

PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Lesiones vasculares gástricas en la cirrosis: gastropatía y ectasia vascular antral



Meritxell Casas^{a,b,*}, Xavier Calvet^{a,b,c}, Mercedes Vergara^{a,b,c}, Maria Rosa Bella^d,
Félix Junquera^{a,b,c}, Eva Martínez-Bauer^{a,b} y Rafael Campo^{a,b,c}

^a Servicio de Digestivo, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, España

^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España

^c Ciberhed, Instituto Carlos III, Madrid, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, España

Recibido el 31 de julio de 2014; aceptado el 27 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 11 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Gastropatía;
Hipertensión portal;
Cirrosis hepática;
Clasificación;
Anatomía patológica;
Tratamiento;
Ectasia vascular
antral

Resumen La gastropatía de la hipertensión portal (GHP) es una complicación de la hipertensión portal (HTP) generalmente asociada a la cirrosis hepática (CH). Su etiopatogenia no está clara; se acepta, sin embargo, que la presencia de HTP es un factor imprescindible para su desarrollo. La GHP puede ser asintomática o manifestarse en forma de anemia ferropénica o hemorragia digestiva. Las lesiones endoscópicas varían desde un patrón en mosaico hasta manchas rojas difusas en los casos más graves; la localización más característica es el fundus. El tratamiento está indicado en caso de hemorragia, aguda o crónica como profilaxis secundaria. No hay datos suficientes para recomendar profilaxis primaria en pacientes que no han sangrado. Pueden utilizarse fármacos que disminuyen la presión portal, como los betabloqueantes no cardiosselectivos, y/o tratamientos endoscópicos ablativos, como el argón. El papel del transarterial intrahepatic portosistemic shunt o shunt intrahepático portosistémico (TIPS) o la cirugía derivativa no ha sido suficientemente analizado. Por su parte, la ectasia vascular antral es una entidad poco frecuente en la CH cuya fisiopatología todavía se desconoce. Clínicamente, se comporta igual que la GHP y a nivel endoscópico suele presentarse como manchas rojas en antro. A menudo, es necesario realizar una biopsia para diferenciarla de la GHP. No disponemos de tratamiento médico efectivo, por lo que, en pacientes sintomáticos, se recomienda tratamiento ablativo endoscópico y, en casos graves, valorar antrectomía.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcasasr@tauli.cat (M. Casas).

KEYWORDS

Gastropathy;
Portal hipertension;
Liver cirrosis;
Classification;
Pathology;
Treatment;
Gastric antral
vascular ectasia

Gastric vascular lesions in cirrhosis: gastropathy and antral vascular ectasia

Abstract Portal hypertensive gastropathy (GHP) is a complication of portal hypertension usually associated with liver cirrhosis. The pathogenesis is unclear but the presence of portal hypertension is an essential factor for its development. GHP may be asymptomatic or present as gastrointestinal bleeding or iron deficiency anemia. Endoscopic lesions vary from a mosaic pattern to diffuse red spots; the most common location is the fundus. Treatment is indicated when there is acute or chronic bleeding, as secondary prophylaxis. There is insufficient evidence to recommend primary prophylaxis in patients who have never bled. Drugs that decrease portal pressure, such as non-cardioselective beta-blockers, and/or endoscopic ablative treatments, such as argon-beam coagulation, may be used. The role of transarterial intrahepatic portosystemic shunt or bypass surgery has been insufficiently analyzed. Antral vascular ectasia (EVA) is a rare entity in liver cirrhosis, whose pathophysiology is still unknown. Clinical presentation is similar to that of GHP and endoscopy usually shows red spots in the antrum. Biopsy is often required to differentiate EVA from GHP. There is no effective medical therapy, so endoscopic ablative therapy and, in severe cases, antrectomy are recommended.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La GHP es una lesión de la mucosa gástrica descrita en 1985 por McCormack et al.¹. Se caracteriza por la aparición en la endoscopia de pacientes con hipertensión portal (HTP) de lesiones en forma de patrón en mosaico, eritema, puntos rojos o manchas, e incluso lesiones hemorrágicas difusas. Se puede diferenciar de otros tipos de gastritis por su distinta imagen endoscópica e histológica.

La prevalencia de GHP varía entre el 7 y el 98%²⁻⁶, según las series publicadas. Estas diferencias son debidas a la diferente selección de pacientes, a que no existen criterios diagnósticos unificados y a la existencia de importantes diferencias inter e intraobservador. La incidencia es más difícil de valorar debido a una de las características propias de la GHP, que es la fluctuación en el tiempo. En pacientes con cirrosis y HTP previamente demostrada o antecedente de obliteración variceal, se sitúa entre el 24 y el 40% al año²⁻⁴.

El objetivo del presente artículo es revisar la patogenia, los criterios diagnósticos y las opciones terapéuticas de la GHP.

Métodos

Se han realizado búsquedas en PubMed y ISI web of Knowledge hasta julio del 2014 de artículos relacionados con GHP o EVA. Las estrategias de búsqueda se muestran en el [anexo 1](#). Se analizaron también la bibliografía de las revisiones principales y las bases de datos personales de los autores. Se detectaron 590 artículos potencialmente útiles, de los cuales se han utilizado 106 para la revisión.

Para valorar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación se ha utilizado el sistema GRADE (<https://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/>).

Factores relacionados con el desarrollo de gastropatía de la hipertensión portal

Se desconoce qué otros factores —además de la CH y la HTP— predisponen a la aparición de GHP. No parece que la GHP se correlacione con la edad, el sexo del paciente o la etiología de la CH⁷. Se han evaluado, con resultados controvertidos:

- *Grado de disfunción hepática*: algunos estudios^{3,4,8,9} muestran una correlación entre el grado Child-Pugh y la aparición de GHP. En cambio, otros estudios^{2,5,10-18} —incluido el inicial de McCormack et al.¹— no observaron una correlación significativa.
- *Presencia y tamaño de varices esofágicas*: los resultados son controvertidos, y mientras algunos estudios hallan una relación directa entre el tamaño de las varices y la presencia de GHP^{2,4,8,9,19}, otros estudios no la observan^{1,5,11-14,16,18}.
- *Gradiente de presión portal*: hasta la actualidad, se ha postulado que la HTP es el factor desencadenante de GHP, siendo independiente de la CH. De hecho, los pacientes con HTP sin enfermedad hepática (p. ej., con trombosis portal) pueden presentar GHP². El gradiente de presión portal se ha relacionado con la gravedad de la GHP en algunos estudios^{5,19}, mientras que en otros no^{1,11-13,16}. Hasta la actualidad, no se ha descrito GHP en pacientes con enfermedad hepática sin hipertensión portal¹⁴.
- *Antecedente de esclerosis o ligadura de varices*: los resultados respecto a este factor son también contradictorios con algunos autores^{3,10,20-23} que observan relación entre GHP y tratamiento endoscópico de las varices, mientras que otros estudios^{2,5} no han encontrado ninguna relación.
- *Otros factores*: hay estudios^{3,20,24,25} que indican que la GHP aparece más frecuentemente en la HTP de origen cirrótico que en la HTP de origen no cirrótico. Esto apoyaría la hipótesis de que la hepatopatía subyacente puede

favorecer la aparición de GHP. La presencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tampoco parece un que predisponga a la aparición de gastropatía ni al empeoramiento de las lesiones²⁶⁻²⁸.

Fisiopatología de la gastropatía de la hipertensión portal

La fisiopatología de la GHP no está bien definida. Hay diferentes hipótesis sobre la etiopatogenia; se acepta que la HTP es necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de GHP.

Se ha indicado que el aumento de la presión portal induce cambios en la hemodinámica esplácnica, causando congestión y daño en el tejido gástrico, provocando la activación de citocinas (como el $\text{TNF-}\alpha$) y factores de crecimiento vascular. Estas sustancias activarían la óxido nítrico-sintetasa (NOS) y probablemente la endotelina-1. La sobreexpresión de la NOS produciría un exceso de óxido nítrico, lo que induciría una circulación sistémica hiperdinámica, un aumento del flujo sanguíneo gástrico y una disminución de la producción de prostaglandinas. Esta disminución de la producción de prostaglandinas, junto con el aumento de endotelina-1 y otras citocinas, causaría una disfunción de los mecanismos de defensa y reparación. Estas alteraciones favorecerían la aparición de GHP²⁹ (fig. 1).

Hay muy pocos estudios que evalúen el papel de los factores angiogénicos en la GHP. Algunos autores indican que un aumento de los niveles locales del factor de crecimiento vascular epidérmico (VEGF) alteraría la permeabilidad vascular, aumentando la fragilidad mucosa gástrica y el riesgo de lesión^{30,31}.

Historia natural y clínica

La GHP es causa de un 10-60% de las hemorragias digestivas altas (HDA) en pacientes con cirrosis hepática (CH). Sin embargo, menos de un 10% de los pacientes diagnosticados de GHP presentarán una HDA en algún momento de su evolución^{1,2,4,32}. Es mucho más frecuente el sangrado crónico, que cursa con ferropenia o anemia ferropénica³³. El sangrado agudo por GHP suele ser leve, raramente requiere transfusión y su mortalidad es muy baja^{6,34}. En la mayoría de los casos (90-95%), ocurre en pacientes con GHP grave³⁴.

La fluctuación o transitoriedad es una característica de la GHP; así, esta puede mejorar o desaparecer en un 20% de los pacientes o empeorar en un 30% de los casos^{2,4,6,8}. La GHP es asintomática en la mayoría de casos, detectándose al realizar una endoscopia digestiva alta por cualquier otro motivo. La segunda forma de presentación más frecuente es la anemia por sangrado crónico; sin embargo, no hay datos sobre su prevalencia³⁵. La incidencia de pacientes con cirrosis que presentan anemia por sangrado crónico sería del 3-30% al año^{2,4,8}.

Diagnóstico

El diagnóstico de GHP se realiza mediante la endoscopia digestiva alta. La localización más frecuente es el fundus, seguido por el cuerpo y antro gástrico, aunque las lesiones pueden estar presentes en cualquier parte del tracto digestivo^{12,17,18,36}.

En la actualidad, no hay un consenso establecido para la clasificación endoscópica de estas lesiones. Las 2 clasificaciones más utilizadas son la descrita por McCormack et al.¹ en 1985, que clasifica la gastropatía en leve y grave, y la descrita por Tanoue et al.²³ en 1992, que clasifica la GHP

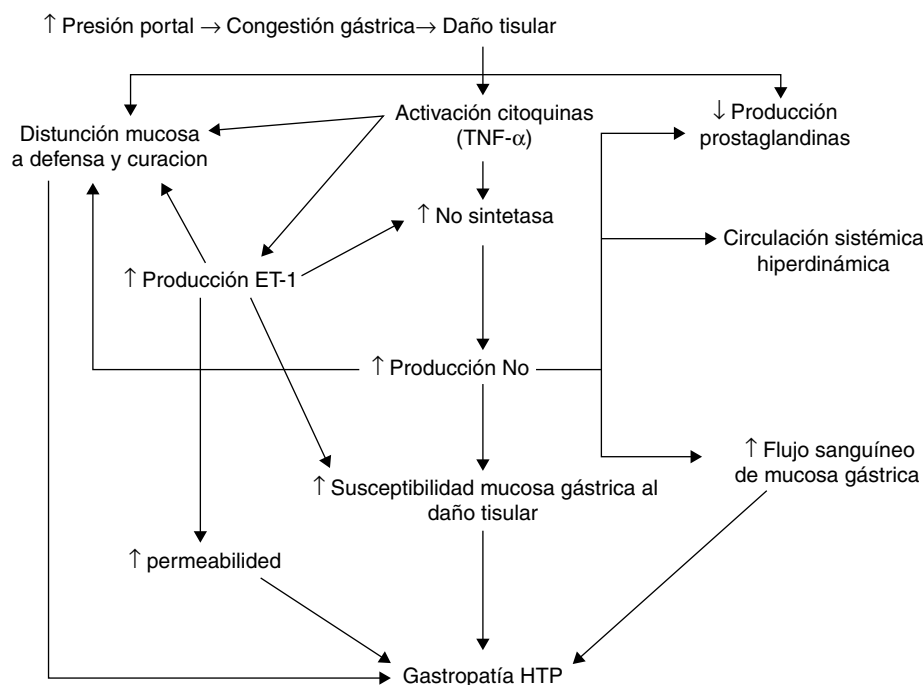


Figura 1 Posible patogenia. Modificado de Ohta et al.²⁹.

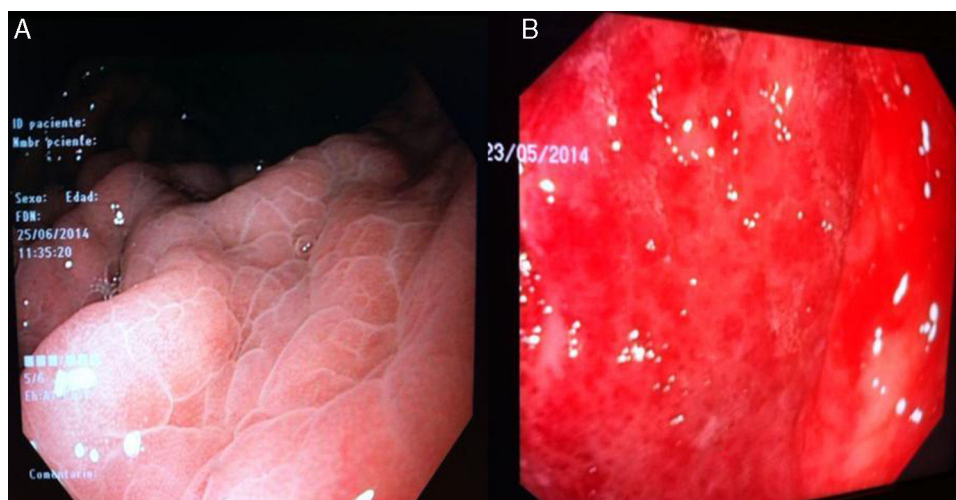


Figura 2 Clasificación de McCormack.

leve, moderada y grave. La descripción de las lesiones de acuerdo a estos autores es la siguiente:

1. McCormack et al.¹:
 - GHP leve: finos puntos rojos de < 1 mm (tipo rash-escarlata)/enrojecimiento superficial/patrón en mosaico (fig. 2A).
 - GHP grave: manchas color rojo-cereza o lesión hemorrágica difusa (fig. 2B).
2. Tanoue et al.²³:
 - GHP leve: enrojecimiento discreto o mucosa congestiva (sin patrón en mosaico) (fig. 3A).
 - GHP moderada: enrojecimiento severo, patrón reticular separando las áreas de mucosa edematosa y presencia de patrón en mosaico (fig. 3B).
 - GHP grave: lesiones hemorrágicas o manchas rojas abundantes o confluentes (fig. 3C).

La clasificación de McCormack tiene la ventaja de ser más simple, siendo la recomendada en la conferencia de Baveno III^{37,38}.

La gradación es importante debido a que los pacientes con GHP grave tienen más riesgo de presentar hemorragia digestiva⁸.

La cápsula endoscópica también puede ser útil en el diagnóstico de la GHP, con una sensibilidad del 69-74% y una especificidad del 83-99%, según los estudios^{39,40}.

Anatomía patológica

La histología permite diferenciar la GHP de otras lesiones vasculares gástricas, producidas por fármacos, *H. pylori* o por EVA, que en ocasiones son indistinguibles por endoscopia.

La GHP se caracteriza por la dilatación y la ectasia de los capilares y las vénulas a nivel de la mucosa y submucosa gástricas, junto con edema y adelgazamiento de la pared de las arteriolas y vénulas de la submucosa, sin evidencia de inflamación (aguda o crónica), erosión subyacente o trombos de fibrina^{1,7,27}.

Son características las vénulas de la submucosa tortuosas y de diámetro irregular¹, generalmente aumentado. En casos de GHP grave, puede aparecer también atrofia glandular, hiperplasia marcada de la muscular de la mucosa y edema⁴.

Es posible que en ocasiones no se observen estos fenómenos bien porque las biopsias no sean suficientemente profundas —algunos autores consideran que estas alteraciones se observan en la capa más profunda de la mucosa^{13,26}—, o bien porque los cambios histológicos sean focales^{26,41}. Por ello se ha recomendado la realización de macrobiopsia para el diagnóstico. Hay varios estudios que han demostrado que la macrobiopsia es segura; su sensibilidad es de alrededor del 75%, sin falsos positivos^{26,42}.

Tratamiento de la gastropatía de la hipertensión portal

Gastropatía de la hipertensión portal asintomática

La GHP asintomática es la que se detecta de manera casual, sin que el paciente presente hemorragia, anemia o ferropenia. El riesgo de hemorragia en pacientes con GHP asintomática —generalmente leve— es muy bajo, por lo que no se recomienda en la actualidad tratamiento profiláctico ni un seguimiento especial³⁴.

Hemorragia digestiva alta por gastropatía de la hipertensión portal (fig. 4)

El manejo debe ser inicialmente el mismo que para cualquier tipo de hemorragia, es decir, hay que asegurar la vía aérea, administrar una correcta perfusión de líquidos y reponer las pérdidas sanguíneas, a la vez que se inicia el tratamiento médico específico. También es importante transfundir si el paciente lo requiere e iniciar profilaxis antibiótica para la prevención de la peritonitis bacteriana espontánea⁴³.

Se recomienda que la reposición de sangre sea restrictiva, así Villanueva et al.⁴⁴ demostraron que una estrategia transfusional restrictiva (transfusión si hemoglobina < 7 g/dL) aumenta la supervivencia (95% vs. 91%,

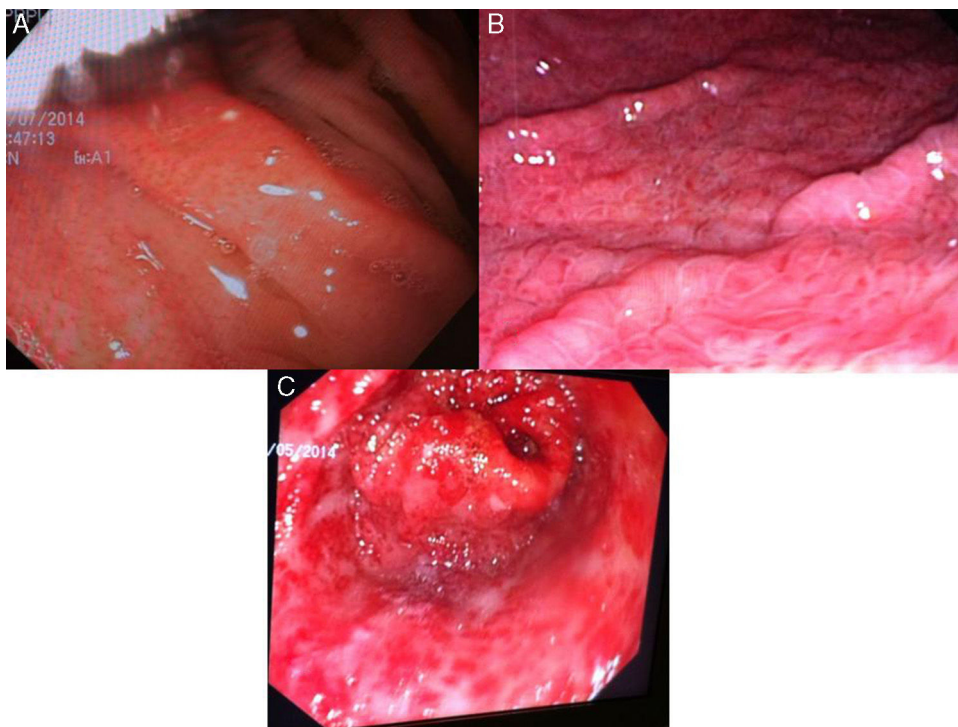


Figura 3 Clasificación de Tanoue.

$p=0,02$) y disminuye la recidiva (10% vs. 16%, $p=0,01$) y la tasa efectos secundarios (40% vs. 48%, $p=0,02$) con respecto a una política de transfusión liberal (transfusión si hemoglobina < 9 g/dL). Esta política general no implica que sea

recomendable individualizar la política transfusional para cada paciente.

Durante el episodio de hemorragia se pueden administrar los siguientes fármacos vasoconstrictores:

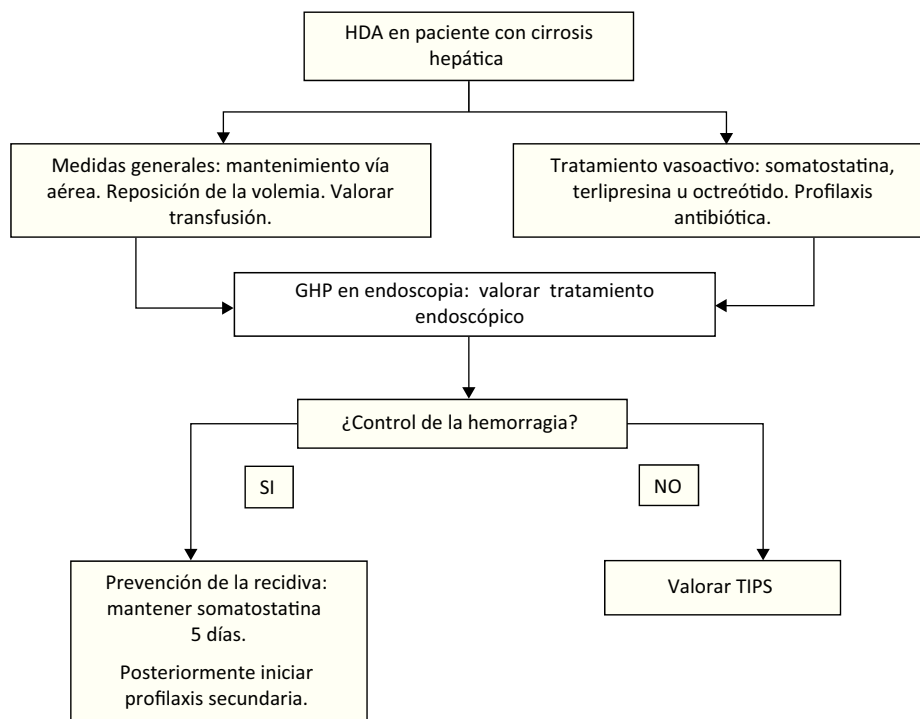


Figura 4 Algoritmo de tratamiento de la HDA por GHP.

- Somatostatina: en un estudio aleatorizado, doble ciego, en 20 pacientes con GHP sin hemorragia activa, se observó que la administración de somatostatina induce una disminución significativa del gradiente de presión portal y del flujo sanguíneo gástrico⁴⁵. En otro estudio abierto en el que se incluyeron 26 casos de HDA por GHP, se administró tratamiento con somatostatina (o su análogo octreótido) y se observó control del sangrado a las 48 h en el 100% de los casos, sin observar efectos adversos importantes. Durante un seguimiento de 3 meses solo hubo recidiva hemorrágica en 3 pacientes (11,5%), producidas todas ellas tras retirar la somatostatina⁴⁶. Sobre la base de estos datos, la somatostatina se considera el fármaco de elección en pacientes con HDA por GHP, a pesar de que no se han publicado estudios aleatorizados en este contexto. El mecanismo de acción de la somatostatina no está del todo claro. Se cree que actúa disminuyendo la presión portal y, secundariamente, el flujo gástrico; probablemente, su efecto se potencia al disminuir los niveles séricos del glucagón, un péptido cuya elevación se asocia a un aumento de la presión portal^{47,48}. (Calidad de la evidencia: moderada. Nivel de recomendación: fuerte).
- Octreótido: es un análogo de la somatostatina aparentemente eficaz en el tratamiento de la HDA por GHP. En un estudio aleatorizado en 68 pacientes con HDA por GHP se comparó octreótido con vasopresina y omeprazol, y se observó control de la hemorragia en el 100% de pacientes con octreótido, respecto un 64% de los pacientes con vasopresina y un 59% del grupo omeprazol ($p = ns$)⁴⁹. (Calidad de la evidencia: moderada. Nivel de recomendación: fuerte).
- Terlipresina: es un análogo de la vasopresina que también puede ser eficaz en el tratamiento del sangrado agudo causado por GHP, dado que reduce el flujo esplácnico y la presión portal. En un estudio comparativo multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego con 86 pacientes con HDA por varices o GHP en los que se administraron dosis distintas de terlipresina, se observó que la dosis de 2 mg cada 4 h durante 5 días detuvo la hemorragia en el 80%, respecto a un 75% en los pacientes con dosis más bajas ($p = ns$), con una escasa aparición de efectos secundarios. Por lo tanto, la terlipresina a las dosis descritas podría ser útil y parece segura en el tratamiento de estos pacientes⁵⁰. (Calidad de la evidencia: alta. Nivel de recomendación: fuerte).

En general, por analogía con la HDA por varices esofágicas, se recomienda mantener el tratamiento con vasoconstrictores durante 5 días tras el control de la hemorragia^{50,51}.

Si se objetiva hemorragia activa en la endoscopia, se puede realizar escleroterapia o cauterización con gas argón o Gold-Probe^{7,34}. En un estudio realizado por Herrera et al.⁵² se realizaron múltiples sesiones de tratamiento con argón-plasma en 11 pacientes con HDA por GHP, con el objetivo de conseguir la ablación de la mayor parte de la mucosa afectada. Se consiguió el objetivo primario del estudio —que incluía tanto la ausencia de recidiva como la reducción de los requerimientos transfusionales— en un 81% de los pacientes, pero el estudio no aportó datos sobre la evolución de estos pacientes a largo plazo. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

Recientemente, se ha publicado una serie con 4 casos en los que se ha utilizado Hemospray® (un nuevo agente hemostático tópico, de gran rapidez de acción, para uso endoscópico) como tratamiento para la HDA por GHP. En todos los pacientes se utilizó juntamente con el tratamiento médico y se controló el sangrado endoscópico en los 4 casos, sin complicaciones significativas⁵³. Por lo tanto, Hemospray® podría ser un tratamiento eficaz. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

En resumen, se dispone de muy pocos datos —procedentes además de estudios no controlados— sobre la eficacia del tratamiento endoscópico tanto en hemorragia aguda como en profilaxis secundaria. Por esto, la indicación de este debe individualizarse valorando riesgos y posibles beneficios.

Una vez el paciente se estabiliza, se recomienda iniciar profilaxis secundaria con betabloqueantes no cardioselectivos (propranolol, nadolol)⁵⁴⁻⁵⁷. El primer estudio aleatorizado en el que se evaluó el uso de betabloqueantes fue realizado por Hosking⁵⁷, en 1989, en un total de 22 pacientes con GHP. Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir propranolol 160 mg/d o placebo, durante 6 semanas, y posteriormente se cruzaron los brazos de tratamiento 6 semanas más. En el periodo en que recibieron propranolol, los pacientes tuvieron menor incidencia de hemorragia, un aumento de los niveles de hemoglobina y mejoría del aspecto de las lesiones endoscópicas comparados con los pacientes que tomaban placebo (40,9% vs. 13,63%). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido al escaso número de pacientes en este estudio. La eficacia del propranolol se demostró posteriormente en un estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado. Pérez-Ayuso et al.⁵⁸ investigaron el efecto del uso prolongado de propranolol en el tratamiento profiláctico de la recidiva de la hemorragia aguda o crónica por GHP. Cincuenta y cuatro pacientes cirróticos con hemorragia (aguda o crónica) por GHP fueron aleatorizados a propranolol (26 pacientes) o placebo (28 pacientes). La tasa de recidiva hemorrágica a los 12 meses de seguimiento fue del 35% en pacientes tratados vs. el 62% en los que recibieron placebo. A los 30 meses, el 48% de los tratados con propranolol vs. el 93% de los que recibieron placebo había presentado una recidiva hemorrágica ($p < 0,05$). Además, el número total de episodios hemorrágicos y las necesidades transfusionales fueron significativamente menores en el grupo tratado en comparación al grupo control. Se observó también una tendencia hacia una mayor supervivencia de los pacientes tratados con propranolol, pero sin significación estadística. El estudio mostró también que tras 2 años de seguimiento, hasta un 50% de los pacientes que están bajo tratamiento con betabloqueantes presentan una recidiva. Esto ha hecho imprescindible buscar tratamientos alternativos²⁷. (Calidad de la evidencia: moderada. Nivel de recomendación: fuerte).

Se han ensayado otros tratamientos, como la combinación de betabloqueantes y 5-mononitrato de isosorbida, talidomida (un inhibidor del TNF- α), prednisona, progesterona o estrógenos, sin éxito^{7,34,41}. El sucralfato o los inhibidores de la bomba de protones tampoco se han demostrado efectivos^{49,59}. El losartán es un fármaco que, en modelos experimentales con ratas, disminuye la presión portal a través de la inhibición del receptor de la

angiotensina-II⁶⁰, y en estudios con humanos parece tener resultados prometedores⁶¹. Las estatinas, cuya utilidad para disminuir la presión portal ha sido demostrada recientemente, no han sido evaluadas en pacientes con GHP⁶². (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

Cuando falla el tratamiento con betabloqueantes, la derivación trans-yugular porto-sistémica (TIPS) es una posible opción terapéutica. En el estudio de Kamath et al.⁶³ se evaluó la evolución de 40 pacientes con GHP a los que se colocó una TIPS por hemorragia. Durante un seguimiento de 6 meses, se observó que aproximadamente el 75% de pacientes con GHP grave presentaban mejoría de las lesiones endoscópicas y disminución de los requerimientos transfusionales: en el 89% de pacientes con GHP leve se observó la desaparición de las lesiones. En otros estudios con menor número de pacientes también se observó mejoría de las lesiones de GHP en la mayoría de los pacientes a los que se colocaba una TIPS^{64,65}. En el estudio realizado por Mezawa et al. se colocó TIPS a 16 pacientes cirróticos por ascitis refractaria o HDA por varices incontrolable: se observó cómo la TIPS reducía de forma significativa la presión venosa portal y mejoraba las lesiones de GHP que presentaban 9 de los 16 pacientes⁶⁵. De todos modos, la TIPS no está exenta de problemas y hay que valorar individualmente el riesgo-beneficio antes de indicarla. (Calidad de la evidencia: baja. Nivel de recomendación: débil).

También se ha demostrado que la cirugía derivativa puede ser una opción terapéutica de la GHP puesto que las lesiones de GHP revierten en todos los pacientes⁶⁶. Sin embargo, la cirugía ha caído prácticamente en desuso debido a la alta morbilidad de la técnica y a la introducción de la TIPS. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

En pacientes con mala función hepática, o no candidatos a colocación de TIPS, puede valorarse la realización de un trasplante hepático como solución definitiva^{33,67}. (Calidad de la evidencia: alta. Nivel de recomendación: fuerte).

Anemia ferropénica crónica por gastropatía de la hipertensión portal

El tratamiento médico incluye la reposición de hierro, sea por vía voral o intravenosa. En caso de anemia grave, debe valorarse transfusión sanguínea. Se iniciará tratamiento betabloqueante con propranolol o nadolol, a dosis terapéuticas, como profilaxis secundaria^{54,55}.

Al igual que en la hemorragia aguda por GHP, la coagulación endoscópica con argón-plasma también se ha mostrado efectiva en algunos estudios no controlados para disminuir la recidiva hemorrágica y los requerimientos transfusionales en los casos en que el tratamiento con betabloqueantes no funcione³⁴. También pueden combinarse ambos tratamientos. Como en el caso de la hemorragia, en los casos en que el paciente requiera transfusiones frecuentes, a pesar del tratamiento con betabloqueantes y hierro, puede valorarse la colocación de una TIPS, la realización de cirugía derivativa o incluso el trasplante hepático.

La inhibición de factores angiogénicos puede constituir una diana terapéutica prometedora para prevenir la progresión y promover la regresión de la GHP. Entre otras moléculas, se ha probado en modelos animales el

sorafenib, un inhibidor del VEGF y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), observando que reduce la neovascularización esplácnica y disminuye un 25% la presión portal y el flujo sanguíneo esplácnico. También reduce el grado de shunt portosistémico, la fibrosis y la inflamación hepática⁶⁸. Otro estudio realizado en ratas con HTP y sorafenib demostró la disminución de VEGF, PDGF, TNF- α y NOS tras la administración del mismo⁶⁹.

En un estudio reciente realizado con pacientes cirróticos que tomaban sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular disminuyó el gradiente de presión portal > 20% respecto el valor basal, a la vez que se observaba una disminución de VEGF, PlGF y PDGF⁷⁰. Sin embargo, este fármaco presenta importantes efectos secundarios —entre ellos, HDA por VE causada por la regresión de los vasa-vasorum de las VE— que podrían contraindicar su uso en la GHP⁷⁰.

Ectasia vascular antral

Prevalencia e historia natural

La EVA es una entidad poco frecuente en la población general. Generalmente, cursa en forma de anemia crónica y es una causa infrecuente (4%) de HDA⁷¹. Sin embargo, en pacientes cirróticos se han publicado prevalencias de hasta el 30%^{13,72}.

Los pacientes con EVA y CH presentan unas características epidemiológicas distintas de aquellos con EVA sin CH. En la población sin cirrosis, la EVA aparece en mujeres de mediana edad o edad avanzada y en relación con enfermedades autoinmunes, particularmente la esclerodermia^{73,74}, la insuficiencia renal crónica^{73,74} y el trasplante de médula ósea⁷⁵, entre otras⁷⁶. En el caso de pacientes cirróticos, es más frecuente en hombres y con una media de edad alrededor de los 65 años⁷⁷.

Fisiopatología

Se desconoce la fisiopatología de estas lesiones. Aparentemente, no existe relación con la presencia o grado de HTP; se ha comprobado, además, que estos pacientes no responden a las terapias que disminuyen la presión portal⁷⁸. Tampoco se ha observado relación entre la presencia de varices y la aparición de EVA⁷⁹. Se postula que la EVA podría estar relacionada con factores mecánicos a nivel de la motilidad antral. Otros autores creen que sustancias vasoactivas, como el péptido intestinal vasoactivo, la 5-hidroxitriptamina, el glucagón, las catecolaminas, etc., podrían desempeñar un papel en la etiología de la EVA. No existe ningún modelo experimental de EVA en CH.

Clínica

La forma clínica más habitual es la anemia ferropénica. Raramente ocasiona melenas o hematemesis⁸⁰. Sin embargo, los pacientes cirróticos tienen más tendencia a presentar hemorragia aguda⁸¹. La anemia suele ser más marcada en los pacientes sin CH. Esto podría ser debido a que los pacientes con CH a menudo requieren endoscopia y esto hace que la EVA se diagnostique en estadios más tempranos⁸². Por otra

parte, los pacientes con CH y EVA suelen presentar niveles más bajos de hemoglobina que aquellos con CH y GHP⁷².

Diagnóstico

La endoscopia digestiva alta muestra manchas rojas características, de 1 a 5 mm de diámetro, en ocasiones con signos de hemorragia aguda o reciente, sin patrón en mosaico de base, de predominio antral y con una distribución difusa o lineal. Los pacientes con CH tienden a presentar una distribución difusa, mientras que en los pacientes sin CH es habitual la distribución lineal en el antro convergiendo hacia el píloro, una imagen característica que se ha denominado «estómago en sandía»^{73,83}. La EVA se distingue de la GHP porque generalmente tiene mayor afectación antral. Sin embargo, pueden observarse lesiones compatibles con ectasia vascular en otras áreas del estómago, duodeno y yeyuno^{73,82,84}. Según el Consenso de Baveno III, el diagnóstico de EVA requiere la observación de agregados de manchas rojas formando un patrón lineal o difuso en el antro gástrico y confirmación por biopsia³⁸.

A menudo, es necesaria la biopsia para distinguir la EVA de la GHP⁴². La EVA presenta una histología característica, con dilatación o ectasia vascular, trombos de fibrina, hiperplasia fibromuscular de la lámina propia, proliferación de células fusiformes y fibrohialinosis —depósito de una sustancia homogénea alrededor de los capilares ectásicos de la lámina propia—, sin signos inflamatorios subyacentes^{72,85}. La presencia de proliferación de células fusiformes y fibrohialinosis en la biopsia tiene una precisión del 85% para diagnosticar EVA frente a GHP⁷². Sin embargo, hay una alta tasa de falsos negativos si las lesiones de EVA son focales. Por ello, una biopsia negativa no excluye la presencia de EVA⁸⁶.

Tratamiento

Es fundamental diferenciar la EVA de la GHP, ya que el tratamiento es distinto.

En primer lugar, y como medida general, es importante corregir la anemia mediante suplementos de hierro; un 60-70% de los pacientes requerirán además transfusión^{73,74}.

La EVA no responde a las terapias que disminuyen la presión portal, como los betabloqueantes⁷⁸, la TIPS^{63,78} o la cirugía derivativa^{78,84}. (Calidad de la evidencia: alta. Nivel de recomendación: débil).

El tratamiento más efectivo es el endoscópico. Se recomienda la ablación endoscópica con Heater Probe, láser YAG o coagulación con argón-plasma. Aunque no existen estudios aleatorizados que comparen estos tratamientos, la coagulación con argón es más sencilla, más barata y tiene un menor riesgo de perforación gástrica^{52,80,87,88}. El tratamiento endoscópico disminuye la recidiva hemorrágica y puede eliminar las lesiones. En general, la media de sesiones con estos tratamientos es de 3 o 4 por paciente. No parece haber diferencias en cuanto a respuesta al tratamiento entre pacientes cirróticos y no cirróticos⁸². (Calidad de la evidencia: baja. Nivel de recomendación: fuerte).

En los casos donde la EVA se presenta de forma difusa, no queda claro cuál es el tratamiento endoscópico más adecuado. Hay estudios con series de pacientes donde se ha

probado la crioterapia con óxido nítrico^{89,90} (calidad de la evidencia: muy baja; nivel de recomendación: débil) y otro donde se ha tratado con ligadura con bandas⁹¹, con resultados prometedores.

A nivel farmacológico, los estrógenos y los progestágenos pueden controlar la hemorragia y reducir los requerimientos transfusionales o de hierro, pero sin conseguir erradicar las lesiones^{86,92,93}. Sin embargo, no se recomienda el tratamiento hormonal a largo plazo porque puede tener efectos secundarios graves⁹⁴. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que parece útil en los casos en que hay pocas lesiones de EVA. Disminuye los requerimientos de hierro o transfusionales pero sin mejoría endoscópica de las lesiones^{95,96}. A pesar de ello, el uso del ácido tranexámico quedaría restringido a casos refractarios, dado que aumenta el riesgo de eventos isquémicos y embolias pulmonares^{86,97}. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

Se han publicado series de casos realizadas con 11 pacientes en total en las que en 6 de ellos la terapia con corticoides resolvió el sangrado crónico a los 3 años^{83,98-101}, en 4 pacientes no se obtuvo respuesta^{74,84,102} y en un caso se suspendió el tratamiento por hiperglucemia⁹³. Estos escasos datos no permiten recomendar en la actualidad la terapia con corticoides. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

La antrectomía puede ser curativa, pero la alta mortalidad quirúrgica en pacientes cirróticos aconseja limitar su uso en pacientes seleccionados sin respuesta al tratamiento farmacológico ni endoscópico y sin HTP^{80,83,86}. Antes de someter a un paciente a cirugía es necesario descartar otras causas de sangrado gastrointestinal. (Calidad de la evidencia: baja. Nivel de recomendación: débil).

Se ha sugerido que el trasplante hepático podría mejorar la EVA en pacientes cirróticos: existen 3 casos en la literatura donde se observó la completa desaparición de estas lesiones tras el trasplante. Estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que la EVA no estaría directamente relacionada con la HTP pero sí podría estar influida por el grado de funcionalismo hepático^{103,104}.

En la actualidad, se han propuesto nuevas moléculas como inhibidores de la angiogénesis (aminaftona)¹⁰⁵ o inmunosupresores (ciclosporina A)¹⁰⁶, que podrían regular la vía del EGF o las células progenitoras endoteliales, respectivamente, pero están pendientes de estudio.

Conclusiones

La GHP es una entidad frecuente en la CH, cuya fisiopatología es poco conocida, y todavía no existe un consenso respecto a la clasificación endoscópica. Para poder diferenciarla de otras entidades, es necesario recurrir a una biopsia gástrica. No hay un tratamiento establecido, excepto en los casos de hemorragia digestiva, en los que se puede iniciar tratamiento con vasoconstrictores esplácnicos (como la somatostatina), asociado o no a terapéutica endoscópica, aunque no hay estudios aleatorizados que demuestren la eficacia de esta última. En casos refractarios, puede plantearse la colocación de una TIPS o el trasplante hepático. Por otra parte, la EVA solo se puede diferenciar de la GHP mediante

la anatomía patológica, dado que su imagen endoscópica es muy similar. Las lesiones aparecen predominantemente en el antro y su etiopatogenia es aún menos conocida que la de la GHP. Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre EVA y GHP, ya que la EVA no responde a las terapias que disminuyen la presión portal y el tratamiento más efectivo es el endoscópico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Anexo 1. Criterios de búsqueda bibliográfica

portal AND hypertensive AND gastropathy AND (porta*[ti] OR hypertensi*[ti] OR gastropat*[ti]) «gastric antral vascular ectasia»[ti]

Bibliografía

- McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, et al. Gastric lesions in portal hypertension: Inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut*. 1985;26:1226-32.
- Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology*. 2000;119:181-7.
- Sarin SK, Sreenivas DV, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology*. 1992;102:994-9.
- D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spanò C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology*. 1990;99:1558-64.
- Iwao T, Toyonaga A, Sumino M, Takagi K, Oho K, Nishizono M, et al. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;102:2060-5.
- De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001;5:645-63.
- Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2973-8.
- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1959-65.
- Kumar A, Mishra SR, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical, laboratory, and hemodynamic parameters in portal hypertensive gastropathy: A study of 254 cirrhotics. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:294-300.
- Gupta R, Saraswat VA, Kumar M, Naik SR, Pandey R. Frequency and factors influencing portal hypertensive gastropathy and duodenopathy in cirrhotic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11:728-33.
- Bellis L, Nicodemo S, Galossi A, Guarisco R, Spilabotti L, Durola L, et al. Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and the severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16:273-7.
- Ohta M, Hashizume M, Higashi H, Ueno K, Tomikawa M, Kishihara F, et al. Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology*. 1994;20:1432-6.
- Quintero E, Pique JM, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, Elena M, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology*. 1987;93:1054-61.
- Papazian A, Braillon A, Dupas JL, Sevenet F, Capron JP. Portal hypertensive gastric mucosa: An endoscopic study. *Gut*. 1986;27:1199-203.
- Calès P, Zabetto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology*. 1990;98:156-62.
- Curvelo LA, Brabosa W, Rhor R, Lanzoni V, Parise ER, Ferrari AP, et al. Underlying mechanism of portal hypertensive gastropathy in cirrhosis: A hemodynamic and morphological approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1541-6.
- Merkel C, Schipilliti M, Bighin R, Bellini B, Angeli P, Bolognesi M, et al. Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis: A haemodynamic study. *Dig Liver Dis*. 2003;35:269-74.
- Yoshikawa I, Murata I, Nakano S, Otsuki M. Effects of endoscopic variceal ligation on portal hypertensive gastropathy and gastric mucosal blood flow. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:71-4.
- Kim MY, Choi H, Baik SK, Yea CJ, Won CS, Byun JW, et al. Portal hypertensive gastropathy: Correlation with portal hypertension and prognosis in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:3561-7.
- Sarin SK, Misra SP, Singal A, Thorat V, Broor SL. Evaluation of the incidence and significance of the mosaic pattern in patients with cirrhosis, noncirrhotic portal fibrosis, and extrahepatic obstruction. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:1235-9.
- DeWeert TM, Gostout CJ, Wiesner RH. Congestive gastropathy and other upper endoscopic findings in 81 consecutive patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:573-6.
- Lin WJ, Lee FY, Lin HC, Tsai YT, Lee SD, Lai KH, et al. Snake skin pattern gastropathy in cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:145-9.
- Tanoue K, Hashizume M, Wada H, Ohta M, Kitano S, Sugimachi K. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: A prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1992;38:582-5.
- Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Agarwal SK, Gupta R, Gupta SC, et al. Endoscopic and histologic appearance of the gastric mucosa in patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc*. 1990;36:575-9.
- Bayraktar Y, Balkanci F, Uzunalimoglu B, Gokoz A, Koseoglu T, Batman F, et al. Is portal hypertension due to liver cirrhosis a major factor in the development of portal hypertensive gastropathy? *Am J Gastroenterol*. 1996;91:554-8.
- Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: A review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:944-54.
- Toyonaga A, Iwao T. Portal-hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:865-77.
- Balan KK, Jones AT, Roberts NB, Pearson JP, Critchley M, Jenkins SA. The effects of *Helicobacter pylori* colonization on gastric function and the incidence of portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1400-6.
- Ohta M, Yamaguchi S, Gotoh N, Tomikawa M. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: A clinical and experimental review. *Surgery*. 2002;131 1 Suppl:S165-70.
- Tsugawa K, Hashizume M, Migou S, Kishihara F, Kawanaka H, Tomikawa M, et al. Role of vascular endothelial growth factor in portal hypertensive gastropathy. *Digestion*. 2000;61:98-106.
- Tsugawa K, Hashizume M, Tomikawa M, Migou S, Kawanaka H, Shiraishi S, et al. Immunohistochemical localization of vascular

- endothelial growth factor in the rat portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:429–37.
32. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, Jain AK, Issar SK, Murthy NS. The natural history of portal hypertensive gastropathy: Influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2888–93.
 33. Bernstein DE, Phillips RS. Portal hypertensive gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1996;6:697–708.
 34. Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: A review. *Liver Int*. 2010;30:1094–102.
 35. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2010;14:281–95.
 36. Panés J, Bordas JM, Piqué JM, Bosch J, García-Pagán JC, Feu F, et al. Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology*. 1992;103:1875–82.
 37. Yoo HY, Eustace JA, Verma S, Zhang L, Harris M, Kantsevov S, et al. Accuracy and reliability of the endoscopic classification of portal hypertensive gastropathy. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:675–80.
 38. 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;33:846–52.
 39. Aoyama T, Oka S, Aikata H, Nakano M, Watari I, Naeshiro N, et al. Is small-bowel capsule endoscopy effective for diagnosis of esophagogastric lesions related to portal hypertension? *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:511–6.
 40. De Franchis R, Eisen GM, Laine L, Fernandez-Urien I, Herrerias JM, Brown RD, et al. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology*. 2008;47:1595–603.
 41. Ripoll C, Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Dig Liver Dis*. 2011;43:345–51.
 42. Saperas E, Piqué JM, Perez-Ayuso R, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, et al. Comparison of snare and large forceps biopsies in the histologic diagnosis of gastric vascular ectasia in cirrhosis. *Endoscopy*. 1989;21:165–7.
 43. Bosch J, Abiralde JG, Albillos A, Aracil C, Bañares R, Berzigotti A, et al. Portal hypertension: Recommendations for evaluation and treatment: Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEL) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd). *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:421–50.
 44. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11–21.
 45. Li MK, Sung JJ, Woo KS, Sanderson J, Leung NW, Yu LM, et al. Somatostatin reduces gastric mucosal blood flow in patients with portal hypertensive gastropathy: A randomized, double-blind crossover study. *Dig Dis Sci*. 1996;41:2440–6.
 46. Kouroumalis EA, Koutroubakis IE, Manousos ON. Somatostatin for acute severe bleeding from portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:509–12.
 47. Panés J, Piqué JM, Bordas JM, Casadevall M, Terés J, Bosch J, et al. Effect of bolus injection and continuous infusion of somatostatin on gastric perfusion in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology*. 1994;20:336–41.
 48. Pizcueta MP, García-Pagán JC, Fernández M, Casamitjana R, Bosch J, Rodés J. Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. A study in rats with partial portal vein ligation. *Gastroenterology*. 1991;101:1710–5.
 49. Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: A controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:973–9.
 50. Bruha R, Marecek Z, Spicak J, Hulek P, Lata J, Petrtyl J, et al. Double-blind randomized, comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49:1161–6.
 51. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Diseases PGCoAAfSoL, Gastroenterology PPCoACo Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2086–102.
 52. Herrera S, Bordas JM, Llach J, Ginès A, Pellisé M, Fernández-Esparrach G, et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:440–6.
 53. Smith LA, Morris AJ, Stanley AJ. The use of hemospray in portal hypertensive bleeding; a case series. *J Hepatol*. 2014;60:457–60.
 54. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A controlled study. *N Engl J Med*. 1981;305:1371–4.
 55. Hosking SW. Congestive gastropathy in portal hypertension: Variations in prevalence. *Hepatology*. 1989;10:257–8.
 56. 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;2:523–7.
 57. Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology*. 1987;7:437–41.
 58. Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, Panés J, González A, Pérez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*. 1991;337:1431–4.
 59. Trevino HH, Brady CE, Schenker S. Portal hypertensive gastropathy. *Dig Dis*. 1996;14:258–70.
 60. Zhang R, Liu XY. Effect of losartan on portal hypertensive gastropathy in rats. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;32:494–7.
 61. Wagatsuma Y, Naritaka Y, Shimakawa T, Kanako H, Keiichiro I, Shunichi S, et al. Clinical usefulness of the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatogastroenterology*. 2006;53:171–4.
 62. Abiralde JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;136:1651–8.
 63. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, McKusick MA, Andrews JC, Nagonney DA. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2000;118:905–11.
 64. Urata J, Yamashita Y, Tsuchigame T, Hatanaka Y, Matsukawa T, Sumi S, et al. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:1061–7.
 65. Mezawa S, Homma H, Ohta H, Masuko E, Doi T, Miyamishi K, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1155–9.
 66. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, Haynes KS. Treatment of bleeding from portal hypertensive gastropathy by portacaval shunt. *Hepatology*. 1995;21:1011–7.
 67. Piqué JM. Portal hypertensive gastropathy. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1997;11:257–70.
 68. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology*. 2009;49:1245–56.

69. Reiberger T, Angermayr B, Schwabl P, Rohr-Udilova N, Mitterhauser M, Gangl A, et al. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. *J Hepatol.* 2009;51:865–73.
70. Pinter M, Sieghart W, Reiberger T, Rohr-Udilova N, Ferlitsch A, Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma —a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:83–91.
71. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO, Gralnek IM, Jutabha R. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy.* 2004;36:68–72.
72. Payen JL, Calès P, Voigt JJ, Barbe S, Pilette C, Dubuisson L, et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1995;108:138–44.
73. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, Wang KK, Larson MV, Balm R. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol.* 1992;15:256–63.
74. Liberski SM, McGarrity TJ, Hartle RJ, Varano V, Reynolds D. The watermelon stomach: Long-term outcome in patients treated with Nd:YAG laser therapy. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:584–7.
75. Tobin RW, Hackman RC, Kimmey MB, Durtschi MB, Hayashi A, Malik R, et al. Bleeding from gastric antral vascular ectasia in marrow transplant patients. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:223–9.
76. Sebastian S, O'Morain CA, Buckley MJ. Review article: Current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:157–65.
77. Payen JL, Calès P. [Gastric modifications in cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1991;15:285–95.
78. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, Tassé D, Bui B, Willems B, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: Absence of relation with portal hypertension. *Gut.* 1999;44:739–42.
79. Ikeda M, Hayashi N, Imamura E, Kaneko A, Michida T, Yamamoto K, et al. Endoscopic follow-up study of development of gastric antral vascular ectasia associated with liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 1997;32:587–92.
80. Garcia N, Sanyal AJ. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2001;4:163–71.
81. Lecleire S, Ben-Soussan E, Antonietti M, Gorla O, Riachi G, Lerebours E, et al. Bleeding gastric vascular ectasia treated by argon plasma coagulation: A comparison between patients with and without cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:219–25.
82. Ito M, Uchida Y, Kamano S, Kawabata H, Nishioka M. Clinical comparisons between two subsets of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:764–70.
83. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Kinnear DG, Goresky CA. Gastric antral vascular ectasia: The watermelon stomach. *Gastroenterology.* 1984;87:1165–70.
84. Calès P, Voigt JJ, Payen JL, Bloom E, Berg P, Vinel JP, et al. Diffuse vascular ectasia of the antrum, duodenum, and jejunum in a patient with nodular regenerative hyperplasia. Lack of response to portosystemic shunt or gastrectomy. *Gut.* 1993;34:558–61.
85. Suit PF, Petras RE, Bauer TW, Petrini JL. Gastric antral vascular ectasia. A histologic and morphometric study of the watermelon stomach. *Am J Surg Pathol.* 1987;11:750–7.
86. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut.* 2001;49:866–72.
87. Bjorkman DJ, Buchi KN. Endoscopic laser therapy of the watermelon stomach. *Lasers Surg Med.* 1992;12:478–81.
88. Yusoff I, Brennan F, Ormonde D, Laurence B. Argon plasma coagulation for treatment of watermelon stomach. *Endoscopy.* 2002;34:407–10.
89. Kantsevoy SV, Cruz-Correa MR, Vaughn CA, Jagannath SB, Pasricha PJ, Kalloo AN. Endoscopic cryotherapy for the treatment of bleeding mucosal vascular lesions of the GI tract: A pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:403–6.
90. Cho S, Zanati S, Yong E, Cirocco M, Kandel G, Kortan P, et al. Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:895–902.
91. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR, Crowell MD, Byrne TJ, Depetris G, et al. Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:231–6.
92. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, Willems B, Marleau D, Fenyves D, et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: An open pilot study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2909–11.
93. Moss SF, Ghosh P, Thomas DM, Jackson JE, Calam J. Gastric antral vascular ectasia: Maintenance treatment with oestrogen-progesterone. *Gut.* 1992;33:715–7.
94. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992;117:1016–37.
95. Khan S, Vaishnavi A. Pharmacotherapy for gastric antral vascular ectasia: Dramatic response to tranexamic acid. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:191 [author reply 191–2].
96. McCormick PA, Ooi H, Crosbie O. Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Gut.* 1998;42:750–2.
97. Woo KS, Tse LK, Woo JL, Vallance-Owen J. Massive pulmonary thromboembolism after tranexamic acid antifibrinolytic therapy. *Br J Clin Pract.* 1989;43:465–6.
98. Calam J, Walker RJ. Antral vascular lesion, achlorhydria, and chronic gastrointestinal blood loss: Response to steroids. *Dig Dis Sci.* 1980;25:236–9.
99. Bhowmick BK. Watermelon stomach treated with oral corticosteroid. *J R Soc Med.* 1993;86:52.
100. Kruger R, Ryan ME, Dickson KB, Nunez JF. Diffuse vascular ectasia of the gastric antrum. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:421–6.
101. Kishi K, Kinoshita Y, Kitajima N, Itoh T, Watanabe M, Kawanami C, et al. Two cases of gastric antral vascular ectasia —response to medical treatment. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26:757–62.
102. Rawlinson WD, Barr GD, Lin BP. Antral vascular ectasia —the watermelon stomach. *Med J Aust.* 1986;144:709–11.
103. Ward EM, Raimondo M, Rosser BG, Wallace MB, Dickson RD. Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:898–900.
104. Vincent C, Pomier-Layrargues G, Dagenais M, Lapointe R, Létourneau R, Roy A, et al. Cure of gastric antral vascular ectasia by liver transplantation despite persistent portal hypertension: A clue for pathogenesis. *Liver Transpl.* 2002;8:717–20.
105. Scorza R, Santaniello A, Salazar G, Lenna S, Della Bella S, Antonioli R, et al. Effects of aminaftone 75 mg TID on soluble adhesion molecules: A 12-week, randomized, open-label pilot study in patients with systemic sclerosis. *Clin Ther.* 2008;30:924–9.
106. Yang L, Yang XC, Yang JK, Guo YH, Yi FF, Fan Q, et al. Cyclosporin A suppresses proliferation of endothelial progenitor cells: Involvement of nitric oxide synthase inhibition. *Intern Med.* 2008;47:1457–64.