



XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Nuevos tratamientos de la hipertensión portal

A. Flores-Arroyo^a y J.G. Abraldes^{a,b,*}

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Unidad de Hepatología, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

Introducción

La hipertensión portal es un síndrome clínico común, definido hemodinámicamente como un aumento patológico del gradiente de presión portal (la diferencia de presión entre la vena porta y la vena cava inferior) y por la formación de colaterales portosistémicas que derivan parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica¹. Los valores normales del gradiente de presión portal son de 1-5 mmHg. La hipertensión portal clínicamente significativa es diagnosticada cuando aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad o cuando el gradiente de presión portal –en el caso de la cirrosis, determinado por su equivalente, el gradiente de presión venosa hepática (GPVH)²— excede un valor de 10 mmHg. Los valores del gradiente de presión portal entre 5-9 mmHg corresponden a hipertensión portal preclínica.

Manifestaciones clínicas: una enfermedad multiorgánica

La relevancia del síndrome de hipertensión portal es debida a la frecuencia y la gravedad de sus complicaciones, que representan en conjunto la primera causa de ingreso hospitalario, muerte y trasplante hepático en pacientes con cirrosis. La hipertensión portal cirrótica es una enfermedad vascular que involucra varios sistemas y órganos. Las principales complicacio-

nes de la hipertensión portal son la hemorragia por varices, la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía hepática, el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar³.

Base racional para el tratamiento

Una vez que la presión portal aumenta por encima de determinados umbrales se pueden presentar las complicaciones de la hipertensión portal. Las varices no se desarrollan hasta que el GPVH alcanza los 10 mmHg, y debe ser al menos de 12 mmHg para que aparezcan otras complicaciones, como hemorragia por varices o ascitis. En estudios longitudinales se ha demostrado que si el GPVH disminuye por debajo de 12 mmHg por medio de tratamiento farmacológico, cese de la ingestión de alcohol o espontáneamente debido a una mejoría de la enfermedad hepática, se previene por completo la hemorragia por varices y éstas pueden disminuir de tamaño. Por otro lado, aunque no se alcance este objetivo, una disminución del 20% en la presión portal de los valores basales también ofrece una protección eficaz frente a la hemorragia por varices⁴. Además, alcanzar estos objetivos puede asociarse con un riesgo más bajo de desarrollar ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y muerte⁴, lo que demuestra que el síndrome de hipertensión portal es globalmente reversible. Esto constituye la base racional para tratar a los pacientes con cirrosis con fármacos que reducen la presión portal.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgon@clinic.ub.es (J.G. Abraldes).

Reducción terapéutica de la presión portal

En la cirrosis, el aumento en la resistencia vascular al flujo sanguíneo portal en la microcirculación hepática es el factor inicial que conduce al desarrollo de hipertensión portal. Éste es debido principalmente a cambios estructurales en el hígado cirrótico (nódulos de regeneración, fibrosis). Sin embargo, hay también un componente dinámico resultado de la contracción activa de miofibroblastos portoseptales, células hepáticas estrelladas activadas y células de músculo liso vascular en las vénulas portales, secundaria a un desequilibrio entre estímulos vasoconstrictores (aumentados) y vasodilatadores (deficientes) en el hígado cirrótico¹. En efecto, en el hígado cirrótico hay un aumento en la actividad de varios vasoconstrictores endógenos como endotelina, angiotensina II, noradrenalina, leucotrienos o tromboxano A2, entre otros, y una biodisponibilidad reducida del vasodilatador óxido nítrico (NO)⁵. Se estima que cerca de un tercio de la resistencia aumentada al flujo sanguíneo portal a través del hígado cirrótico es debida a este componente dinámico. Esto constituye la base racional para el tratamiento de la hipertensión portal con vasodilatadores. El componente estructural del aumento de resistencia hepática no es irreversible y puede mejorar con fármacos o tratamientos celulares que prevengan/revertan la remodelación sinusoidal y la fibrogénesis, o por tratamientos específicos para la enfermedad hepática subyacente (interferón y antivirales para la hepatitis B y C crónica, depleción de hierro para hemocromatosis, abstinencia enólica, etc.). La cirugía de derivación portosistémica o la derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) reducen drásticamente la resistencia al flujo portal y son muy efectivas para disminuir la presión portal, pero tienen el efecto adverso de que, al reducirse el flujo sanguíneo portal a través del hígado y aumentar el *shunting* portosistémico, puede empeorar la función hepática y facilitar el desarrollo de encefalopatía hepática.

Un segundo factor que contribuye a la hipertensión portal es un flujo sanguíneo aumentado a través del sistema venoso portal debido a vasodilatación arteriolar esplácrica. Esto está causado por una liberación excesiva de vasodilatadores endógenos (endoteliales, principalmente NO, y neurohumorales). La hiperemia esplácrica contribuye a agravar el aumento en la presión portal y explica por qué la hipertensión portal persiste a pesar del establecimiento de una red extensa de colaterales portosistémicas⁶. Esto constituye la base para el uso de vasoconstrictores esplácnicos tales como vasopresina y sus derivados, somatostatina y sus análogos, y bloqueadores beta-adrenérgicos no selectivos en el tratamiento de la hipertensión portal.

En estudios recientes se ha mostrado que la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (VEGF/PDGF) desempeña un papel relevante en la remodelación sinusoidal y la fibrogénesis hepática, en la formación de colaterales portosistémicas y en el desarrollo de una circulación esplácrica hiperdinámica⁷⁻⁹. En modelos experimentales de hipertensión portal, el bloqueo de la señalización de VEGF disminuye la formación de colaterales portosistémicas y el aflujo esplácrico^{7,8}, mientras que el bloqueo combinado de VEGF/PDGF reduce de forma marcada la presión portal⁸. No hay, de momento, estudios en humanos que permitan calibrar el potencial de estos tratamientos en pacientes con hipertensión portal.

Nuevas opciones terapéuticas en la hipertensión portal

A pesar de los enormes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión portal, esto no se ha traducido en la introducción de nuevas opciones terapéuticas, ya que los fármacos empleados no se han modificado en los últimos 20 años. A continuación se discuten las posibles opciones farmacológicas de futuro y posibles nuevas estrategias terapéuticas basadas en una utilización más racional de los tratamientos disponibles.

Nuevos tratamientos farmacológicos para la hipertensión portal

El fármaco teórico ideal para el tratamiento de la hipertensión portal sería uno que disminuyera la resistencia vascular intrahepática y redujera la presión portal mientras mantiene o aumenta el flujo sanguíneo hepático. El efecto vasodilatador de tal fármaco debe estar limitado a la microcirculación hepática para prevenir un empeoramiento de la vasodilatación sistémica/esplácrica. Idealmente, este fármaco tendría un efecto antifibrótico asociado y tendría la capacidad de mejorar la función hepática¹⁰. Ninguno de los tratamientos actualmente disponibles se aproxima a esta descripción.

Carvedilol

Es un bloqueador betaadrenérgico no selectivo con actividad antagonista alfa-1-adrenérgica intrínseca que disminuye la presión portal sin comprometer el flujo sanguíneo hepático. La capacidad de disminuir la presión portal del carvedilol es claramente mayor que la de propranolol¹¹; sin embargo, la administración de carvedilol se asoció con un aumento del volumen plasmático y de los requerimientos de diuréticos, lo que indica que potencialmente, como ocurre con la mayo-

ría de los fármacos con efecto vasodilatador en la cirrosis, puede empeorar la ascitis. Hasta el momento sólo hay un estudio con carvedilol en el que se hayan evaluado parámetros de valoración clínicos. Éste fue un estudio multicéntrico realizado en Escocia en el que se comparó la administración de carvedilol con la ligadura endoscópica con bandas en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices. El grupo de carvedilol tuvo una incidencia de hemorragia significativamente inferior. Sin embargo, en el grupo de ligadura con bandas, el incumplimiento terapéutico fue mayor del 30% (en la muestra del estudio se incluyó sobre todo a alcohólicos)¹². Por ello, es prematuro recomendar carvedilol como profilaxis primaria de elección, aunque es una excelente opción en los casos infrecuentes de pacientes cirróticos con hipertensión arterial.

Bloqueadores del sistema renina-angiotensina

A pesar de datos iniciales prometedores, diversos estudios no han mostrado un efecto significativo de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre la presión portal^{13,14}. En un estudio reciente se evaluó la eficacia de la combinación de propranolol + irbesartán en comparación con propranolol + placebo durante 8 semanas. Aunque el tratamiento combinado fue bien tolerado y mejoró la excreción de sodio, esta combinación no produjo un efecto adicional sobre la presión portal en comparación con el observado en el grupo propranolol + placebo¹⁵. En un estudio reciente se ha señalado que los bloqueadores de la angiotensina II podrían tener un posible efecto beneficioso a largo plazo por su efecto antifibrótico¹⁶, aunque estos datos deben ser confirmados en estudios doble ciego.

Bloqueadores de la endotelina

La endotelina aumenta de forma marcada la resistencia hepática en la cirrosis. Sin embargo, los resultados obtenidos con su uso *in vivo* han sido confusos¹. En modelos experimentales, la administración aguda del bloqueador mixto de los receptores ET-A/ET-B bosentán disminuyó la presión portal, mientras que la administración crónica de otro bloqueador mixto no modificó la presión portal e incluso aumentó la fibrosis hepática. Por el contrario, el bloqueo continuado selectivo del receptor ET-A disminuyó marcadamente el depósito de colágeno en ratas con cirrosis biliar secundaria, mientras que el tratamiento agudo con bloqueadores ET-A no disminuyó la presión portal. En un estudio reciente realizado en humanos en el que se investigaron los efectos hemodinámicos agudos de la administración de un bloqueador de ET-A o de un bloqueador ET-B no se observó ningún efecto significativo sobre la presión portal¹⁷. Esto indica que la endotelina no es una diana terapéutica útil para el tratamiento de la hipertensión portal.

Donantes de NO selectivos hepáticos

Se ha reconocido que la disponibilidad reducida de NO en la circulación hepática está implicada en el aumento del tono vascular hepático, así como en la fibrogénesis y los fenómenos trombóticos locales, que pueden contribuir a la progresión de la cirrosis. Esto indica que la administración oral prolongada de donadores de NO hepático activo podría modificar no sólo el componente dinámico de la resistencia intrahepática aumentada, sino también mejorar la fibrosis y retardar la progresión a cirrosis. Sin embargo, en pacientes con cirrosis avanzada, el uso de donantes no selectivos de NO, como mononitrato de isosorbida (ISMN), aumenta la vasodilatación periférica, lo que disminuye la presión arterial y activa sistemas endógenos vasoactivos, con el consiguiente riesgo de desarrollo/empeoramiento de la ascitis y el riesgo de insuficiencia renal.

Teóricamente, un donador de NO hepático-específico, desprovisto de efectos vasodilatadores sistémicos, podría no sólo vasodilatar la circulación hepática, sino tener también una acción antifibrótica, antiinflamatoria y antitrombótica en el hígado, y por tanto, estaría cerca de los atributos de un fármaco ideal para el tratamiento de la hipertensión portal. En modelos experimentales, la administración continua de NCX-1000, un donante de NO derivado del ácido ursodeoxicólico, mostró un efecto reductor de la resistencia intrahepática, junto con un aumento de la señalización hepática de NO^{18,19}. Sin embargo, en el único estudio realizado en pacientes con cirrosis²⁰ NCX-1000 redujo la presión arterial sin modificar la presión portal, lo que indica que en humanos no se comporta como un donador selectivo hepático de NO.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

El déficit de producción de NO del hígado cirrótico se ha puesto en relación con una disminución de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)¹, debido a diversas alteraciones en la regulación posttranslacional de la actividad de la enzima. Estas incluyen una disminución en la fosforilación de eNOS Akt-dependiente⁵. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, comúnmente llamados estatinas, son fármacos utilizados de forma amplia que han mostrado mejorar la función endotelial al aumentar la producción de NO en las células endoteliales de la vasculatura periférica. Este efecto está mediado, entre otros mecanismos, por un aumento en la fosforilación de la eNOS Akt-dependiente. Las estatinas, por tanto, podrían mejorar la función endotelial en la vasculatura hepática. En estudios realizados en modelos experimentales, la simvastatina aumenta la producción hepática de NO y disminuye la resistencia hepática²¹. En humanos, datos iniciales confirmaron el potencial de este fármaco, ya que la administración aguda de sim-

vastatina a pacientes con cirrosis produjo un descenso de la resistencia hepática sin alteraciones en la hemodinámica sistémica²². Más recientemente, en un estudio multicéntrico español, se evaluaron los efectos de la administración continuada (30 días) de simvastatina (20 mg inicialmente que se aumentaron a 40 mg el día 15) sobre la presión portal en pacientes con cirrosis²³. La simvastatina redujo de manera significativa el GPVH sin disminuir el flujo sanguíneo hepático. Además, no produjo efectos significativos sobre la hemodinámica sistémica, lo que indica que actúa como un vasodilatador selectivo hepático. La disminución en la presión portal se observó tanto en pacientes que estaban en tratamiento con bloqueadores beta como en los que no, lo que indica que los efectos de los bloqueadores beta y la simvastatina son aditivos. Por otra parte, la administración de simvastatina se asoció con una mejoría en pruebas cuantitativas de función hepática (aclaramiento, extracción y aclaramiento intrínseco de verde de indocianina). Por tanto, la simvastatina tiene un claro potencial para el tratamiento de hipertensión portal en pacientes con cirrosis y estos datos justifican la realización de nuevos estudios con la administración a largo plazo de este fármaco en estudios con parámetros de valoración clínicos.

Antioxidantes

En el hígado cirrótico hay un aumento del estrés oxidativo que disminuye la biodisponibilidad de NO^{24,25}. Por tanto, los tratamientos antioxidantes podrían ser una estrategia para aumentar la biodisponibilidad de NO intrahepático. En un estudio reciente se valoró si la administración de vitamina C de forma aguda podría mejorar la disfunción endotelial intrahepática en la cirrosis²⁶. En este estudio, la administración de altas dosis de vitamina C atenuó de forma marcada el aumento posprandial en la presión portal, lo que indica que la disminución del estrés oxidativo puede mejorar la vasodilatación dependiente de flujo del lecho vascular hepático²⁶.

Nuevas estrategias de tratamiento de la hipertensión portal: uso temprano del TIPS en la hemorragia aguda por varices de alto riesgo

El TIPS es extremadamente eficaz para controlar la hemorragia aguda por varices en los casos en los que fracasa el tratamiento farmacológico y endoscópico. Sin embargo, cuando se utiliza como tratamiento de rescate la mortalidad de estos pacientes es cercana al 30%, ya que, especialmente en pacientes con cirrosis avanzada, la persistencia de la hemorragia o la recidiva temprana provocan un deterioro irreversible de la función hepática o renal. Por ello, es posible que los pacientes con alto riesgo de fracaso con el tratamiento

convencional se beneficien de una actitud más agresiva (TIPS temprana) desde el inicio. Esto se evaluó inicialmente en un estudio de Monescillo et al²⁷, en que los pacientes de alto riesgo (en este estudio, seleccionados sobre la base de un GPVH > 20 mmHg) fueron aleatorizados para la realización de TIPS temprano (con prótesis no recubiertas) o tratamiento convencional (antibióticos profilácticos y somatostatina durante una media de 4 h seguida de tratamiento endoscópico). En estos pacientes de alto riesgo, el TIPS mejoró de forma significativa el control de la hemorragia y la mortalidad. Más recientemente se ha llevado a cabo otro estudio multicéntrico en 9 centros europeos, en el que se incluyó a 63 pacientes cirróticos con hemorragia por varices de alto riesgo (definidos como pacientes en clase B de Child-Pugh con hemorragia activa en la endoscopia o en clase C)²⁸. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento convencional (fármacos vasoactivos y endoscopia, preferiblemente EBL [*endoscopic band ligation*], seguido de profilaxis secundaria con bloqueadores beta y *banding*) o TIPS recubierto en las primeras 72 h. Los pacientes del grupo de tratamiento médico/endoscópico recibieron TIPS como tratamiento de rescate en caso de fracaso. La supervivencia al año fue del 60% en el grupo médico/endoscópico frente al 87% en el grupo TIPS, sin una mayor incidencia de encefalopatía hepática. Los resultados de estos 2 estudios indican que probablemente haya que revisar las guías clínicas actuales para el tratamiento de la hemorragia por varices e introducir el uso temprano de TIPS en pacientes de alto riesgo.

Bibliografía

1. Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Componente funcional de la hipertensión portal. Gastroenterol Hepatol. 2004;27: 377-87.
2. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. Semin Liver Dis. 2006;26:348-62.
3. Bosch J, Albillas A, Abraldes JG, Bañares R, Calleja JL, Escorsell A, et al. Documento de Consenso: hipertensión portal. Gastroenterol Hepatol. 2005;28 Suppl 5:1-26.
4. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. Hepatology. 2003;37:902-8.
5. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. J Clin Gastroenterol. 2005;39 Suppl 2:S125-30.
6. Abraldes JG, Garcia-Pagan JC. Modelos animales para el estudio de la hipertensión portal. Gastroenterol Hepatol. 2006; 29:51-9.
7. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. J Hepatol. 2005;43:98-103.

8. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*. 2007;46:1208-17.
9. Tugues S, Fernandez-Varo G, Munoz-Luque J, Ros J, Arroyo V, Rodes J, et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2007;46:1919-26.
10. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann RJ. Current management of portal hypertension. *J Hepatol*. 2003;38:S54-68.
11. Banares R, Moitinho E, Matilla A, Garcia-Pagan JC, Lampreave JL, Piera C, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology*. 2002;36:1367-73.
12. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Multicenter randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*. 2007;46:269A.
13. Gonzalez-Abraldes J, Albillas A, Banares R, Del Árbol LR, Moitinho E, Rodriguez C, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;121:382-8.
14. Debernardi-Venon W, Baronio M, Leone N, Rolfo E, Fadda M, Bartelli C, et al. Effects of long-term Irbesartan in reducing portal pressure in cirrhotic patients: comparison with propranolol in a randomised controlled study. *J Hepatol*. 2003;38:455-60.
15. Schepke M, Wiest R, Flacke S, Heller J, Stoffel-Wagner B, Hebold T, et al. Irbesartan plus low-dose propranolol versus low-dose propranolol alone in cirrhosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1152-8.
16. Debernardi-Venon W, Martini S, Biasi F, Vizio B, Termine A, Poli G, et al. AT1 receptor antagonist Candesartan in selected cirrhotic patients: effect on portal pressure and liver fibrosis markers. *J Hepatol*. 2007;46:1026-33.
17. Tripathi D, Therapondos G, Ferguson JW, Newby DE, Webb DJ, Hayes PC. Endothelin-1 contributes to the maintenance of systemic but not portal haemodynamics in patients with early cirrhosis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006;55:1290-5.
18. Fiorucci S, Antonelli E, Brancalione V, Sanpaolo L, Orlandi S, Distrutti E, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol*. 2003;39:932-9.
19. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Iwakiri Y, Groszmann RJ. A liver-specific nitric oxide donor improves the intra-hepatic vascular response to both portal blood flow increase and metoxamine in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2003;39:940-6.
20. Turnes J, Raffa S, Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, Gagnon G, Spenard J, et al. Preliminary efficacy and safety of repeated oral doses of ncx-1000 for the treatment of portal hypertension. A double-blind, proof of concept, dose escalating study. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl:111A.
21. Abraldes JG, Rodriguez-Villarrupla A, Graupera M, Zafra C, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2007;46:1040-6.
22. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;126:749-55.
23. Abraldes JG, Albillas A, Turnes J, Banares R, Gonzalez R, Gonzalez M, et al. Hemodynamic effects and safety of one-month simvastatin treatment in patients with cirrhosis and portal hypertension. A double-blind, randomized placebo-controlled multicenter trial. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 2:25A.
24. Gracia-Sancho J, Lavina B, Rodriguez-Villarrupla A, Garcia-Caldero H, Fernandez M, Bosch J, et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*. 2008; 47:1248-56.
25. Lavina B, Gracia-Sancho J, Rodriguez-Villarrupla A, Chu Y, Heistad DD, Bosch J, et al. Superoxide dismutase gene transfer reduces portal pressure in ccl4 cirrhotic rats with portal hypertension. *Gut*. 2008. En prensa.
26. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abraldes JG, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2006;43:485-91.
27. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40:793-801.
28. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Sauerbruch T, Luca A, et al. An early decision for PTFE-TIPS improves survival in high risk cirrhotic patients admitted with an acute variceal bleeding. A multicentric RCT. *J Hepatol*. 2008;48: S371.