes superior al observado en pacientes sólo tratados con betabloqueantes, que se sitúa entorno al 50%^{60,280}. En la práctica clínica esta combinación se ha mostrado más efectiva que la monoterapia con betabloqueantes en la reducción de la recidiva hemorrágica aunque sin modificar la supervivencia de los pacientes²⁸⁷.

Igualmente, el tratamiento farmacológico combinado con un betabloqueante, el nadolol, y 5-mononitrato de isosorbide, se comparó en su momento con el método endoscópico más aceptado entonces, la esclerosis, demostrando no sólo una menor tasa de recidiva hemorrágica sino también una menor incidencia y gravedad de los efectos secundarios¹⁶¹. También se ha comparado la eficacia de la combinación de betabloqueantes, concretamente del propranolol, y 5-mononitrato de isosorbide, con la de la DPPI y, si bien la incidencia de recidiva hemorrágica fue menor con esta última, los efectos secundarios, especialmente la encefalopatía hepática, y la ausencia de mejoría en la supervivencia, no permiten recomendar la DPPI como tratamiento de primera elección²⁸⁸. Lo mismo se puede argumentar cuando se ha comparado la DPPI con los diversos métodos endoscópicos o con combinaciones de endoscopia y fármacos.³⁹⁰ Sin embargo no se dispone en la actualidad de estudios que hayan comparado la eficacia y seguridad de la mejor alternativa endoscópica, la ligadura, con la aparentemente mejor opción de tratamiento farmacológico, es decir, la combinación de los betabloqueantes y 5-mononitrato de isosorbide.

Una respuesta hemodinámica adecuada resulta determinante en la predicción de la recidiva hemorrágica de estos pacientes. Sin embargo no es bien conocida la influencia que pueda tener esta respuesta, ya se observe de forma espontánea o inducida por el

tratamiento farmacológico, sobre la evolución de la enfermedad hepática o la aparición de complicaciones de la misma a largo plazo. Tampoco se conoce bien qué factores pueden determinar las variaciones espontáneas de la hipertensión portal.

3. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico combinado con betabloqueantes y 5-mononitrato de isosorbide frente a la ligadura endoscópica de varices esofágicas en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas.
- 2) Evaluar asimismo la eficacia de estos tratamientos en la prevención de otras causas de hemorragia relacionadas con la hipertensión portal.
- 3) Evaluar la seguridad de estos tratamientos.
- 4) Evaluar la influencia de la ligadura endoscópica y el tratamiento farmacológico combinado en otras variables indicativas de recidiva hemorrágica como el índice de recidiva, los requerimientos transfusionales y el fracaso terapéutico.
- 5) Evaluar la influencia de ambos tratamientos sobre la supervivencia de los pacientes.
- 6) Evaluar la influencia de ambos tratamientos sobre otras complicaciones de la cirrosis, especialmente sobre la insuficiencia hepática valorada según la clasificación de Child-Pugh, el desarrollo de ascitis o la función renal.
- 7) Comparar las variaciones inducidas por el tratamiento farmacológico combinado con betabloqueantes y 5-mononitrato de isosorbide sobre la presión portal, frente a las que se observan de forma espontánea después de un episodio de hemorragia por varices en los pacientes tratados con ligadura endoscópica, y dentro de este punto, evaluar:
 - 7.1) La influencia de una respuesta hemodinámica adecuada, ya sea inducida por el tratamiento farmacológico o ya sea espontánea en pacientes tratados endoscópicamente, sobre la incidencia de recidiva hemorrágica.
 - 7.2) La influencia de dicha respuesta sobre la función hepática y sobre otras complicaciones de la cirrosis como ascitis, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática.
 - 7.3) La influencia de la respuesta hemodinámica adecuada sobre la supervivencia de los pacientes.

4. PACIENTES Y METODOS.

4.1. PROTOCOLO A: TRATAMIENTO FARMACOLOGICO COMBINADO CON NADOLOL Y 5-MONONITRATO DE ISOSORBIDE CONTRA LIGADURA ENDOSCOPICA EN LA PREVENCION DE LA RECIDIVA HEMORRAGICA POR VARICES ESOFAGICAS.

4.1.1. SELECCION DE PACIENTES.

Desde Mayo de 1994 a Febrero de 1999 un total de 1318 pacientes fueron ingresados en la Unidad de Sangrantes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por hemorragia digestiva alta, diagnosticada por la presencia de hematemesis y/o melenas confirmadas por el equipo médico de la Unidad.

Todos estos pacientes, una vez estabilizados desde el punto de vista hemodinámico, fueron sometidos a gastroscopia urgente en las primeras 4 horas del ingreso hospitalario. De ellos, 233 pacientes con cirrosis hepática, fueron diagnosticados de hemorragia por varices esofágicas y por tanto considerados para su inclusión en el estudio. El diagnóstico endoscópico de hemorragia por varices esofágicas fue establecido al constatar sangrado activo procedente de una variz, o al identificar un coágulo o clavo plaquetar adherido a la pared de la variz, o ante la presencia de varices esofágicas y sangre en la luz del tubo digestivo sin observar otra potencial causa de hemorragia en la endoscopia. El diagnóstico de cirrosis hepática se fundamentó en la combinación de criterios clínicos, bioquímicos y ecográficos compatibles, o en datos histológicos a partir de una biopsia hepática previa.

Un total de 83 pacientes fueron excluidos del estudio por tener edad inferior a 18 años (2 pacientes), enfermedad hepática muy avanzada con estadiaje de Child-Pugh superior a los 12 puntos (19 pacientes), hepatocarcinoma en fase avanzada (8 pacientes), enfermedad asociada con pronóstico vital inferior a 6 meses (6 pacientes), tratamiento endoscópico previo mediante ligadura o escleroterapia (16 pacientes), cirugía derivativa portosistémica previa (2 pacientes), tratamiento previo con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide (12 pacientes), fracaso en el control del episodio inicial de hemorragia (18 pacientes). Seis pacientes declinaron su participación en el estudio. Los restantes 144 pacientes fueron incluidos en uno o en los dos protocolos que componen este estudio.

4.1.2. RANDOMIZACION Y TRATAMIENTO.

Una vez controlado el episodio hemorrágico agudo, al quinto día de ingreso, los pacientes fueron distribuidos por randomización en dos grupos de tratamiento. La randomización se realizó mediante sobres opacos y sellados que contenían una de las

dos opciones terapéuticas, cuya asignación fue obtenida según un listado de números aleatorios generado por ordenador. La randomización se estratificó según la severidad de la insuficiencia hepática determinada por la clasificación de Child-Pugh, en pacientes de clase Child-Pugh A y B frente a pacientes de clase C, y según el antecedente o no de hemorragia por varices.

El tratamiento farmacológico se inició inmediatamente después de la randomización en los pacientes a los que les fue asignado el tratamiento médico, iniciándose con la administración de nadolol por vía oral, con una dosis inicial de 80 mg al día, ajustando las dosis en los días siguientes en modificaciones diarias de 20 mg hasta alcanzar la reducción de la frecuencia cardiaca basal en un 25% aunque sin rebasar los 55 latidos por minuto. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento de nadolol, se inició la administración del 5-mononitrato de isosorbide, también por vía oral, con una dosis inicial de 20 mg en administración nocturna, ajustándose en los días siguientes, con incrementos diarios de 20 mg, hasta conseguir una dosis máxima de 40 mg cada 12 horas, o bien hasta la máxima dosis tolerada, determinada por la aparición de efectos secundarios como cefalea o hipotensión, definida como la presión arterial sistólica por debajo de los 85 mm Hg. La cumplimentación del tratamiento fue indagada en cada visita durante el seguimiento de los pacientes mediante una cuidadosa anamnesis al paciente o a sus familiares próximos, y también mediante la determinación en cada visita de la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

La ligadura endoscópica fue practicada bajo sedación con midazolam por vía endovenosa, y se emplearon videogastroskopios Olympus GIF 100 y Olympus GIF V2 (Olympus Medical Systems Europa, Hamburg. Germany), y los dispositivos de ligadura disponibles en cada momento: inicialmente se emplearon dispositivos de ligadura simples (Bard Interventional Products, Tewksbury, Mass. USA) que requerían la utilización adicional de un sobretubo de plástico de 20 mm de diámetro y 25 cm de longitud; posteriormente fueron incorporados los dispositivos multibanda (Sistema ligador multibanda Speedband Superview 5 bandas y 8 bandas, Boston Scientific Corporation, Mass. USA). En cada sesión de ligadura se colocó al menos una banda elástica en cada variz, en los 5 cm distales del tercio esofágico inferior, hasta un máximo de 8 bandas por sesión. La primera sesión de ligadura de las varices fue practicada inmediatamente después de la randomización, y posteriormente al séptimo día, y después cada 2 semanas hasta conseguir la erradicación de las varices. Las varices se consideraron erradicadas cuando no se observaban endoscópicamente o cuando no

podían ser aspiradas dentro del dispositivo de ligadura adaptado al extremo terminal del endoscopio. Una vez conseguida la erradicación, se practicaron endoscopias de seguimiento a los tres meses y después cada 6 meses, realizándose sesiones adicionales de ligadura si se constataba la reaparición de las varices.

4.1.3. SEGUIMIENTO Y DEFINICIONES.

Los pacientes de ambos grupos de tratamiento fueron controlados mediante evaluaciones clínicas y analíticas al mes del alta hospitalaria y después cada tres meses. El seguimiento para el estudio se continuó hasta 7 meses después de la inclusión del último paciente. Las medidas de soporte y monitorización durante el seguimiento fueron similares en ambos grupos.

Los principales resultados analizados durante el estudio fueron la incidencia de recidiva hemorrágica, las complicaciones atribuibles al tratamiento y la supervivencia.

Se definió recidiva hemorrágica como cualquier episodio de hematemesis y/o melenas acaecido durante el seguimiento y confirmado por el equipo médico de la Unidad de Sangrantes. Todos estos episodios fueron evaluados mediante endoscopia urgente. Solo aquellos relacionados con la hipertensión portal fueron considerados para el análisis de resultados, es decir, aquellos debidos a varices esofágicas, gástricas o ectópicas, a gastropatía de la hipertensión portal o a úlceras esofágicas inducidas por el tratamiento endoscópico. Los episodios debidos a otras causas se consideraron en un análisis adicional.

En ambos grupos de tratamiento, tanto el episodio índice de hemorragia como las recidivas fueron tratados del mismo modo, con las medidas de soporte habituales, y esclerosis urgente o somatostatina o ambos.

El índice de recidiva, parámetro que evalúa el tiempo transcurrido sin complicaciones hemorrágicas durante el seguimiento, se calculó dividiendo los meses de seguimiento por el número de episodios de recidiva hemorrágica mas uno, siguiendo las directrices de una reunión de consenso entre expertos publicada en 1992⁴⁵⁵.

Se definió fracaso del tratamiento como la constatación durante el seguimiento de:
a) Dos o más episodios de recidiva hemorrágica que requirieran la transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes, o b) Unico episodio de recidiva que precisara de la transfusión de al menos 4 unidades de concentrado de hematíes. En los pacientes con criterios de fracaso del tratamiento, se determinó un tratamiento alternativo que fue individualizado en cada caso.

4.2. PROTOCOLO B: INFLUENCIA DE LA REDUCCION DE LA PRESION PORTAL DESPUES DEL EPISODIO HEMORRAGICO AGUDO EN LA INCIDENCIA DE RECIDIVA HEMORRAGICA, LA EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD HEPATICA Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

El objetivo de este protocolo fue determinar la relación entre una respuesta hemodinámica adecuada, ya sea espontánea (en los pacientes tratados con ligadura) o inducida por el tratamiento farmacológico, con la incidencia de recidiva hemorrágica durante el seguimiento. También se evaluó la relación entre esta respuesta y la evolución de la enfermedad hepática, particularmente el grado de insuficiencia hepática y la aparición de otras complicaciones de la cirrosis como la ascitis o la encefalopatía hepática. Por último, se evaluó también la influencia de la respuesta hemodinámica adecuada en la supervivencia de los pacientes.

4.2.1. SELECCION DE PACIENTES.

Fueron incluidos 95 pacientes, todos ellos incluidos en el protocolo de estudio A (46 tratados con ligadura endoscópica y 49 tratados con fármacos), a los que se practicaron dos estudios hemodinámicos: uno basal, una vez controlado el episodio hemorrágico agudo, y otro entre 1 y 3 meses desde el inicio del tratamiento farmacológico de mantenimiento o una vez erradicadas las varices. El estudio basal se practicó antes de iniciar el tratamiento electivo, ya fuere farmacológico o endoscópico, y entre 4 y 6 horas después de la suspensión del tratamiento farmacológico por el episodio hemorrágico agudo (somatostatina) en los pacientes a los que se les estaba administrando. En los estudios hemodinámicos practicados durante el seguimiento, a los pacientes tratados con fármacos se les administró la medicación habitual.

4.2.2. SEGUIMIENTO Y DEFINICIONES.

En el seguimiento de los pacientes incluidos en el presente estudio se definieron los términos de recidiva hemorrágica y fracaso del tratamiento del mismo modo que en el protocolo de estudio A.

Otros eventos evaluados de forma específica durante el seguimiento de estos pacientes fueron la descompensación ascítica, la insuficiencia renal funcional y la encefalopatía hepática.

Se definió ascitis como la presencia de ascitis recurrente o de ascitis de novo. Se definió ascitis recurrente como aquella que aparecía en pacientes que ya habían presentado alguna descompensación ascítica antes de su inclusión en el estudio o al

empeoramiento de ésta en pacientes que se hallaban descompensados en el momento de la inclusión, y ascitis de novo como la que se desarrollaba en pacientes sin antecedentes de tal descompensación. La confirmación de la misma se fundamentó bien en su detección ecográfica, bien mediante paracentesis o bien mediante ambos procedimientos. Se definió ascitis refractaria como aquella que no podía ser eliminada satisfactoriamente o cuya recidiva precoz no podía ser evitada debido a una falta de respuesta al tratamiento con dieta hiposódica de menos de 50 mEq/día de sodio y diuréticos a dosis máximas con 160 mg/día de furosemida y 400 mg/día de espironolactona (ascitis resistente a diuréticos) o aquella que presentaba complicaciones con el tratamiento diurético (encefalopatía hepática en ausencia de otro factor precipitante, insuficiencia renal inducida por diuréticos con elevación de la creatinina plasmática superior al 100% por encima de los 2 mg/dl, o complicaciones electrolíticas como descenso de la natremia superior a los 10 mmol/l por debajo de los 125 mmol/l o hiper o hipokalemia por encima de los 6 mmol/l o por debajo de los 3 mmol/l), que impidían el uso de dosis efectivas de estos fármacos (ascitis intratable por diuréticos).

Para el diagnóstico de otra complicación de la ascitis como la peritonitis bacteriana espontánea se consideró el recuento de leucocitos en líquido ascítico superior o igual a 250 leucocitos polimorfonucleares por mililitro, independientemente de la positividad o no del cultivo microbiológico.

Se consideró como síndrome hepatorenal el aumento de la concentración de creatinina plasmática por encima del 50% de sus valores basales o de un valor superior a 2 mg/dl, con una concentración de sodio en orina inferior a 10 mmol/l, en ausencia de proteinuria u otras alteraciones en el sedimento de orina y en ausencia de respuesta favorable de la función renal a la supresión de tratamiento diurético y a la expansión del volumen plasmático.

También se consideró para el análisis de resultados cualquier episodio de encefalopatía hepática constatado durante el seguimiento.

4.2.3. ESTUDIOS HEMODINAMICOS.

Se procedió a la evaluación de la presión portal mediante la determinación del gradiente de presión de las venas suprahepáticas o diferencia entre las presiones de las venas suprahepáticas enclavada y libre. También se determinaron las presiones cardiopulmonares y el gasto cardiaco.

La técnica empleada en los estudios hemodinámicos fue la cateterización de las venas suprahepáticas y de la arteria pulmonar, y se llevó cabo en la Unidad de

Endoscopia Digestiva del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau entre las 9 y las 12 horas a.m. con el paciente en ayunas desde las 0 horas del mismo día y en posición de decúbito supino. Como ya se ha señalado en líneas anteriores, a los pacientes del grupo de tratamiento farmacológico se les administró su medicación habitual en los estudios hemodinámicos realizados durante el seguimiento.

Se procedió a la colocación de un introductor vascular (Argon Medical, Athens, Texas) en la vena femoral derecha de los pacientes con anestesia local y mediante la técnica de Seldinger.

Para la cateterización de las venas suprahepáticas se avanzaba a través del introductor y bajo control fluoroscópico, un catéter-balón de 7F (Medi-Tech, Cooper Scientific Corp., Watertown, MA. USA) hasta emplazarlo en la vena suprahepática principal derecha, para proceder a la determinación seriada de las presiones suprahepáticas enclavada y libre, inflando y desinflando el balón respectivamente. La presión portal se determinó a través del gradiente de presión de las venas suprahepáticas, expresado como la diferencia entre las presiones suprahepáticas libre y enclavada. La posición de enclavamiento correcta se confirmaba por la observación mediante la inyección de 2 ml de contraste radiológico (Hexabrix, Laboratorios Rovi, Madrid), de la detención del flujo sanguíneo a través de la vena suprahepática, una vez inflado el balón. El coeficiente de variación de esta determinación en nuestro laboratorio es de $2.7 \pm 2.6\%$.

El introductor venoso también fue utilizado para avanzar bajo control fluoroscópico, un catéter de Swan-Ganz (American-Edwards Laboratories, Los Angeles, CA. USA) hasta la arteria pulmonar para la determinación de la presión arterial pulmonar, de la presión capilar pulmonar y de la presión de la aurícula derecha. También se determinó el gasto cardiaco por termodilución mediante el empleo de un computador de gasto cardiaco. Se obtuvieron cinco determinaciones y, descartando la más alta y la más baja, se calculó la media de las restantes.

Todas las determinaciones de las presiones vasculares se realizaron por triplicado utilizando un transductor de presión de alta sensibilidad (Hewlett-Packard, modelo 1280 C, Andover, MA. USA), calibrado previamente usando la línea axilar media como punto cero de referencia.

Durante todo el estudio se monitorizaron el electrocardiograma, la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la saturación arterial de oxígeno mediante métodos no

invasivos, empleando un monitor automático de constantes vitales (Hewlett-Packard M1008A, Andover, MA).

4.3. ANALISIS ESTADISTICO.

El tamaño de la muestra necesaria para el protocolo de estudio A se calculó sobre la base de una recidiva hemorrágica esperada de un 26% para el tratamiento farmacológico combinado, según los resultados de un estudio realizado previamente en nuestra Unidad¹⁶¹. Para detectar una diferencia del 21% entre ambos grupos de tratamiento⁴⁵⁶, con una posibilidad de error tipo I y tipo II del 0.05 y del 0.2 respectivamente, se requería la inclusión de al menos 70 pacientes en cada grupo de tratamiento. El análisis de los resultados fue realizado según intención de tratamiento.

Las variables cuantitativas se expresaron según la media \pm la desviación estándar.

Para el análisis de las variables cualitativas se empleó la prueba de Chi al cuadrado con la corrección de Yates y la prueba de Fisher y, para el de las cuantitativas, la prueba de la "t" de Student para datos pareados y no pareados. Las variables de distribución no paramétricas se compararon mediante la prueba de Wilcoxon.

Las probabilidades actuariales se calcularon por el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de log-rank⁴⁵⁷.

Los datos fueron censurados al fallecer el paciente o en el momento de la última visita de control en los supervivientes. En los pacientes en los que se perdió el seguimiento, fueron también censurados en el momento de su última visita de control.

En ambos protocolos, se efectuó también un análisis multivariado de los resultados según el modelo proporcional de Cox a fin de identificar los subgrupos de variables con capacidad pronóstica independiente de recidiva hemorrágica y de mortalidad⁴⁵⁸. En el protocolo B se realizó además un análisis multivariado de regresión logística múltiple para identificar las variables con capacidad predictiva independiente de respuesta hemodinámica.

Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa estadístico SPSS. El nivel de significación se estableció con un valor de P inferior a 0.05⁴⁵⁹.

4.4. CONSIDERACIONES ETICAS.

Todos los pacientes incluidos en ambos protocolos dieron previamente su consentimiento informado. En caso de incapacidad del paciente por encefalopatía hepática u otros motivos, el consentimiento se obtuvo de sus familiares más próximos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

5. RESULTADOS

5.1. PROTOCOLO A.

Fueron incluidos un total de 144 pacientes, 72 en cada grupo de tratamiento. En el momento de la randomización no había diferencias entre ambos grupos en lo que respecta a la etiología o severidad de su enfermedad hepática u otras características clínicas (tabla 1). Tampoco se constataron diferencias en las características endoscópicas y analíticas basales (tabla 2), así como en las referentes a sus parámetros hemodinámicos sistémicos y espláncnicos (tabla 3).

Siete pacientes (10%) del grupo de ligadura y 10 (14%) de los tratados con fármacos habían presentado algún episodio previo de hemorragia por varices esofágicas, sin haber recibido ningún tratamiento electivo posterior. Se constató hemorragia activa en la exploración endoscópica inicial en 26 pacientes (36%) del grupo de ligadura y en 28 pacientes (39%) del grupo de tratamiento farmacológico. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos en lo que respecta al tratamiento del episodio inicial de la hemorragia (tabla 1).

TABLA 1: Protocolo A. Parámetros clínicos en el momento de la randomización y parámetros relacionados con el episodio hemorrágico agudo.

VARIABLE	GRUPO: NADOLOL + 5-MNI (N = 72)	GRUPO: LIGADURA ENDOSCOPICA (N = 72)
Edad, años (mediana \pm desv. std)	60 \pm 12	58 \pm 14
Sexo, n° varones / hembras, (%)	43 (60%) / 29 (40%)	47 (65%) / 25 (35%)
Etiología de la cirrosis, n°, (%)		
Alcohólica	33 (46%)	30 (42%)
Virus	24 (33%)	26 (36%)
Alcohol + virus	10 (14%)	13 (18%)
Estadío de Child-Pugh (media \pm desv. std.)	7.9 \pm 1.9	8.4 \pm 1.9
Estadío de Child-Pugh, n°, (%):		
A	19 (26%)	11 (15%)
B	39 (54%)	43 (60%)
C	14 (20%)	18 (25%)
Ascitis, número (%)	47 (65%)	50 (69%)
Encefalopatía, número (%)	11 (15%)	12 (17%)
Hemorragia previa, número	10 (14%)	7 (10%)
Tratamiento del episodio hemorrágico inicial, número (%):		
Somatostatina	21 (29%)	24 (33%)
Esclerosis + somatostatina	44 (61%)	43 (60%)
Taponamiento + esclerosis + Somatostatina	7 (10%)	5 (7%)
Transfusiones en episodio inicial, unidades de concentrados de hematíes		
Media \pm desv. std.	2.9 \pm 2.7	2.7 \pm 2.4
Mediana	2	2
Rango	0-15	0-11

P no significativa en todos los casos.

TABLA 2: Protocolo A. Parámetros endoscópicos y analíticos basales.

VARIABLE	GRUPO: NADOLOL + 5-MNI (N = 72)	GRUPO: LIGADURA ENDOSCOPICA (N = 72)
Tamaño de las varices, n° (%)*:		
-Grado I	2 (3%)	1 (1%)
-Grado II	41 (57%)	49 (68%)
-Grado III	29 (40%)	22 (31%)
Gastropatía moderada de hipertensión portal, n°	6 (8%)	6 (8%)
Hemorragia activa	28 (39%)	26 (36%)
Bilirrubina, mg/dl	2.4 ± 2.1	3.2 ± 3.6
Albúmina, g/l	31 ± 5	30 ± 5
Actividad de protrombina, %	69 ± 13	66 ± 16
AST, U/l	86 ± 160	86 ± 105
ALT, U/l	60 ± 121	59 ± 64
Fosfatasa alcalina, U/l	217 ± 103	233 ± 146
GGT, U/l	108 ± 118	125 ± 150
Creatinina, mg/dl	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.2
Urea, mg/dl	53 ± 30	55 ± 30
Plaquetas, x10 ⁹ /l	103 ± 67	89 ± 46
Hemoglobina g/dl	9.2 ± 2	9.3 ± 2

P no significativa en todos los casos.

* Se definieron como varices de grado I, aquellas que se colapsaban totalmente con la insuflación, de grado II, las que no se colapsaban pero se encontraban separadas por áreas de mucosa normal, y de grado III, las que, además de no colapsarse, confluían entre ellas.

TABLA 3: Protocolo A. Parámetros hemodinámicos basales sistémicos y esplácnicos.

VARIABLE	GRUPO: NADOLOL + 5-MNI (N = 72)	GRUPO: LIGADURA ENDOSCOPICA (N = 72)
Presión suprahepática enclavada, mm Hg	27.8 ± 5.7	27.8 ± 3.5
Presión suprahepática libre, mm Hg	8.1 ± 3.3	8.0 ± 2.9
Gradiente presión suprahepática, mm Hg	19.9 ± 3.5	19.8 ± 2.9
Gasto cardiaco, litros / minuto	7.4 ± 2.7	7.6 ± 2.3
Presión arterial media, mm Hg	81.8 ± 6.2	78.6 ± 7.8
Frecuencia cardiaca, latidos / minuto	85 ± 13	85 ± 12
Presión capilar pulmonar, mm Hg	7.6 ± 3.2	6.4 ± 2.9
Presión aurícula derecha, mm Hg	3.6 ± 2.4	3.2 ± 1.9

P no significativa en todos los casos.

Todos los valores de las tablas 1, 2 y 3, están expresados como media ± desviación estándar.

Seis pacientes en el grupo de tratamiento con fármacos presentaban contraindicaciones a los betabloqueantes y recibieron solo tratamiento con 5-mononitrato de isosorbide: Tres pacientes presentaban antecedente de broncoespasmo severo, otros dos bloqueo auriculo-ventricular de primer grado y uno diabetes insulino dependiente de difícil control. No hubo pacientes con contraindicaciones para los nitratos ni para el tratamiento endoscópico. Cuatro pacientes no cumplieron bien el tratamiento. La dosis media de nadolol fue de 96 ± 56 mg al día y la de 5-

mononitrato de isosorbide fue de 66 ± 22 mg al día. En el grupo tratado con ligadura, tres pacientes rechazaron el tratamiento: uno declinó seguir con la terapia tras dos sesiones de ligadura, y dos lo hicieron después de tres sesiones. Se requirieron una media de 3.4 ± 1.6 sesiones (rango de 1 a 9 sesiones) para alcanzar la erradicación de las varices, objetivo que se consiguió en 56 pacientes (78%). En los 16 pacientes restantes, las causas de la no erradicación de las varices fueron el fracaso terapéutico antes de completar el tratamiento en 13 pacientes y la negativa a concluir el programa de ligadura en 3 pacientes. En estos 3 últimos pacientes también se constató fracaso terapéutico durante el seguimiento.

La duración media del seguimiento fue similar en ambos grupos terapéuticos: 23 ± 16 meses en el grupo de pacientes tratado con fármacos y de 25 ± 18 meses en el grupo tratado con ligadura (tabla 4). Nueve pacientes en total fueron pérdidas de seguimiento, 3 en el grupo de endoscopia, entre los 8 y los 41 meses de seguimiento, y 6 en los que recibieron fármacos, entre los 6 y los 23 meses.

Entre los pacientes alcohólicos, la tasa de abstinencia entre ambos grupos de tratamiento en el seguimiento fue similar, con una frecuencia del 72% de abstinentes entre los pacientes del grupo de ligadura y un 81% entre los tratados con fármacos. Trece pacientes (18%) de los tratados con endoscopia presentaron en el seguimiento carcinoma hepatocelular y 9 (12%) lo hicieron entre los tratados farmacológicamente. Fueron remitidos a trasplante hepático ortotópico 4 (6%) pacientes del grupo de fármacos y 6 (8%) del de ligadura entre los 7 y 58 meses de seguimiento (tabla 4).

TABLA 4: Protocolo A. Parámetros clínicos durante el seguimiento.

VARIABLE	GRUPO: NADOLOL + 5-MNI (N = 72)	GRUPO: LIGADURA ENDOSCOPICA (N = 72)
Incidencia de hepatocarcinoma, N° (%)*	13 (18%)	9 (12%)
Pacientes con abstinencia enólica, % *	81%	72%
Duración del seguimiento (meses)*		
Media	23 ± 16	25 ± 18
Mediana	20	22
Rango	1 - 65	1 - 68
Pérdidas de seguimiento, N° (%)*	6 (8%)	3 (4%)
Trasplante hepático, N° (%)*	4 (6%)	6 (8%)
Dosis media de nadolol (mg/día)	96 ± 56	-
Dosis media de 5-MNI (mg/día)	66 ± 22	-
Sesiones de ligadura, N°/ paciente	-	3.4 ± 1.6
Bandas, N°/sesión de ligadura	-	4 ± 0.7
Bandas, N°/ paciente (rango)	-	14 (3 - 35)
Erradicación de varices, N° (%)	-	56 (78%)

* P no significativa.

5.1.1. RECIDIVA HEMORRAGICA.

La incidencia de recidiva hemorrágica relacionada con la hipertensión portal fue significativamente inferior en el grupo que recibió tratamiento farmacológico: 35 pacientes del grupo de ligadura (49%) y 24 en el grupo que recibió fármacos (33%) presentaron recidiva ($P= 0.04$) (figura 1). Otros 3 pacientes presentaron recidiva por causa distinta a la hipertensión portal, a partir de úlcera péptica, dos en el grupo tratado con fármacos y uno entre los tratados con endoscopia. Al incluir estos pacientes en el análisis global de recidiva hemorrágica, la diferencia también fue significativa ($P=0.05$). Las varices esofágicas fueron la causa más frecuente de recidiva hemorrágica. Al considerar sólo las recidivas debidas a varices esofágicas los resultados fueron similares a los indicados al considerar el total de episodios. En el grupo tratado con fármacos, 20 pacientes recidivaron a partir de varices esofágicas (28%) y en el grupo de ligadura lo hicieron 32 (44%) ($P= 0.04$).

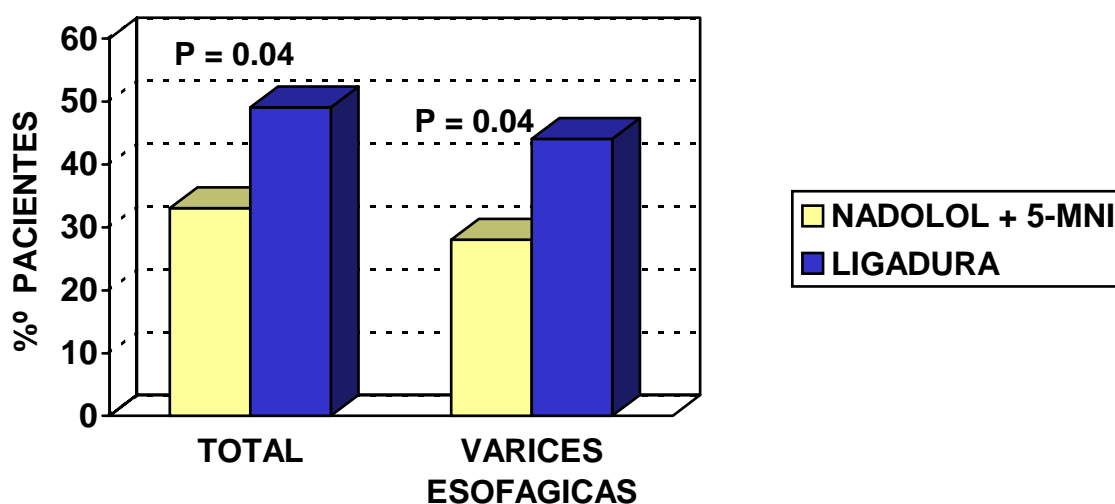


FIGURA 1: Protocolo A: Incidencia de recidiva hemorrágica relacionada con hipertensión portal.

La probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica durante el seguimiento fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide. Como se puede apreciar en la figura 2, esta probabilidad fue, a los 6 meses de seguimiento del 76% en el grupo de tratamiento farmacológico y del 60% en el grupo tratado con ligadura, del 74% y 52% al año de seguimiento respectivamente, y del 69% y 49% a los dos años ($P= 0.04$).

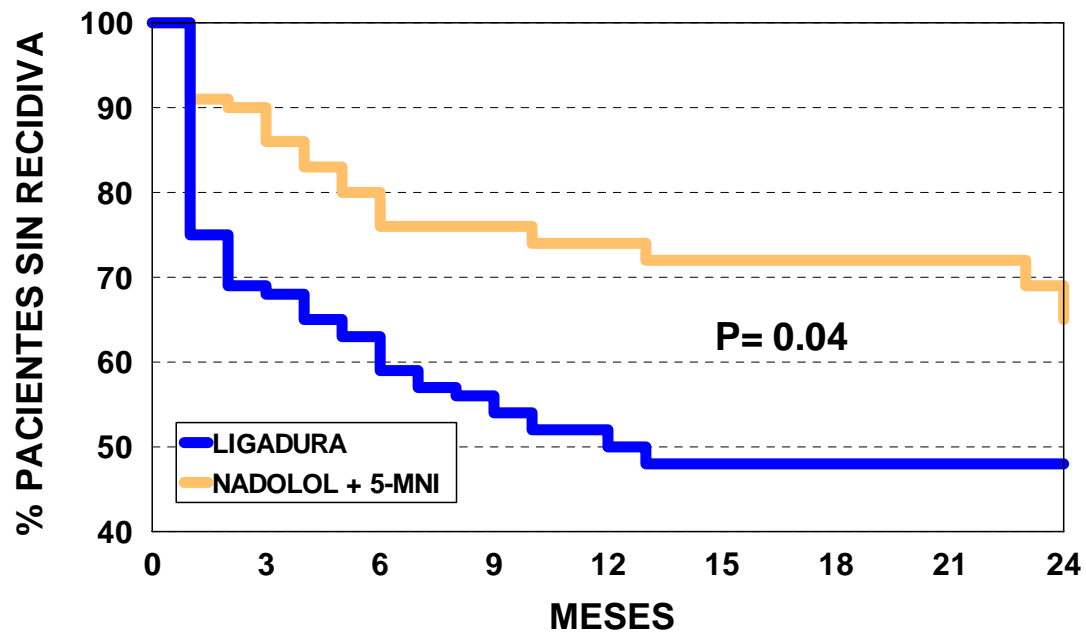


FIGURA 2. Protocolo A: Probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica por hipertensión portal.

La probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica por varices esofágicas fue igualmente inferior en el grupo de pacientes tratado con fármacos: a los 6 meses de seguimiento fue del 81% en los pacientes tratados con fármacos y del 63% en los tratados endoscópicamente, del 79% y 54% al año de seguimiento y de 70% y 52% a los 2 años, respectivamente ($P= 0.04$, figura 3).

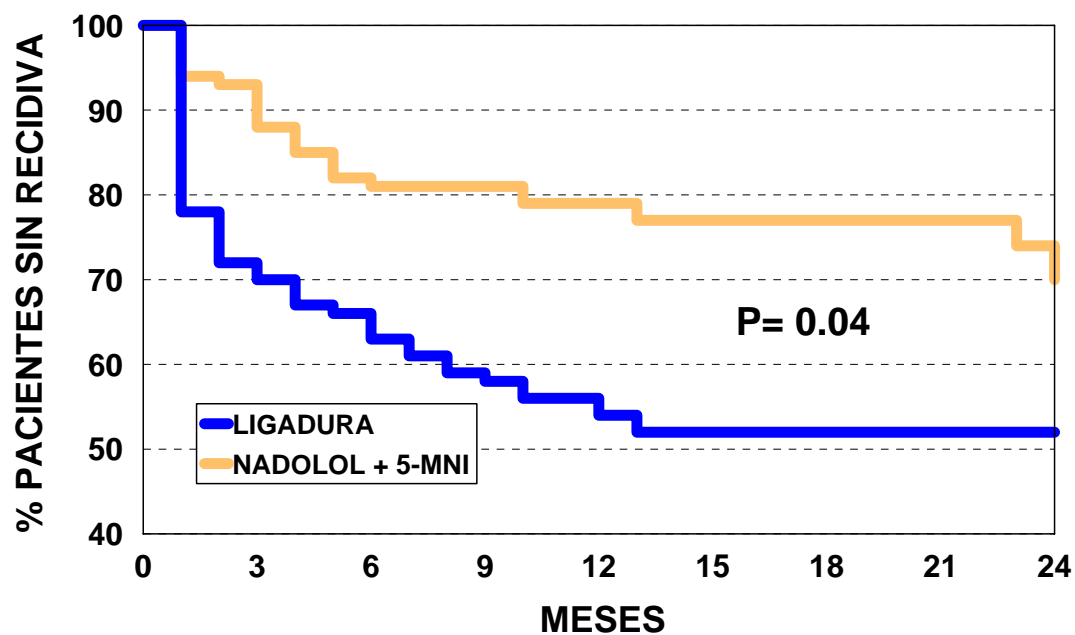


FIGURA 3: Protocolo A: Probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica por varices esofágicas.

Como se aprecia en las figuras 2 y 3, la diferencia se estableció sobre todo en los primeros meses de seguimiento y posteriormente se mantuvo en los meses siguientes.

Al considerar la incidencia de recidiva hemorrágica según el tratamiento realmente recibido y no por intención de tratamiento, la incidencia de recidiva fue también significativamente favorable al grupo de pacientes tratados con fármacos ($P=0.01$), una vez excluidos del análisis los 12 pacientes del grupo de fármacos a los que no se pudo administrar nadolol por contraindicaciones (6 pacientes), complicaciones (2 pacientes), o mala cumplimentación (4 pacientes), y los tres pacientes del grupo de ligadura que declinaron completar el tratamiento. Es de destacar que de estos 15 pacientes, 11 presentaron recidiva hemorrágica durante el seguimiento. Ocho correspondían al grupo de tratamiento farmacológico y 3 al grupo de ligadura (figura 4).

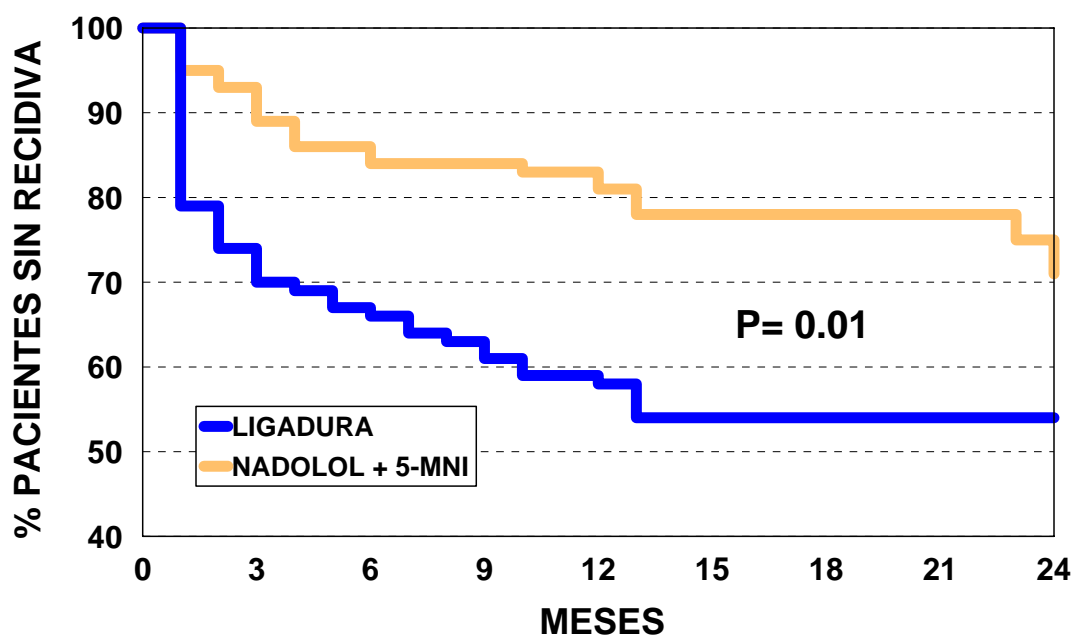


FIGURA 4: Protocolo A: Probabilidad actuarial de no recidiva excluyendo del análisis los pacientes no cumplimentadores de tratamiento.

Cuando el análisis fue estratificado según el grado de insuficiencia hepática determinado por la clasificación de Child-Pugh, en los de clase A, la probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica a los dos años de seguimiento fue del 79% en el grupo tratado con fármacos frente al 33% en los tratados con ligadura endoscópica ($P= 0.05$, figura 5). En los pacientes de clase Child-Pugh B la probabilidad de no presentar recidiva también fue favorable a los del grupo de fármacos con un 67% contra un 57% (figura 6) y, en los Child-Pugh C, del 47% contra el 39% (figura 7),

aunque en estos dos casos sin significación estadística ($P= 0.15$ y $P= 0.64$, respectivamente). El valor global de P en el análisis de la recidiva hemorrágica, de acuerdo con los valores basales de la clasificación de Child-Pugh fue de 0.04 al aplicar el test de log-rank.

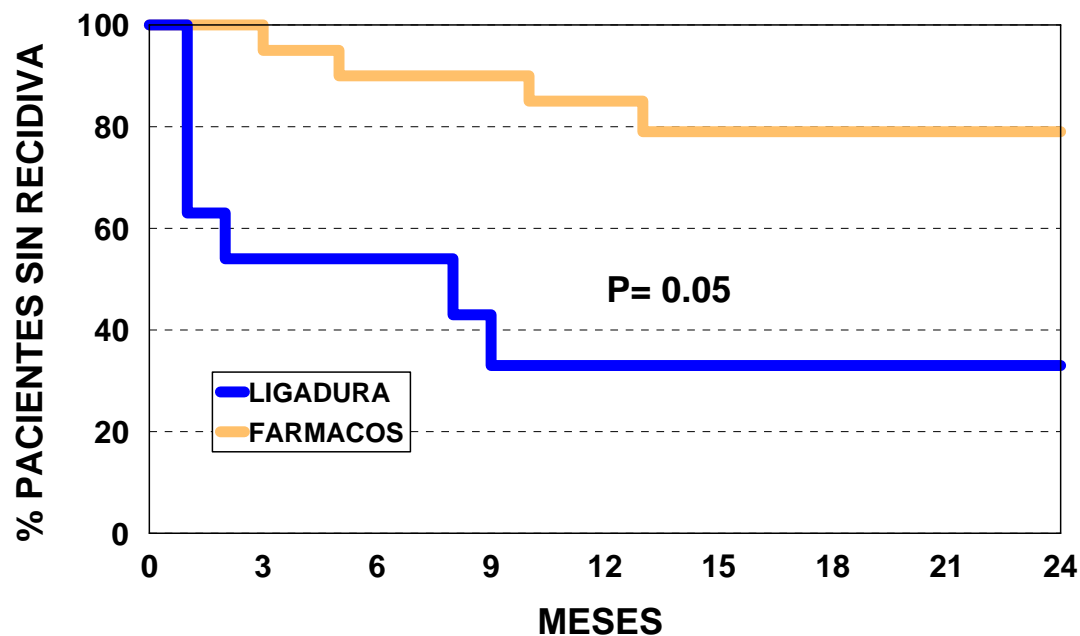


FIGURA 5. Protocolo A: Probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica estratificada en pacientes de clase Child-Pugh A.

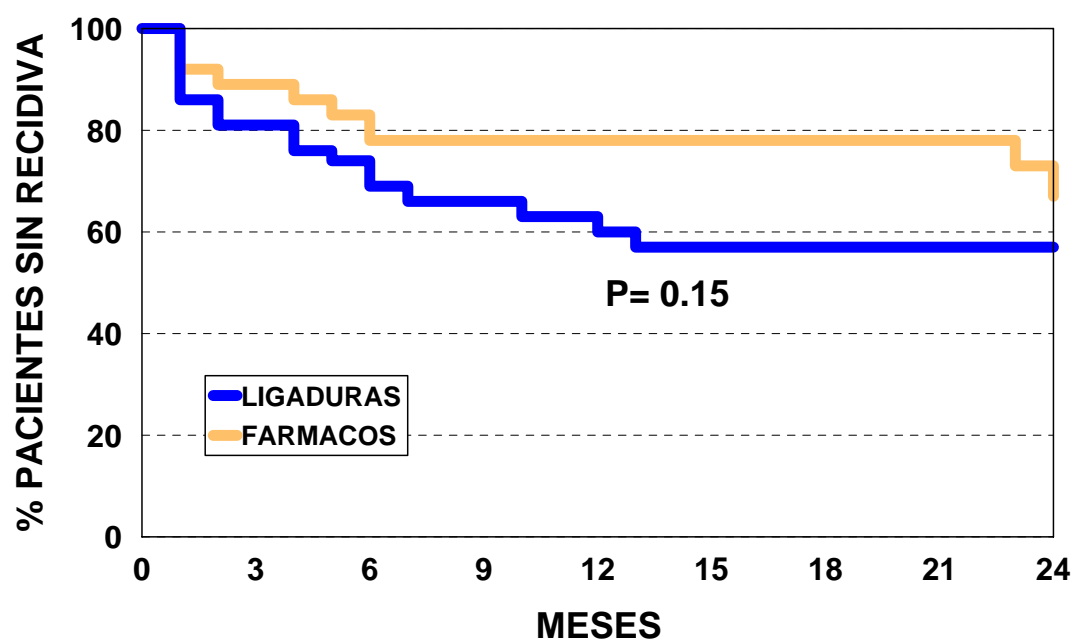


FIGURA 6: Protocolo A: Protocolo A: Probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica estratificada en pacientes de clase Child-Pugh B.

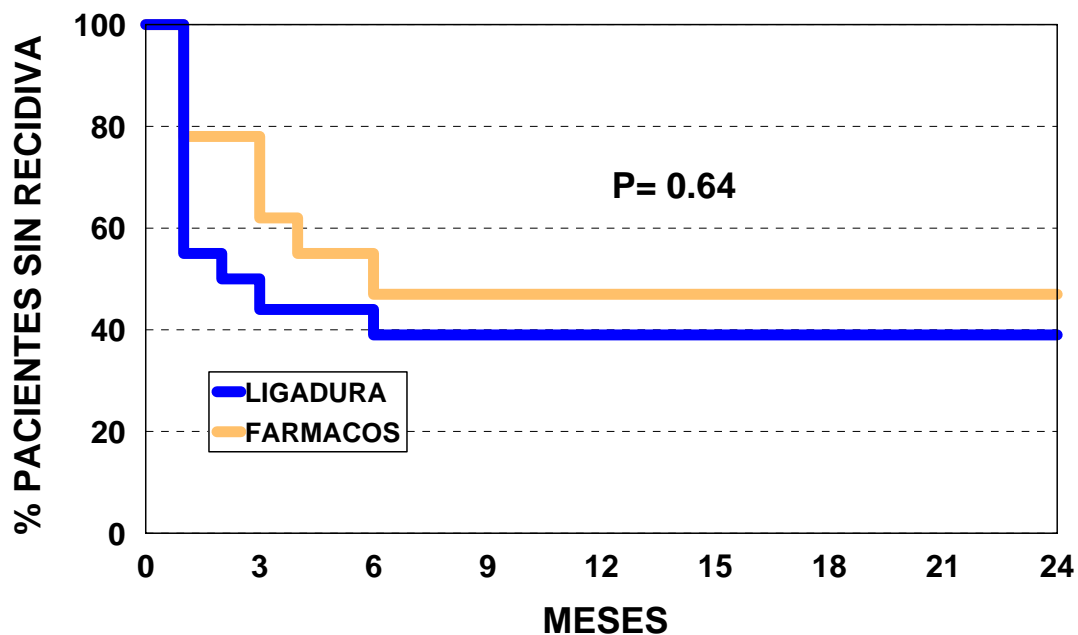


FIGURA 7: Protocolo A: Probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica estratificada en pacientes de clase Child-Pugh C.

Obviamente, la incidencia de recidiva hemorrágica por úlcera esofágica postligadura fue más frecuente en los pacientes tratados con ligadura: se constató recidiva en 7 pacientes de este grupo (10% del total, $P=0.006$). Sin embargo no hubo ninguna diferencia entre ambos grupos terapéuticos en la incidencia de hemorragia en el seguimiento a partir de gastropatía por hipertensión portal y de varices gástricas: un paciente por grupo presentó una recidiva hemorrágica cuyo origen era cada una de las fuentes anteriores (figura 8).

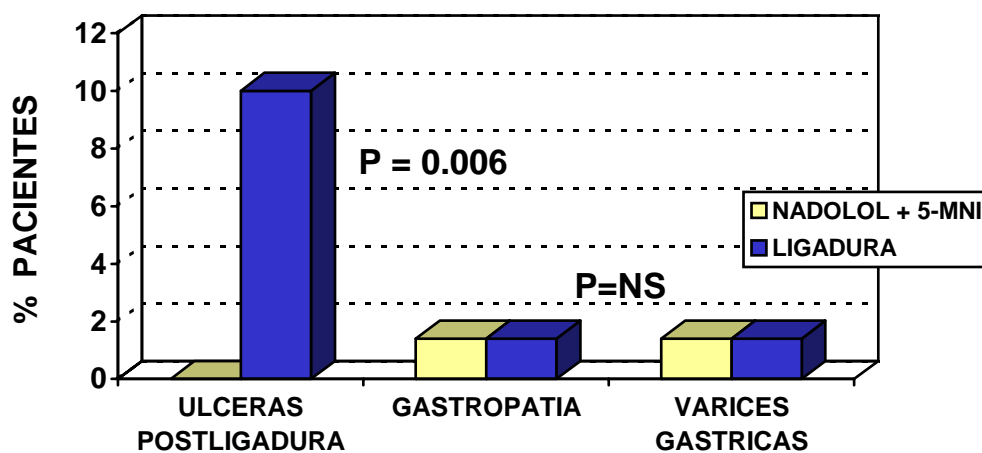


FIGURA 8: Protocolo A: Incidencia de recidiva hemorrágica: otras fuentes de sangrado.

Otros episodios de recidiva fueron debidos a esofagitis por reflujo (un paciente en cada grupo de tratamiento), a varices duodenales (un paciente del grupo tratado con fármacos), y a una lesión de Mallory-Weiss en un paciente del grupo de ligadura.

En 8 casos no se pudo determinar la causa de la recidiva (5 de ellos en el grupo tratado con fármacos), debido a la constatación en la endoscopia de más de una fuente potencial de sangrado (en 3 de los 8 casos) o a que no se practicó la endoscopia (3 pacientes en el grupo de fármacos y 2 en el grupo de ligadura).

El número total de episodios de recidiva fue también inferior en los pacientes tratados con fármacos (38 contra 60 episodios). El número de episodios de recidiva por paciente, fue inferior en el grupo de tratamiento farmacológico (tabla 5) en el que se constató una media de 0.5 ± 0.8 episodios, frente a 0.8 ± 1.1 en el grupo de ligadura, aproximándose la diferencia entre ambos grupos a la significación estadística ($P= 0.06$).

El índice de recidiva fue significativamente mejor en el grupo tratado con fármacos (18.5 ± 15.2 meses/episodio) frente al grupo tratado con ligadura (16.6 ± 14.1 meses/episodio, $P= 0.05$), como se señala en la tabla 5.

Los requerimientos transfusionales por episodio de recidiva fueron menores en el grupo de tratamiento farmacológico (tabla 5), con una media de 1.5 ± 4.0 unidades de concentrado de hematíes por episodio, frente a los 3.1 ± 4.4 del grupo de tratamiento endoscópico, aproximándose a la significación estadística ($P= 0.06$).

TABLA 5: Protocolo A. Otros parámetros evaluados respecto a la recidiva hemorrágica.

VARIABLE	GRUPO: NADOLOL + 5-MNI (N = 72)	GRUPO: LIGADURA (N = 72)	VALOR DE P
Índice de recidiva hemorrágica (meses /episodio)	18.7 ± 15.2	16.6 ± 14.1	0.05
Nº recidivas por paciente (media)	0.5 ± 0.8	0.8 ± 1.1	0.06
Transfusión (unidades de concentrado de hematíes)			
Media	1.5 ± 4.0	3.1 ± 4.4	0.06
Mediana	0	0	
rango	0 – 17	0 – 21	

En el análisis multivariado según el modelo de regresión de Cox, el grupo de tratamiento asignado mostró un valor predictivo independiente de recidiva hemorrágica ($P= 0.03$), junto a la ausencia de una adecuada respuesta hemodinámica y el estadio de Child-Pugh al tercer mes de seguimiento ($P= 0.01$), según se observa en la tabla 6.

TABLA 6: Protocolo A. Variables con valor pronóstico para la predicción de recidiva hemorrágica en el análisis multivariado (modelo de regresión de Cox).

VARIABLE	ODDS RATIO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	VALOR DE P
Grupo de tratamiento	1.7	1.1 - 3.4	0.03
Estadío de Child-Pugh	1.3	1.1 - 1.5	0.01
Ausencia de respuesta hemodinámica	5.1	1.8 -14.4	0.01

Se constató fracaso terapéutico en 12 pacientes del grupo tratado con fármacos (17%). El tratamiento alternativo en estos pacientes fue con ligadura endoscópica (6 pacientes), DPPI (3 pacientes) y shunt portocava (1 paciente). En los restantes 2 pacientes se optó por no practicar nuevos tratamientos teniendo en cuenta el estadio final de su enfermedad hepática. En los pacientes tratados con ligadura, el fracaso terapéutico se observó en 23 pacientes (36%). Estos pacientes fueron tratados con la combinación farmacológica de nadolol y 5-mononitrato de isosorbide (8 pacientes), DPPI (7 pacientes) y shunt portocava (5 pacientes). En 3 pacientes no se practicó tratamiento alternativo ya que presentaban una cirrosis hepática en estadio terminal. La probabilidad actuarial de permanecer sin fracaso terapéutico durante el seguimiento, fue superior en el grupo de fármacos ($P= 0.04$), siendo de un 94% contra un 81% a los 6 meses de seguimiento, de un 88% frente a un 70% al año, y del 83% y 64% a los 2 años, respectivamente (figura 9).

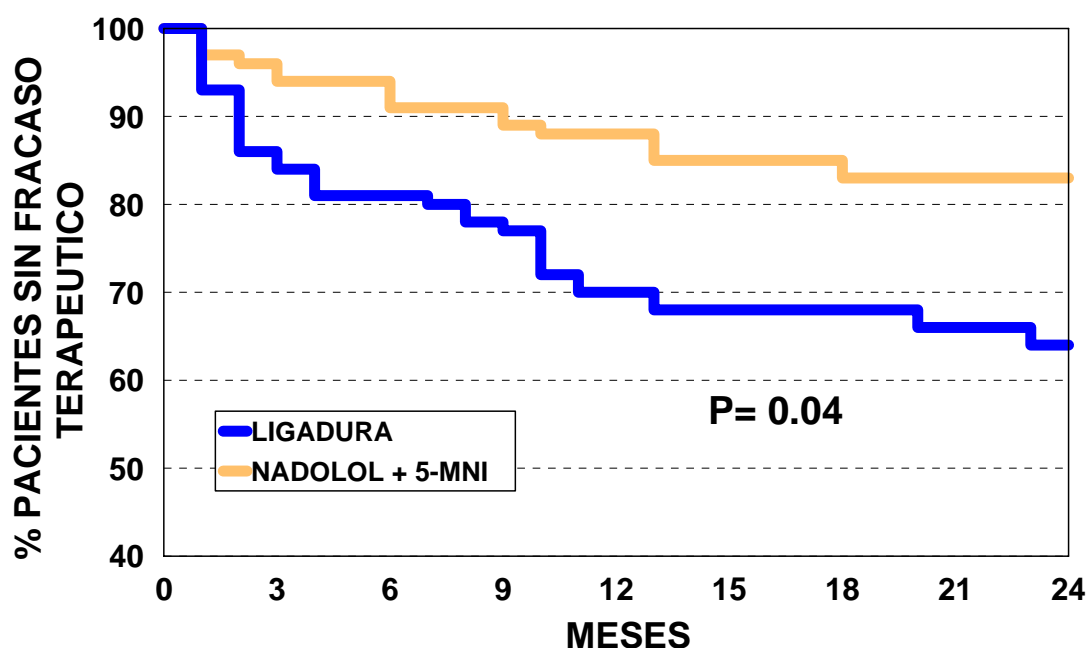


FIGURA 9: Protocolo A: Probabilidad actuarial de permanecer sin fracaso terapéutico.

5.1. 2. MORTALIDAD.

Fallecieron más pacientes en el grupo tratado con ligadura que en el grupo tratado farmacológicamente, si bien la diferencia entre ambos grupos no alcanzó la significación estadística: 23 (32%) contra 30 (42%). La probabilidad actuarial de supervivencia fue similar en ambos grupos de tratamiento (figura 10). A los dos años de seguimiento, esta probabilidad fue del 65% en los pacientes tratados con ligadura y del 74% en los tratados con fármacos ($P= 0.52$). La muerte en el grupo de tratamiento farmacológico fue debida a insuficiencia hepática en 10 pacientes, a recidiva hemorrágica en 4, y al desarrollo de un hepatocarcinoma en 7 pacientes. En el grupo tratado con ligadura, 12 pacientes murieron por insuficiencia hepática, 10 por recidiva hemorrágica y 6 por la evolución de un hepatocarcinoma. Los restantes cuatro pacientes fallecieron por causas no relacionadas con su enfermedad hepática: en los que recibieron fármacos, un fallecimiento fue debido a un carcinoma orofaríngeo y otro a un accidente vascular cerebral; en los tratados endoscópicamente, la muerte se produjo por enfermedad cardiovascular en un caso y por neoplasia pancreática en el otro.

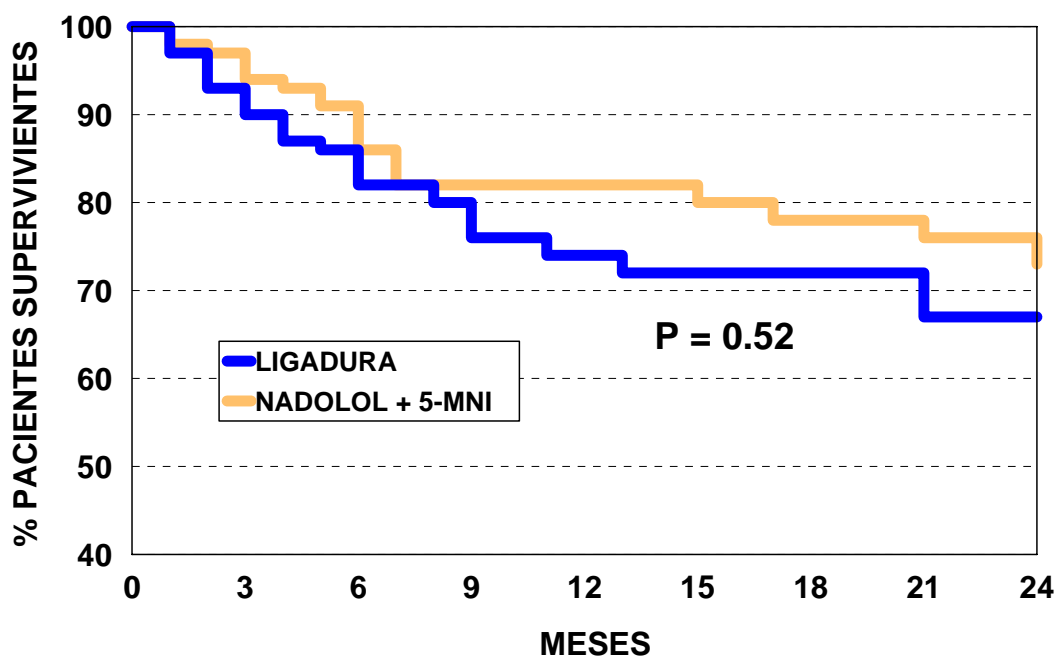


FIGURA 10: Protocolo A: Probabilidad actuarial de supervivencia.

Al estratificar la probabilidad de supervivencia según la clasificación de Child-Pugh, tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento ($P= 0.8$ en los de clase A, $P= 0.5$ en los de clase B y $P= 0.3$ en los de clase C).

Como se observa en la tabla 7, el análisis multivariado según el modelo de regresión de Cox, mostró la insuficiencia hepática severa (clasificación de Child-Pugh) al tercer mes de seguimiento ($P < 0.001$) y el fracaso del tratamiento ($P = 0.02$), como variables con capacidad predictiva independiente de mortalidad.

TABLA 7: Protocolo A. Variables con valor pronóstico independiente para la predicción de mortalidad en el análisis multivariado (modelo de regresión de Cox).

VARIABLE	ODDS RATIO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	VALOR DE P
Estadío de Child-Pugh	1.4	1.2 – 1.6	< 0.001
Fracaso del tratamiento	2.4	1.1 – 5.3	0.02

5.1.3. COMPLICACIONES.

En total, se observaron complicaciones atribuibles al tratamiento en 19 pacientes tratados con fármacos (26%), y en 22 pacientes tratados con ligadura (31%). La diferencia en la incidencia total de complicaciones entre ambos grupos terapéuticos no revistió significación estadística. Sin embargo, al considerar solo las complicaciones graves, entendiendo por éstas, las que presentaban un riesgo vital evidente o las que requirieron de ingreso hospitalario para su control, la incidencia fue significativamente superior ($P = 0.05$) entre los pacientes tratados con ligadura, donde 9 pacientes (12%) presentaron estas complicaciones (figura 11).

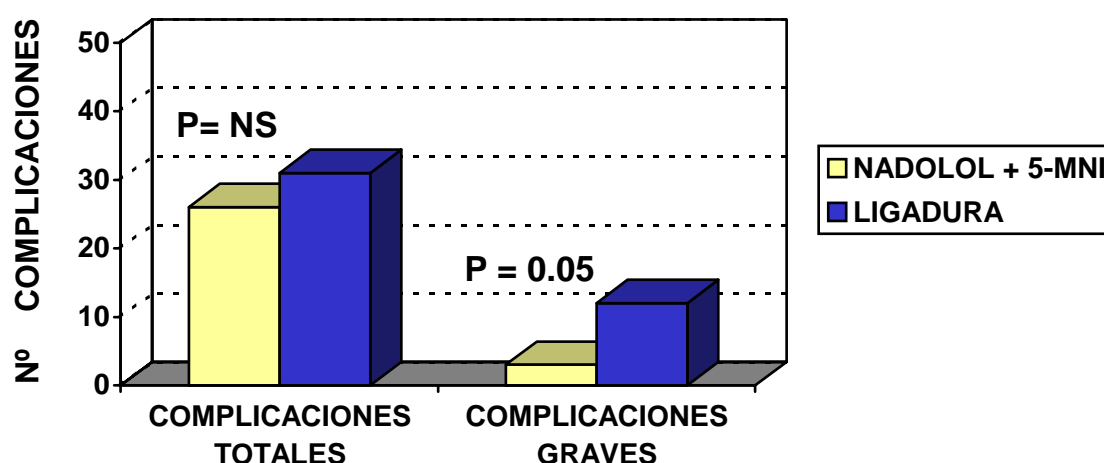


FIGURA 11: Protocolo A. Incidencia total de complicaciones y de complicaciones graves.

Así, en los pacientes tratados con ligadura, se constataron como complicaciones graves 8 episodios (7 pacientes) de recidiva hemorrágica a partir de úlceras esofágicas postligadura (10%) y 2 neumonías por aspiración. En el grupo de tratamiento

farmacológico 2 pacientes (3%) presentaron complicaciones severas correspondientes a bradicardia (menos de 50 latidos por segundo) y disnea por broncoespasmo que motivaron la interrupción del tratamiento farmacológico con nadolol. Entre las complicaciones leves se constataron dolor retroesternal (6 pacientes), disfagia transitoria (5 pacientes) y fiebre (2 pacientes) en el grupo de ligadura, y astenia (7 pacientes), cefalea (6 pacientes), bradicardia (2 pacientes) e impotencia (2 pacientes) entre los pacientes tratados con fármacos (tabla 8). Ninguna de las complicaciones tuvo consecuencias fatales.

TABLA 8: Protocolo A. Descripción de complicaciones.

GRUPO: NADOLOL + 5-MNI (N=72)	GRUPO: LIGADURA ENDOSCOPICA (N=72)
<p>19 PACIENTES (26%)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Insuficiencia cardiaca y broncoespasmo (N=2) -Astenia (N=7) -Cefalea (N=6) -Bradicardia (N=2) -Impotencia (N=2) 	<p>22 PACIENTES (31%)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hemorragia por úlcera postligadura (N=7) -Neumonía por aspiración (N=2) -Dolor retroesternal (N=6) -Disfagia (N=5) -Fiebre (N=2)

5.1.4. OTROS PARAMETROS EVALUADOS.

En los controles endoscópicos efectuados durante el seguimiento en los pacientes con erradicación inicial de las varices mediante ligadura, se constató recurrencia de varices esofágicas en 29 pacientes (52% de los pacientes con erradicación inicial) de los que sangraron 8 pacientes (25% del total de recidivas por varices).

En la exploración endoscópica inicial, en 6 pacientes de cada grupo se observó gastropatía de la hipertensión portal moderada, mientras que en la última endoscopia practicada durante el seguimiento, se constató gastropatía moderada o severa en 13 pacientes del grupo de ligadura endoscópica (18%) y en 4 pacientes (5.5%) de los tratados con fármacos (P= 0.03), según se expresa en la tabla 9.

El número de días de ingreso hospitalario durante el seguimiento, fue superior en el grupo tratado con ligadura (36 ± 26) que en los pacientes tratados con fármacos (28 ± 27), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (P= 0.12). Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en el número de ingresos hospitalarios por causas no relacionadas con recidiva hemorrágica durante el seguimiento: 35 pacientes (49%)

en el grupo de tratamiento endoscópico frente a 33 (46%) en el grupo de fármacos (tabla 9).

No se constataron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la incidencia de ascitis durante el seguimiento (tabla 9): 39 pacientes (54%) entre los tratados con fármacos presentaron ascitis (6 de ellos sin antecedentes de ascitis previa a su inclusión en el estudio), y 47 pacientes (65%) lo hicieron en el grupo de ligadura (4 de ellos carecían de historia previa de ascitis) ($P= 0.23$).

TABLA 9: Protocolo A. Otros parámetros evaluados respecto al seguimiento.

VARIABLE	GRUPO: NADOLOL + 5-MNI (N = 72)	GRUPO: LIGADURA ENDOSCOPICA (N = 72)	VALOR DE P
Días de hospitalización (Nº±desv. Std)	28 ± 27	36 ± 26	0.12
Nº ingresos hospitalarios (%)	33 (46%)	35 (49%)	0.87
Incidencia de gastropatía moderada-severa(Nº / %)	4 (5.5%)	13 (18%)	0.03
Incidencia de ascitis (Nº / %)	39 (54%)	47 (65%)	0.23

La severidad de la insuficiencia hepática valorada según la clasificación de Child-Pugh, mejoró significativamente en ambos grupos de tratamiento durante el seguimiento (tabla 10). En el grupo de tratamiento farmacológico, la puntuación según la clasificación de Child-Pugh pasó de 7.9 ± 1.9 puntos hasta 6.8 ± 2.0 puntos al tercer mes de seguimiento ($P < 0.001$). En el grupo que recibió tratamiento endoscópico, esta puntuación pasó de 8.4 ± 1.9 puntos a 7.5 ± 2.3 ($P < 0.001$). La puntuación en el tercer mes de seguimiento fue significativamente inferior en el grupo tratado con fármacos que en el tratado con endoscopia ($P= 0.04$).

También se constataron variaciones en la función renal durante el seguimiento. Los niveles de urea plasmática descendieron en el grupo de fármacos desde 53 ± 30 mg/dl a 47 ± 36 al tercer mes de seguimiento ($P= 0.04$), y desde 55 ± 30 mg/dl hasta 47 ± 36 en el grupo de ligadura ($P= 0.006$). La magnitud del descenso, $5 \pm 49\%$ en el grupo de fármacos, y $9 \pm 63\%$ en el de endoscopia, fue similar en ambos grupos terapéuticos ($P= 0.93$). Los niveles plasmáticos de creatinina, aumentaron en ambos grupos: desde 1.0 ± 0.4 hasta 1.1 ± 0.5 mg/dl en el grupo de fármacos ($P= 0.06$) y desde 0.9 ± 0.2 hasta 1.1 ± 0.4 mg/dl ($P= 0.02$) en el de ligaduras, con una magnitud en el cambio también similar entre los dos grupos ($11 \pm 28\%$ con fármacos y $15 \pm 44\%$ con ligadura, $P= 0.97$). En cualquier caso la función renal se mantuvo dentro de los valores normales durante el seguimiento (tabla 10).

TABLA 10: Protocolo A. Cambios en las funciones hepática y renal durante el seguimiento.

VARIABLE	GRUPO: NADOLOL + 5-MNI (N = 72)		GRUPO: LIGADURA ENDOSCOPICA (N = 72)		VALOR DE P
	BASAL	3 MES	BASAL	3 MES	
Clasificación Child-Pugh (ptos)	7.9 ± 1.9	6.8 ± 2.0	8.4 ± 1.9	7.5 ± 2.3	<0.04
Urea plasmática (mg/dl)	53 ± 30	47 ± 36	55 ± 30	47 ± 36	0.93
Creatinina plasmática (mg/dl)	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.5	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.4	0.97

5.2. PROTOCOLO B.

De los 144 pacientes comprendidos en el protocolo A, 95 que disponían de dos estudios hemodinámicos, se incluyeron en el protocolo B. De estos 95 pacientes, 46 fueron tratados con ligadura endoscópica y 49 con la combinación farmacológica de nadolol y 5-mononitrato de isosorbide. Como ya se ha descrito en el apartado 4.2.1, el primer estudio hemodinámico se practicó una vez controlado el episodio hemorrágico agudo, y el segundo entre 1 y 3 meses de seguimiento, una vez establecido el tratamiento farmacológico de mantenimiento o, en su caso, al considerarse completado el programa de ligadura de varices esofágicas con la erradicación de las mismas.

49 pacientes incluidos en el protocolo A no lo fueron en el protocolo B debido a que no se les pudieron practicar los dos estudios hemodinámicos. De ellos, 24 pacientes se negaron a la práctica de la exploración y, en los restantes 25 pacientes no se practicó el segundo estudio hemodinámico por fracaso terapéutico o fallecimiento previos.

Presentaron una adecuada respuesta hemodinámica, entendida como la reducción del gradiente de presión portal por debajo de los 12 mm Hg o, de al menos, un 20 % de su valor basal, 32 pacientes. De ellos, 25 habían sido tratados con fármacos y 7 mediante ligadura endoscópica. En 63 pacientes no se constató una respuesta hemodinámica adecuada, 24 de ellos pertenecientes al grupo de tratamiento farmacológico y 39 al de ligadura (figura 12).

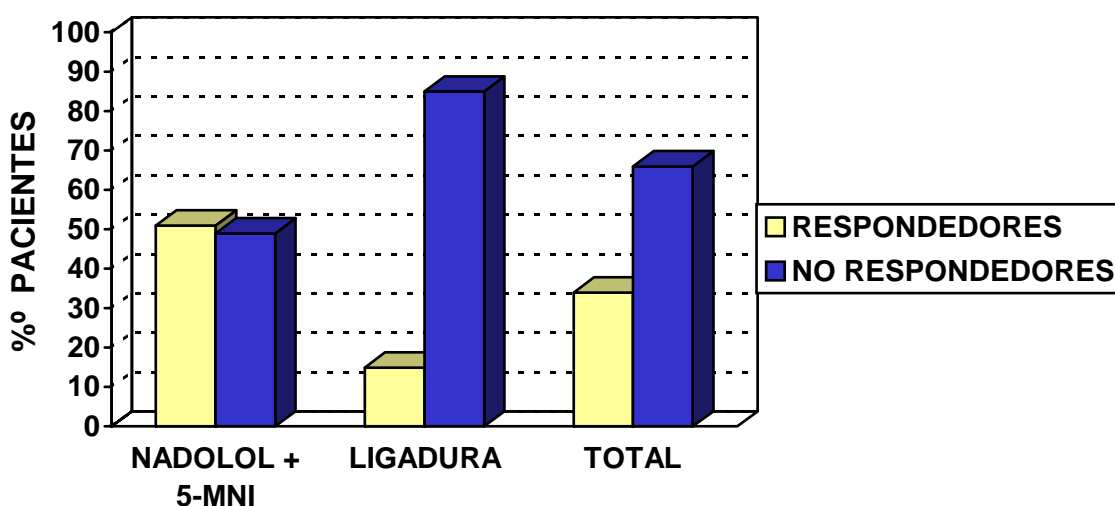


FIGURA 12: Protocolo B. Pacientes respondedores hemodinámicos y no respondedores distribuidos por grupo de tratamiento y proporción: 51% de respondedores en el grupo de fármacos y 15% en el de ligadura ($P < 0.001$). En total: 34% de respondedores y 66% de no respondedores.

Las características demográficas, clínicas, analíticas, endoscópicas y hemodinámicas entre los pacientes respondedores hemodinámicos y los no respondedores quedan reflejadas en las tablas 11, 12 y 13.

TABLA 11: Protocolo B. Parámetros clínicos basales y relacionados con el episodio hemorrágico agudo.

VARIABLE	RESPONDEDORES (N = 32)	NO RESPONDEDORES (N = 63)	P
Edad, años (mediana ± desv. std)	57.6 ± 12.7	57.7 ± 13.3	0.9
Sexo, n° varones / hembras, (%)	20 / 12 (62.5% / 37.5%)	39/24 (62% / 38%)	1.0
Etiología de la cirrosis, n°, (%)			
Alcohólica	12 (37.5%)	30 (47.6%)	0.4
Virus	11 (34.4%)	21 (33.3%)	
Alcohol + virus	8 (25%)	8 (12.7%)	
Otros	1 (3.1%)	4 (6.3%)	
Puntuación Child-Pugh (media ± desv. std.)	7.61 ± 1.74	8.37 ± 1.85	0.06
Clase Child-Pugh, n°, (%):			
A	10 (31.2%)	12 (19%)	0.37
B	18 (56.2%)	35 (55.5%)	
C	4 (12.5%)	16 (25.4%)	
Ascitis, número (%)	19 (59%)	44 (70%)	0.4
Encefalopatía, número (%)	2 (6%)	12 (19%)	0.13
Tratamiento del episodio hemorrágico inicial, número (%):			
Somatostatina	10 (31.2%)	17 (27.9%)	0.75
Esclerosis + somatostatina	20 (62.5%)	41 (65%)	
Taponamiento + esclerosis + somatostatina	2 (6.2%)	5 (8%)	

TABLA 12: Protocolo B. Parámetros endoscópicos y analíticos basales.

VARIABLE	RESPONDEDORES (N = 32)	NO RESPONDEDORES (N = 63)	P
Tamaño de las varices, n° (%):			
-Grado I	1 (3.1%)	0 (0%)	0.35
-Grado II	22 (68.8%)	43 (68.3%)	
-Grado III	9 (28.1%)	20 (31.7%)	
Hemorragia activa	12 (36.4%)	18 (29.0%)	0.37
Bilirrubina, mg/dl	2.0 ± 1.4	3.1 ± 3.1	0.05
Albúmina, g/l	31.5 ± 5.7	30.3 ± 4.8	0.3
Actividad de protrombina, %	71.4 ± 13.3	66.5 ± 14.2	0.1
AST, U/l	56.8 ± 50.2	96.0 ± 159.2	0.4
ALT, U/l	43.4 ± 52.0	56.8 ± 80.0	0.4
Fosfatasa alcalina, U/l	177.1 ± 69.1	201.3 ± 83.2	0.2
GGT, U/l	96.6 ± 119.2	109.3 ± 114.7	0.6
Creatinina, mg/dl	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.3	0.7
Urea, mg/dl	54 ± 37	53 ± 26	0.9
Plaquetas, x10 ⁹ /l	88.5 ± 37.6	86.6 ± 47.1	0.8
Hemoglobina g/l	9.3 ± 1.9	9.0 ± 1.9	0.5

TABLA 13: Protocolo B. Parámetros hemodinámicos basales sistémicos y espláncnicos.

VARIABLE	RESPONDEDORES (N = 32)	NO RESPONDEDORES (N = 63)	P
Presión suprahepática enclavada, mm Hg	27.6 ± 6.2	27.9 ± 5.4	0.7
Presión suprahepática libre, mm Hg	7.3 ± 3.7	8.4 ± 4.3	0.2
Gradiente presión suprahepática, mm Hg	20.2 ± 4.5	19.5 ± 3.9	0.5
Gasto cardiaco, litros / minuto	7.3 ± 2.7	7.6 ± 2.4	0.5
Presión arterial media, mm Hg	81.8 ± 9.1	81.4 ± 9.4	0.6
Frecuencia cardiaca, latidos / minuto	87.2 ± 11.0	84.1 ± 13.1	0.1
Presión capilar pulmonar, mm Hg	6.5 ± 2.5	7.3 ± 3.3	0.2
Presión aurícula derecha, mm Hg	3.0 ± 2.1	3.6 ± 2.3	0.3

Como se observa en las tablas, los niveles de bilirrubina fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de pacientes. También se constataron diferencias próximas a la significación estadística en el estadio de Child-Pugh basal.

5.2.1. CAMBIOS HEMODINAMICOS EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y RECIDIVA HEMORRAGICA.

Como se puede observar en la tabla 14, tanto la frecuencia cardiaca como el gasto cardiaco se redujeron de forma significativa en ambos grupos de tratamiento. No obstante, la magnitud del cambio fue significativamente superior entre los pacientes tratados con fármacos ($P < 0.001$ respecto a la frecuencia cardiaca y $P = 0.002$ respecto al gasto cardiaco).

Con el tratamiento farmacológico se constató un significativo descenso de la presión arterial media que pasó de 81.8 ± 6.2 pulsaciones por minuto a 79.0 ± 10 en el segundo control ($P = 0.05$), descenso que no se observó entre los pacientes tratados con endoscopia donde los valores de este parámetro se mantuvieron estables (tabla 14). Sin embargo, los valores de la presión arterial media a los 3 meses de seguimiento, no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos terapéuticos ($P = 0.92$).

Por otra parte, tanto la presión capilar pulmonar como la presión en la aurícula derecha aumentaron significativamente durante el seguimiento en el grupo de pacientes tratados con ligadura, cambios que no se constataron en los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico combinado (tabla 14).

La administración de la combinación farmacológica indujo cambios significativos en el gradiente de presión portal que se evidenciaron en el segundo control hemodinámico. Así, en estos pacientes el gradiente de presión portal se redujo de 19.9 ± 3.5 a 15.9 ± 3.6 mm Hg (diferencia = 3.7 ± 3.3 mmHg, $P < 0.001$), mientras

que en los pacientes tratados con ligadura los valores de este parámetro no se modificaron significativamente. Esta importante reducción del gradiente de presión portal en los pacientes tratados con fármacos se produjo a expensas de la reducción de la presión suprahepática enclavada mientras la presión suprahepática libre no se modificaba. En el grupo de ligadura, la reducción de la presión suprahepática enclavada se acompañaba de una reducción paralela de la libre, con lo que el gradiente de presión portal no experimentó cambios significativos (tabla 14).

TABLA 14. Protocolo B. Cambios hemodinámicos según grupo de tratamiento.

VARIABLE	GRUPO: NADOLOL + 5-MNI (N = 49)			GRUPO: LIGADURA ENDOSCOPICA (N = 46)			P ENTRE LOS 2 GRUPOS A LOS 3 MESES
	BASAL	1-3 MESES	P	BASAL	1-3 MESES	P	
Presión suprahepática enclavada, mm Hg	27.8 ± 5.7	23.5 ± 4.7	<0.001	27.8 ± 3.5	26.3 ± 3.3	0.009	0.01
Presión suprahepática libre, mm Hg	8.1 ± 3.3	7.8 ± 3.2	0.46	8.0 ± 2.9	7.1 ± 2.7	0.04	0.46
Gradiente presión suprahepática, mm Hg	19.9 ± 3.5	15.9 ± 3.6	<0.001	19.8 ± 2.9	19.2 ± 3.3	0.21	<0.001
Gasto cardiaco, litros / minuto	7.4 ± 2.7	5.1 ± 2.0	<0.001	7.6 ± 2.3	6.5 ± 1.9	<0.001	0.002
Presión arterial media, mm Hg	81.8 ± 6.2	79.0 ± 10	0.05	78.6 ± 7.8	79.2 ± 7.4	0.42	0.92
Frecuencia cardiaca, latidos / minuto	85 ± 13	61 ± 10	<0.001	85 ± 12	75 ± 11	<0.001	<0.001
Presión capilar pulmonar, mm Hg	7.6 ± 3.2	8.1 ± 3.1	0.23	6.4 ± 2.9	7.8 ± 2.5	<0.001	0.73
Presión aurícula derecha, mm Hg	3.6 ± 2.4	3.9 ± 2.7	0.35	3.2 ± 1.9	4.0 ± 2.1	<0.001	0.78

Presentaron una adecuada respuesta hemodinámica, es decir una reducción del gradiente de presión portal superior al 20% de su valor basal o por debajo de los 12 mm Hg, 25 pacientes del grupo tratado con fármacos (51%) y 7 pacientes (15%) de los tratados con ligadura ($P < 0.001$). De ellos, el gradiente de presión portal disminuyó por debajo de los 12 mm Hg en 7 pacientes del grupo tratado con fármacos y en sólo uno de los tratados con ligadura ($P = 0.05$).

Entre los pacientes tratados con fármacos presentaron recidiva hemorrágica 4 de 25 (16%) pacientes respondedores y 16 de 24 (67%) pacientes no respondedores ($P < 0.001$). Entre los 7 pacientes respondedores del grupo de tratamiento endoscópico, sólo uno presentó recidiva hemorrágica (14%), frente a los 23 pacientes (59%) no respondedores de este grupo terapéutico, que recidivaron durante el seguimiento ($P = 0.03$). En ningún paciente con una reducción del gradiente de presión portal por

debajo de los 12 mm Hg, se constató recidiva hemorrágica alguna durante el seguimiento (Figura 13).

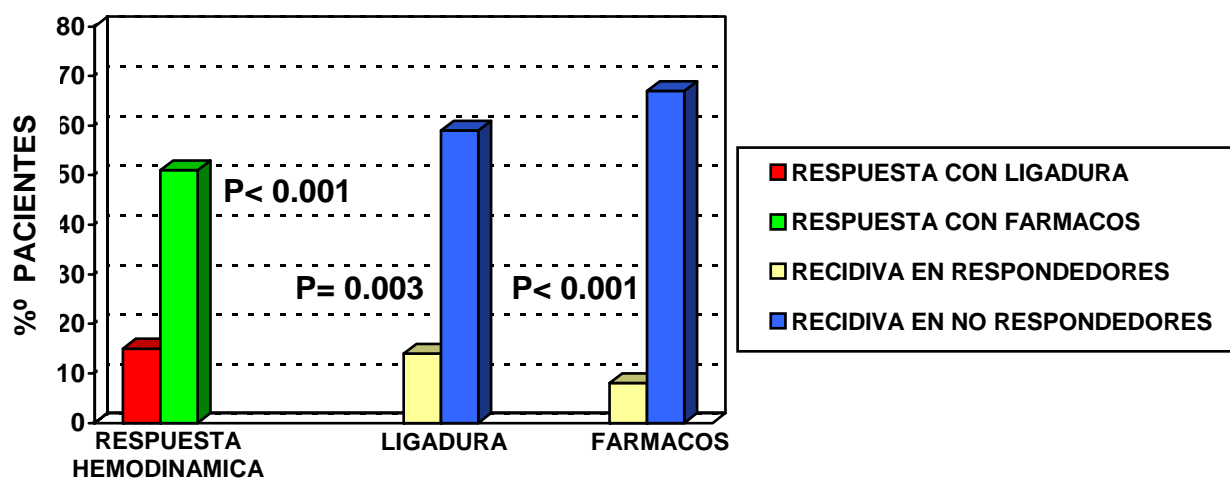


FIGURA 13: Respuesta hemodinámica y recidiva hemorrágica.

5.2.2. CAMBIOS HEMODINAMICOS SISTEMICOS Y ESPLACNICOS SEGUN RESPUESTA HEMODINAMICA.

La tabla 15 muestra los cambios hemodinámicos constatados en el segundo estudio hemodinámico .

Por definición, la principal diferencia entre pacientes respondedores y no respondedores residió en el gradiente de presión portal durante el seguimiento. Así, en los pacientes no respondedores éste no revistió ningún cambio significativo, aunque sí se constataron en el segundo control hemodinámico, reducciones significativas paralelas de las presiones suprahepáticas libre y enclavada. En los pacientes respondedores el gradiente de presión portal se redujo desde 20.2 ± 4.5 a 14.4 ± 3.3 mm Hg ($P < 0.0001$). La reducción del gradiente de presión portal se produjo a expensas de la disminución de de la presión suprahepática enclavada que se redujo de 27.6 ± 6.2 mm Hg en el estudio basal a 21.2 ± 4.5 mmHg en el seguimiento ($P < 0.0001$), mientras que la presión suprahepática libre se mantenía constante ($P = 0.7$).

La frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco se redujeron significativamente tanto en respondedores como en no respondedores. En los pacientes respondedores se constató una reducción de la frecuencia cardiaca de 87.2 ± 11 pulsaciones a 61.7 ± 9.7 ($P < 0.0001$) mientras que en los no respondedores el cambio evolucionó desde 84.1 ± 13.1 a 71 ± 13.5 pulsaciones ($P < 0.0001$). En los pacientes respondedores el gasto cardiaco disminuyó de 7.3 ± 2.7 a 4.7 ± 1.4 litros por minuto ($P < 0.0001$); en los no

respondedores se observó una reducción de 7.6 ± 2.4 a 6.3 ± 2.2 litros por minuto ($P < 0.0001$).

La presión arterial media también descendió significativamente entre los pacientes respondedores, en los que pasó de 81.8 ± 9.1 a 77.9 ± 9.3 mm Hg ($P = 0.02$), descenso que no se observó entre los pacientes no respondedores.

Como se aprecia en la tabla 15, se constató un incremento significativo tanto de la presión de la aurícula derecha como de la presión capilar pulmonar, tanto en los pacientes con una adecuada respuesta hemodinámica, como en los no respondedores. sin diferencias en la magnitud del cambio entre unos y otros.

TABLA 15. Protocolo B. Cambios hemodinámicos según respuesta hemodinámica.

VARIABLE	RESPONDEDORES (N=32)			NO RESPONDEDORES (N=63)			P ENTRE AMBOS GRUPOS A LOS 3 MESES
	BASAL	1-3 MESES	P	BASAL	1-3 MESES	P	
Presión suprahepática enclavada, mm Hg	27.6 ± 6.2	21.2 ± 4.5	<0.0001	27.9 ± 5.4	26.8 ± 4.6	0.02	<0.0001
Presión suprahepática libre, mm Hg	7.3 ± 3.7	7.2 ± 3.1	0.7	8.4 ± 4.3	7.6 ± 4.3	0.05	0.6
Gradiente presión suprahepática, mm Hg	20.2 ± 4.5	14.4 ± 3.3	<0.0001	19.5 ± 3.9	19.2 ± 3.8	0.3	<0.0001
Gasto cardiaco, litros / minuto	7.3 ± 2.7	4.7 ± 1.4	<0.0001	7.6 ± 2.4	6.3 ± 2.2	<0.0001	<0.0001
Presión arterial media, mm Hg	81.8 ± 9.1	77.9 ± 9.3	0.02	81.4 ± 9.4	79.8 ± 8.9	0.1	0.3
Frecuencia cardiaca, latidos / minuto	87.2 ± 11.0	61.7 ± 9.7	<0.0001	84.1 ± 13.1	71.0 ± 13.5	<0.0001	<0.0001
Presión capilar pulmonar, mm Hg	6.5 ± 2.5	7.6 ± 2.7	0.02	7.3 ± 3.3	8.1 ± 2.9	0.01	0.4
Presión aurícula derecha, mm Hg	3.0 ± 2.1	3.6 ± 2.3	0.04	3.6 ± 2.3	4.1 ± 2.5	0.05	0.4

5.2.3. RECIDIVA HEMORRAGICA SEGUN RESPUESTA HEMODINAMICA.

Se constató durante el seguimiento mayor incidencia de recidiva hemorrágica debida a hipertensión portal entre los pacientes no respondedores, de los que sangraron 39 (62%) que entre los respondedores, entre los que sangraron 4 pacientes (12.5%).

Como se muestra en la figura 14, la probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica por hipertensión portal, fue significativamente más alta en los pacientes respondedores que en los no respondedores: 87% contra 37% a los 2 años de seguimiento, respectivamente ($P < 0.0001$).

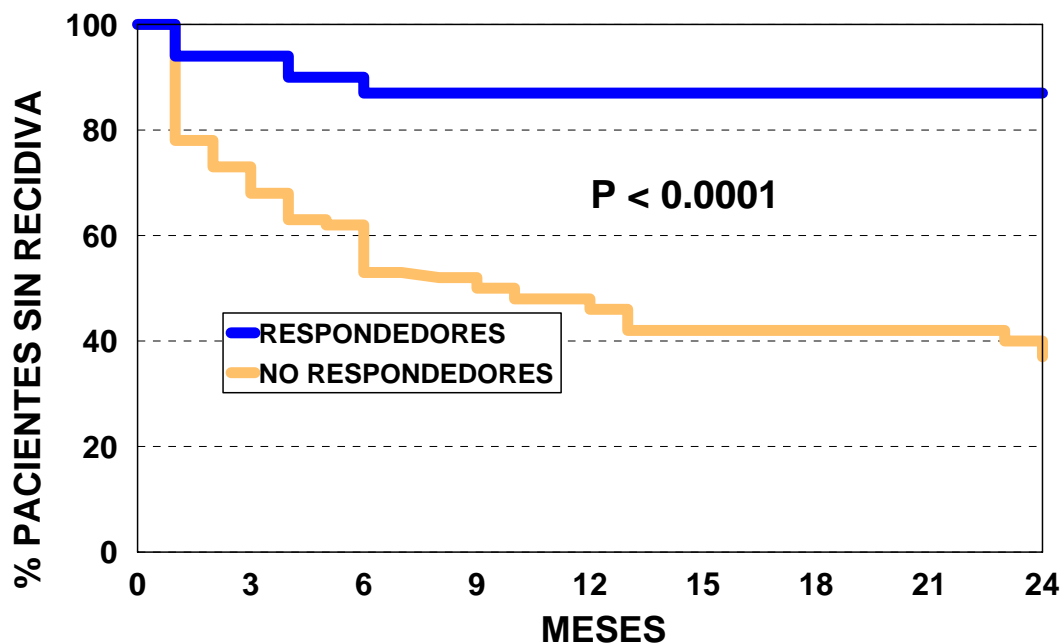


FIGURA 14. Protocolo B. Probabilidad actuarial permanecer sin recidiva hemorrágica por hipertensión portal, según respuesta hemodinámica.

La mayor parte de las recidivas se produjeron a partir de varices esofágicas con 35 pacientes (55.6%) entre los no respondedores y 3 (9.4%) entre los respondedores ($P < 0.0001$). En la figura 15 se constata la mayor probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica por varices esofágicas, en los pacientes respondedores que en los no respondedores: 90% contra 41% a los 2 años de seguimiento, respectivamente.

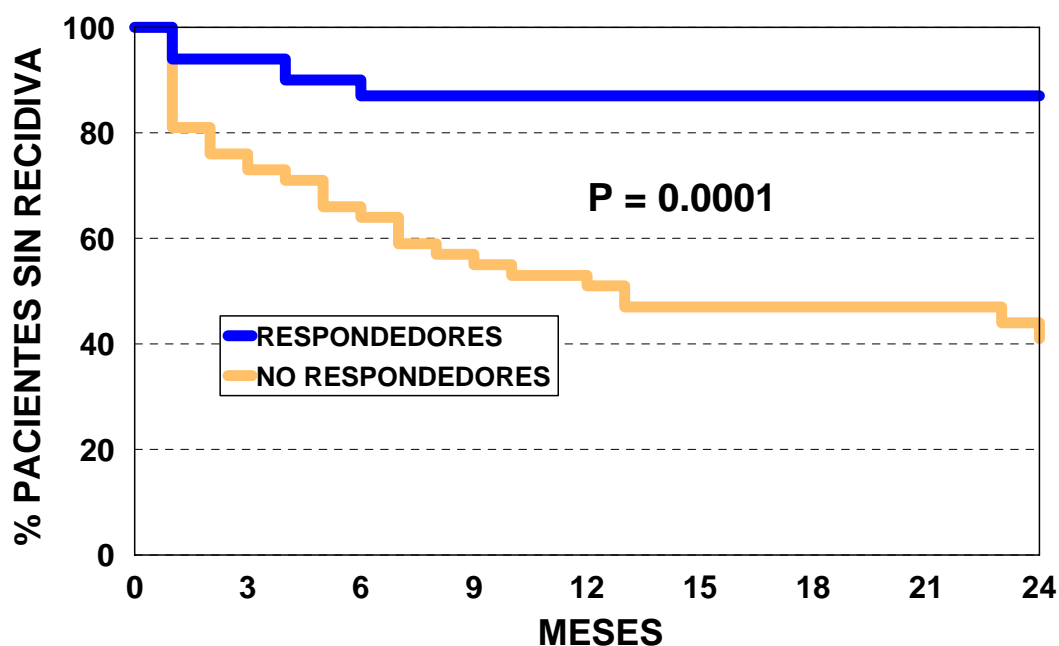


FIGURA 15. Protocolo B. Probabilidad actuarial permanecer sin recidiva hemorrágica por varices esofágicas, según respuesta hemodinámica.

La incidencia de recidiva hemorrágica por hipertensión portal a partir de otras fuentes como las varices gástricas (2 casos en los pacientes no respondedores frente a ninguno entre los respondedores, $P= 0.5$) o la gastropatía de la hipertensión portal (1 caso en cada grupo) no revistió diferencias significativas.

En 23 pacientes (36.5%) que no habían presentado respuesta hemodinámica, se constató fracaso terapéutico durante el seguimiento frente a sólo dos pacientes (6.2%) en el grupo de respondedores. La probabilidad actuarial de no presentar fracaso terapéutico durante el seguimiento, fue en consecuencia, significativamente superior en los pacientes respondedores que en los no respondedores (92.6% contra 62.7% a los 2 años, $P= 0.004$), como apreciamos en la figura 16.

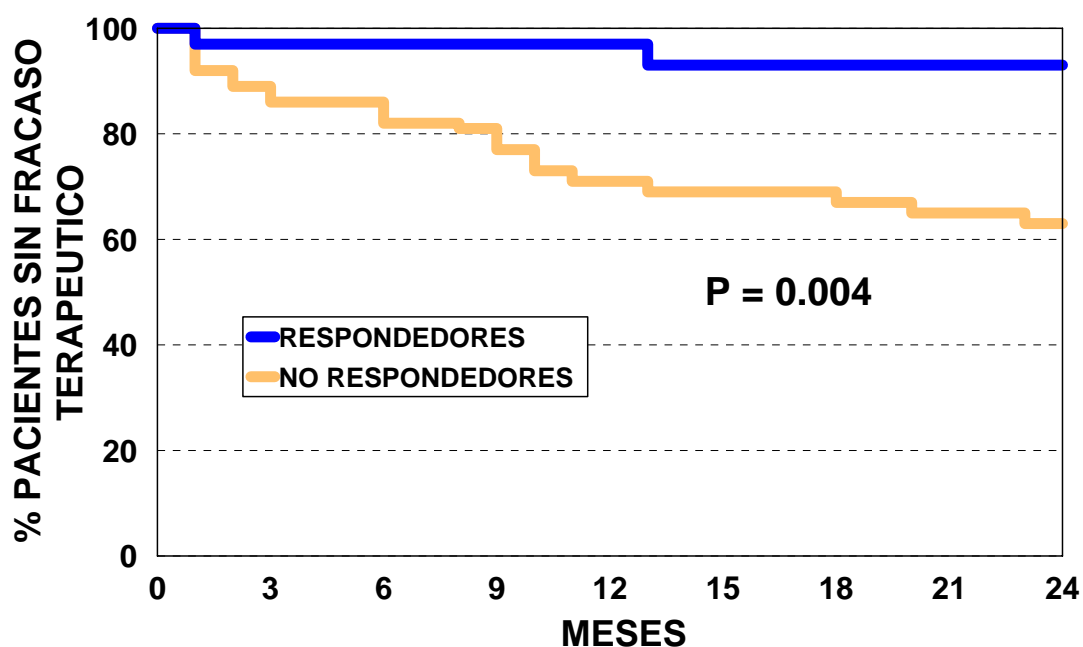


FIGURA 16: Protocolo B. Probabilidad actuarial de permanecer sin fracaso terapéutico, en función de la respuesta hemodinámica.

La tabla 16 muestra otros parámetros evaluados respecto a la recidiva hemorrágica entre los pacientes respondedores y no respondedores.

Tanto el número total de episodios de recidiva hemorrágica como el número de recidivas por paciente, fueron significativamente inferiores en los pacientes respondedores, en los que sólo se constataron 5 episodios (media 0.16 ± 0.45) frente a los 67 (1.06 ± 1.15) de los no respondedores ($P < 0.0001$).

El índice de recidiva fue mejor en los respondedores (21.2 ± 15.1 meses/episodio) frente a los no respondedores (16.7 ± 15.3 meses/episodio) aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($P= 0.2$).

Los requerimientos transfusionales por episodio de recidiva también fueron menores en los pacientes respondedores, con una media de 0.6 ± 1.9 unidades de concentrado de hematíes por episodio, frente a los 3.8 ± 5.4 en los pacientes no respondedores ($P < 0.0001$).

TABLA 16: Protocolo B. Otros parámetros evaluados respecto a la recidiva hemorrágica, en función de la respuesta hemodinámica.

VARIABLE	RESPONDEDORES (N = 32)	NO RESPONDEDORES (N = 63)	VALOR DE P
Índice de recidiva hemorrágica (meses /episodio)	21.2 ± 15.1	16.7 ± 15.3	0.2
Nº recidivas por paciente: Media \pm desv. std. Mediana Rango	0.16 ± 0.45 0 0 - 2	1.06 ± 1.15 1 0 - 5	<0.0001
Transfusión (unidades de concentrado de hematíes): Media Mediana Rango	0.6 ± 1.9 0 0 - 8	3.8 ± 5.4 2 0 - 21	<0.0001

5.2.4. ASCITIS Y COMPLICACIONES RELACIONADAS SEGUN RESPUESTA HEMODINAMICA.

Seis pacientes respondedores (18%) y 42 no respondedores (66%) desarrollaron ascitis o empeoramiento de la misma ($P < 0.001$). De ellos, sólo 2 pacientes en cada grupo presentaron ascitis de novo durante el seguimiento ($P = 0.6$). Tampoco hubo diferencias significativas en el desarrollo de ascitis refractaria: 12 pacientes (19%) entre los no repondedores presentaron este evento frente a 4 pacientes (12.5%) del otro grupo ($P = 0.4$). No se constataron diferencias en los requerimientos de tratamiento con espironolactona (50.9 ± 58.4 mg en los pacientes no respondedores contra 45.0 ± 59.2 mg en los respondedores) y sí en los de tratamiento con furosemida (6.04 ± 15.9 mg en los no respondedores y 1.8 ± 7.7 mg en los respondedores, $P = 0.006$).

Aunque la incidencia de síndrome hepatorenal fue mayor entre los pacientes no respondedores con 5 casos (8%) frente a uno solo (3%) en los respondedores, la diferencia no alcanzó la significación estadística ($P = 0.6$). Lo mismo ocurrió con la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea: se constataron 8 casos (12.7%) en los pacientes sin respuesta hemodinámica y 2 casos (6.3%) entre los pacientes respondedores ($P = 0.5$).

TABLA 17. Protocolo B. Ascitis y complicaciones relacionadas en función de respuesta hemodinámica.

VARIABLE	RESPONDEDORES (N=32)	NO RESPONDEDORES (N=63)	P
Ascitis durante seguimiento, N° (%)	6 (18%)	42 (66%)	P<0.001.
Ascitis de novo, N° (%)	2 (3.1%)	2 (6.2%)	0.6
Ascitis refractaria, N° (%)	4 (12.5%)	12 (20.3%)	0.4
Síndrome hepatorenal, N° (%)	1 (3%)	5 (8%)	0.6
Peritonitis bacteriana espontánea, N°(%)	2 (6.3%)	8 (12.7%)	0.5
Espironolactona (mg/día ± desv. std)	45.0 ± 59.2	50.9 ± 58.4	0.9
Furosemida (mg/día ± desv. std)	1.8 ± 7.7	6.04 15.9	0.006

También se constataron variaciones en la función renal durante el seguimiento. Los niveles de urea plasmática descendieron en los pacientes respondedores desde 54 ± 37 mg/dl a 42.8 ± 33.7 durante el seguimiento ($P= 0.05$), y desde 53 ± 26 mg/dl hasta 44.3 ± 31.3 en los no respondedores ($P= 0.01$). La magnitud de este descenso, 7.2 ± 21.7 mg/dl, en el grupo de respondedores, y 9.6 ± 30.7 mg/dl en el de los no respondedores, fue similar en ambos grupos terapéuticos ($P= 0.7$). Los niveles plasmáticos de creatinina, aumentaron en ambos grupos: desde 1.0 ± 0.6 hasta 1.1 ± 0.9 mg/dl en los pacientes respondedores ($P= 0.05$) y desde 1.0 ± 0.3 hasta 1.1 ± 0.6 mg/dl ($P= 0.06$) en los no respondedores, con una magnitud en el cambio también similar entre los dos grupos (0.2 ± 0.4 mg/dl en los respondedores y 0.1 ± 0.5 en los pacientes no respondedores, $P= 0.6$). Como se puede observar, a pesar de este incremento, los niveles de creatinina se mantuvieron dentro del rango de la normalidad.

5.2.5. CAMBIOS EN LA FUNCION HEPATICA Y ENCEFALOPATIA HEPATICA SEGUN RESPUESTA HEMODINAMICA.

La función hepática según la clasificación de Child-Pugh, mejoró durante el seguimiento en los supervivientes en ambos grupos (tabla 18). Sin embargo, la mejoría fue mayor en los respondedores, los cuales tuvieron una reducción media al tercer mes de seguimiento de 22 ± 17 % contra 16 ± 16 % en los no respondedores ($P= 0.01$), de manera que la puntuación final fue más baja en los respondedores (6.1 ± 1.8 frente a 7.1 ± 2.0). La probabilidad de requerir trasplante hepático ortotópico fue menor en los pacientes respondedores aunque la diferencia no revistió significación estadística. Seis pacientes (9.5%) de los pacientes no respondedores y dos (6.3%) de los respondedores requirieron trasplante hepático durante el seguimiento ($P= 0.7$).

El riesgo de presentar encefalopatía hepática durante el seguimiento fue más bajo en pacientes respondedores (tabla 2): 23 pacientes (38.3 %) no respondedores y 3 pacientes (9.7%) respondedores presentaron al menos un episodio de encefalopatía hepática durante el seguimiento ($P= 0.01$). Entre los pacientes sin episodios previos, la encefalopatía ocurrió en 2 de los 27 respondedores y en 17 de los 32 pacientes no respondedores (7% y 35%, respectivamente, $P= 0.006$).

TABLA 18: Protocolo B. Cambios en la función hepática y otros parámetros según respuesta hemodinámica.

VARIABLE	RESPONDEDORES (N=32)	NO RESPONDEDORES (N=63)	P
Puntuación Child-Pugh (media \pm desv. std.)	6.1 \pm 1.8	7.1 \pm 2.0	0.01
Transplante hepático, N° (%)	2 (6%)	6 (9%)	0.7
Encefalopatía hepática, N° (%)	3 (10%)	23 (38%)	0.01
Encefalopatía hepática de novo, N° (%)	2 (7%)	17 (35%)	0.006

5.2.6. SUPERVIVENCIA SEGUN RESPUESTA HEMODINAMICA.

La supervivencia fue mayor entre los respondedores que entre los no respondedores. Tres pacientes (9%) respondedores y 24 pacientes no respondedores (38%) fallecieron durante el seguimiento. La probabilidad actuarial de supervivencia fue por tanto significativamente superior entre los pacientes respondedores: como se aprecia en la figura 18, a los 2 años de seguimiento, esta probabilidad fue del 94% entre los pacientes respondedores y del 71% entre los no respondedores ($P= 0.02$).

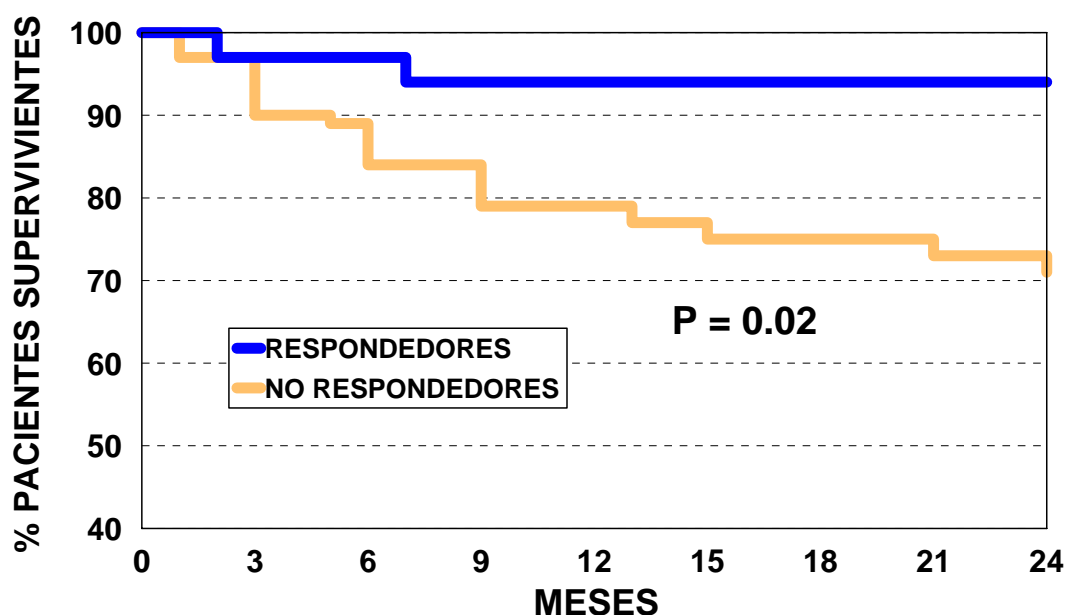


FIGURA 18: Protocolo B. Probabilidad actuarial de supervivencia según respuesta hemodinámica.

En los tres pacientes con adecuada respuesta hemodinámica que fallecieron durante el seguimiento, la muerte fue debida a insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y peritonitis bacteriana espontánea. La muerte entre los pacientes no respondedores se debió a recidiva hemorrágica (12 pacientes), insuficiencia hepática (7 pacientes) y carcinoma hepatocelular (2 pacientes). La muerte no se relacionó con la enfermedad hepática en los restantes 3 pacientes de este grupo.

5.2.7. PREDICCIÓN DE RESPUESTA HEMODINÁMICA.

En el análisis multivariado mediante regresión logística múltiple, se incluyeron todas las variables diferentes en el análisis univariado entre pacientes respondedores y no respondedores, que fueron el grupo de tratamiento, la puntuación basal y durante el seguimiento de la clasificación de Child-Pugh, y el nivel basal de bilirrubina. En el análisis multivariado efectuado, sólo dos variables se mostraron con capacidad predictiva independiente de respuesta hemodinámica: el grupo de tratamiento asignado y la bilirrubina basal (tabla 19).

TABLA 19: Protocolo B. Variables con valor pronóstico para la predicción de respuesta hemodinámica en el análisis multivariado.

VARIABLE	ODDS RATIO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	VALOR DE P
Grupo de tratamiento	5.3	1.9 – 14.5	0.001
Bilirrubina	1.02	1.0 – 1.04	0.03

6. DISCUSSION

Frente a la esclerosis endoscópica, tratamiento empleado durante años como de elección en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas, surgió en los años ochenta, la ligadura endoscópica como una alternativa con mayor eficacia en la prevención de la recidiva y mejor supervivencia. La ligadura tenía además, las ventajas añadidas de una mayor rapidez en la erradicación de las varices y una menor incidencia y gravedad de los efectos secundarios. Los metaanálisis de los diversos estudios comparativos entre ambas técnicas así lo atestiguan^{309,310}.

Frente a las opciones de tratamiento endoscópico mencionadas se presenta el tratamiento farmacológico como una alternativa factible, basada en la fisiopatología de la hipertensión portal. Efectivamente, la reducción sostenida de la presión portal, y con ello, de la presión de la circulación portocolateral hasta unos niveles “seguros” disminuye o minimiza el riesgo de hemorragia por varices^{20,160}. Estudios comparativos previos descritos en capítulos anteriores demostraron la mayor eficacia en profilaxis secundaria de la hemorragia por varices de la esclerosis endoscópica frente a la monoterapia con betabloqueantes aunque la supervivencia resultó similar con ambos tratamientos¹⁶⁸. Un estudio realizado en nuestra Unidad comparó la escleroterapia con la combinación farmacológica de un betabloqueante no cardioselectivo, el nadolol, y un nitrato de acción prolongada, el 5-mononitrato de isosorbide, evidenciando una significativa superioridad del tratamiento farmacológico tanto en la prevención de la recidiva hemorrágica como en la incidencia y gravedad de las complicaciones¹⁶¹. Sin embargo, hasta el inicio del protocolo A, no se disponía de ningún estudio que comparase esta combinación farmacológica frente a la ligadura de varices, la mejor opción terapéutica endoscópica según lo afirmado al inicio de esta exposición. El protocolo A de esta tesis se diseñó con este objetivo. Los resultados sugieren que el tratamiento farmacológico combinado con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide presenta ventajas significativas sobre la ligadura endoscópica en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas. Así, el tratamiento farmacológico combinado resultó significativamente más eficaz en la prevención de la recidiva hemorrágica una vez controlado el episodio inicial, como lo demuestra la menor tasa de recidiva durante el seguimiento en los pacientes tratados con fármacos, tanto al considerar la totalidad de los episodios, los relacionados con la hipertensión portal, o sólo los debidos a varices esofágicas. La probabilidad actuarial de recidiva hemorrágica fue también significativamente inferior en los pacientes tratados con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide. Al analizar dicha probabilidad actuarial de forma

estratificada según la clase de Child-Pugh, observamos que el beneficio global atribuido al tratamiento farmacológico se fundamenta sobre todo en el que se aprecia entre los pacientes con función hepática preservada, los Child-Pugh A. En los pacientes de clase B y C de Child-Pugh, aunque se apreció una tendencia favoreciendo al tratamiento farmacológico, las diferencias no fueron significativas. El índice de recidiva, parámetro que refleja el periodo de tiempo en el que cada paciente permanece sin recidiva durante el seguimiento, también fue significativamente mejor entre los pacientes tratados con fármacos. La probabilidad de fracaso terapéutico fue también significativamente más baja en el grupo de tratamiento farmacológico. Otros parámetros relacionados con la recidiva hemorrágica como el número de recidivas por paciente o los requerimientos transfusionales por episodio de recidiva, también fueron mejores entre los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico, aproximándose las diferencias a la significación estadística. Estas diferencias a favor del tratamiento farmacológico, aunque no tan notables como en el estudio previo realizado en nuestra Unidad, en el que se comparó en los mismos términos el tratamiento farmacológico combinado con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide y la esclerosis endoscópica¹⁶¹, entraban dentro de lo previsible teniendo en cuenta la superioridad de la ligadura endoscópica sobre la esclerosis que muestran los estudios comparativos entre estos dos métodos terapéuticos^{309, 310}.

También es de destacar la incidencia de recidiva hemorrágica entre los pacientes tratados con ligadura en nuestro estudio que fue de un 49%, relativamente alta, al menos si se compara con la que muestran otros estudios³¹⁰. Quizás el periodo de seguimiento de nuestros pacientes, más prolongado que el que presentan otros estudios, alrededor de 2 años, haya tenido una influencia determinante en este aspecto; obviamente, un periodo de evaluación más prolongado implica la posibilidad de una mayor incidencia de hemorragia. Por otra parte, la tasa de recidiva hemorrágica con la ligadura, observada en nuestro estudio, es similar a la obtenida por otros autores. El estudio de Lo y colaboradores, en el que se comparaba la ligadura sola con la combinación de ligadura, betabloqueante y sucralfato describe una recidiva del 47% para los pacientes tratados solo con ligadura⁴⁵⁴. Un estudio posterior de diseño similar al nuestro, en el que se compara la combinación de nadolol y 5-mononitrato de isosorbide con la ligadura endoscópica arroja una tasa de recidiva hemorrágica en los pacientes tratados con ligadura de un 53.8% en el primer año de seguimiento⁴⁶⁰. También en esta aparentemente elevada tasa de recidiva comparada con la de otros estudios publicados,

podría influir el hecho de que en el diseño del protocolo A, consideramos como episodios de recidiva cualquier episodio de hematemesis o melena constatado durante el seguimiento, independientemente del origen del sangrado (incluidos aquellos de origen desconocido) o de su repercusión clínica o hemodinámica o de los requerimientos transfusionales, cuestión que algunos estudios no definen con claridad. No está bien definido el impacto de otros factores de índole técnica como el intervalo entre las sucesivas sesiones de ligadura o el número de bandas emplazadas en cada sesión, en la eficacia de la ligadura endoscópica. También es posible que diversas circunstancias variables entre los diferentes estudios como las características de la población evaluada (como la proporción de pacientes alcohólicos o la etiología o severidad de la cirrosis), el momento en que se inicia el tratamiento preventivo tras el episodio hemorrágico inicial, o el tratamiento empleado para alcanzar la hemostasia en el episodio hemorrágico índice, puedan influir en la heterogenicidad de los resultados entre los estudios. Por otra parte, los resultados en términos de recidiva hemorrágica en los pacientes que recibieron la combinación farmacológica, concuerdan con los resultados de un estudio previo realizado en nuestra Unidad¹⁶¹.

El análisis de las curvas de probabilidad actuarial de recidiva hemorrágica observadas en el protocolo A, sugiere que el beneficio obtenido con el tratamiento farmacológico combinado se establece básicamente durante los primeros meses de seguimiento. Este hecho podría indicar que la diferencia entre los dos métodos de tratamiento se produce antes de la erradicación de las varices mediante ligadura. También cabe destacar otras diferencias entre ambos grupos terapéuticos, ya mencionadas, que hacen referencia al beneficio obtenido en la prevención de la recidiva hemorrágica con el tratamiento farmacológico, en algunos casos con significación estadística, en otros, próximas a ella, como el número de recidivas por paciente, el índice de recidiva, los requerimientos transfusionales por episodio hemorrágico o la incidencia de fracaso terapéutico. Todos ellos constituyen importantes efectos beneficiosos que hay que tener en cuenta al analizar el tratamiento electivo de pacientes que han sangrado por varices.

Otro aspecto destacable de los resultados del protocolo A es el referente a la incidencia de complicaciones atribuibles al tratamiento, similar en ambos grupos al tener en cuenta sólo la incidencia total. La tasa y la incidencia de complicaciones observados en el grupo de pacientes tratados con ligadura fue similar a la descrita por otros estudios³¹⁰. La incidencia de complicaciones en el grupo de tratamiento

farmacológico concuerda con los datos aportados por estudios previos realizados con la combinación farmacológica¹⁶¹. Sin embargo, la valoración cualitativa de estas complicaciones muestra que las complicaciones graves, entendiendo por aquellas las que implicaban un riesgo vital para el enfermo o que requirieron para su control de ingreso hospitalario, fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con ligadura que en los tratados con fármacos. Entre estos últimos, las complicaciones se resolvieron con el ajuste de la dosificación en la mayoría de los casos y solo en dos pacientes fue necesario retirar alguno de los fármacos.

Se ha descrito que la administración aguda y crónica de 5-mononitrato de isosorbide a los pacientes con cirrosis puede empeorar la función renal, especialmente en aquellos con descompensación ascítica^{233,234}. También se ha sugerido que en los pacientes cirróticos con ascitis o incluso con antecedentes de descompensación ascítica, el tratamiento combinado con propranolol y dinitrato de isosorbide a largo plazo, altera el metabolismo renal del sodio y perjudica la formación y el control de la ascitis²⁸⁴. Estos efectos indeseables sobre la función renal podrían estar relacionados con la hipotensión arterial mantenida inducida por los fármacos vasodilatadores^{230,232,461}. En nuestro estudio, coincidiendo con otros trabajos previos realizados con la combinación de betabloqueante no cardioselectivo y 5-mononitrato de isosorbide^{161,282,283}, no se aprecia ninguna diferencia en cuanto a la incidencia o empeoramiento de la ascitis con este tratamiento con respecto al grupo tratado con ligadura. Tampoco se constatan diferencias entre las variaciones plasmáticas de urea y creatinina entre los dos grupos de tratamiento, que, de hecho, siempre permanecieron dentro de los límites de la normalidad durante el seguimiento. Tanto en nuestro estudio como en los otros mencionados, el tratamiento con 5-mononitrato de isosorbide se inició una vez alcanzada la dosis de mantenimiento de los betabloqueantes, y la dosificación, como se describe en el capítulo referente al diseño del estudio, se fue ajustando de forma minuciosa para evitar una disminución excesiva de la presión arterial teniendo en cuenta el papel que la hipotensión arterial mantenida podría ejercer sobre el empeoramiento de la función renal y la retención de sodio y agua en los pacientes cirróticos^{230,232,461}. De hecho, si bien en los pacientes tratados con fármacos se constató un descenso de la presión arterial durante el seguimiento, la magnitud de este descenso no fue significativamente diferente de la observada en los pacientes tratados con ligadura endoscópica.

Otro aspecto importante a tener en cuenta entre los resultados de este protocolo, es la severidad de la insuficiencia hepática valorada según la puntuación de Child-Pugh, que mejoró durante el seguimiento de forma significativa en los pacientes tratados con fármacos, siendo la mejoría de este parámetro mayor que la observada en los pacientes tratados endoscópicamente. Estos resultados concuerdan con los de estudios hemodinámicos previos en los que, contrariamente a lo que sucede con los pacientes tratados sólo con propranolol en los que la acción vasoconstrictora del fármaco sobre el músculo liso vascular podría producir una disminución del flujo sanguíneo hepático y un deterioro de la función hepática¹⁹², en los pacientes en los que se administraba conjuntamente un fármaco betabloqueante y un vasodilatador como el 5-mononitrato de isosorbide, no se costataban efectos adversos sobre estos parámetros evaluados mediante el aclaramiento de verde de indocianina²⁸⁰.

También se ha sugerido que la incidencia de la gastropatía de la hipertensión portal puede aumentar con la ligadura endoscópica, teniendo en cuenta que es más frecuente en los pacientes que han recibido tratamiento endoscópico que en los que no lo han hecho³⁶⁷. De acuerdo con ello, en nuestro estudio se observó que los pacientes tratados con ligadura desarrollaban gastropatía de la hipertensión portal con una frecuencia significativamente superior a los tratados con fármacos. Así, la incidencia de gastropatía moderada o severa durante el seguimiento fue significativamente más baja (5.5%) entre los pacientes que recibieron nadolol y 5-mononitrato de isosorbide que entre los que fueron tratados con ligadura (18%), hecho que también coincide con los resultados aportados por estudios previos. No obstante, la incidencia de recidiva hemorrágica a partir de esta complicación fue idéntica en ambos grupos de tratamiento. Estos hechos sugieren un posible beneficio del tratamiento farmacológico combinado con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide sobre la ligadura endoscópica, también en el manejo de la gastropatía de la hipertensión portal. Por otra parte, ningún paciente del grupo tratado con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide, presentó recidiva hemorrágica atribuible a úlcera postligadura, lo que sucedió en alrededor del 10% de los pacientes pertenecientes al grupo tratado endoscópicamente.

Por lo que respecta a la supervivencia, si bien es cierto que fallecieron más pacientes en el grupo de tratamiento endoscópico y que los resultados sugieren una discreta tendencia a favor del tratamiento farmacológico, las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística al considerar la tasa global de mortalidad ni al

considerar la probabilidad actuarial de supervivencia, de modo que no se puede afirmar que el tratamiento farmacológico aporte beneficios en este sentido.

La eficacia del tratamiento médico de la hipertensión portal se fundamenta en su capacidad para reducir de forma sostenida el gradiente de presión portal. La respuesta al tratamiento farmacológico de la hipertensión portal se considera adecuada cuando se logra una reducción del gradiente de presión portal por debajo de los 12 mmHg o superior a un 20% de su valor basal. Cuando estos objetivos se alcanzan el riesgo de hemorragia es extremadamente bajo. En nuestro estudio, el riesgo de recidiva hemorrágica fue significativamente inferior en los pacientes que presentaron esta adecuada respuesta hemodinámica que en aquellos que no la tuvieron, tanto en el grupo tratado con fármacos como en el de ligadura.

Como se ha constatado, una respuesta hemodinámica adecuada también se ha observado de modo espontáneo, aunque en menor proporción, en pacientes tratados con procedimientos endoscópicos sin mediación de tratamiento farmacológico alguno. Distintos factores pueden influir en esta respuesta hemodinámica espontánea observada en pacientes que no reciben tratamiento farmacológico de la hipertensión portal. Entre éstos, está bien documentado que la abstinencia enólica se asocia con un descenso de la presión portal ya que la persistencia del consumo de alcohol puede determinar el deterioro de la función hepática y asociado al mismo, el aumento de la presión portal y del tamaño de las varices esofágicas^{13,14}. Otros factores capaces de influir sobre la actividad necroinflamatoria hepática o el grado de fibrosis, como la seroconversión espontánea en hepatitis virales o los tratamientos con fármacos antivirales también podrían determinar descensos espontáneos de la presión portal⁴⁶².

Puede observarse un descenso espontáneo de la presión portal en una determinada proporción de los pacientes no tratados con fármacos. En pacientes tratados con escleroterapia este descenso espontáneo se ha constatado entre un 16 y 27% de los casos^{161,463} y, en los pacientes tratados con ligadura, hasta en un 28%⁴⁶⁴. Sin embargo, no está bien establecida la proporción de pacientes que presentan una adecuada respuesta hemodinámica de modo espontáneo, sin recibir tratamiento farmacológico, después de un episodio de hemorragia por varices esofágicas. En el presente estudio esta respuesta se observó en un 15% de los pacientes tratados mediante ligadura endoscópica. Como era previsible, esta tasa de respuesta fue significativamente inferior a la observada con fármacos donde se constató en un 51% de los casos.

Con el objetivo de evaluar la influencia de una adecuada respuesta hemodinámica, no sólo en la incidencia de recidiva hemorrágica, sino también en la evolución de otras complicaciones de la enfermedad hepática relacionadas con la hipertensión portal, se diseñó el protocolo B de nuestro estudio.

Al considerar el conjunto de los pacientes respondedores, independientemente del tratamiento recibido, se observó que la probabilidad de recidiva hemorrágica fue significativamente inferior a la de los no respondedores, así como la necesidad de tratamientos de rescate. Estos resultados coinciden con los de estudios previos en los que se constata una reducción significativa del riesgo de hemorragia en los pacientes respondedores hemodinámicos tratados con fármacos^{160,161,280,288,465,466}, o con derivaciones portosistémicas quirúrgicas o mediante DPPI^{288,467}, y también en pacientes tratados endoscópicamente que mostraban una respuesta hemodinámica adecuada de modo espontáneo¹⁶¹.

Aunque los resultados del protocolo B muestran una mejoría de la función hepática en pacientes respondedores y no respondedores, ésta fue significativamente mayor entre los del primer grupo. Aunque los requerimientos de transplante hepático fueron similares entre ambos grupos, probablemente por la escasa magnitud de la muestra, los pacientes respondedores presentaron un mayor descenso de la puntuación de Child-Pugh durante el seguimiento así como una menor incidencia de encefalopatía hepática. Estudios previos habían ya demostrado que los pacientes que sobreviven a un episodio de hemorragia por varices muestran una marcada mejoría de la función hepática, no solo cuando son tratados con fármacos o métodos endoscópicos para prevenir la recidiva sino también con la DPPI^{161,288}. Los resultados del presente estudio sugieren que la mejoría en la función hepática se relaciona al menos en parte, con la adecuada respuesta hemodinámica. Se ha argumentado que el mejor pronóstico de los pacientes respondedores podría atribuirse al hecho de que la tasa de respuesta hemodinámica es mayor en los pacientes que presentan una mejoría de la función hepática. Sin embargo hay datos que sugieren que la respuesta hemodinámica y la función hepática tienen un valor pronóstico independiente⁴⁶⁵.

Los resultados del protocolo B sugieren también que la respuesta hemodinámica influye significativamente en el desarrollo de ascitis y complicaciones asociadas durante el seguimiento. La probabilidad de desarrollo o agravamiento de la ascitis fue significativamente más baja en respondedores hemodinámicos que en no respondedores. También se constata una ligera tendencia hacia una menor incidencia de complicaciones

asociadas a la ascitis como la peritonitis bacteriana espontánea y el síndrome hepatorenal, aunque las diferencias no muestran significación estadística como algún estudio reciente⁴⁶⁵, probablemente debido a la escasa magnitud de la muestra o a la limitación del periodo de seguimiento para analizar estos parámetros. No resulta sorprendente que los pacientes respondedores tengan un menor riesgo de desarrollar ascitis, considerando que la hipertensión portal constituye el principal factor en la patogenia de esta complicación y que el efecto beneficioso en la excreción urinaria de sodio y en la ascitis es evidente cuando la presión portal se reduce marcadamente⁴⁶⁸⁻⁴⁷¹. Por otra parte, estos resultados concuerdan con estudios previos en los que se ha demostrado que la probabilidad de desarrollar ascitis es significativamente menor en aquellos tratamientos que reducen la presión portal sustancialmente, tales como el shunt portocava quirúrgico⁴⁷²⁻⁴⁷⁴ y la DPPI^{467,471}. Como ocurre con la hemorragia por varices, un incremento en el gradiente de presión portal por encima de un umbral superior a los 10-12 mm Hg ha sido también establecido para el desarrollo de ascitis^{467,475}. Los resultados del protocolo B sugieren que incluso cuando la reducción del gradiente de presión portal no alcanza este umbral, un descenso sustancial de la presión portal (superior al 20% de su valor basal) también tiene un gran impacto sobre la probabilidad de desarrollo de ascitis. Este punto resulta de capital importancia ya que la ascitis constituye una causa muy frecuente de ingreso hospitalario en pacientes cirróticos y se asocia a una elevada morbimortalidad.

La supervivencia de los pacientes respondedores fue significativamente mayor que la de los pacientes no respondedores. Este hecho puede ser atribuible al conjunto de los efectos beneficiosos de una adecuada respuesta hemodinámica constatados sobre la recidiva hemorrágica, el desarrollo de ascitis y sobre la función hepática.

Se puede deducir que, en función de los resultados obtenidos en el protocolo B, es recomendable la monitorización de la respuesta hemodinámica, ya que proporciona una información pronóstica de gran importancia. Sin embargo, el impacto que esta monitorización hemodinámica pueda tener en la práctica clínica con determinación de estrategias terapéuticas alternativas para rescatar a los pacientes no respondedores deberá investigarse en estudios futuros.

7. CONCLUSIONES

1. El tratamiento farmacológico combinado con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide reduce de forma significativa la incidencia de recidiva hemorrágica observada con la ligadura endoscópica, tal y como lo demuestra el menor número de pacientes que presentaron uno o más episodios de recidiva durante el seguimiento en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento farmacológico combinado en el presente estudio. La probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva hemorrágica también fue significativamente superior en los pacientes tratados con la combinación farmacológica, tanto al considerar todos los episodios de recidiva relacionados con la hipertensión portal, como al considerar solo los debidos a varices esofágicas. Por otra parte, el análisis multivariado mostró que el tratamiento recibido tenía valor predictivo independiente de recidiva.
2. Este efecto beneficioso sobre la incidencia de recidiva hemorrágica se constata sobre todo en los pacientes con función hepática conservada, como se observa al analizar las curvas de probabilidad actuarial de recidiva según la clase en la clasificación de Child-Pugh. En el análisis multivariado, el grado de insuficiencia hepática durante el seguimiento, también mostró capacidad predictiva independiente de recidiva.
3. Los pacientes tratados mediante ligadura endoscópica desarrollaron gastropatía de la hipertensión portal moderada o severa con una frecuencia significativamente más alta que los pacientes tratados farmacológicamente. Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de hemorragia a partir de esta complicación durante el seguimiento entre ambos grupos de tratamiento.
4. Este estudio demuestra que el tratamiento farmacológico combinado es más seguro que la ligadura endoscópica. Así lo indica la incidencia de complicaciones graves, significativamente inferior entre los pacientes que recibieron fármacos.
5. La proporción de pacientes que presentaron ascitis durante el seguimiento, con o sin antecedentes de descompensación ascítica, fue similar en ambos grupos de tratamiento. Tampoco hubo diferencias en la variación de la función renal durante el seguimiento, que permaneció dentro de la normalidad en ambos grupos.
6. La severidad de la insuficiencia hepática determinada según la clasificación de Child-Pugh, mejoró durante el seguimiento de forma significativa en ambos

grupos de tratamiento, siendo esta mejoría más marcada entre los pacientes que recibieron la combinación farmacológica.

7. Aunque la mortalidad fue inferior en el grupo tratado con fármacos, la diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo que los resultados del presente estudio no muestran una ventaja significativa de un tratamiento sobre otro en este aspecto.
8. La respuesta hemodinámica adecuada (reducción del gradiente de presión portal por debajo de los 12 mm Hg o al menos de un 20% de su valor basal) inducida por el tratamiento farmacológico combinado con nadolol y 5-mononitrato de isosorbide fue del 51%, significativamente más frecuente que la producida de forma espontánea en los pacientes tratados con ligadura endoscópica en los que se observó en un 15% de los casos.
9. El riesgo de recidiva hemorrágica en los pacientes respondedores fue significativamente inferior al de los pacientes no respondedores, tanto en los pacientes tratados con fármacos como en los pacientes tratados con ligadura.
10. También al considerar conjuntamente todos los pacientes con adecuada respuesta hemodinámica, ya fuera inducida por el tratamiento farmacológico o de modo espontáneo en los pacientes tratados con ligadura, el riesgo de recidiva hemorrágica fue significativamente inferior al de los pacientes no respondedores. Otros parámetros relacionados con la recidiva hemorrágica como la incidencia de fracaso terapéutico, el número de recidivas por paciente o los requerimientos transfusionales, también fueron significativamente mejores entre los pacientes con una repuesta hemodinámica adecuada.
11. La respuesta hemodinámica adecuada también comporta una reducción significativa del riesgo de desarrollar ascitis. Los resultados del protocolo B sugieren también una tendencia hacia una menor incidencia de complicaciones de la ascitis como la peritonitis bacteriana espontánea o el síndrome hepatorenal en los pacientes respondedores.
12. La función hepática, valorada según la clasificación de Child-Pugh, mejora significativamente en todos los supervivientes, tanto respondedores como no respondedores. Sin embargo, esta mejoría es significativamente mayor en los pacientes con una adecuada respuesta hemodinámica.
13. El riesgo de desarrollar encefalopatía hepática durante el seguimiento fue significativamente inferior en el conjunto de pacientes respondedores.

14. La probabilidad supervivencia fue significativamente mayor en el conjunto de pacientes que presentaron una adecuada respuesta hemodinámica. Cabe relacionar esta mejoría en la supervivencia de los respondedores hemodinámicos con la disminución del riesgo de desarrollar complicaciones de la cirrosis así como con la mejoría significativa de la función hepática de estos pacientes.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1-Schlichting P, Christensen E, Fauerholdt L, Poulsen H, Juhl E, Tygstrup N. Main causes of death in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 881-888.
- 2- Pascal JP, Calés P, Desmorat H. Natural history of esophageal varices. En: Bosch J, Rodés J (eds.). *Recent advances in the pathophysiology and therapy of portal hypertension. Ares-Serono Symposia. Roma* 1989: 127-142.
- 3-Calés P, Pascal JP. Histoire naturelle des varices oesophagiennes au cours de la cirrhose (de la naissance à la rupture). *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 245-254.
- 4-D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-hemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1997; 11: 243-256.
- 5-Pagliariaro L, D'Amico G, Pasta et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. En: Bosch J, Groszmann RJ (eds.). *Portal Hypertension. Pathophysiology and treatment. Oxford: Blackwell Scientific Publications* 1994; 72-92.
- 6-García-Tsao G, Escorsell A, Zakko M, et al. Predicting the presence of significant portal hypertension and varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 26: 330 A (Abstract).
- 7-Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, Madichetty H, Kwo PY, Boyer TD. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3285-3291.
- 8-Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, Rifflet H, Calés P. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1999; 31: 867-873.
- 9-Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981; 81: 944-952.
- 10-Viallet A, Marleau D, Huet M, Martin F, Farley A, Villeneuve JP, Lavoie P. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. *Gastroenterology* 1975; 69: 1297-1300.
- 11-García-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher R, Conn H, Atterbury C, Glickman M. Portal pressure, presence of esophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-424.
- 12-Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 79: 1139-1144.
- 13-Dagradi A. The natural history of esophageal varices in patients with alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1972; 57: 520-540.
- 14-Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, Morel I, Audano M, Tanno H, Lerner E, Passamonti M. Prognostic value of hepatic

venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996; 111: 701-709.

15-North Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter Study. *N Eng J Med* 1988; 319: 983-989.

16-Kleber G, Sauerbruch T, Ansari H, Paumgartner G. Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 1991; 100: 1332-1337.

17-Sarin SK, Sundaram KR, Ahuja RK. Predictors of variceal bleeding: an analysis of clinical, endoscopic and haemodynamic variables, with special reference to intravariceal pressure. *Gut* 1989; 30: 1757-1764.

18-Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, Kobayashi M. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 213-218.

19-Burroughs AK, D'Heygere F, McIntyre N. Pitfalls in studies of prophylactic therapy for variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 1986; 6: 1407-1413.

20-Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bermann M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized clinical trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-1407.

21-Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, Sacerdoti D, Angeli P, Gatta A. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992; 102: 973-979.

22-Pagliariaro L, D'Amico G, Sorensen TI, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, Tine F, Politi F, Traina M. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatments. *Ann Intern Med* 1992; 117: 59-70.

23-Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-809.

24-Burroughs AK, Mezznote G, Phillips A, McCormick A, McIntyre N. Cirrhotics with variceal hemorrhage: the importance of the time interval between admission and the start of analysis for survival and rebleeding rates. *Hepatology* 1989; 9: 810-817.

25-Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117: 626-631.

26-Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector WG. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology* 1991; 100: 1403-1410.

27-Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 999-1006.

28-Poynard T, Lebrech D, Hillon P, Sayegh R, Bernuau J, Naveau S, Chaput JC, Klepping C, Rueff B, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a prospective study of factors associated with rebleeding. *Hepatology* 1987; 7: 447-451.

29-Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodés J. Hemodynamic avaluation of the patients with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 309-317.

30-Bosch J, Navasa M, García-Pagán JC, De Lacy AM, Rodés J. Portal hypertension. *Med Clin North Am* 1989; 931-953.

31-Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the developement and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 318-331.

32-Greenway C.V, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev* 1971; 51: 23-65.

33-Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrosis. *Hepatology* 1985; 5: 643.

34-Beccker S, Valencia-Parparen J. Portal hypertension syndrome. A comparative analysis of bilharzial fibrosis and hepatic cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1968; 13: 1047-1054.

35-Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early atage of liver injury in the alcoholic. *Medicine (Baltimore)* 1967; 46: 119-129.

36-Reynolds TB, Hidemura R, Michel H, Peters R. Portal hypertension without cirrhosis in alcoholic disease. *Ann Int Med* 1969; 70: 497-506.

37-Orrego H, Medline A, Blendis LM, Rankin JG, Kreaden DA. Collagenisation of the Disse space in alcoholic liver disease. *Gut* 1979; 20: 673-679.

38-Schaffner F, Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* 1963; 44: 239-142.

39-Orrego H, Blendis L.M, Crossley I.R, Medline A, Macdonald A, Ritchie S, Israel Y. Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat. *Gastroenterology* 1981; 80: 546-556.

40-McCuskey RS, Reilly FD. Hepatic microvasculature: Dynamic structure and its regulation. *Semin Liv Dis* 1993; 13: 1-12.

41-Pinzani M, Failli P, Ruocco C, Casini A, Milani S, Baldi E, Giotti A, Gentilini P. Fat-storing cells as liver-specific pericytes. Spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J Clin Invest* 1992; 90: 642-646.

- 42-Pinzani M, Gentilini P. Biology of the hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liv Dis* 1999; 19: 397-410.
- 43-Rudolph R, McClure WJ, WoodWard M. Contractile fibroblasts in chronic alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*, 1979; 76: 704-709.
- 44-Bathal PS, Grozsmann RJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985; 1:325-337.
- 45-Rubanyi GM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J Cell Biochem* 1990; 46: 27-36.
- 46-Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
- 47-Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide modulates vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol* 1994; 267: G416-G422.
- 48-Gupta T.K, Grozsmann R.J. Administration of L-arginine, the physiological precursor of nitric oxide, reduces portal perfusion pressure and ameliorates hepatic vascular hypereactivity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 200 A (Abstract).
- 49-Gupta TK, Chung M, Sessa WC, et al. Impaired endothelial function in the intrahepatic circulation in cirrhosis. *Hepatology*, 1995; 22: 156 A (Abstract).
- 50-Albillos A, Lledó JL, Bañares R, Rossi I, Iborra J, Calleja JL, Garrido A, Escartín P, Bosch J. Hemodynamic effects of alpha-adrenergic blockade in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatology* 1994; 20: 611-617.
- 51-Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, Tosti-Guerra C, Maggi M, Failli P, Ruocco C, Gentilini P. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated stellate cells. *Gastroenterology* 1996; 110: 534-548.
- 52-Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cell from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996; 24: 233-240.
- 53-Chojkier M, Groszmann RJ. Measurement of portal-systemic shunting in the rat by using labelled microspheres. *Am J Physiol* 1981; 240: G371-G375.
- 54-Noda T. Angioarchitectural study of esophageal varices with special reference to variceal rupture. *Virchows Arch* 1984; 404: 381-392.
- 55-Cummings SA, Kaumann AJ, Groszmann RJ. Comparison of the hemodynamic responses to ketanserin and prazosin in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1988; 8: 1112-1115.

56-Kaumann AJ, Morgan J, Groszmann RJ. ICI 139,369 selectively blocks 5-hydroxytryptamine 2 receptors and lowers portal pressure in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1988; 95: 1601-1606.

57-Bosch J, Groszmann RJ, García-Pagán JC, Terés J, García-Tsao G, Navasa M, Mas A, Rodés J. Association of transdermal nitroglycerin to vasopressin infusion in the treatment of variceal hemorrhage: a placebo controlled clinical trial. *Hepatology* 1989; 10: 962-968.

58-Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased Portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the administration of betaadrenergic blocking agents in a portal hypertensive model. *Hepatology* 1985; 5: 97-101.

59-Kravetz D, Bosch J, Arderiu M, Pizcueta MP, Rodés J. Hemodynamic effects of blood volume restitution following a hemorrhage in rats with portal hypertension due to cirrhosis of liver: influence of the extent of portal-systemic shunting. *Hepatology* 1989; 9: 808-814.

60-García-Pagán JC, Navasa M, Bosch J, Bru C, Pizcueta P, Rodés J. Enhancement of portal pressure reduction by the association of isosorbide-5-mononitrate to propranolol administration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 230-238.

61-Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983; 148: G52-G57.

62-Kotelanski B, Groszmann RJ, Cohn JN. Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1972; 63: 102-111.

63-Sikuler S, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. *Am J Physiol* 1985; 248: G618-G625.

64-Bosch J. Effect of pharmacological agents on portal hypertension: a hemodynamic appraisal. *Clin Gastroenterol* 1985; 14: 169-183.

65-Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal venous hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 12: 854.

66-Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL, Kvietys PR, Granger DN. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1984; 247: G486-G493.

67-Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 1-14.

68-Benoit JN, Zimmerman B, Premen AJ, Go VL, Granger DN. Role of glucagon in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1986; 251: G674-G677.

69-Kravetz D, Bosch J, Arderiu MT, Pizcueta MP, Casamitjana R, Rivera F, Rodés J. Effects of somatostatin on splanchnic hemodynamics and plasma glucagon in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1988; G322-G328.

70-Richardson PDI, Witthrington PG. A comparison of the effects of bradykinin, 5-hydroxytryptamine and histamine on the hepatic arterial and portal venous vascular beds of the dog: histamine H1 and H2 receptors populations. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 123-133.

71-Richardson PDI, Witthrington PG. The inhibition by glucagon of the vasoconstrictor actions of noradrenaline, angiotensin and vasopressin on the hepatic arterial vascular bed of dog. *Br J Pharmacol* 1976; 57: 93-102.

72-Pizcueta MP, Casamitjana R, Bosch J, Rodés J. Decreased systemic vascular sensitivity to norepinephrine in portal hypertensive rats: role of hyperglucagonism. *Am J Physiol* 1990; 258: G191-G195.

73-Pizcueta MP, Garcia-Pagan JC, Fernandez M, Casamitjana R, Bosch J, Rodés J. Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. *Gastroenterology* 1991; 101: 1710-1715.

74-Sikuler E, Groszmann R.J. Hemodynamic studies in long- and short-term portal hypertensive rats: the relation to systemic glucagon levels. *Hepatology* 1986; 6: 414-418.

75-Rodríguez Pérez F, Isales CM, Groszmann R.J. Platelet cytosolic calcium, peripheral hemodynamics and vasodilatory peptides in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 863-867.

76-Casadevall M, Panés J, Piqué JM, Marroni N, Bosch J, Whittle BJ. Involvement of nitric oxide and prostaglandins in gastric mucosal hyperemia of portal-hypertensive anesthetized rats. *Hepatology* 1993; 18: 628-634.

77-Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-779.

78-Martin PY, Ginés P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-570.

79-Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann R.J. N omega-nitro-L-arginine administration corrects vasodilatation and systemic capillary hypotension, and ameliorates plasma volume expansion and sodium retention in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1993; 17: 84-90.

80-García-Pagán JC, Fernández M, Bernadich C, Pizcueta P, Piqué JM, Bosch J, Rodés J. Effect of continued NO inhibition on portal hypertensive syndrome after portal vein stenosis in rat. *Am J Physiol* 1994; 267: G984-G990.

81-Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997; 26: 75-80.

82-Guarner C, Soriano G, Tomás A, Bulbena O, Novella MT, Balanzó J, Vilardell F, Mourelle M, Moncada S. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship with endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18: 1139-1143.

83-Ros J, Jiménez W, Lamas S, Claría J, Arroyo V, Rivera F, Rodés J. Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats. *Hepatology* 1995; 21: 554-560.

84-Niederberger M, Ginés P, Tsai P, Martin PY, Morris K, Weigert A, McMurtry I, Schrier RW. Increased aortic cyclic guanosine monophosphate concentration in experimental cirrhosis in rats: evidence for a role of nitric oxide in the pathogenesis of arterial vasodilation in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 1625-1631.

85-Martin PY, Xu DL, Niederberger M, Weigert A, Tsai P, St John J, Ginés P, Schrier RW. Upregulation of the endothelial constitutive NOS: A major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1996; 270: F494-499.

86-Morales-Ruiz M, Jiménez W, Pérez-Sala D, Ros J, Leivas A, Lamas S, Rivera F, Arroyo V. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1996; 24: 1481-1486.

87-Hori N, Wiest R, Groszmann RJ. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998; 28: 1467-1473.

88-Wiest R, Das S, Cadelina G, García-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104: 1223-1233.

89-López-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 761-767.

90-López-Talavera JC, Cadelina G, Olchowski J, Merrill W, Groszmann RJ. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decreases nitric oxide synthesis and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1996; 23: 1616-1621.

91-Fernández M, García-Pagán JC, Casadevall M, Mourelle MI, Piqué JM, Bosch J, Rodés J. Acute and chronic cyclooxygenase blockade in portal hypertensive rats: influence on nitric oxide biosynthesis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1529-1535.

92-Fernández M, Bonkovsky HL. Increased heme oxygenase-1 gene expression in liver cells and splanchnic organs from portal hypertensive rats. *Hepatology* 1999; 29: 1672-1679.

- 93- Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, Navarro-López F, Rodés J. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 78: 92-99.
- 94-Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and hyperdynamic circulatory state in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992; 15: 323-328.
- 95-Groszmann RJ. Hyperdynamic state in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1993; 17(suppl.2): S38-S40.
- 96-Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.
- 97-Kiel JW, Pitts V, Benoit JN, Granger DN, Shepherd AP. Reduced vascular sensitivity to norepinephrine in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1985; 248: G192-G195.
- 98-Pizcueta MP, Piqué JM, Bosch J, Whittle BJ, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 184-190.
- 99-Campillo B, Chabrier PE, Pelle G, Sediame S, Atlan G, Fouet P, Adnot S. Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 1423-1429.
- 100-Claría J, Jiménez W, Ros J, Asbert M, Castro A, Arroyo V, Rivera F, Rodés J. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascitis: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 1992; 15: 343-349.
- 101-Lee FY, Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992; 16: 1043-1048.
- 102-Niederberger M, Martin PY, Ginés P, Morris K, Tsai P, Xu DL, McMurtry I, Schrier RW. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1995; 109: 1624-1630.
- 103-Albillos A, Rossi I, Cacho G, Martínez MV, Millán I, Abreu L, Barrios C, Escartín P. Enhanced endothelium-dependent vasodilatation in patients with cirrhosis. *Am J Physiol* 1995; 268: G459-G464.
- 104-Kravetz D, Arderiu MT, Bosch J, Piera C, Setoain J, Rodés J. Increased plasma volume in two models of portal hypertension in the rat: Cirrhosis of the liver and partial portal vein ligation. *Rev Esp Fisiol* 1987; 43: 179-183.
- 105-Genecin P, Polio J, Groszmann RJ. Sodium restriction blunts the expansion of plasma volume and ameliorates the hyperdynamic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1990; 259: G498-G503.

106-Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. Vasodilatation precedes sodium retention in prehepatic portal hyperetension. *Gastroenterology* 1992; 102: 931-935.

107-Okumura H, Aramaki T, Katsuta Y, Satomura K, Akaike M, Sekiyama T, Terada H. Reduction in hepatic venous pressure gradient as a consequence of volume contraction due to chronic administration of spironolactone in patients with cirrhosis and no ascites. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 46-52.

108-Katsuta Y, Aramaki T, Sekiyama T, Satomura K, Okumura K. Plasma volume contraction in portal hypertension. *J Hepatol* 1993; 17 (suppl.2): S19-S23.

109-García-Pagán JC, Salmerón JM, Feu F, Luca A, Ginés P, Pizcueta P, Claría J, Píera C, Arroyo V, Bosch J, Rodés J. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1095-1099.

110-Vianna A. Anatomy of the portal venous system in portal hypertension. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés (eds). *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford University Press. Oxford 1991; 393-399.

111-Jensen LS, Juhl CO, Mulvany MJ. Mechanical, morphological, and pharmacological properties of esophageal varices and small mesenteric veins in portal hypertensive rabbits. *Acta Physiol Scand* 1987; 130: 649-656.

112-Malmquist U, Arner A. Contractile properties during development of hypertrophy of the smooth muscle in the rat of portal vein. *Acta Physiol Scand* 1988; 133: 49-61.

113-Spence RAJ. The venous anatomy of the lower esophagus in normal subjects and in patients with varices: an image analysis study. *Br J Surg* 1984; 71: 139-744.

114-Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, Geppetti P, Ledda F. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest* 1994; 94: 2036-2044.

115-Sieber C, Sumanovski LT, Battegay E. Increased role of nitric oxide angiogenesis in chronic portal hypertensive rats. *Hepatology* 1999; 29: 1044-1049.

116-Rudic RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J Clin Invest* 1998; 101: 731-736.

117-Calés P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, Brouet P, Pascal JP. Incidence of large varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 31: 1298-1302.

118-Bosch J, Bordas JM, Rigau J, Viola C, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodés J. Non-invasive measurement of the pressure of esophageal varices using an endoscopic gauge. Comparison with measurements by variceal puncture in patients undergoing sclerotherapy. *Hepatology* 1986; 6: 667-672.

- 119-Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, Feu F, Rodés J. Endoscopic of variceal pressure in cirrhosis: Correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1989; 96: 873-880.
- 120-Bosch J, Groszmann RJ. Measurement of the azigos venous blood flow by a continuous thermal dilution technique. An index of blood flow through gastroesophageal collaterals in cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 424-429.
- 121-Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, Rigau J, Rodés J. Measurement of azigos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clinical and hemodynamic correlations in 100 patients. *J Hepatol* 1985; 1: 125-139.
- 122-McCormack TT, Rose JD, Smith PM, Johnson AG. Perforating veins and blood flow in esophageal varices. *Lancet* 1983; 2: 1442-1444.
- 123-Miskowiak J. How the lower esophageal sphincter affects submucosal esophageal varices. *Lancet* 1978; 1:1284-1285.
- 124-Chiles NH, Baggenstoss AH, Butt HR, Olsen AM. Esophageal varices: comparative incidence of ulceration and spontaneous rupture as a cause of fatal hemorrhage. *Gastroenterology* 1953; 25: 565-573.
- 125-Polish E, Sullivan BG. Esophagitis associated with hemorrhage from esophageal varices. *Ann Intern Med* 1961; 54: 980-991.
- 126-Simpson JA, Conn HO. Role of ascites in gastroesophageal reflux with comments on the pathogenesis of bleeding varices. *Gastroenterology* 1968; 55: 17-25.
- 127-Orloff MT, Thomas HS. Pathogenesis of esophageal varix rupture. *Arch Surg* 1963; 87: 131-136.
- 128-Eckardt VF, Grace ND, Kantrowitz PA. Does lower esophageal sphincter incompetency contribute to esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1976; 71: 185-189.
- 129-McDougall BRD, Williams RA. A controlled clinical trial of cimetidine in the recurrence of variceal hemorrhage: Implications about the pathogenesis of hemorrhage. *Hepatology* 1983; 3: 69-73.
- 130-Eckardt VF, Grace ND. Gastroesophageal reflux and bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1979; 76: 39-42.
- 131-Groszmann RJ. Reassessing portal venous pressure measurements. *Gastroenterology* 1984; 80: 1611-1617.
- 132-2-Bosch J, Navasa M. Avances en la evaluación hemodinámica de la hipertensión portal. *Gastroenterol Hepatol* 1987; 10: 355-360.
- 133-Lebrec D. Methods to evaluate portal hypertension. *Gastroenterol Clin N Am* 1992; 21: 41-59.

- 134-Rowell LB. Measurement of splanchnic blood flow in man by dye techniques. En: D.A. Bloomfield (ed.). *Dye curves-The theory and Practice of Indicator Dilution*. University Park Press, Baltimore 1974; 209-230.
- 135-Rigau J, Bordas JM, Bosch J, Rodés J. Desarrollo y validación de un método incruento para la medición endoscópica de la presión de las varices esofágicas. *Med Clin* 1985; 84: 507-511.
- 136-García-Pagán JC, Feu F, Castells A, Luca A, Hermida RC, Rivera F, Bosch J, Rodés J. Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 595-601.
- 137-Siringo S, Di Febo G, Bolondi L, Sofia S, Giani S, Rigamonti A, Miglioli M, Cavalli G, Barbara L. Circadian occurrence of variceal bleeding in cirrhotics. *Gastroenterology* 1992; 102: A892 (Abstract).
- 138-Merkel C, Gatta A and the Gruppo Triveneto per l'Ipertensione Portale. Circadian variation in the frequency of acute variceal bleeding in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 912-913.
- 139-Merican I, Sprengers D, McCormick PA, Minoli G, McIntyre N, Burroughs AK. Diurnal pattern of variceal bleeding in cirrhotic patients. *J Hepatol* 1993; 19: 15-22.
- 140-McCormick PA, Dick R, Graffeo M, Wagstaff D, Madden A, McIntyre N, Burroughs AK. The effect of non-protein liquid meals on the hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 11: 221-225.
- 141-O'Brien S, Keogan M, Patchett S, McCormick PA, Afdhal N, Hegarty JE. Postprandial changes in portal haemodynamics in patients with cirrhosis. *Gut* 1992; 33: 364-367.
- 142-Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, Soriano G, Sàbat M, Boadas J, Balanzó J. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001; 121: 110-117.
- 143-Silva G, Fluxa F, Bresky G, Backhouse C, Palma M, Ruiz M, Hirsch S, Iturriaga H. Splanchnic and systemic hemodynamics in early abstinence and after ethanol administration in non-cirrhotic alcoholic patients. *J Hepatol* 1994; 20: 494-499.
- 144-Luca A, Feu F, García-Pagán JC, López-Talavera JC, Caballería J, Bosch J, Groszmann RJ, Rodés J. Ethanol consumption worsens hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1993; 18: 108 A (Abstract).
- 145-García-Pagán JC, Santos C, Barberá JA, Luca A, Roca J, Rodríguez-Roisín R, Bosch J, Rodés J. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996; 111: 1300-1306.

- 146-Bandi JC, García-Pagán JC, Escorsell A, Francois E, Moitinho E, Rodés J, Bosch J. Effects of propranolol on the hepatic hemodynamic response to physical exercise in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 677-682.
- 147-Sarin SK, Groszmann RJ, Mosca PG, Rojkind M, Stsadecker MJ, Bhatanagar R, Reuben A, Dayal Y. Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in a chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. *J Clin Invest* 1991; 87: 1032-1036.
- 148-Lin HC, Soubrane O, Lebrec D. Prevention of portal hypertension and portosystemic shunting by early chronic administration of clonidine in conscious portal vein stenosed rats. *Hepatology* 1991; 14: 325-330.
- 149-Lin HC, Soubrane O, Cailmail S, Lebrec D. Early chronic administration of propranolol reduces the severity of portal hypertension and portal systemic shunting in conscious portal vein stenosed rats. *J Hepatol* 1991; 13: 213-219.
- 150-Feu F, Bordas JM, Luca A, García-Pagán JC, Escorsell A, Bosch J, Rodés J. Reduction of variceal pressure by propranolol: comparison of the effects on portal pressure and azigos flow in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 1082-1089.
- 151-Adamson RJ, Butt K, Dennis CR, Kinkhabwala M, Moskowitz H, Gordon D. Prognostic significance of portal pressure in patients with bleeding esophageal varices. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 353-335.
- 152-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: 116-117.
- 153-Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Willems B, Huet PM, Marleau D. Systemic and hepatic hemodynamics after variceal hemorrhage: effects of propranolol and placebo. *Gastroenterology* 1987; 93: 1218-1224.
- 154-Ruiz del Arbol L, Arocena C, Vázquez M, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure during hemorrhage from esophageal varices. *J Hepatol* 1992; 16:S36 (Abstract).
- 155-Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986; 90: 1232-1240.
- 156-Elizalde JI, García-Pagán JC, Bandi JC, et al. Efectos del incremento de la hemoglobina sanguínea en la circulación hiperdinámica de pacientes cirróticos con anemia. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 86-87.
- 157-McCormick PA, Biagini MR, Dick R, Greenslade L, Chin J, Cardin F, Wagstaff D, McIntyre N, Burroughs AK. Octreotide inhibits the meal-induced increases in the portal venous pressure of cirrhotic patients with portal hypertension: a double blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 1992; 16: 1180-1186.

158-Albillos A, Rossi I, Iborra J, Lledo JL, Calleja JL, Barrios C, Garcia P, Escartin P. Octreotide prevents postprandial splanchnic hyperemia in patients with portal hypertension. *J Hepatol* 1994; 21: 88-94.

159-Sacerdoti D, Merkel C, Gatta A. Importance of the 1-month effect of nadolol on portal pressure in predicting failure of prevention rebleeding in cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 12: 124-125.

160-Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, Rodés J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-1059.

161-Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, Soriano G, Sáinz S, Torras X, Cussó X, Guarner C, Vilardell F. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 1996; 334: 1624-1629.

162-Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Lafuente C, et al. Variceal pressure response during propranolol therapy is useful in predicting the risk of variceal rebleeding. *J Hepatol* 1993; 18: S34 (Abstract).

163-Bosch J, García-Pagán JC, Feu F, Luca A, Fernández M, Pizcueta P, Rodés J. New approaches in the pharmacologic treatment of portal hypertension. *J. Hepatol* 1993; 17 (suppl. 2): S41-S45.

164-Groszmann RJ, Kravetz D, Bosch J, Glickman M, Bruix J, Bredfeldt J, Conn HO, Rodes J, Storer EH. Nitroglycerin improves the hemodynamic response to vasopresin in portal hypertension. *Hepatology* 1982; 2: 757-762.

165-Terblanche J, Burroughs AK, Hobbs AF. Controversies in the management of bleeding esophageal varices. *N Eng J Med* 1989; 320: 1393-1398.

166-Bosch J, Kravetz D, Rodés J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. Comparison with vasopresin. *Gastroenterology* 1981; 80: 518-525.

167-Eriksson LS, Brundin Y, Söderlund C, Wahren J. Haemodynamic effects of a long-acting somatostatin analogue in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 919-925.

168-D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-354.

169-Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, Gaya J, Rigau J, Rodés J. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 1200-1205.

170-Mastai R, Bosch J, Navasa M, Kravetz D, Bruix J, Viola C, Rodes J. Effects of alpha-adrenergic stimulation and beta-adrenergic blockade on azygos blood flow and splanchnic haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1987; 4: 71-79.

171-Escorsell A, Ferayorni L, Bosch J, García-Pagán JC, García-Tsao G, Grace ND, Rodés J, Groszmann RJ. The portal pressure response to beta-blockade is greater in cirrhotic patients without varices than in those with varices. *Gastroenterology* 1997; 112: 2012-2016.

172-Mills PR, Rae AP, Farah DA, Russell RI, Lorimer AR, Carter DC. Comparison of three adrenoceptor blocking agents in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut* 1984; 25: 73-78.

173-Hillon P, Lebrec D, Muñoz C, Jungers M, Goldfarb G, Benhamou JP. Comparison of the effects of a cardioselective beta-blocker on portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1982; 2: 528-531.

174-Lebrec D, Hillon P, Muñoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: A hemodynamic study. *Hepatology* 1982; 2: 523-527.

175-García Tsao G, Grace ND, Groszmann RJ, Conn HO, Bermann MM, Patrick JC, Morse SS, Alberts JL. Short-term effects of propranolol on portal pressure. *Hepatology* 1986; 6: 101-106.

176-Vorobioff J, Picabea E, Villavicencio R, Puccini V, Rossi O, Bordato J, Audano M. Acute and chronic hemodynamic effects of propranolol in unselected cirrhotic patients. *Hepatology* 1987; 7: 648-653.

177-Calés P, Braillon A, Jiron MI, Lebrec D. Superior portosystemic collateral circulation estimated by azygos blood flow in patients with cirrhosis. Lack of correlation with esophageal varices and gastrointestinal bleeding. Effect of propranolol. *J Hepatol* 1984; 1: 37-46.

178-Feu F, Bordas JM, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Double-blind investigation of the effects of propranolol and placebo on the pressure of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 1991; 13: 917-922.

179-Reichen J. Liver function and pharmacological considerations in pathogenesis and treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1990; 11: 1066-1078.

180-Merkel C, Sacerdoti D, Finucci GF, Zuin R, Bazzera G, Bolognesi M, Gatta A. Effect of nadolol on liver haemodynamics and function in patients with cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 713-719.

181-Ideo G, Bellati G, Fesce E, Grimoldi D. Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics: a prospective, randomized study. *Hepatology* 1988; 8: 6-9.

182-Lebrec D, Poynard T, Capron JP, Hillon P, Geoffroy P, Roulot D, Chaputt JC, Rueff B, Benhamou JP. Nadolol for prophylaxis of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1988; 7: 118-125.

183-Villeneuve JP, Pomier-Layrargues G, Infante-Rivard C, Willems B, Huet PM, Marleau D, Viallet A. Propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: a controlled trial. *Hepatology* 1986; 6: 1239-1243.

184-Pereira O, García-Pagán JC, Feu F, Cirera I, Luca A, Bosch J, Rodés J. Factors influencing the portal pressure response to propranolol administration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 133 A (Abstract).

185-Lebrec D, Hillon P, Muñoz C, Jungers M, Goldfarb G, Benhamou JP. Influence of the stage of liver disease on systemic and splanchnic hemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 1026-1030.

186-García-Pagán JC, Navasa M, Rivera F, Bosch J, Rodés J. Lymphocyte beta-2-adrenoreceptors and plasma catecholamines in patients with cirrhosis. Relationship with the hemodynamic response to propranolol. *Gastroenterology* 1992; 102: 1015-1023.

187-Villanueva C, Novella MT, Balanzó J, Soriano G, Guarner C, Vilardell F. Differences in portal pressure response to propranolol between patients with and without previous variceal bleeding. *Hepatology* 1994; 20: 106 A (Abstract).

188-Pizcueta MP, De Lacy AM, Kravetz D, Bosch J, Rodés J. Propranolol decreases portal pressure without changing portocollateral resistance in cirrhotic rats. *Hepatology* 1989; 10: 953-957.

189-Conn HO, Grace ND, Bosch J, Groszmann RJ, Rodés J, Wright SC, Matlof DS, García-Tsao G, Fisher RL, Navasa M, Drewniak SJ, Atterbury CE, Bordas JM, Lerner E, Bramante C, et al. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophagogastric varices: a multicenter, randomized clinical trial. *Hepatology* 1991; 13: 902-912.

190-Reding P. Risk of hepatic encephalopathy in patients taking propranolol for portal hypertension. *Lancet* 1982; 1: 550-553.

191-Mastai R, Bosch J, Bruix J, Navasa M, Kravetz D, Rodés J. Beta-blockade with propranolol and hepatic artery blood flow in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 269-272.

192-Vinel JP, Caucanas JP, Calés P, Suduca JM, Voigt JJ, Pascal JP. Effect of propranolol on metabolic activity of the liver in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 7: 186-192.

193-Lebrec D, Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Gastrointestinal bleeding after abrupt cessation of propranolol administration in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 560.

194-De Franchis R. Portal hypertension II. Proceedings of the second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology, and Therapeutic Strategies. *Oxford: Blackwell Science* 1996.

- 195-Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, Bosch J, Stiegmann GV, Henderson JM, de Franchis R, Wagner JL, Conn HO, Rodes J. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868-880.
- 196-De Franchis R. Updating Consensus In Portal Hypertension: Report of the Baveno III. Consensus Workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-852.
- 197-Burroughs AK, Jenkins WJ, Sherlock S, Dunk A, Walt RP, Osuafor TO, Mackie S, Dick R. Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 1539-1542.
- 198-Lebrec D, Poynard T, Bernuau J, Bercoff E, Nouel O, Capron JP, Poupon R, Bouvry M, Rueff B, Benhamou JP. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. *Hepatology* 1984; 4: 355-358.
- 199-Cerbelaud P, Lavignolle A, Perrin D, et al. Propranolol et prevention des recidives de rupture de variceoesophagienne du cirrhotique. *Gastroenterol Clin Biol* 1986; 18: A10 (Abstract).
- 200-Queuniet AM, Czernichow P, Lerebours E, Ducrotte P, Tranvouez JL, Colin R. Controlled study of propranolol in the prevention of recurrent hemorrhage in cirrhotic patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 41-47.
- 201-Gatta A, Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, Caregaro L, Zuin R, Angeli P, Ruol A. Nadolol for prevention of variceal rebleeding in cirrhosis: a controlled clinical trial. *Digestion* 1987; 37: 22-28.
- 202-Kobe E, Schentke KU. Unsichere rezidivprophylaxe von esophagusvarizenblutungen durch propranolol bei leberzirrotikern: Eine prospective kontrollierte studie. *Z Clin Med* 1987; 42: 507-510.
- 203-Colombo M, De Franchis R, Tommasini M, Sangiovanni A, Dioguardi N. Beta-blockade prevents recurrent gastrointestinal bleeding in well-compensated patients with alcoholic cirrhosis: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1989; 9: 433-438.
- 204-Sheen IS, Chen TY, Liaw YF. Randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent esophageal varices bleeding in patients with cirrhosis. *Liver* 1989; 9: 1-5.
- 205-Garden OJ, Mills PR, Birnie GG, Murray GD, Carter DC. Propranolol in the prevention of recurrent variceal hemorrhage in cirrhotic patients. A controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98: 185-190.
- 206-Colman J, Jones P, Finch C, Dundley F. Propranolol in the prevention of variceal hemorrhage in alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1990; 12: 851 (Abstract).

207-Rossi V, Calés P, Burtin P, Charneau J, Person B, Pujol P, Valentin S, D'Aubigny N, Joubaud F, Boyer J. Prevention of recurrent variceal bleeding in alcoholic cirrhotic patients: prospective controlled trial of propranolol and sclerotherapy. *J Hepatol* 1991; 12: 283-289.

208-Pagliario L, Burroughs AK, Sorensen T, Lebrec D, Morabito A, D'Amico G. Therapeutic controversies and randomized controlled trials (RCTs): prevention of bleeding and rebleeding in cirrhosis. *Gastroenterol Intern* 1989; 2: 71-84.

209-Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 1990; 336: 153-156.

210-Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997; 25: 63-70.

211-D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological Treatment of Portal Hypertension: An Evidence-Based Approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.

212-Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, Panés J, González A, Pérez R, Rigau J, Quintero E, Valderrama R, Viver J, Esteban R, Rodrigo L, Bordas JM, Rodés J. Propranolol in the prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991; 337: 1431-1434.

213-Pascal JP, Cales P. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Eng J Med* 1987; 317: 856-861.

214-Strauss E, De Sa MF, Albano A, Lacet CM, Leite MO, Maffei RA. A randomized controlled trial for the prevention of the first upper gastrointestinal bleeding due to portal hypertension in cirrhosis: Sclerotherapy or propranolol versus control groups. *Hepatology* 1988; 7: 1395 (Abstract).

215-The Italian Multicenter Project for Propranolol in Prevention of Bleeding. Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. Final report of a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1989; 9: 75-83.

216-Colman J, Jones P, Finch C, Dudley F. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophageal varices: results of a randomized, double blind, cooperative clinical trial. *J Hepatol* 1988; 7: 19 (Abstract).

217-Andreani T, Poupon RE, Balkau BJ, Trinchet JC, Grange J, Peigney N, Beaugrand M, Poupon R. Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: Results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. *Hepatology* 1990; 12: 1413-1419.

218-The PROVA Study Group. Prophylaxis of first hemorrhage from oesophageal varices by sclerotherapy, propranolol or both in cirrhotic patients. A randomized, multicenter trial. *Hepatology* 1991; 14: 1016-1024.

- 219-Van Buuren HR, Multicentre Dutch Study Group. The results of two long-term randomized controlled trials evaluating endoscopic sclerotherapy and propranolol as prophylaxis for variceal bleeding, *J Hepatol* 1995; 23 (suppl.): 114 (Abstract).
- 220-Poynard T, Calés P, Pasta L, Idéo G, Pascal JP, Pagliaro L, Lebrech D, and the Franco-Italian Multicenter Study Group. Beta-adrenergic antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices: an analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. *N Eng J Med* 1991; 324: 1532-1538.
- 221-Blei AT, García-Tsao G, Groszmann RJ, Kahrilas P, Ganger D, Morse S, Fung HL. Hemodynamic evaluation of isosorbide dinitrate in alcoholic cirrhosis. Pharmacokinetic-hemodynamic interactions. *Gastroenterology* 1987; 93: 576-583.
- 222-Hayes PC, Westaby D, Williams R. Effect and mechanism of action of isosorbide-5-mononitrate. *Gut* 1988; 29: 752-755.
- 223-Navasa M, Bosch J, Reichen J, Bru C, Mastai R, Zysset T, Silva G, Rodés J. Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1988; 8: 850-854.
- 224-Henriksen JH, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Sympathetic nervous activity in cirrhosis. A survey of plasma catecholamine studies. *J Hepatol* 1984; 1: 55-65.
- 225-Mols P, Hallemans R, Melot C, Lejeune P, Neije R. Systemic and regional hemodynamic effects of isosorbide dinitrate in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 1989; 8: 316-324.
- 226-Abshagen U, Betzien G, Endeke R, Kauffmann B. Pharmacokinetics of intravenous and oral isosorbide-5-mononitrate. *Eur J Pharmacol* 1981; 20: 269-275.
- 227-Fung HL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of isosorbide dinitrate. *Am Heart J* 1985; 110: 213-216.
- 228-Elkayam U. Tolerance to organic nitrates: Evidence, mechanisms, clinical relevance, and strategies of prevention. *Ann Intern Med* 1991; 114: 667-677.
- 229-Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates. *N Eng J Med* 1980; 302: 1234-1237.
- 230-Blei AT, Gottstein J. Isosorbide dinitrate in experimental portal hypertension: study of factors that modulate the hemodynamic response. *Hepatology* 1986; 6: 107-111.
- 231-García-Tsao G, Groszmann RJ. Portal hemodynamics during nitroglycerin administration in cirrhotic patients. *Hepatology* 1987; 7: 805-809.
- 232-Navasa M, Bosch J, Chesta J, Rodés J. Isosorbide-5-mononitrate reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 96: 1110-1118.

233-Salmerón JM, Ruiz del Arbol L, Ginés A, García-Pagán JC, Ginés P, Feu F, Claría J, Rivera F, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 800-806.

234-Salerno F, Borroni G, Lorenzano E, Solenghi D, Cazzaniga M, Bissoli F, Cerani R, De Franchis R. Long-term administration of isosorbide-5-mononitrate does not impair renal function in cirrhotic patients. *Hepatology* 1996; 23: 1135-1140.

235-García-Pagán JC, Feu F, Navasa M, Bru C, Ruiz del Arbol L, Bosch J, Rodés J. Long-term hemodynamic effects of isosorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 1990; 11: 189-195.

236- García-Pagán JC, Morillas R, Bañares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, Genescà J, Jiménez M, Rodríguez M, Calleja JL, Balanzó J, García Durán F, Planas R, Bosch J, and the Spanish Variceal Bleeding Study Group. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleeding. A double blind double-blind randomized controlled trial. *Hepatology* 2003; 37: 1254-1256.

237-Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Rinaldi V, Bologna E, Capocaccia L. Isosorbide-5-mononitrate versus propranolol in the prevention of first-bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1460-1465.

238-Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1632-1639.

239-Salerno F, Borroni G, Cazzaniga M, et al. Nadolol and isosorbide-5-mononitrate for preventing bleeding in cirrhotics with ascites. *J Hepatol* 1996; 25: 92 (Abstract).

240-García-Pagán JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genescà J, Ruiz Del Arbol L, Planas R, Rodriguez R, Calleja JL, González A, Solà R, Balanzó J, Bosch J. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta blockers. *Gastroenterology* 2001; 121: 908-914.

241-Takeshita A, Nakamura M, Tajimi T, Matsuguchi H, Kuroiwa A, Tanaka S, Kikuchi Y. Long lasting effect of oral molsidomine on exercise performance: a new antianginal agent. *Circulation* 1977; 55: 401-407.

242-Kukovetz WR, Holzmann S. Mechanisms of vasodilatation of molsidomine. *Am Heart J* 1985; 109: 637-640.

243-Vinel JP, Monnin JL, Combis JM, Calés P, Desmorat H, Pascal JP. Hemodynamic evaluation of molsidomine: A vasodilator with antianginal properties in patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 239-242.

244-Ruiz del Arbol L, García-Pagán JC, Feu F, Pizcueta MP, Bosch J, Rodés J. Effects of molsidomine, a long acting venous dilator, on portal hypertension. A hemodynamic study in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 13: 179-186.

245-Huppe D, Jager D, Tromm A, Barmeyer J, May B. Acute and long-term effects of molsidomine on portal and cardiac hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 849-855.

246-Stewart DJ, Elsner D, Sommer O, Holtz J, Bassenge E. Altered spectrum of nitroglycerin-specific venous tolerance with maintenance of arterial vasodilator potency. *Circulation* 1986; 74: 573-582.

247-Albillos A, Lledó JL, Rossi I, Pérez-Páramo M, Tabuenca MJ, Bañares R, Iborra J, Garrido A, Escartín P, Bosch J. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995; 109: 1257-1265.

248-Albillos A, García-Pagán JC, Iborra J, Bandi JC, Cacho G, Pérez-Páramo M, Escorsell A, Calleja JL, Escartín P, Bosch J. Propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension. *Gastroenterology* 1998; 115: 116-123.

249-Willett IR, Esler M, Jennings G, Dudley FJ. Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet* 1986; 2: 939-943.

250-Moreau R, Lee SS, Hadengue A, Braillon A, Lebrec D. Hemodynamic effects of a clonidine-induced decrease in sympathetic tone in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7: 147-154.

251-Roulot D, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Braillon A, Hadengue A, Frohly P, Lebrec D. Long-term oral administration of clonidine in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1992; 102: 1309-1318.

252-Albillos A, Bañares R, Barrios C, Clemente G, Rossi I, Escartín P, Bosch J. Oral administration of clonidine in patients with alcoholic cirrhosis. Hemodynamic and liver function effects. *Gastroenterology* 1992; 102: 248-254.

253-Cummings SA, Groszmann RJ, Kaumann AJ. Hypersensitivity of mesenteric veins to 5-hydroxytryptamine and ketanserin-induced reduction of portal pressure in portal hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 1986; 89: 501-513.

254-Hadengue A, Lee SS, Moreau R, Braillon A, Lebrec D. Beneficial hemodynamic effects of ketanserin in patients with cirrhosis: possible role of serotonergic mechanisms in portal hypertension. *Hepatology* 1987; 7: 644-647.

255-Vorobioff J, García-Tsao G, Groszmann R, Aceves G, Picabea E, Villavicencio R, Hernández-Ortiz J. Long-term hemodynamic effects of ketanserin, a 5-hydroxytryptamine blocker, in portal hypertensive patients. *Hepatology* 1989; 9: 88-91.

256-Fernández M, Pizcueta P, García-Pagán JC, Feu F, Cirera I, Bosch J, Rodés J. Effects of ritanserin, a selective and specific 5₂-serotonergic antagonist, on portal pressure and splanchnic hemodynamics in rats with long-term bile duct ligation. *Hepatology* 1993; 18: 389-393.

257-Ballet F, Chretien Y, Rey C, Poupon R. Differential response of normal and cirrhotic liver to vasoactive agents. A study in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 283-289.

258-Arroyo V, Bosch J, Mauri M, Ribera F, Navarro-López F, Rodés J. Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic hemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 221-229.

259-Eriksson LS, Kagedal B, Wahren J. Effects of captopril on hepatic venous pressure and blood flow in patients with liver cirrhosis. *Am J Med* 1984; 76: 66-70.

260-Ibarra FR, Afione C, Garzón D, Barontini M, Santos JC, Arrizurieta E. Portal pressure, renal function and hormonal profile after acute and chronic captopril treatment in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 477-482.

261-Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985; 88: 1255-1259.

262-Svoboda P, Ochmann J, Kantorova I. Effect of enalapril treatment and sclerotherapy of esophageal varices on hepatic hemodynamics in portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 549-552.

263-Chiang HT, Cheng JS, Lin M, Tseng WS, Chang JM, Lai KH. Hemodynamic effects of enalaprilat on portal hypertension in patients with HbsAg-positive cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 3: 256-260.

264-Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 334-339.

265-González-Abraldes J, Albillos A, Bañares R, Del Arbol LR, Moitinho E, Rodríguez C, González M, Escorsell A, García-Pagán JC, Bosch J. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 121: 382-388.

266-Reichen J, Lee M. Verapamil favorably influences hepatic microvascular exchange and functions in rats with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1986; 78: 448-455.

267-Merkel C, Gatta A, Bolognesi M, Padrini R, Finucci GF, Angeli P, Ruol A. The calcium-channel blocker, verapamil, does not improve portal pressure in patients with alcoholic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 26: 273-277.

268-Vinel JP, Caucanas JP, Combis JM, Calés P, Voigt JJ, Pascal JP. Verapamil has no effect on porto-hepatic pressure gradient, hepatic blood flow and elimination function of the liver in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1989; 8: 302-307.

269-Koshy A, Hadengue A, Lee SS, Jiron MI, Lebrec D. Possible deleterious hemodynamic effect of nifedipine on portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 295-298.

270-Ota K, Shijo H, Kokawa H, Kubara K, Kim T, Akiyoshi N, Yokoyama M, Okumura M. Effects of nifedipine on hepatic venous pressure gradient and portal vein blood flow in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 198-204.

271-García-Pagán JC, Feu F, Luca A, Fernández M, Pizcueta P, Bosch J, Rodés J. Nicardipine increases hepatic blood flow and the hepatic clearance of indocyanine green in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 792-796.

272-Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, Sugawara H, Sumino M, Takagi K, Oho K, Sakaki M, Ohkubo K, Inoue R, et al. Nicardipine infusion improved hepatic function but failed to reduce hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 326-331.

273-Nevens F, Lijnen P, VanBilloen H, Fevery J. The effect of long-term treatment with spironolactone on variceal pressure in patients with portal hypertension without ascites. *Hepatology* 1996; 23: 1047-1052.

274-Dacquet L, Loirand G, Mironneau C, Mironneau J, Pacaud P. Spironolactone inhibition of contraction and calcium channels in rat portal vein. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 535-544.

275-Van de Casteele M, Van Roey G, Nevens F, Fevery J. Effects of varying doses of spironolactone without and with nitrates on portal vein pressure and kidney function in partial portal vein ligated rats. *Hepatology* 1996; 24: 1492-1496.

276-Mastai R, Grande L, Bosch J, Bruix J, Rigau J, Kravetz D, Navasa M, Pera C, Rodés J. Effects of metoclopramide and domperidone on azigos venous blood flow in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1986; 6: 1244-1247.

277-Kleber G, Fisher G, Geigenberger G, Paumgartner G, Sauerbruch T. Metoclopramide lowers intraesophageal variceal pressure in patients with portal hypertension. *J Hepatol* 1989; 9 (suppl 1): S50 (Abstract).

278-Feu F, Mas A, Bosch J, et al. Domperidone or metoclopramide vs placebo in the prevention of early variceal rebleeding in cirrhosis. A prospective, randomized trial. *J Hepatol* 1988; 7 (suppl 1): S31-S31 (Abstract).

279-Hosking SW, Doss W, El-Zeiny H, Robinson P, Barsoum MS, Johnson AG. Pharmacological constriction of the lower esophageal sphincter: A simple method of arresting variceal hemorrhage. *Gut* 1988; 29: 1098-1102.

280-García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodés J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 869-873.

281-Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, Enzo E, Marin R, Bombonato G, Angeli P, Gatta A. Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology* 1997; 26: 34-39.

282-Morillas RM, Planas R, Cabré E, Galán A, Quer JC, Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Gasull MA. Propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis: long-term hemodynamic and renal effects. *Hepatology* 1994; 20: 1502-1508.

283-Merkel C, Gatta A, Donada C, Enzo E, Marin R, Amodio P, Torboli P, Angeli P, Cavallarin G, Sebastianelli G, et al. Long-term effect of nadolol or nadolol plus isosorbide-5-mononitrate on renal function and ascites formation in patients with cirrhosis. GTIP Gruppo Triveneto per l'Iipertensione Portale. *Hepatology* 1995; 22: 808-813.

284-Vorobioff J, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, Bessone F, Tanno H, Palazzi J, Sarano H, Pozzoli L, et al. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide dinitrate in portal-hypertensive patients: long-term hemodynamic and renal effects. *Hepatology* 1993; 180: 477-484.

285-Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, Amodio P, Sebastianelli G, Bolognesi M, Felder M, Mazzaro C, Gatta A. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 324-329.

286-Pietrosi G, D'Amico G, Pasta L, Patti R, et al. Isosorbide mononitrate (IMN) with nadolol compared to nadolol alone for prevention of first bleeding in cirrhosis. A double-blind placebo-controlled randomised trial. *J Hepatol* 1999; 30 (suppl.): 66 (Abstract).

287-Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31: 1239-1245.

288-Escorsell A, Bañares R, García-Pagán JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, Bru C, Echenagusia A, Granados A, Bosch J. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 35: 385-392.

289-Oshuga M, Cailmail S, Lebrec D. Hemodynamic effects of nipradilol, a new beta-adrenergic antagonist combined with a nitroxy base, in rats with intra- or extra-hepatic portal hypertension. *J Hepatol* 1993; 17: 236-240.

290-Um S, Nishida O, Tokubayashi M, Kimura F, Kita T. Nipradilol, a new beta-blocker with vasodilatory properties, in experimental portal hypertension: a comparative hemodynamic study with propranolol. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 414-419.

291-Aramaki T, Sekiyama T, Katsuta Y, Kurokawa H, Komeichi H, Tsutsui H, Terada H, Ohsuga M, Satomura K, Okumura H. Long-term haemodynamic effects of a 4-week regimen of nipradilol, a new beta-blocker with nitrovasodilating properties, in patients with portal hypertension due to cirrhosis. A comparative study with propranolol. *J Hepatol* 1992; 15: 48-53.

- 292-Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, García-Pagán JC, De Diego A, Bosch J. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 79-83.
- 293-Hadengue A, Moreau R, Cerini R, Koshy A, Lee SS, Lebrec D. Combination of ketanserin and verapamil or propranolol in patients with alcoholic cirrhosis: search for an additive effect. *Hepatology* 1989; 9: 83-87.
- 294-Pomier-Layrargues G, Giroux L, Rocheleau B, Huet PM. Combined treatment of portal hypertension with ritanserin and propranolol in conscious and unrestrained cirrhotic rats. *Hepatology* 1992; 15: 878-882.
- 295-Roulot D, Gaudin C, Braillon A, Sekiyama T, Bacq Y, Lebrec D. Hemodynamic effects of a combination of clonidine and propranolol in conscious cirrhotic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67: 1369-1372.
- 296-Lin HC, Tsai YT, Yang MC, Hou MC, Lee FY, Chen LS, Lee SD. Hemodynamic effects of combination of propranolol and clonidine in patients with post-hepatic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 281-286.
- 297-García-Pagán JC, Escorsell A, Feu F, Bandi JC, Moitinho E, Casado M, Bosch J, Rodés J. Propranolol plus molsidomine vs propranolol alone in the treatment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 430-435.
- 298-Crafoord C, Freckner P. New surgical treatment of varicose veins of the esophagus. *Acta Otolaryngol* (Stockh.) 1939; 27: 422-429.
- 299-Villanueva C, Sancho-Poch FJ, Balanzó J, Matías-Guiu X, Porta F, Guarner C. Cambios histopatológicos esofágicos inducidos por la esclerosis de varices. *Gastroenterol Hepatol* 1990; 13: 31-25.
- 300-Evans DMD, Jones DB, Clearly BK, Smith PM. Oesophageal varices treated by sclerotherapy: a histopathological study. *Gut* 1982; 23: 615-620.
- 301-Paquet JK, Oberhammet E. Sclerotherapy of bleeding oesophageal varices by means of endoscopy. *Endoscopy* 1978; 10: 7-12.
- 302-Soehendra N, de Heer K, Kempeneers I, Frommelt L. Morphological alterations of esophagus after endoscopic sclerotherapy of varices. *Endoscopy* 1983; 15: 291-296.
- 303-Jensen LS, Dybdahl H, Juhl C, Nielsen TH. Endoscopic sclerotherapy of esophageal varices in an experimental animal model. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 725-732.
- 304-Yáñez J, Macenlle R, Vázquez-Iglesias JL. Tratamiento endoscópico de las hemorragias por varices esofagogástricas. En: *J.L. Vázquez-Iglesias. Endoscopia Digestiva Alta II. Terapéutica. Ed. Galicia Editorial SA. 1995: 113-129.*

- 305-Dhiman RK, Choudhuri G, Saraswat VA, Agarwal DK, Nauk SR. Role of paraesophageal collaterals and perforating veins on outcome of endoscopic sclerotherapy for oesophageal varices: an endosonographic study. *Gut* 1996; 38: 759-764.
- 306-Kitano S, Iso Y, Yamaga H, Hashizume M, Wada H, Sugimaki K. Temporary deterioration of pulmonary functions after injection sclerotherapy for cirrhotic patients with esophageal varices. *Eur Surg Res* 1988; 20: 298-303.
- 307-Sarin SK, Sachdev G, Nanda R, Batra SK, Anand BS. Comparison of the two time schedules for endoscopic sclerotherapy: a prospective randomised controlled study. *Gut* 1986; 27: 710-713.
- 308-Westaby D, Melia WM, Macdougall BR, Hegarty JE, Williams R. Injection sclerotherapy for oesophageal varices: a prospective randomized trial of different treatment schedules. *Gut* 1984; 25: 129-132.
- 309-Laine L, Cook DJ. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-287.
- 310-De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for Portal Hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 439-455.
- 311-Sarin SK, Kumar A. Sclerosants for variceal sclerotherapy: a critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 641-649.
- 312-Terblanche J, Stiegmann GV, Krige JEJ, Bornman PC. Long-term management of variceal bleeding: the place of varix injection and ligation. *World J Surg* 1994; 18: 185-192.
- 313-Balanzó J, Sáinz S, Espinós JC, Such J, Segura J, Guarner C, Cussó X, Vilardell F. Efficacy of ethanolamine and polidocanol in the eradication of esophageal varices. A prospective randomized trial. *Endoscopy* 1989; 21: 251-253.
- 314-Westaby D, Hayes P, Gimson AE, Polson RJ, Williams R. Controlled trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding. *Hepatology* 1989; 9: 274-277.
- 315-González-Juan D, Villanueva C, Balanzó J, Sáinz S, Espinós J, Cussó X, Guarner C, Vilardell F. The effectiveness of sclerotherapy in the management of active hemorrhage of esophageal varices. *Acta Endoscopica* 1990; 20: 73-78.
- 316-Luketic VA, Sanyal AJ. Esophageal varices: Clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 337-385.
- 317-Gregory PB, V.A. Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from esophageal varices: results of a randomized, multicenter clinical trial. *Hepatology* 1994; 20: 618-625.

318-Barsoum MS, Boulous FI, El-Rooby A, Risk-Allah MA, Ibrahim AS. Tamponade and injection sclerotherapy in the management of bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1982; 69: 76-78.

319-Terblanche J, Bornman PC, Kahn D, Jonker MA, Campbell JA, Wright J, Kirsch R. Failure of repeated injection sclerotherapy to improve long-term survival after oesophageal variceal bleeding. A five-year prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1983; 2: 1328-1332.

320-The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project (EVASP). Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. A randomized multicenter trial. *N Engl J Med* 1984; 311: 1594-1600.

321-Paquet KJ, Feussner H. Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices: a prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 1985; 5: 580-583.

322-Soderlund C, Ihre T. Endoscopic sclerotherapy vs conservative management of bleeding oesophageal varices. A 5-year prospective controlled trial of emergency and long-term treatment. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 449-456.

323-Westaby D, Macdougall BR, Williams R. Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices: final analysis of a controlled trial. *Hepatology* 1985; 5: 827-830.

324-Korula J, Balart LA, Radvan G, Zweiban BE, Larson AW, Kao HW, Yamada S. A prospective, randomized controlled trial of chronic esophageal variceal sclerotherapy. *Hepatology* 1985; 5: 584-589.

325-Burroughs AK, McCormick PA, Siringo S, Phillips A, Sprengers D, McInthyre N. Prospective randomized trial of long term sclerotherapy for variceal rebleeding using the same protocol to treat rebleeding in all patients. Final report. *J Hepatol* 1989; 9 (suppl.): S12 (Abstract).

326-Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 96: 1087-1092.

327-Balanzó J, Such J, Sáinz S, González D, Guarner C, Allende L, Puig Lacalle J, Vilardell F. Long term survival and severe rebleeding after variceal sclerotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 489-492.

328-Westaby D. Emergency and elective endoscopic therapy for variceal hemorrhage. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1992; 6: 465-480.

329-Balanzó J, Villanueva C. Hemorragia digestiva alta por rotura de varices esofágicas y escleroterapia. En: Rodés J, Arroyo V, Piqué JM (eds). *Controversias en gastroenterología*. Ed Doyma, Barcelona 1992: 281-286.

330-Schuman JM, Beckman JW, Tedesco FJ, Griffin JW, Assad R. Complications of injection sclerotherapy: A review. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 823-829.

331-Westaby D. Prevention of recurrent variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1992; 121-125.

332-Burroughs AK, McCormick PA. Prevention of rebleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 119-147.

333-Singal A, Sarin SK, Sood GK, Broor SL. Ulcers after intravariceal sclerotherapy—correlation of symptoms and factors affecting healing. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 250-254.

334-Hunter GC, Steinkirchner T, Burbige EJ, Guernsey JM, Putnam CW. Venous complications of sclerotherapy for esophageal varices. *Am J Surg* 1988; 156: 497-501.

335-D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spano C, Pagliaro L and The Liver Study Group of V. cervello Hospital. Natural history of congestive gastropaty in cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 99: 1558-1564.

336-Stiegmann GV, Cambre T, Sun JH. A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastroint Endosc* 1986; 32: 230-233.

337-Stiegmann GV, Yamamoto M. Approaches to the endoscopic treatment esophageal varices. *World J Surg* 1992; 16: 1034-1041.

338-Stiegmann GV, Goff JS. Endoscopic esophageal varix ligation: preliminary clinical experience. *Gastroint Endosc* 1988; 34: 113-117.

339-Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH, Wilbord S. Endoscopic elastic band ligation for active variceal hemorrhage. *Am Surg* 1989; 55: 124-128.

340-Stiegmann GV, Sun GH, Hammond WS. Results of experimental endoscopic esophageal varix ligation. *Am Surg* 1988; 54: 105-108.

341-Saeed ZA, Ramírez FC. Endoscopic therapy of bleeding from portal hypertension. *Sem Gastrointest Dis* 1991; 3: 83-98.

342-Egan J, Jensen DM, Hirabayashi K, Machicado GA. Randomized controlled study of endoscopic rubber band ligation and high volume sclerotherapy for actively bleeding gastric varices in dogs. *Gastrointest Endosc* 1991; 31: 239.

343-Jensen DM, Weisz N, Hirabayashi K, Machicado GA. Randomized controlled study of rubber band ligation and sclerotherapy for active esophageal varix bleeding in dogs. *Gastroenterology* 1991; 100: 92.

344-Young M, Sancwski R, Rasche R. Comparison and characterization of ulcerations induced by endoscopic ligation of esophageal varices versus endoscopic sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 119-122.

345-Goff JS, Reveille RM, Stiegmann GV. Endoscopic sclerotherapy versus endoscopic variceal ligation: esophageal symptoms, complications, and motility. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1240-1244.

346-Goldschmiedt M, Haber G, Kandel G, Kortan P, Marcon N. A safety maneuver for placing overtubes during endoscopic variceal ligation. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 399-400.

347-Stiegmann GV. Endoscopic ligation of esophageal varices. En: *Arroyo V, Bosch J, Rodés J, editores. Treatments in Hepatology. Barcelona: Masson* 1995; 53-58.

348-Hochberger J, Reh H, Horning F, Martens P, Hahn EG. Speed-band multiligature of esophagogastric varices. Results of 159 acute and elective treatment in 60 patients. *Biomed Technik* 1997; 42 (suppl.): 496-497.

349-Saeed ZA. The Saeed six-shooter: A prospective study of a new endoscopic multiple rubber-band ligator for the treatment of varices. *Endoscopy* 1996; 28: 559-564.

350-Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, Reveille RM, Sun JH, Lowenstein SR. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Eng J Med* 1992; 326: 1527-1532.

351-Laine L, El-Newihi HM, Migikowsky B, Sloane R, García F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1-7.

352-Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ, Hayllar K, Harrison PM, Williams R, Westaby D. Randomized trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding esophageal varices. *Lancet* 1993; 342: 391-394.

353-Jensen DM, Kovacs TOG, Randall GM, et al. Initial results of a randomized prospective study of emergency banding vs sclerotherapy for bleeding gastric or esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 279 (Abstract).

354-Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, Chiang HT. A prospective, randomized trial of injection sclerotherapy versus banding ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 466-471.

355-Hou MC, Lin HC, Kuo BIT, Chen CH, Lee FY, Lee SD. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: A prospective randomized trial. *Hepatology* 1995; 21: 1517-1522.

356-Fakhry S, Omer M, Nouh A, et al. Endoscopic sclerotherapy versus endoscopic variceal ligation in the management of bleeding esophageal varices. A preliminary report of a prospective randomized study in schistosomal hepatic fibrosis. *Hepatology* 1995; 22: 251 A (Abstract).

357-Sarin SK, Goyal A, Jain A, Guptan RC, Murthy MS. Randomized prospective trial of endoscopic sclerotherapy vs variceal ligation for bleeding esophageal varices: Influence on gastropathy, gastric varices and recurrences. *J Hepatol* 1997; 26: 826-832.

358-Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, Chiang HT. Emergency banding ligation vs. sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1101-1104.

359-Veltzke W, Adler RE, Hintze RE. Role of endoscopic ligation in active variceal bleeding under emergency conditions. *Endoscopy* 1996; 28: S50. (abstract).

360-Sarin SK, Guptan RC, Jain A, Sundaram KR. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 337-342.

361-Lay CS, Tsai YT, Teg CY, Shyu WS, Guo WS, Wu KL, Lo KJ. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1346-1350.

362-Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 340: 988-993.

363-Mundo F, Mitrani C, Rodríguez G, Farca A. Endoscopic variceal treatment: Is band ligation taking over sclerotherapy? *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1493 (Abstract).

364-Avgerinos A, Armonis A, Manolakopoulos S, Poulianos G, Rekoumis G, Sgourou A, Gouma P, Raptis S. Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long-term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding. A prospective randomized trial. *J Hepatol* 1997; 26: 1034-1041.

365-Baroncini D, Milandri GL, Borioni D, Piemontese A, Cennamo V, Billi P, Dal Monte PP, D'Imperio N. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997; 29: 235-240.

366-Masci E, Norberto L, D'Imperio N, et al. Prospective multicentric randomized trial comparing banding ligation with sclerotherapy of esophageal varices. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28 (suppl.2): 170 (Abstract).

367-De la Peña J, Rivero M, Sánchez E, Fábrega E, Crespo J, Pons-Romero F. Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 417-423.

368-Masumoto H, Toyonaga A, Oho K. Ligation plus low-volume sclerotherapy for high-risk esophageal varices: Comparisons versus ligation therapy or sclerotherapy alone. *J Gastroenterol* 1998; 33: 1-5.

369-Saeed ZA, Stiegmann GV, Ramírez FC, Reveille RM, Goff JS, Hepps KS, Cole RA. Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for

esophageal varices: A multicenter prospective randomized trial. *Hepatology* 1997; 25: 71-74.

370-Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, Huang HC, Chiang HT. The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: A prospective randomized trial. *Hepatology* 1998; 28: 391-395.

371-Richter GM, Palmaz JC, Noldge G, Rossle M, Siegerstetter V, Franke M, Wenz W. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method. *Radiologe* 1989; 29: 406-411.

372-Rössle M, Klaus H, Ochs A, Sellinger M, Nöldgle G, Perarnau JM, Berger E, Blum U, Gabelman A, Hauenstein K, Langer M, Gerok W. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Eng J Med* 1994; 330: 165-171.

373-Haag K, Rössle M, Hauenstein KH, et al. Palmaz or Wallstent for TIPS: Early results. *Hepatology* 1993; 18: 208 A (Abstract).

374-Laberge JM, Ring EJ, Gordon RL, Lake JR, Doherty MM, Somberg KA, Roberts JP, Ascher NL. Two-year outcome followig transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the wallstent endoprosthesis: Results in 100 patients. *Radiology* 1993; 187: 413-420.

375-Shiffman ML, Jeffers L, Hoofnagle JH, Tralka TS. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension and its complications: a conference sponsored by the National Digestive Diseases Advisory Board. *Hepatology* 1995; 22: 1591-1597.

376-Jalan R, John TG, Redhead DN, Garden OJ, Simpson KJ, Finlayson ND, Hayes PC. A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1932-1937.

377-Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J, Cole PE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111: 138-146.

378-Chalasanani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan MA, Patel NH, Boyer TD. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000; 118: 138-144.

379-Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP 3rd, Shiffman ML, Cole PE, Tisnado J, Simmons S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 849-857.

380-Cabrera J, Maynar M, Granados R, Górriz E, Reyes R, Pulido-Duque JM, Rodríguez SanRoman JL, Guerra C, Kravetz D. Transjugular intrahepatic portosystemic

shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996; 110: 832-839.

381-Cello JP, Ring EJ, Olcott EW, Koch J, Gordon R, Sandhu J, Morgan DR, Ostroff JW, Rockey DC, Bacchetti P, LaBerge J, Lake JR, Somberg K, Doherty C, Davila M, McQuaid K, Wall SD. Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126: 858-865.

382-García-Villarreal L, Martínez-Lagares F, Sierra A, Guevara C, Marrero JM, Jiménez E, Monescillo A, Hernández-Cabrero T, Alonso JM, Fuentes R. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage. *Hepatology* 1999; 29: 27-32.

383-Merli M, Salerno F, Riggio O, De Franchis R, Fiaccadori F, Meddi P, Primignani M, Pedretti G, Maggi A, Capocaccia L, Lovaria A, Ugolotti U, Salvatori F, Bezzi M, Rossi P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.). *Hepatology* 1998; 27: 48-53.

384-Rössle M, Deibert P, Haag K, Ochs A, Olschewski M, Siegerstetter V, Hauenstein KH, Geiger R, Stiepak C, Keller W, Blum HE.I. Randomized trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy with propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 1997; 349: 1043-1049.

385-Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, Benz C, Richter GM, Stiehl A.. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1997; 113: 1623-1631.

386-Groupe d'Etude des Anastomoses Intrahepatiques. TIPS vs sclerotherapy and propranolol in the prevention of variceal rebleeding: Preliminary results of a multicentre randomized trial. *Hepatology* 1995; 22: 297 A (Abstract).

387-Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, Redhead DN, Forbes J, Dillon JF, MacGilchrist AJ, Finlayson ND, Hayes PC. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 26: 1115-1122.

388-Pomier-Layrargues G, Dufresne MP, Bui B, et al. TIPS versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: A comparative randomized clinical trial (interim analysis). *Hepatology* 1997; 26(suppl.): 137 A (Abstract).

389-Sauer P, Benz C, Theilmann L, et al. . Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPS) vs endoscopic banding in the prevention of variceal rebleeding: Final results of a randomized study. *Gastroenterology* 1998; 114: A1334 (Abstract).

390-Burroughs AK, Patch D. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Sem Liv Dis* 1999; 19: 457-473.

- 391-Mezawa S, Homma H, Ohta H, Masuko E, Doi T, Miyanishi K, Takada K, Kukitsu T, Sato T, Niitsu Y. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1155-1159.
- 392-Urata J, Yamashita Y, Tsuchigame T, Hatanaka Y, Matsukawa T, Sumi S, Matsuno Y, Takahashi M. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1061-1067.
- 393-Shibata D, Brophy DP, Gordon FD, Anastopoulos HT, Sentovich SM, Bleday R. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of bleeding ectopic varices with portal hypertension. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1581-1585.
- 394-Jonnalagadda SS, Quiason S, Smith OJ. Successful therapy of bleeding duodenal varices by TIPS after failure of sclerotherapy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 272-274.
- 395-Sort P, Elizalde I, Llach I, Feu F, García-Pagán JC, Salmerón JM, Mas A, Bosch J, Bordas JM, Rodés J. Duodenal variceal bleeding treated with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Endoscopy* 1995; 27: 626-627.
- 396-Freedman AM, Sanyal AJ, Tisnado J, Cole PE, Shiffman ML, Luketic VA, Purdum PP, Darcy MD, Posner MP. Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a comprehensive review. *Radiographics* 1993; 13: 1185-1210.
- 397-Barton RE, Rosch J, Saxon RR, et al. TIPS: Short and long term results. A survey of 1750 patients. *Semin Intervent Radiol* 1995; 12: 364-367.
- 398-Willner IR, El-Sakr R, Werkman RF, Taylor WZ, Riely CA. A fistula from the portal vein to the bile duct: an unusual complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1952-1955.
- 399-Azoulay D, Castaing D, Dennison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: A preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994; 19: 129-132.
- 400-Sanyal AJ, Reddy KR. Vegetative infections of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1998; 115: 110-115.
- 401-Conn HO. Hemolysis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: The naked stent syndrome. *Hepatology* 1996; 23: 177-181.
- 402-Sanyal AJ, Freedman AM, Purdum PP, Shiffman ML, Luketic VA. The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1996; 23: 32-39.
- 403-Sanyal AJ, Contos MJ, Yager D, Zhu YN, Willey A, Graham MF. Development of pseudointima and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: characterization of cell phenotype and function. *Hepatology* 1998; 28: 22-32.

404-Sanyal AJ, Mirshahi F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts are lined by endothelial cells of hepatic sinusoidal origin: Implications for pseudointimal hyperplasia. *Hepatology* 1998; 29: 710.

405-Haskal ZJ, Pentecost MJ, Soulen MC, Shlansky-Goldberg RD, Baum RA, Cope C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt stenosis and revision: early and midterm results. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 439-444.

406-Laberge JM, Somberg KA, Lake JR, Gordon RL, Kerlan RK Jr, Ascher NL, Roberts JP, Simor MM, Doherty CA, Hahn J, et al. Two-year outcome following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: results in 90 patients. *Gastroenterology* 1995; 108: 1143-1151.

407-Lind C, Malish TM, Chong WK, Richards WO, Pinson CW, Meranze SG, Mazer M. Incidence of shunt occlusion or stenosis following transjugular portosystemic shunt placement. *Gastroenterology* 1994; 106: 1277-1283.

408-Pomier-Layrargues G. TIPS and hepatic encephalopathy. *Semin Liv Dis* 1996; 16: 315-320.

409-Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP 3rd, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 20: 46-55.

410-Jalan R, Hayes PC. Risk of intentional reversible thrombosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1995; 197: 587.

411- Kerlan RK Jr, LaBerge JM, Baker EL, Wack JP, Marx M, Somberg KA, Gordon RL, Ring EJ. Successful reversal of hepatic encephalopathy with intentional occlusion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Intervent Radiol* 1995; 6: 917-921.

412-Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel DH. Medical progress: liver transplantation. *N Engl J Med* 1989; 321: 1014-1022.

413-Stipa S, Balducci G, Ziparo V, Stipa F, Lucandri G. Total shunting and elective management of variceal bleeding. *World J Surg* 1994; 18: 200-204.

414-Sarfeh IJ, Rypins EB, Mason GR. A systematic appraisal of portacaval H-graft diameters. Clinical and hemodynamic perspectives. *Ann Surg* 1986; 204: 356-363.

415-Bismuth H, Franco D, Hepp J. Portal-systemic shunt in hepatic cirrhosis: does the type of shunt decisively influence the clinical result? *Ann Surg* 1974; 179: 209-218.

416-Johansen K. Partial portal decompression for variceal hemorrhage. *Am J Surg* 1989; 157: 479-482.

417-Sarfeh IJ, Rypins EB. Partial versus total portocaval shunt in alcoholic cirrhosis: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 1994; 219: 353-361.

418-Warren WD, Zeppa R, Fomon JJ. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg* 1967; 166: 437-455.

419-Inokuchi K. A selective portocaval shunt. *Lancet* 1968; 2: 51-52.

420-Henderson JM. Role of distal splenorenal shunt for long-term management of variceal bleeding. *World J Surg* 1994; 18: 205-210.

421-Spina GP, Henderson JM, Rikkers LF, Terés J, Burroughs AK, Conn HO, Pagliaro L, Santambrogio R. Distal spleno-renal shunt versus endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding. A meta-analysis of 4 randomized clinical trials. *J Hepatol* 1992; 6: 338-345.

422-Henderson JM, Millikan WJ Jr, Wright-Bacon L, Kutner MH, Warren WD. Hemodynamic differences between alcoholic and non alcoholic cirrhotics following distal splenorenal shunt-effect on survival? *Ann Surg* 1983; 198: 325-334.

423-Henderson JM, Gong-Liang J, Galloway J, Millikan WJ Jr, Sones PJ, Warren WD. Porta-privial collaterals following distal splenorenal shunt: incidence, magnitude and associated portal perfusion changes. *J Hepatol* 1985; 1: 649-661.

424-Inokuchi K, Kobayashi M, Ogawa Y, Saku M, Nagasue N. Results of a left gastric venacaval shunt for esophageal varices: analysis of one hundred clinical cases. *Surgery* 1975; 78: 628-636.

425-Henderson JM. Surgical treatment of portal hypertension. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 2000; 14: 911-925.

426-Fleig WE, Stange EF, Hunecke R, Schonborn W, Hurler U, Rainer K, Gaus W, Ditschuneit H. Prevention of recurrent bleeding in cirrhotics with recent variceal hemorrhage: Prospective, randomized comparison of propranolol and sclerotherapy. *Hepatology* 1987; 7: 355-361.

427-Terés J, Bosch J, Bordas JM, García Pagán JC, Feu F, Cirera I, Rodés J. Propranolol vs sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1993; 105: 1508-1514.

428-Alexandrino PT, Alves MM, Pinto Correia J. Propranolol or endoscopic sclerotherapy in the prevention of recurrence of variceal bleeding. A prospective, randomized controlled trial. *J Hepatol* 1988; 7: 175-185.

429-Dollet JM, Champigneulle B, Patris A, Bigard A, Gaucher P. Sclérothérapie endoscopique contre propranolol après hémorragie par rupture de varices oesophagiennes chez le cirrhotique. Résultats à 4 ans d'étude randomisée. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 234-239.

430-Westaby D, Polson RJ, Gimson AE, Hayes PC, Hayllar K, Williams R. A controlled trial of oral propranolol compared with injection sclerotherapy for the long-term management of variceal bleeding. *Hepatology* 1990; 11: 353-359.

431-Liu JD, Jeng YS, Chen P, Siau CP, Ko FT, Lin KY. Endoscopic injection sclerotherapy and propranolol in the prevention of recurrent variceal bleeding. *World Congress of Gastroenterology Abstract Book. Abingdom, UK: The Medicine Group (UK) Ltd.* 1990: FP1181 (Abstract).

432-Martin T, Taupignon A, Lavignolle A, Perrin D. Prévention des récives hémorragiques chez les malades atteints de cirrhose. Résultats d'une étude contrôlée comparant propranolol et sclérose endoscopique. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 833-837.

433-Dasarathy S, Dwiwedi M, Bhargava DK, Sundaram KR, Ramachandran K. A prospective randomized trial comparing repeated endoscopic sclerotherapy and propranolol in decompensated (Child class B and C) cirrhotic patients. *Hepatology* 1992; 16: 89-94.

434-Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol* 1997; 26: 312-324.

435-Westaby D, Melia WM, Hegarty J, Gimson AE, Stellon AJ, Williams R. Use of propranolol to reduce the rebleeding rate during injection sclerotherapy prior to variceal obliteration. *Hepatology* 1986; 4: 673-675.

436-Jensen LS, Krarup N. Propranolol in prevention of rebleeding from esophageal varices during the course of endoscopic sclerotherapy. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 339-345.

437-Gerunda GE, Neri D, Zangrandi F, et al. Nadolol does not reduce early rebleeding in cirrhotics undergoing endoscopic variceal sclerotherapy (EVS): A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 988 (Abstract).

438-Lundell L, Leth R, Lind T, Lonroth H, Sjovall M, Olbe L. Evaluation of propranolol for prevention of recurrent bleeding from esophageal varices between sclerotherapy sessions. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 711-715.

439-Bertoni G, Fornaciari G, Beltrami M, Conigliaro R, Grazia Mortilla M, Ricci E, Castagnetti E, Bedogni G, Plancher AC. Nadolol for prevention of variceal rebleeding during the course of endoscopic injection sclerotherapy: A randomized pilot study. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 364-365.

440-Vinel JP, Lamouliatte H, Calés P, Combis JM, Roux D, Desmorat H, Pradere B, Barjonet G, Quinton A, Barjonnet G, et al. Propranolol reduces the rebleeding rate during injection sclerotherapy before variceal obliteration. *Gastroenterology* 1992; 102: 1760-1763.

441-Acharya SK, Dasarathy S, Saksena S, Pande JN. A prospective randomized study to evaluate propranolol in patients undergoing long-term endoscopic sclerotherapy. *J Hepatol* 1993; 19: 291-300.

442-Avgerinos A, Rekoumis G, Klonis C, Papadimitriou N, Gouma P, Pournaras S, Raptis S. Propranolol in the prevention of recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis undergoing endoscopic sclerotherapy. A randomized controlled trial. *J Hepatol* 1993; 19: 301-311.

443-Vickers C, Rhodes J, Chesner I, Hillenbrand P, Dawson J, Cockel R, Adams D, O'Connor H, Dykes P, Bradby H, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices: Two-year follow up of a prospective controlled trial of propranolol in addition to sclerotherapy. *J Hepatol* 1994; 21: 81-87.

444-Villanueva C, Torras X, Tomás A. Nadolol como coadyuvante a la escleroterapia en el tratamiento electivo de la hemorragia por varices esofágicas. Estudio randomizado y controlado. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 15: 341.

445-O'Connor KW, Lehman G, Yune H, Brunelle R, Christiansen P, Hast J, Compton M, McHenry R, Klatte E, Cockerill E, et al. Comparison of three nonsurgical treatments for esophageal varices. *Gastroenterology* 1989; 96: 899-906.

446-Ink O, Martin T, Poynard T, Reville M, Anciaux ML, Lenoir C, Marill JL, Labadie H, Masliah C, Perrin D, et al. Does elective sclerotherapy improve the efficacy of long-term propranolol for prevention of recurrent bleeding in patients with severe cirrhosis? A prospective multicenter randomized trial. *Hepatology* 1992; 16: 912-919.

447-Signorelli S, Negrini F, Paris B, Bonelli M, Girola M. Prevention of rebleeding from varices: Trial of nadolol compared to nadolol plus sclerotherapy. *J Hepatol* 1996, 25 (suppl.1): A87 (Abstract).

448-Pagliario L, Burroughs AK, Sorensen TIA, Lebrec D, Morabito A, D'Amico G, Tiné F. Beta-blockers for preventing variceal bleeding. *Lancet* 1990; 336: 1001-1002.

449-Merkel C, Morabito A. Adding beta-blockers to sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis assessment. *J Hepatol* 1994; 21: 918-919.

450-Primignani M, Andreoni B, Carpinelli L, Capria A, Rocchi G, Lorenzini I, Staudacher C, Beretta L, Motta R, De Franchis R. Sclerotherapy plus octreotide vs sclerotherapy alone in the prevention of early rebleeding from esophageal varices: A randomized, double blind, placebo- controlled, multicenter trial. *Hepatology* 1995; 21: 1322-1327.

451-Jenkins SA, Baxter JN, Critchley M, Kingsnorth AN, Makin CA, Ellenbogen S, Grime JS, Love JG, Sutton R. Randomised trial of octreotide for long term management of cirrhosis after variceal hemorrhage. *Br Med J* 1997; 315: 1338-1441.

452-D'Amico G, Politi F, Morabito A, D'Antoni A, Guerrera D, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, Pasta L, Pagliario L. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis. A double blind randomized pragmatic trial. *Hepatology* 1998; 28: 1206-1214.

453-McCormick PA, Feu F, Sabrin C, Planas R. Propranolol and isosorbide mononitrate versus sclerotherapy or shunt surgery for the prevention of variceal rebleeding: a randomized trial. *Hepatology* 1994; 20 (suppl.): A116 (Abstract).

454-Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Lin CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461-465.

455-De Franchis R, Pascal JP, Ancona E, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension: a consensus development workshop, Baveno Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992; 15: 256-261.

456-Stiegmann GV, Goff JF, Sun JH, Hruza D, Reveille RM. Endoscopic ligation of esophageal varices. *Am J Surg* 1990; 159: 21-26.

457-Altman DG. Practical statistics for medical research. *London: Chapman & Hall*, 1991.

458-Christensen E. Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology* 1987; 7: 1346-1358.

459-Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 2nd ed. *Oxford: Blackwell*, 1987.

460-Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, Burroughs AK. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1013-1019.

461-Henriksen JH, Ring-Larsen H. Renal effects of drugs in the treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1993; 18: 688-695.

462-Burroughs AK, Goszmann R, Bosch J, Grace N, García-Tsao G, Patch D, García-Pagán JC, Dagher L. Assessment of therapeutic benefit of antiviral therapy in chronic hepatitis C: is hepatic venous pressure gradient a better end point? *Gut* 2002; 50: 425-427.

463-Korula J, Ralls P. The effects of chronic endoscopic variceal sclerotherapy on portal pressure in cirrhotics. *Gastroenterology* 1991;101: 800-805.

464- Lo GH, Liang HL, Lai KH, Chang CF, Hwu JH, Chen SM, Lin CK, Chiang HT. The impact of endoscopic variceal ligation on the pressure of the portal venous system. *J Hepatol* 1996; 24: 74-80.

465-Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902-908.

- 466-Merckel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, Gatta A. the hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical affectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 930-934.
- 467-Casado M, Bosch J, garcía-pagán JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, Escorsell A, Rodríguez-Laiz JM, Gilabert R, Feu F, Schorlemer C, Echenagusia A, Rodés J. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodinamyc findings. *Gastroenterology* 1998; 114: 1296-1303.
- 468-Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen J, Rodés J. Peripheral arteriolar vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8 1751-1157.
- 469-Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrhosis II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl.) 19: 157-170.
- 470-Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. the mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997; 112: 899-907.
- 471-Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Eng J Med* 2000; 342: 1701-1007.
- 472-Castells A, Saló J, Planas R, Quer JC, Ginés A, Boix J, ginés P, Gasull MA, Terés J, Arroyo V, Rodés J. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 1994; 20: 584-591.
- 473-Orloff MJ. Effect of side to side portocaval shunt on intractable ascites, sodium excretion, and aldosterone metabolism in man. *Am J Surg* 1966; 112: 287-298.
- 474-Burchell AR, Rousselot LM, Panke WF. A seven-year experience with side-to-side portocaval shunt for cirrhotic ascites. *Ann Surg* 1968; 168: 655-670.
- 475-Morali GA, Sniderman KW, Deitel JM, Tobe S, Witt-Sullivan H, Simon M. et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol* 1992; 16: 249-250.