Hemorragia digestiva variceal

FISIOPATOLOGÍA EPISODIO AGUDO *pág.* 103 RECIDIVA HEMORRÁGICA *pág.* 108 VARICES GÁSTRICAS *pág.* 113

ÀNGELS ESCORSELL
Y JAUME BOSCH
Servicio de Hepatología. ICMDM. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. España.

Fisiopatología de la hemorragia por varices

Puntos clave

- El factor desencadenante de la formación de varices gastroesofágicas es el aumento de la presión portal. Este aumento obedece tanto a factores estáticos (desestructuración del parénquima hepático) como dinámicos (desequilibrio entre factores vasoconstrictores aumentados y vasodilatadores disminuidos).
- El gradiente de presión portal debe superar un valor dintel (10-12 mmHg) para que puedan aparecer varices gastroesofágicas. La reducción de la presión portal por debajo del valor dintel evita el desarrollo de hemorragia variceal.
- Las varices tienden a incrementar su tamaño por efecto de aumentos progresivos y repetidos de la presión portal y del flujo sanguíneo portocolateral.
- Las varices se rompen cuando soportan una excesiva tensión variceal, determinada por la presión portal y variceal, el tamaño del vaso y el grosor de su pared.

El desarrollo de varices gastroesofágicas es una complicación inherente a la presencia de cirrosis hepática. De hecho, alrededor del 40% de los pacientes compensados y asintomáticos las presenta en el momento del diagnóstico de cirrosis, y el 90% de los pacientes las llegará a desarrollar[1]. La incidencia anual de varices se cifra en alrededor del 6%[2].
En este capítulo se revisan la fisiopatología de la formación y rotura de las varices, que son la base racional para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Mecanismos de la formación de colaterales

La formación de colaterales portosistémicas, entre las que se incluyen las varices, obedece a tres factores[3]. El primero de ellos es un factor hemodinámico: el aumento de la presión y el flujo sanguíneos en el sistema venoso portal. El segundo es un factor anatómico, representado por la existencia de canales embriogénicos que comunican la circulación portal y sistémica[4,5]. El último es un proceso de angiogénesis activa. Hasta hace relativamente poco se creía que la angiogénesis tenía un papel menor en la formación de colaterales (por la presencia de hipertrofia e hiperplasia en la pared de los vasos). Sin embargo, estudios recientes en ratones con hipertensión portal han demostrado que en estos animales se produce una importante y progresiva sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en los tejidos esplácnicos, y que la administración de anticuerpos monoclonales frente al receptor tipo 2 del VEGF causa una disminución significativa (del orden del 50%) en el desarrollo de vasos colaterales, evaluado mediante la inyección intraesplénica de esferas radiactivas y la posterior determinación de radiactividad en el hígado y los pulmones[6]. Este hallazgo enfatiza la importancia de la angiogénesis en la hipertensión portal y abre nuevos campos para la investigación terapéutica.

Factores hemodinámicos

El gradiente de presión en el sistema venoso portal depende de la relación entre el flujo a través del vaso y la resistencia que éste ofrece al flujo. Según la ley de Ohm:

Gradiente de presión = flujo sanguíneo × resistencia

Así, los cambios en la presión portal pueden obedecer a cambios en el flujo y/o la resistencia en el sistema venoso portal y portocolateral. Una vez desarrolladas las colaterales, el flujo venoso portal aumenta por vasodilatación esplácnica, lo que condiciona el mantenimiento de la hipertensión portal[7]. Cuando la formación de colaterales es extensa, los factores que modulan la resistencia colateral se convierten también en determinantes de la presión portal elevada.

Aumento de la presión portal

El aumento de la presión portal, cuyo origen es el incremento de la resistencia al flujo portal en la cirrosis, secundaria a la desestructuración del parénquima hepático, a la insuficiente liberación de óxido nítrico y al aumento de los vasoconstrictores en la circulación intrahepática[8,9] es el factor primordial en la formación de colaterales portosistémicas (fig. 1).
La importancia del incremento de la presión portal es evidente. Así, en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal existe un valor dintel de presión portal (evaluada mediante el gradiente de presión venosa hepática [GPVH]) a partir del cual se ha establecido

Lectura rápida

La hemorragia por varices esofágicas o gástricas es la principal complicación de la hipertensión portal.

El 40% de los pacientes con cirrosis compensada presenta varices gastroesofágicas en el momento del diagnóstico. El resto de los pacientes probablemente las presentará durante el seguimiento (tasa de aparición del 6% anual).

Las varices se desarrollan como consecuencia del aumento de presión portal. Este aumento debe superar un valor dintel situado en los 10-12 mmHg.

Las varices son vasos preexistentes (canales embriogénicos) y/o neoformados (angiogénesis).

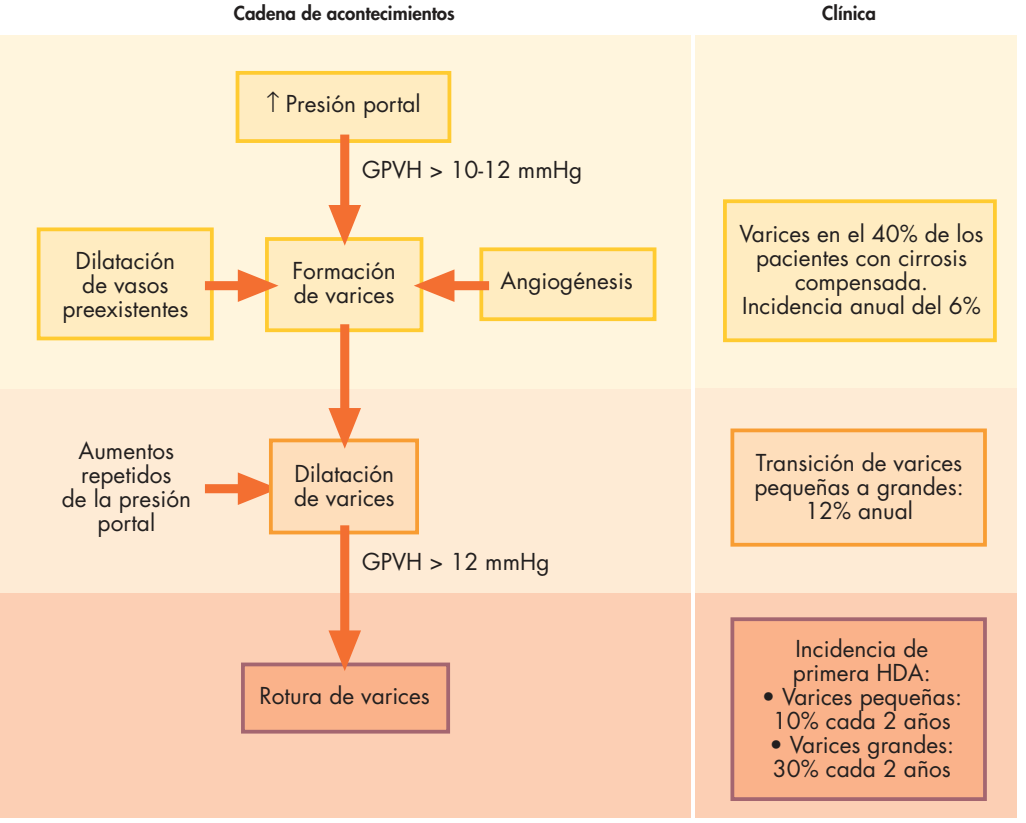


Figura 1. *Mecanismos fisiopatológicos determinantes de la hemorragia variceal.*

que aparecen y se rompen las varices esofágicas (12 mmHg)[10-13]. Se ha sugerido que este mismo valor dintel es el que se requiere para desencadenar vasodilatación esplácnica, que condiciona el incremento del flujo sanguíneo portal y la aparición de circulación hiperdinámica en la cirrosis.

La importancia de este valor dintel se refleja claramente en estudios que han demostrado que en los pacientes en los que se consigue reducir el GPVH por debajo de 12 mmHg –mediante tratamiento farmacológico[14,15], derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS)[16] o de manera espontánea[17,18]– se elimina por completo el riesgo de hemorragia durante el seguimiento. En dos de estos estudios se observó una mayor probabilidad actuarial de supervivencia en los pacientes en los que se reducía el GPVH por debajo de 12 mmHg[14,18], lo que pone de manifiesto el carácter potencialmente reversible de este síndrome. Es más, aunque el GPVH no descienda por debajo de 12 mmHg, reducciones relevantes de la presión portal (20% o más respecto al valor basal), se asocian a una reducción significativa del riesgo de hemorragia y de recidiva hemorrágica por varices[15,17,19,20].

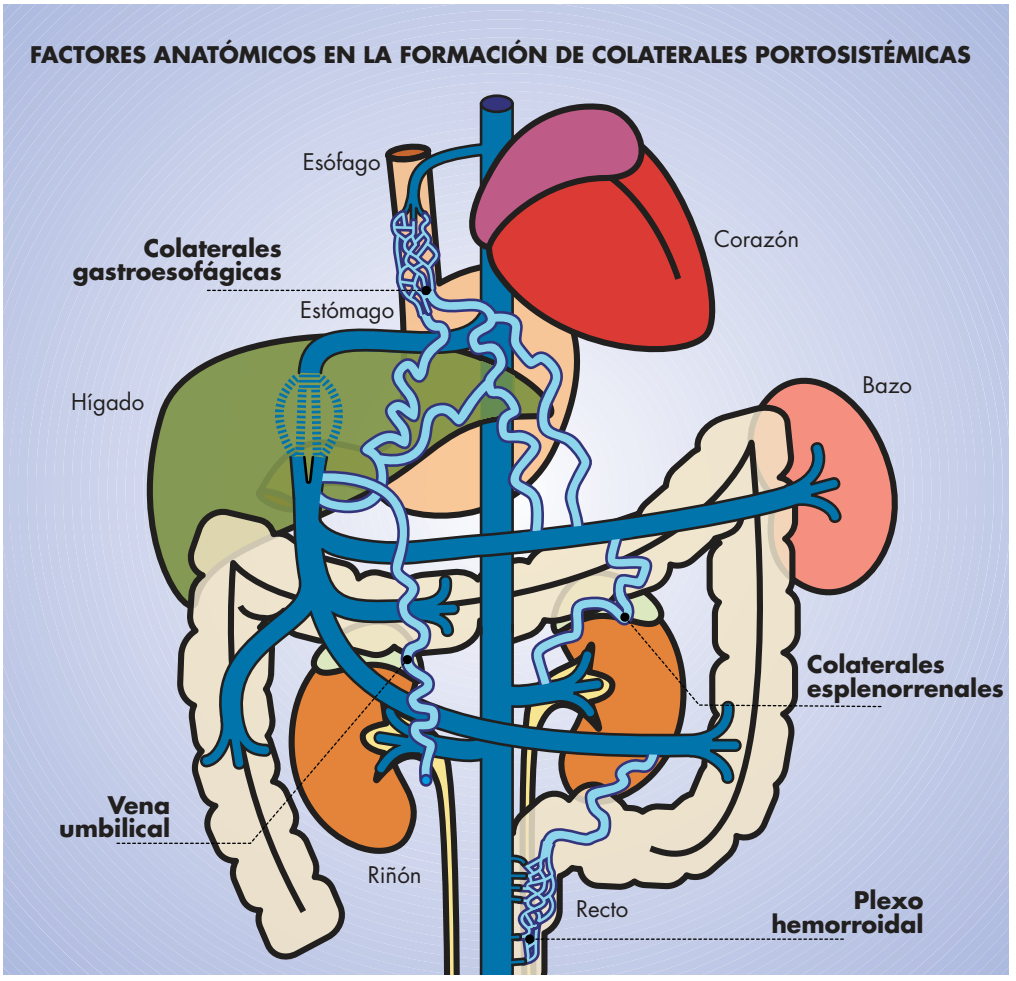
Estudios recientes han demostrado que el GPVH medido de forma temprana en el transcurso de la hemorragia por varices es un factor predictivo independiente de fracaso en el control inicial de la hemorragia[21]. Por otro lado, se ha sugerido que aumentos bruscos y repetidos de la presión portal (p. ej., por ingesta, consumo de alcohol, ejercicio físico o aumento de la presión intraabdominal) podrían tener un papel esencial en la progresiva dilatación de las varices.

Aumento del flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo que se deriva de la circulación portal a la sistémica a través de las colaterales gastroesofágicas es clave en el desarrollo de hemorragia variceal[13]. Se sabe que el flujo sanguíneo de la vena ácigos, un índice del flujo por las colaterales gastroesofágicas, presenta una relación exponencial con la presión portal y la presencia y el tamaño de las varices en pacientes con cirrosis[22,23].

Factores que modulan la resistencia colateral

La resistencia que ofrecen los vasos colaterales, a pesar de ser inferior a la del sistema portal, es superior a la normal[7,24], por lo cual el desarrollo de colaterales no normaliza la presión portal[25]. Según la ley de Poiseuille, la resistencia de estos vasos se define por la ecuación $R = 8nl/\pi r^4$, siendo n la viscosidad sanguínea, y r y l el radio y la longitud del vaso, respectivamente. Así, los cambios en el radio vascular, magnitud elevada a la cuarta potencia, son los determinantes fundamentales de su resistencia. Diversos factores vasoactivos



Lectura rápida

Las varices sufren un proceso de dilatación progresiva debido a aumentos de la presión portal y el flujo sanguíneo portocolateral.

Las comidas, el ejercicio físico, el consumo de alcohol, el aumento de la presión intraabdominal, entre otros factores, contribuyen al aumento progresivo del tamaño variceal.

La pared de las varices se rompe cuando la tensión que soporta excede su límite elástico. Esta tensión es directamente proporcional al gradiente de presión transmural (presión en el interior de la variz menos presión de la luz esofágica) y al radio de la variz, e inversamente proporcional al grosor de su pared.

podrían actuar modificando el radio de los vasos colaterales mediante la contracción o relajación de sus fibras musculares lisas. Dentro de estos sistemas se ha descrito la implicación de estímulos betaadrenérgicos[26], alfaadrenérgicos, serotoninérgicos, endotelina, vasopresina[27] y óxido nítrico[28], entre otros. La administración de propranolol reduce la presión portal de manera mucho más marcada en animales y pacientes con escaso desarrollo de colaterales que en los que presentan colateralización más extensa. Esto se debe al efecto de los bloqueadores β sobre la circulación colateral, aumentando la resistencia, que atenúa el descenso en la presión portal que cabría esperar por el descenso en el flujo portal que provoca[24,29,30]. Un estudio aleatorizado y controlado no ha podido demostrar la eficacia del timolol, un bloqueador β no cardioselectivo, en la profilaxis del desarrollo de varices en pacientes con hipertensión portal[31]. La ineficacia del fármaco podría estar relacionada con la insuficiente respuesta del GPVH a su administración en la población estudiada[31].

Presión variceal

Se sabe que la presión de las varices es mayor cuanto mayor es su tamaño y si existen antecedentes de hemorragia[11,32,33]. Asimismo, se sabe que la presión variceal es un factor predictivo independiente del desenlace de un episodio agudo de hemorragia, de riesgo de experimentar una primera hemorragia y el de presentar una recidiva bajo tratamiento farmacológico. Ruiz del Árbol et al[33] demostraron que una presión variceal superior a 18 mmHg durante el episodio hemorrágico se asociaba a fracaso en el control de la hemorragia y recidiva precoz. Nevens et al[34] publicaron los resultados de un estudio prospectivo en pacientes con cirrosis, donde se consideraba que una presión variceal superior a 15,2 mmHg era un factor de predicción independiente de primera hemorragia. Finalmente, es importante mencionar que en pacientes en tratamiento farmacológico, la reducción de la presión de las varices un 20% o más respecto al valor basal, se asocia a una muy baja probabilidad de recidiva durante el seguimiento (el 7% a los 3 años frente al 46% en los pacientes no respondedores)[20].

Tamaño de las varices

La influencia del tamaño de las varices procede de diversas evidencias clínicas y epidemiológicas; así, los pacientes que han presentado

Lectura rápida

Los factores, relacionados según la ley de Laplace, explican por qué las varices con mayor presión (reflejo de una mayor presión portal), mayor tamaño y pared más delgada (con presencia de signos rojos de pared), son las de mayor riesgo de rotura.

En pacientes con alto riesgo de hemorragia, además de iniciar tratamiento profiláctico, deben evitarse procedimientos o situaciones que aumenten la presión portal y variceal, como aumentos bruscos de la volemia y agravamiento de la circulación hiperdinámica.

Una vez desencadenada la hemorragia, su gravedad estará relacionada con la presión variceal, pero también con el área de rotura, la viscosidad sanguínea y los factores implicados en conseguir la hemostasia (como la coagulopatía asociada a la cirrosis avanzada y que puede mejorar mediante la administración de rFVII).

hemorragia por varices tienen venas varicosas de mayor tamaño que los que no la han desarrollado[11,12,35]. Además, en estudios prospectivos se ha demostrado que el riesgo de hemorragia variceal es superior en pacientes con varices de gran tamaño (diámetro superior a 5 mm) que en los que tienen varices pequeñas (< 5 mm)[35-37]. Como ya se ha mencionado, las varices grandes también presentan mayor presión variceal que las pequeñas[12,38]. Sin embargo, en un 14-28% de los pacientes que tienen hemorragia variceal, las varices son de pequeño tamaño[11], lo que indica que el tamaño *per se* no discrimina en su totalidad el riesgo de hemorragia. Esta discrepancia podría deberse a que la endoscopia no es el método ideal para medir el tamaño de las varices. Por el contrario, un estudio reciente observó una excelente correlación entre el riesgo de hemorragia y el área transversal de las varices medida mediante ecoendoscopio de 20 MHz en 28 pacientes con cirrosis[39].

Grosor de la pared de las varices

Las varices esofágicas poseen una pared fina por su localización en la lámina propia. Además, la falta de tejido de soporte circundante favorece su dilatación progresiva y rotura cuando aumentan la presión y el flujo sanguíneo en su interior[13]. Estos datos se correlacionan con la observación clínica de que la presencia de signos rojos en la pared de las varices, indicativos de zonas de pared extremadamente delgada, se traducen en un mayor riesgo de hemorragia[35].

Tensión de la pared de las varices

En los apartados anteriores hemos mencionado diferentes factores involucrados en la fisiopatología de la hemorragia por varices. Estos diversos factores, que de manera aislada no justifican la hemorragia variceal, se interrelacionan en la llamada tensión de la pared de las varices (TV), considerada el factor determinante de la rotura variceal[12,13]. La TV es la fuerza que genera la pared en oposición a una distensión progresiva. Según la ley de Laplace, es directamente proporcional a la presión transmural (gradiente entre la presión variceal y la de la luz esofágica) y al radio de la variz, e inversamente proporcional al grosor de su pared (fig. 2). La hemorragia ocurre cuando la tensión que soporta la pared de la variz excede un punto crítico determinado por el límite elástico del vaso (fig. 3)[13].

Existen pocos estudios que hayan determinado la TV en pacientes con cirrosis. Uno de los primeros estudios fue el de Rigau et al[12], que estimó la TV a partir de la medida endoscópica de la presión y la estimación semicuantitativa del tamaño de la variz. Estos autores determinaron que la TV era superior en pacientes que habían presentado hemorragias con anterioridad[12]. Más recientemente, se ha podido calcular la TV a partir de la medida objetiva del diámetro variceal por ecoendoscopia, y la medida endoscópica de la presión variceal. Mediante esta técnica se ha observado que el aumento de la presión intraabdominal, como sucede en pacientes con ascitis, implica un aumento de la presión, el volumen y la TV, lo que sugiere que repetidos aumentos de la presión intraabdominal (p. ej., tos, ejercicio, defecación, etc.) podrían estar involucrados en la dilatación progresiva de las varices[40]. Además, el tratamiento farmacológico con bloqueadores β se acompaña de un descenso significativo de estos parámetros, lo que se correlaciona con su eficacia clínica[41].

Aumento del volumen sanguíneo

El aumento de la volemia es una constante en la hipertensión portal y condiciona la aparición de circulación hiperdinámica[42]. Esta situación puede ser revertida mediante la administración de dieta hiposódica y espironolactona, con lo que se consigue una reducción de la presión portal[42,43]. Es más, una dieta hiposódica mantenida en animales con hipertensión portal desde su inducción puede evitar la formación de colaterales portosistémicas[42].

Los aumentos bruscos del volumen intravascular pueden producir aumentos de la presión portal y variceal causantes de hemorragia por varices en pacientes en situación de riesgo. Así, en pacientes en hemostasia tras una hemorragia reciente, la reposición de la volemia debe llevarse a cabo con sumo cuidado y de manera conservadora, puesto que en caso contrario puede aumentar la presión portal por encima de los valores basales[44] y empeorar la hemorragia[45]. De hecho, la hipovolemia ocasionada por la hemorragia provoca una vasoconstricción esplácnica refleja que reduce la presión portal y el flujo sanguíneo portocolateral, lo que tiende a parar de manera espontánea la hemorragia. Este mecanismo puede verse impedido por la transfusión sanguínea[46].

Persistencia y gravedad de la hemorragia variceal

Una vez se ha producido la rotura de las varices se asume que su gravedad es directamente proporcional a la presión variceal y al área de la rotura e inversamente proporcional a la vis-

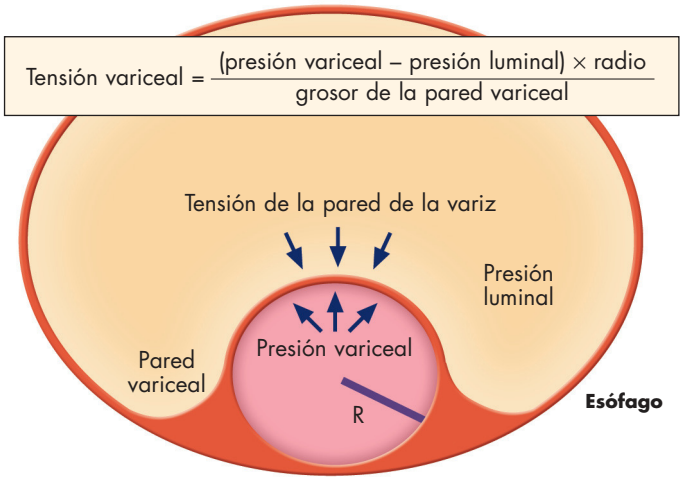


Figura 2. *La aplicación de la ley de Laplace a las varices esofágicas permite explicar la interacción de diferentes factores involucrados en la rotura de la pared de las varices.*

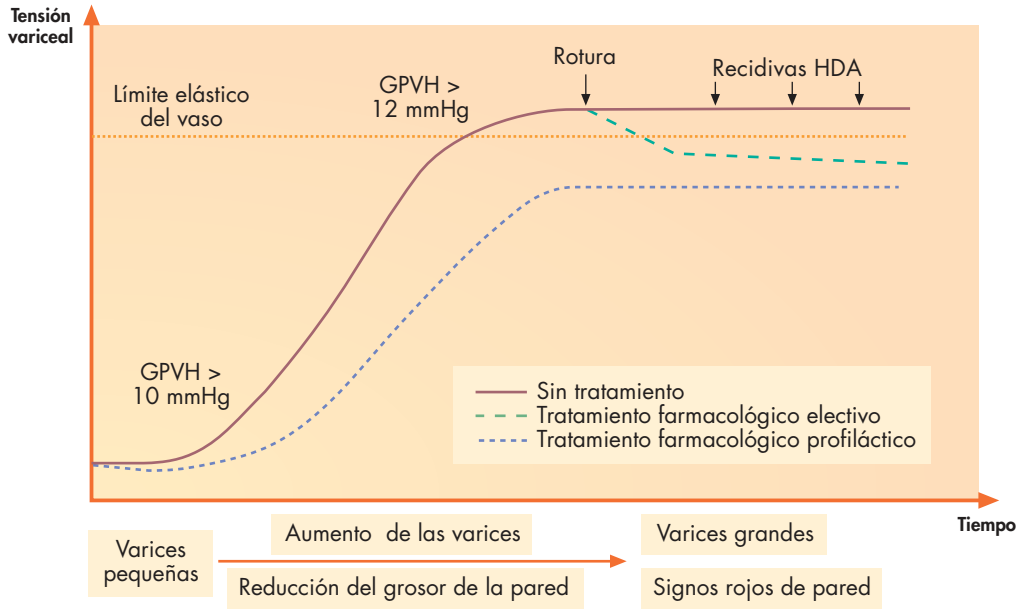


Figura 3. *Historia natural de la hemorragia por varices en función de la tensión de su pared. La línea continua indica la evolución de los pacientes no tratados. La tensión de la pared de las varices aumenta como resultado del incremento del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) por encima del valor dintel, la dilatación de las varices y el adelgazamiento de su pared. Cuando la tensión de la pared sobrepasa el límite elástico de la variz, ésta se rompe y da lugar a la primera hemorragia. Tras este primer episodio, el paciente presenta un alto riesgo de recidiva a no ser que disminuya la tensión variceal. Esto se consigue mediante la reducción del GPVH por debajo de 12 mmHg (respuesta óptima) o más de un 20% respecto al valor basal (respuesta positiva).*

cosidad sanguínea[13], relacionada de manera inversa con el hematocrito. El área de rotura de la pared variceal puede modificarse en función de los mecanismos de hemostasia. Por ello, los pacientes con cirrosis avanzada asociada a coagulopatía grave suelen experimentar hemorragias de mayor entidad[35]. En este sentido, el factor VII activado recombinante (rFVIIa) puede mejorar la coagulopatia del paciente con cirrosis[47,48], y un estudio reciente, aleatorizado y controlado frente a placebo, ha demostrado su eficacia aumentando el control de la hemorragia en pacientes con cirrosis Child-Pugh B y C[49].

Bibliografía

www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

Ensayo clínico controlado
Metaanálisis
Epidemiología

1. ●● D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Semin Liver Dis. 1999;19:475-505.

Bibliografía recomendada

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

Revisión que introduce el concepto de tensión de la pared de las varices como factor determinante de la hemorragia variceal.

Groszmann RJ. Progression of portal hypertension: an analysis of variants. En: Arroyo V, Forns X, García-Pagán JC, Rodés J, editors. Progress in the treatment of liver diseases. Barcelona: Ars Médica; 2003. p. 3-12.

Revisión reciente y actualizada de los factores determinantes del aumento de la resistencia intrahepática y la circulación hiperdinámica en la cirrosis, con énfasis en los factores vasoactivos, susceptibles de ser modificados mediante tratamiento farmacológico.

Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. Gastroenterology. 1990;99:1401-7.

Estudio aleatorizado y controlado que identifica un valor de presión portal dintel para el desarrollo de hemorragia por varices y por debajo del cual los pacientes quedan protegidos de ella.

Bibliografía recomendada

Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrosis. Lancet. 1995;346:1056-9.

Estudio que confirma los hallazgos del estudio anterior e identifica una respuesta más fácilmente asequible que el descenso del GPVH por debajo de 12 mmHg (una reducción del 20% del GPVH respecto al valor basal) como el objetivo a conseguir en el tratamiento de la hemorragia por varices.

The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrosis of the liver and esophageal varices. N Engl J Med. 1988;13:983-9.

Estudio con un amplio número de pacientes que identifica los factores clínicos predictivos de aparición de hemorragia por varices y que se corresponden con los factores hemodinámicos descritos.

2. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrosis: natural history. En: Bosch J, Groszmann RJ, editors. Portal hypertension: pathophysiology and treatment. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 72-92.
3. Vianna A. Anatomy of the portal venous system in portal hypertension. En: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J, editors. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 393-9.
4. Noda T. Angioarchitectural study of esophageal varices (with special reference to variceal rupture). Virchows Arch A. 1984;404:381-92.
5. 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;71:739-44.
6. Fernández M, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. Gastroenterology. 2004;126:886-94.
7. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. Gastroenterology. 1984;87:1120-6.
8. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. Hepatology. 1988;28:926-31.
9. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. Gastroenterology. 1998;114:344-51.
10. Viallet A, Marleau D, Huet PM, et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. Gastroenterology. 1975;69:1297-300.
11. ● **García-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RI, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. Hepatology. 1985;5:419-24.**
12. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. Gastroenterology. 1989;96:873-80.
13. ●● **Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. Semin Liver Dis. 1986;6:318-31.**
14. ● **Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. Gastroenterology 1990;99:1401-7.**
15. ● **Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrosis. Lancet. 1995;346:1056-9.**
16. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events following TIPS: correlation with hemodynamic findings. Gastroenterology. 1998;114:1296-303.
17. Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, et al. Nadolol plus isosorbide-5-mononitrate compared to sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. N Engl J Med. 1996;334:1624-34.
18. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. N Engl J Med. 2001;345:647-55.
19. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrosis: a 10-year prospective study. Gastroenterology. 1996;111:701-9.
20. Escorsell A, Bordas JM, Castañeda B, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacogical therapy in patients with cirrosis and portal hypertension. Hepatology. 2000;31:1061-7.
21. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal hemorrhage. Gastroenterology. 1999;117:626-31.
22. Bosch J, Groszmann RJ. Measurement of azygos venous blood flow by a continuous thermodilution technique: an index of blood flow through gastroesophageal collaterals in cirrosis. Hepatology. 1984;4:424-9.
23. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, et al. Measurement of azygos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension in patients with cirrosis: clinical and hemodynamic correlations in 100 patients. J Hepatol. 1985;1:125-39.
24. Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the administration of beta-adrenergic blocking agents in a portal hypertensive model. Hepatology. 1985;5:97-101.
25. Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. Am J Physiol. 1985;248:G618-G25.
26. ●● **Mosca P, Lee FY, Kaumann AJ, Groszmann RJ. Pharmacology of portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats: role of endothelium. Am J Physiol. 1992;263:G544-G550.**
27. Moreno L, Martínez-Cuesta MA, Piqué JM, et al. Anatomical differences in responsiveness to vasoconstrictors in the mesenteric vein from normal and portal-hypertensive rats. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1996;354:474-80.
28. 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;16:1043-8.
29. Pizcueta MP, de Lacy AM, Kravetz D, et al. Propranolol decreases portal pressure without changing portocollateral resistance in cirrhotic rats. Hepatology. 1989;10:953-7.
30. Escorsell A, Ferayorni L, Bosch J, et al. The portal pressure response to beta-blockade is greater in cirrhotic patients without varices than in those with varices. Gastroenterology. 1997;112:2012-6.
31. Groszmann RJ, García-Tsao G, Makuch R, et al. Multicenter randomized placebo-controlled trial of non-selective beta-blockers in prevention of the complications of portal hypertension: final results and identification of a predictive factor. Hepatology. 2003;38 Suppl 1:206A.
32. Feu F, Bordas JM, Luca A, et al. Reduction of variceal pressure by propranolol: comparison of the effects on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrosis. Hepatology. 1993;18:1082-9.
33. Ruíz del Árbol L, Martín de Argila C, Vázquez M, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure during hemorrhage from esophageal varices. Hepatology. 1992;16:147.
34. Nevens F, Fevery J. Variceal pressure predicts a first variceal hemorrhage: a prospective cohort study. Hepatology. 1996;24:209.
35. ● **The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrosis of the liver and esophageal varices. N Engl J Med. 1988;13:983-9.**
36. Lebrec D, De Fleuny P, Rueff B, et al. Portal hypertension, size of the varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrosis. Gastroenterology. 1980;79:1139-44.
37. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrosis. Hepatology. 1996;24:1047-52.
38. Nevens F, Sprengers D, Feu F, et al. Measurement of variceal pressure with an endoscopic pressure sensitive gauge: validation and effect of propranolol therapy in chronic conditions. J Hepatol. 1996;24:66-73.
39. Miller L, Banson FL, Bazir K, et al. Risk of esophageal variceal bleeding based on endoscopic ultrasound evaluation of the sum of esophageal variceal cross-sectional surface area. Am J Gastroenterol. 2003;98:454-9.
40. Escorsell A, Ginès A, Llach J, et al. Increasing intra-abdominal pressure increases pressure, volume and wall tension in esophageal varices. Hepatology. 2002;36:936-40.
41. Escorsell A, Bordas JM, Feu F, et al. Endoscopic assessment of variceal volume and wall tension in cirrhotic patients: effects of pharmacological therapy. Gastroenterology. 1997;113:1640-6.
42. Genecin P, Polio J, Groszmann RJ. Na restriction blunts expansion of plasma volume and ameliorates hyperdynamic circulation in portal hypertension. Am J Physiol. 1990;259:G498-G503.
43. García-Pagán JC, Salmerón JM, Feu F, et al. Effects of low sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrosis. Hepatology. 1994;19:1095-9.
44. Kravetz D, Bosch J, Arderiu M, et al. Hemodynamic effects of blood volume restitution following a hemorrhage in rats with portal hypertension due to cirrosis of the liver: influence of the extent of portal-systemic shunting. Hepatology. 1989;9:808-14.
45. Castañeda B, Morales J, Lionetti R, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. Hepatology. 2001;33:821-5.
46. Casadevall M, Piqué JM, Cirera I, et al. Increased blood hemoglobin attenuates splanchnic vasodilatation in portal-hypertensive rats by nitric oxide inactivation. Gastroenterology. 1996;110:1156-65.
47. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E, et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. Gastroenterology. 1997;113:1930-7.
48. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrosis during bleeding from oesophageal varices. Scand J Gastroenterol. 2001;36:1081-5.
49. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, Gonzalez Abraldes J, et al, European Study Group on rF-VIIa in UGI Haemorrhage. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. Gastroenterology. 2004;127:1123-30.