

Tratamientos combinados de las varices esofágicas

C. Villanueva, C. Aracil, J.M. López-Balaguer y J. Balanzó

Unitat de Sagnants. Servei de Patologia Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

El pronóstico de la hemorragia por varices esofágicas es comprometido. La mortalidad a las 6 semanas de una hemorragia aguda se sitúa en torno al 30% de los casos. En los pacientes que sobreviven y no reciben ningún tratamiento electivo, la incidencia media de recidiva hemorrágica es del 63% a los 1-2 años y la mortalidad del 33%, según lo observado en grupos control de estudios aleatorizados¹. Sin embargo, en la actualidad se dispone de tratamientos efectivos para la hipertensión portal, mientras que prosigue la investigación de nuevas opciones y estrategias terapéuticas en este campo².

ALGUNOS ASPECTOS DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Muchos de los tratamientos de la hipertensión portal se basan en la premisa de que una disminución sostenida de la presión portal reducirá también el riesgo de hemorragia por varices esofágicas³. Distintas observaciones indican que la rotura de las varices se produce cuando la tensión de su pared excede un determinado límite crítico⁴, que depende de su grosor (mayor tensión cuanto más delgada es la pared), del diámetro vascular (mayor tensión cuanto mayor es la variz) y sobre todo de la presión de las varices, que a su vez se relaciona con la presión portal⁴. Por tanto, es plausible esperar que un notable descenso de la presión portal reduzca también la tensión variceal y, por consiguiente, disminuya el riesgo de hemorragia³. Es preciso que el gradiente de presión portal (diferencia entre las presiones de las venas porta y cava) sea de 12 mmHg

o superior para que pueda ocurrir una hemorragia por varices esofágicas, aunque no hay correlación entre el riesgo de hemorragia y la presión portal por encima de este valor⁵.

La presión portal está determinada por el flujo sanguíneo esplácnico y la resistencia vascular que se opone a este flujo (fig. 1). El factor inicial que ocasiona el aumento de la presión portal en la cirrosis es el incremento de la resistencia vascular que ocurre en distintas áreas del hígado cirrótico, como las ramas portales intrahepáticas, los sinusoides o las venas suprahepáticas. Esta obstrucción al flujo es básicamente estructural y secundaria a fibrosis, nódulos de regeneración, fenómenos de trombosis y otros factores anatómicos. Sin embargo, también hay un componente funcional de incremento del tono vascular que es susceptible de ser modificado con tratamiento, y se estima que puede representar un 20-30% del aumento total de la resistencia intrahepática y que depende de la actividad contráctil de células como los miofibroblastos⁶. Este componente funcional es básicamente atribuible a un déficit de óxido nítrico en la microcirculación hepática, que parece consecuencia de un descenso de la actividad de su sintasa constitutiva a este nivel⁷. Existe también un aumento de la actividad de vasoconstrictores endógenos, como el sistema adrenérgico, la angiotensina II o la endotelina⁸. El aumento de la resistencia vascular intrahepática determina la formación de colaterales portosistémicas como mecanismo compensatorio. De forma concomitante se produce un incremento del flujo sanguíneo portal, que es consecuencia de una vasodilatación arteriolar principalmente esplácnica pero también sistémica. Esta vasodilatación provoca un descenso de la volemia efectiva y una activación compensatoria de sistemas endógenos vasoconstrictores y antiuréticos, lo que determina la retención de sal y agua, que a su vez constituye un paso previo para el incremento del flujo sanguíneo sistémico y portal^{3,8}. Por tanto, es posible disminuir la presión portal con fármacos vasoconstrictores, que actúan reduciendo el flujo sanguíneo esplácnico, o con fármacos vasodilatadores, que disminuyen la resistencia vascular del sistema venoso portal⁸. También los diuréticos pueden contribuir al trata-

Correspondencia: Dr. C. Villanueva.
Unitat de Sagnants. Servei de Patologia Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
St. Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: cvillanueva@hsp.santpau.es

Recibido el 8-1-2003; aceptado para su publicación el 8-1-2003.

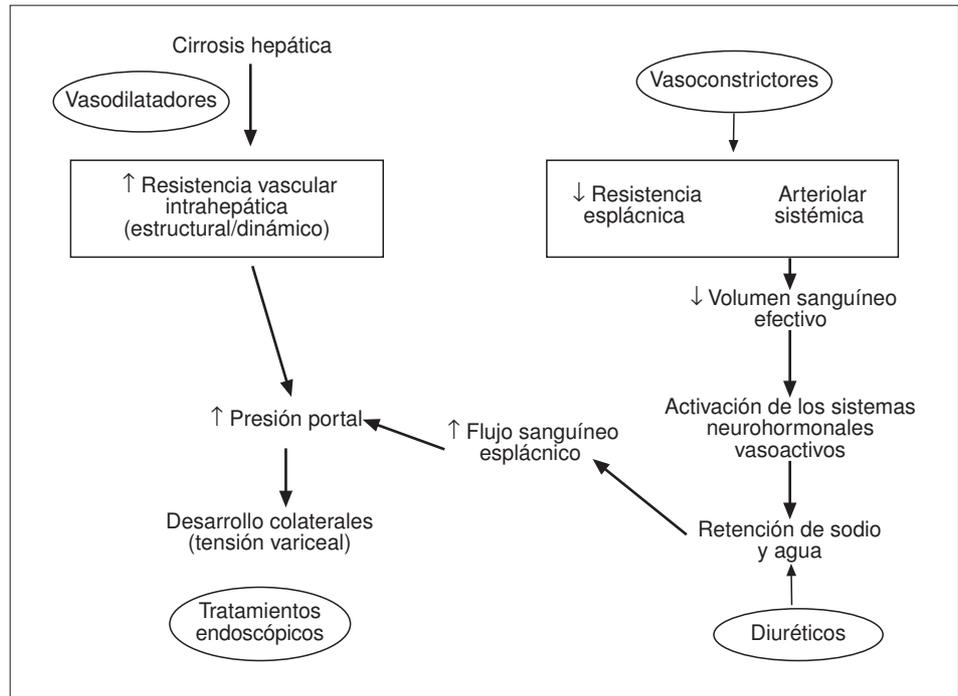


Fig. 1. Mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión portal en la cirrosis hepática. Se indican los principales puntos de incidencia de los distintos tratamientos.

miento de la hipertensión portal al aliviar la retención hidrosalina. Tanto la dieta hiposódica como la espironolactona son capaces de disminuir la presión portal⁹.

La presión portal no es un parámetro fijo e inalterable. Se ha constatado que se trata de un valor dinámico sujeto a fluctuaciones en función de distintos hechos, como la ingesta alimentaria, el ejercicio físico o la ingesta enólica, y que tiene también un ritmo circadiano¹⁰⁻¹⁶. Estos y tal vez otros factores pueden provocar incrementos abruptos de la presión portal, que a su vez pueden resultar determinantes en la aparición y el curso de la hemorragia por rotura de varices¹⁷. Se ha observado que el aumento posprandial de la presión portal es desencadenado tanto por ingestas proteicas como por ingestas no proteicas^{12,13}, y es debido a un aumento del flujo sanguíneo esplácnico inducido por la ingesta alimentaria en presencia de una resistencia vascular portal elevada^{12,13}. Esto se conoce como hiperemia posprandial y parece relacionado con los valores de glucagón y otros péptidos gastrointestinales, como el péptido intestinal vasoactivo, secretados por un estímulo neuroendocrino¹².

FÁRMACOS VASODILADORES

Los fármacos vasodilatadores se introdujeron en el tratamiento de la hipertensión portal al constatarse que el aumento de la resistencia vascular del hígado cirrótico es parcialmente reversible y susceptible de ser modificado⁶. Con la administración crónica de los vasodilatadores actualmente disponibles, el efecto reductor que se consigue sobre la presión portal es modesto y raramente alcanza el 20% sobre el valor basal⁶. Los nitratos orgánicos son los

vasodilatadores mejor evaluados en la práctica clínica. Estos fármacos son donadores potenciales de óxido nítrico, por lo que pueden revertir el déficit de esta sustancia en la microcirculación hepática. La reducción de la presión portal que se consigue con la administración aguda de nitratos es de una magnitud similar a la obtenida con los bloqueadores beta³. Sin embargo, como se ha comentado, el tratamiento crónico consigue un efecto mucho menos acentuado, lo que puede ser debido al desarrollo de una tolerancia parcial⁸. El mononitrato de isosorbide es el nitrato de elección en el tratamiento crónico de la hipertensión portal debido a su escaso metabolismo hepático de primer paso que facilita su empleo en las hepatopatías¹⁸.

Otros vasodilatadores con algún efecto reductor sobre la presión portal, generalmente de escasa magnitud, son los fármacos con actividad antagonista adrenérgica, como el prazosina o la clonidina⁸. El efecto hipotensor portal de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como el losartán o el irbesartán^{19,20}, es cuestionable según recientes estudios de metodología más rigurosa que los iniciales²¹.

Un problema común a todos los vasodilatadores estriba en que su efecto no es selectivo sobre la circulación esplácnica y pueden producir también hipotensión arterial con el consiguiente incremento de la activación de sistemas vasoactivos ya previamente activados en pacientes con cirrosis, lo que finalmente puede provocar una mayor retención de sodio y agua, y un deterioro de la función renal, sobre todo en los pacientes con ascitis²². Posiblemente, la reducción de presión portal obtenida con los vasodilatadores es en parte consecuencia de la hipotensión arterial que inducen, que es capaz de desencade-

nar una vasoconstricción esplácnica refleja compensatoria, que disminuye el flujo sanguíneo portal y, por consiguiente, también la presión portal (fig. 1)^{8,23}.

No se ha conseguido demostrar de forma concluyente que el empleo en monoterapia de los vasodilatadores disponibles proporcione algún beneficio significativo a los pacientes con hipertensión portal en la práctica clínica. Se había sugerido que los nitratos podían ser una alternativa en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices cuando los bloqueadores beta están contraindicados²⁴. Sin embargo, esto no se ha demostrado en estudios adecuadamente diseñados²⁵.

En recientes estudios experimentales se ha evaluado la posibilidad de conseguir una vasodilatación de la microcirculación del hígado cirrótico, restaurando los valores de óxido nítrico a sus cifras normales mediante otras estrategias^{7,26}. Se han empleado estatinas, que parecen ser capaces de regular la afinidad de la sintasa constitutiva del óxido nítrico en las células endoteliales humanas^{7,27}. También se ha utilizado L-arginina, que es el sustrato sobre el que actúan las sintasas del óxido nítrico, y tetrahidrobioproteína^{7,28,29}. El déficit de esta proteína parece limitar la capacidad de producir óxido nítrico, aun disponiendo de L-arginina, produciéndose superóxido en su lugar, lo que favorece el estrés oxidativo⁷. También se han empleado antioxidantes para paliar el daño oxidativo causado por el déficit de óxido nítrico³⁰. La validez que puedan tener todas estas medidas en el tratamiento de la hipertensión portal está por establecer.

Otra potencial línea de investigación consiste en conseguir una vasodilatación selectiva en la circulación hepática, evitando provocar cambios sistémicos y los efectos indeseables que de ello se derivan. Esto se podría lograr induciendo la producción exclusivamente hepática de óxido nítrico^{7,8}. Para ello, se ha propuesto emplear donadores de óxido nítrico que lo vehiculicen para liberarlo de forma selectiva en el hígado^{31,32}, o emplear terapia génica para expresar la isoforma constitutiva de la sintasa de óxido nítrico selectivamente hepático^{33,34}. Por otra parte, también se está investigando el valor que pueda tener el empleo de antagonistas de los receptores de la endotelina³⁵.

FÁRMACOS VASOCONSTRICTORES

Los bloqueadores beta no cardioselectivos, como el propranolol o el nadolol, son los únicos vasoconstrictores disponibles que resultan adecuados para el tratamiento crónico de la hipertensión portal por su administración oral. Disminuyen la presión portal mediante la reducción del flujo sanguíneo esplácnico como consecuencia, por una parte, de un descenso del gasto cardíaco provocado por el bloqueo de los receptores beta 1 cardíacos y, por otra parte, debido al bloqueo de los receptores beta 2 adrenérgicos de la circulación esplácnica que posibilita un efecto vasoconstrictor alfaadrenérgico sin oposición beta^{3,8,18}. Además de reducir la presión portal, estos fármacos disminuyen también el flujo sanguíneo portocolateral y la presión de las varices esofágicas, efectos cuya

magnitud es superior a la observada sobre la presión portal y a los que es probable que se deba parte de su eficacia clínica³⁶. Estos efectos son consecuencia de la vasoconstricción que ocasionan sobre la circulación portocolateral, así como al colapso pasivo que inducen sobre este sistema venoso al disminuir el aflujo sanguíneo esplácnico.

En el tratamiento de la hipertensión portal, la dosis de bloqueadores beta administrada se individualiza en función de la tolerancia, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La dosis inicial de propranolol suele ser de 20 mg cada 12 h y la de nadolol de 40 a 80 mg/día. Estas dosis se modifican cada 2 a 3 días hasta conseguir una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo de un 25% respecto a su valor basal, sin bajarla de 55 lat/min y manteniendo la presión arterial sistólica por encima de 90 mmHg. Las principales diferencias entre el nadolol y el propranolol son de orden farmacocinético ya que, a diferencia de este último, el nadolol es hidrosoluble, por lo que su metabolismo es básicamente renal, lo que facilita su dosificación en la hepatopatía crónica⁸. Por otra parte, su prolongada vida media permite una sola administración diaria (mientras que con el propranolol se requieren dos), lo que facilita el cumplimiento. Se ha sugerido que dado que el nadolol no atraviesa la barrera hematoencefálica puede causar menos efectos indeseables sobre el sistema nervioso central que el propranolol, aunque esto no se ha evaluado en la cirrosis¹⁸. Un 15-20% de los pacientes presenta contraindicaciones para la administración de bloqueadores beta. Entre éstas, las más frecuentes son el bloqueo auriculoventricular, la bradicardia sinusal, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncospástico, la diabetes mellitus tipo 1 mal controlada (con episodios de hipoglucemia), la vasculopatía obstructiva periférica, la estenosis aórtica, algunas insuficiencias cardíacas y la psicosis. Incluso respetando estas limitaciones, alrededor de un 15% de los pacientes presentan efectos adversos³⁷. Habitualmente, éstos son leves (p. ej., fatiga, decaimiento o sensación disneica con el ejercicio) y además son reversibles con la adaptación o al reducir la dosis del fármaco. También pueden producirse trastornos del sueño e impotencia. Otros efectos más graves, como el broncospasmo o la insuficiencia cardíaca, son raros y normalmente reversibles. Los efectos adversos limitan el cumplimiento adecuado y hasta en un 5% de las ocasiones obligarán a retirar el tratamiento³⁷.

Desde su introducción hace más de 20 años, diversos estudios clínicos controlados han demostrado adecuadamente la eficacia de los bloqueadores beta tanto en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices como en la prevención de recidiva hemorrágica^{1,37}. El metaanálisis de los estudios en profilaxis primaria incluye más de 1.100 pacientes y demuestra que estos fármacos reducen significativamente el riesgo de hemorragia de una media de un 25% en los controles hasta un 15% en los pacientes tratados, lo que se acompaña de una mayor supervivencia^{37,38}. El beneficio que ofrecen los bloqueadores beta es claro en los casos con varices de riesgo por su tamaño mediano o grande, mientras que es marginal en los casos con varices pequeñas³⁷. El metaanálisis de los estudios de profilaxis

secundaria incluye más de 800 pacientes y demuestra una reducción significativa del riesgo de recidiva hemorrágica, con un descenso del 20% a los 2 años (del 63% de los grupos control al 43% en los tratados), lo que se asocia a una mejoría de la supervivencia que se aproxima a la significación estadística^{37,39,40}.

Otros vasoconstrictores, como la vasopresina o la somatostatina y los análogos de estos fármacos, se administran por vía parenteral, por lo que sólo resultan aptos para el tratamiento de la hemorragia aguda. La somatostatina y sus análogos, como octreotida, vapreotida o lanreotida, provocan vasoconstricción esplácnica cuando se administran a dosis terapéuticas^{41,42}. Su acción es selectiva sobre la circulación esplácnica, lo que les confiere una remarkable seguridad. Este efecto vasoconstrictor probablemente está mediado por la inhibición de la liberación de péptidos vasodilatadores, principalmente el glucagón⁴³. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la octreotida también ocasiona una vasoconstricción directa que parece originada por la potenciación de otros agentes vasoconstrictores^{44,45}. El efecto de la somatostatina sobre la presión portal es controvertido, ya que no ha podido ser apreciado en algunos estudios^{46,47}, quizá debido a ciertos aspectos metodológicos, como las dosis empleadas o la pauta de administración. Se ha constatado que los bolos de somatostatina provocan un descenso de la presión portal mucho más pronunciado que el ocasionado por la infusión continua, aunque sólo dura escasos minutos, transcurridos los cuales la perfusión continuada mantiene una reducción de la presión portal de una intensidad mucho más discreta⁴⁸. El efecto de la perfusión se incrementa al doblar la dosis usualmente utilizada de 250 µg/h^{48,49}. Otra acción remarcable de la somatostatina consiste en la estabilización que proporciona de la presión portal ante diferentes estímulos, que tienden a aumentarla durante la hemorragia digestiva aguda, lo que parece determinante en la elevada tendencia a la recidiva precoz que presenta la hemorragia por varices^{17,50}. Durante el episodio hemorrágico agudo la sangre vertida al tubo digestivo se comporta de forma similar a una ingesta alimentaria, induciendo una hiperemia esplácnica similar a la posprandial que provoca un aumento abrupto de la presión portal y que posiblemente está mediada por la liberación de péptidos gastrointestinales vasoactivos⁵¹. Por otra parte, la hipotensión arterial que se produce como consecuencia de la hipovolemia secundaria a la hemorragia provoca una vasoconstricción esplácnica refleja compensatoria que también tiende a aumentar la presión portal¹⁷. La reposición excesivamente intensa de la volemia mediante procedimientos como la sobretransfusión sanguínea incrementará también la presión portal como consecuencia del aumento de flujo sanguíneo por un territorio esplácnico vasoconstruido⁵². La somatostatina evita estos incrementos de la presión portal, lo que representa un efecto adicional muy destacable en el control definitivo del episodio hemorrágico⁵⁰. Posiblemente como consecuencia de estos efectos, la somatostatina provoca un descenso significativo y mantenido de la presión portal al monitorizarla durante las primeras horas de evolución de un episodio

hemorrágico, lo que no se observa en pacientes tratados con placebo⁵⁰. Por otra parte, distintos estudios han demostrado que también la octreotida es capaz de evitar los incrementos posprandiales de presión portal⁵³, mientras que este efecto resulta controvertido con los bloqueadores beta^{53,54}.

La utilidad de la somatostatina en el tratamiento de la hemorragia aguda por varices está bien contrastada. Resulta más efectiva que el placebo y su eficacia es similar a la obtenida con otros fármacos (p. ej., vasopresina o glipresina) y a la observada con esclerosis urgente^{1,37}. La octreotida ha sido más cuestionada, aunque el metaanálisis apoya su utilidad, particularmente al combinarla con tratamiento endoscópico⁵⁵. La vapreotida incrementa igualmente la eficacia de la terapia endoscópica al combinarla con ésta⁵⁶, mientras que la lanreotida está actualmente en evaluación como coadyuvante del tratamiento endoscópico, tanto en la hemorragia aguda como en la prevención de recidivas mediante el empleo de una forma de liberación lenta del fármaco que permite una única administración mensual.

La vasopresina fue el primer tratamiento farmacológico introducido para la hemorragia aguda por varices. Este fármaco produce una notable vasoconstricción esplácnica y, por tanto, reduce el flujo sanguíneo y la presión portal^{8,18}. Sin embargo, su acción no es selectiva y también ocasiona vasoconstricción sistémica, por lo que produce considerables efectos adversos⁸. La vasopresina es efectiva para el control de la hemorragia aguda, pero también ocasiona un tasa remarcable de complicaciones graves (p. ej., isquemia miocárdica, mesentérica, cerebral o periférica) y no mejora la supervivencia^{1,37}, por lo que se ha abandonado su uso. Es preferible utilizar en su lugar la combinación de vasopresina y nitroglicerina, que evita en gran parte los efectos sistémicos de la vasopresina, mientras que incrementa la reducción de la presión portal al disminuir las resistencias vasculares intrahepáticas y portocolaterales como consecuencia del efecto vasodilatador de los nitratos³⁷. Esta combinación es más eficaz y segura en la práctica clínica³⁷.

La glipresina es un derivado sintético de la vasopresina con una vida media más prolongada, que permite su administración en forma de bolos, y tiene además una menor incidencia de efectos secundarios⁵⁷. Es tan efectiva como la vasopresina, mientras que respecto a placebo no sólo mejora la eficacia hemostática sino que también aumenta la supervivencia³⁷. Los estudios comparativos entre somatostatina y glipresina han demostrado una eficacia y una mortalidad superponibles con ambos tratamientos, mientras que la tasa de complicaciones tiende a favorecer a la somatostatina⁵⁸.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMBINADO

Los vasoconstrictores, además de su efecto sobre la vasculatura arteriolar esplácnica, también actúan sobre la circulación portocolateral y sobre la microcirculación intrahepática, lo que amortigua su efecto reductor de la presión portal⁸. La combinación de vasoconstrictores y

TABLA I. Tratamientos combinados en la hipertensión portal

Tratamiento farmacológico*
Vasoconstrictores
Somatostatina y análogos (octreotida, vapreotida, lanreotrida)
Vasopresina y análogos (glipresina)
Bloqueadores beta
Vasodilatadores
Nitratos
Mononitrato de isosorbida y otros
Antagonistas adrenérgicos
Prazosina
Clonidina
Antagonistas angiotensina II
Losartán
Irbesartán
Diuréticos
Espironolactona
Tratamientos farmacológicos combinados
Vasopresina y nitratos
Bloqueadores beta y mononitrato de isosorbida
Bloqueadores beta y prazosina*
Carvedilol*
Bloqueadores beta y octreotida
Bloqueadores beta y espironolactona
Tratamiento endoscópico*
Escleroterapia
Ligadura
Ligadura y escleroterapia
Combinación terapéutica endoscópica y farmacológica*
Esclerosis o ligadura + somatostatina o análogos e.v.
Esclerosis o ligadura + glipresina
Esclerosis o ligadura + bloqueadores beta
Esclerosis o ligadura + octreotida s.c (o lanreotrida)
Esclerosis o ligadura + bloqueadores beta y mononitrato de isosorbida u otras combinaciones de fármacos*

*Combinaciones terapéuticas todavía no evaluadas.

vasodilatadores puede permitir un mayor descenso de la presión portal al revertir el aumento de resistencia vascular ocasionado por los vasoconstrictores sobre la microcirculación hepática y portocolateral, hecho en el que se basa el tratamiento farmacológico combinado (tabla I)³. Por otra parte, los vasoconstrictores atenúan el efecto de los vasodilatadores sobre la circulación sistémica, lo que permite prevenir en gran medida la inducción de hipotensión arterial y las consecuencias indeseables que de ella se derivan⁵⁹. Esto constituye un remarcable beneficio adicional del tratamiento combinado, que no induce retención hidroelectrolítica, no empeora el manejo de la ascitis ni ocasiona insuficiencia renal⁶⁰.

Algunas combinaciones farmacológicas son de constatada eficacia en el tratamiento de la hipertensión portal, como el empleo de vasopresina y nitroglicerina en la hemorragia variceal aguda o la utilización de bloqueadores beta y nitratos para prevenir la recidiva hemorrágica²³. La combinación de bloqueadores beta y mononitrato de isosorbida resulta especialmente prometedora para el tratamiento crónico de la hipertensión portal. Se ha demostrado que esta asociación ocasiona un descenso de la presión portal superior al observado utilizando sólo propranolol⁵⁹⁻⁶². Además, este tratamiento combinado también resulta efectivo en la mayoría de los pacientes no respondedores al propranolol⁶¹. La administración de mononitrato de isosorbida se suele iniciar inmediatamente después de administrar bloqueadores beta al paciente. Su dosificación debe ajustarse de forma cuidadosa para evitar inducir una hipotensión arterial. Se inicia con una dosis única de 10

mg al acostarse, posteriormente 10 mg cada 12 h, y se prosigue con incrementos de 10 mg cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 40 mg cada 12 h. Las modificaciones posológicas se deben ajustar para evitar un descenso de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg y según la tolerancia de los pacientes. Su principal efecto indeseable es la aparición de cefalea, que suele ser transitoria y se puede controlar con tratamiento sintomático o, en algunos casos, reduciendo la dosis.

El tratamiento combinado con bloqueadores beta y mononitrato de isosorbida es actualmente una opción terapéutica de primera elección para la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas, según recientes estudios controlados. Sin embargo, no está indicado su empleo para la profilaxis primaria de la hemorragia, ya que no mejora los excelentes resultados conseguidos en este ámbito con el uso únicamente de bloqueadores beta³⁷. Para la prevención de la recidiva hemorrágica por varices, la asociación de nadolol y mononitrato de isosorbida resulta más efectiva que el nadolol, aunque con una mayor incidencia de efectos secundarios y una supervivencia similar⁶³. Respecto a la escleroterapia, esta combinación farmacológica consigue una mayor eficacia, disminuye la incidencia de efectos secundarios y tiende a mejorar la supervivencia⁶⁴. El tratamiento combinado con propranolol y mononitrato de isosorbida ha demostrado también una eficacia similar a la obtenida con una terapia invasiva consistente en cirugía derivativa (en casos con Child A o B) o en escleroterapia (en Child C)⁶⁵. Por otra parte, la combinación de nadolol y mononitrato de isosorbida es, cuando menos, tan efectiva como la ligadura de las varices, que es en la actualidad el tratamiento endoscópico de elección⁶⁶⁻⁶⁸. El tratamiento combinado es menos efectivo que el TIPS para prevenir recidivas, aunque tiene menor incidencia de encefalopatía y una supervivencia similar⁶⁹. Hay otras combinaciones farmacológicas cuyo valor en el tratamiento de la hipertensión portal puede resultar relevante. Tanto la asociación de bloqueadores beta y prazosina como el carvedilol, que es un bloqueador beta no cardioselectivo con actividad antagonista alfaadrenérgica intrínseca, son particularmente prometedoras^{70,71}. La tasa de respuestas hemodinámicas obtenida con carvedilol es superior a la conseguida con propranolol⁷¹, mientras que la obtenida con propranolol y prazosina es significativamente mayor a la observada con propranolol y mononitrato de isosorbida⁷⁰. Se ha evaluado igualmente la combinación de bloqueadores beta y espironolactona, aunque no parece resultar más efectiva que el tratamiento sólo con bloqueadores beta en la profilaxis primaria de hemorragia variceal⁷².

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La dosis de los fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión portal se suele individualizar ajustándola en función de distintos parámetros de fácil accesibilidad en la práctica clínica, como la tolerancia al tratamiento, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Sin embargo, no

existe correlación entre la eficacia del tratamiento y estos parámetros clínicos⁷³. Por el contrario, se ha demostrado una correlación significativa entre la monitorización de la respuesta hemodinámica al tratamiento y la evolución de los pacientes^{62,74}. Cuando el gradiente de presión portal disminuye por debajo de 12 mmHg, ya sea como consecuencia del tratamiento farmacológico o de forma espontánea, desaparece el riesgo de hemorragia y mejora la supervivencia⁷⁵. Sin embargo, un descenso de esta magnitud ocurre en menos del 15% de los pacientes tratados con bloqueadores beta y en menos del 30% de los tratados con bloqueadores beta y nitratos⁷⁶. Por otra parte, incluso cuando no se consigue un descenso de esta magnitud, una reducción del gradiente de presión portal superior al 20% de su valor basal disminuye el riesgo de hemorragia por varices esofágicas que se sitúa en tasas inferiores al 10% de casos^{64,66,67}. Se consigue una reducción de esta magnitud en alrededor del 30% de los pacientes tratados con bloqueadores beta y en cerca del 50% de los tratados con bloqueadores beta y nitratos^{64,66,67}. Por tanto, se puede considerar que existe una adecuada respuesta hemodinámica al tratamiento cuando el gradiente de presión portal disminuye por debajo de 12 mmHg o más de un 20% respecto a su valor basal. Los respondedores hemodinámicos presentan, respecto a los que no lo son, además de una menor probabilidad de recidiva hemorrágica, una probabilidad inferior de desarrollar ascitis, síndrome hepatorenal y peritonitis bacteriana espontánea. Igualmente, tienen menor probabilidad de requerir trasplante hepático y, lo que es más destacable, mejora su supervivencia (fig. 2)⁷⁷. Por tanto, la monitorización hemodinámica selecciona con fiabilidad a los pacientes con un alto riesgo de evolución desfavorable^{62,74}. Es posible que esto permita identificar adecuadamente a los candidatos a beneficiarse de opciones terapéuticas más agresivas, como la combinación con tratamientos endoscópicos o las derivaciones portosistémicas⁷⁸. Sin embargo, la utilidad de esta estrategia está todavía por determinar.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Hasta la introducción de la ligadura endoscópica, la escleroterapia fue el tratamiento endoscópico de elección^{1,40}. Consiste en la inyección intravaricosa, paravaricosa o mixta de sustancias como la etanilamina al 5% o el polidocanol al 1%, con el fin de inducir una reacción inflamatoria intensa y la trombosis vascular que al resolverse inducirán la erradicación de las varices. Este método terapéutico no resultó útil en la profilaxis primaria de hemorragia por varices, e incluso se sugirió que podía disminuir la supervivencia en estos pacientes¹. Sin embargo, su eficacia en la profilaxis secundaria se constató en distintos estudios controlados que, en conjunto, incluyeron a más de 1.000 pacientes y mostraron una reducción del riesgo de recidiva y una mejoría significativa de la supervivencia^{1,79}. Los bloqueadores beta se han comparado con la esclerosis en 10 estudios en los que se incluyó a 862 pacientes^{37,80}. El metaanálisis de estos estudios comparativos constata que la escleroterapia es algo más efectiva

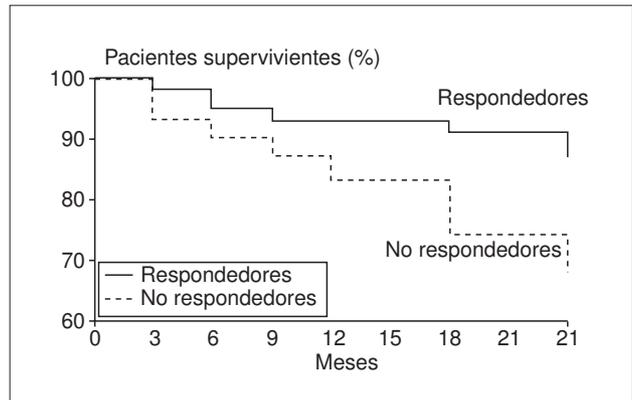


Fig. 2. Se considera que existe una adecuada respuesta hemodinámica al tratamiento cuando el gradiente de presión portal disminuye por debajo de 12 mmHg o más de un 20% respecto a su valor basal. En la figura se observa que los respondedores hemodinámicos (representados en línea continua) presentan una mayor probabilidad de supervivencia respecto a los que no lo son (representados en línea discontinua).

que los bloqueadores beta en la prevención de recidiva hemorrágica, aunque con mayor incidencia de complicaciones graves y una supervivencia similar⁸⁰. Por otra parte, los bloqueadores beta reducen la incidencia de recidiva hemorrágica por gastropatía de la hipertensión portal⁸¹, mientras que la prevalencia de gastropatía aumenta con los tratamientos endoscópicos⁸². La combinación de escleroterapia con bloqueadores beta ha resultado más efectiva, con menores índices de recidiva, que ambos tratamientos utilizados como monoterapia, aunque no se ha detectado ninguna influencia significativa sobre la supervivencia al asociar estos tratamientos^{1,37}.

La ligadura endoscópica de varices esofágicas se introdujo hace una década como un método puramente mecánico para conseguir erradicar las varices, evitando las complicaciones locales y sistémicas asociadas a la esclerosis⁸³. Consiste en la colocación de bandas elásticas sobre las varices que obliteran la luz vascular por estrangulación, lo que induce una trombosis de la luz variceal y una respuesta inflamatoria perivascular. Estos mecanismos inducirán, al repetir las sesiones de tratamiento, la erradicación de las varices. Mediante estudios controlados, la ligadura endoscópica ha demostrado su eficacia en la profilaxis primaria de la hemorragia variceal, mientras que los estudios comparativos con bloqueadores beta sugieren que la ligadura puede ser una alternativa eficaz en la profilaxis primaria de hemorragia en pacientes con varices de riesgo y contraindicación o intolerancia a estos fármacos⁸⁴.

Trece estudios han comparado la ligadura y la esclerosis en la profilaxis secundaria de la hemorragia por varices, con la inclusión de más de 1.000 pacientes⁸⁵. El metaanálisis ha demostrado que la ligadura endoscópica reduce significativamente el índice de recidiva hemorrágica⁸⁵. Cabe relacionar la eficacia de la ligadura con distintos factores, como un acortamiento del tiempo y el número de sesiones de tratamiento precisos para erradicar las varices. La ligadura se asocia además con una menor inci-

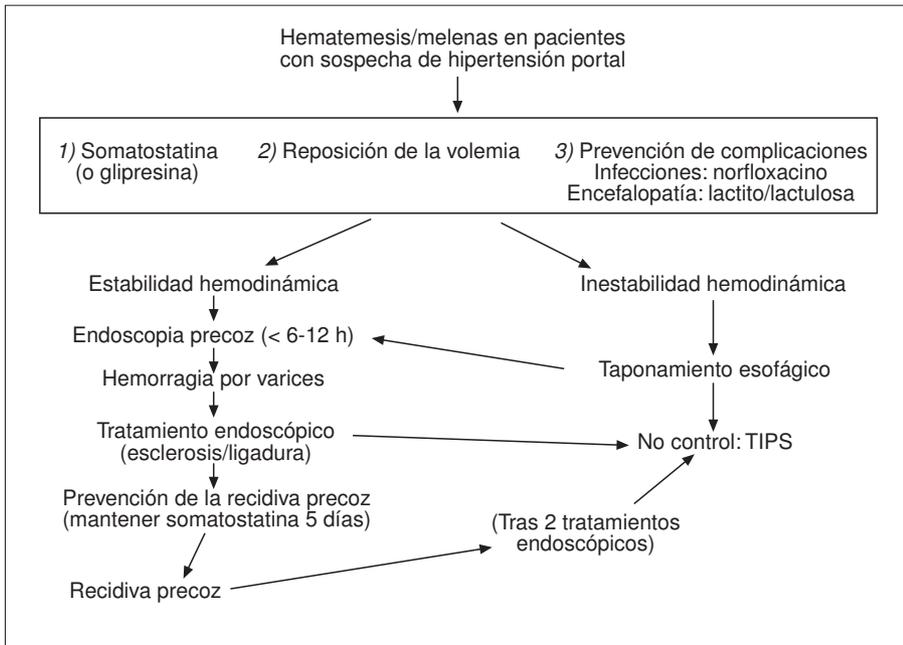


Fig. 3. Anagrama indicativo de las principales medidas terapéuticas en la hemorragia aguda por varices esofágicas. La combinación del tratamiento farmacológico y endoscópico (con esclerosis o ligadura) es en la actualidad una opción de primera elección, ya que mejora la eficacia de estos tratamientos empleados en monoterapia. Para el tratamiento farmacológico, tanto la somatostatina como la glipresina han demostrado su eficacia en estudios controlados. También la octreotida puede ser una alternativa para asociar al tratamiento endoscópico. Otros análogos de la somatostatina están actualmente en evaluación.

dencia de complicaciones graves que la esclerosis y con una mayor supervivencia⁸⁵. Los resultados de un reciente estudio sugieren que la combinación de bloqueadores beta con la ligadura endoscópica reduce significativamente la tasa de recidiva hemorrágica observada utilizando sólo ligadura⁸⁶.

Uno de los inconvenientes de la ligadura respecto a la esclerosis consiste en que tiene una tasa superior de recurrencia de las varices tras su erradicación⁸⁷. Este hecho probablemente se debe a la persistencia de las venas perforantes que comunican las varices con las colaterales paraesofágicas. La esclerosis puede obliterar estas venas comunicantes, lo que no ocurre con la ligadura. En este sentido, diversos estudios han evaluado la utilidad de inyectar pequeñas cantidades de agentes esclerosantes después de la ligadura de varices. Este procedimiento puede permitir la obliteración de las venas perforantes y la erradicación de varices de pequeño tamaño no succionables con el dispositivo utilizado para la ligadura, lo que podría mejorar la eficacia de la ligadura y reducir el índice de recurrencia variceal, evitando, por otra parte, las complicaciones asociadas a la esclerosis. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar que la combinación de estas dos técnicas endoscópicas reporte beneficio alguno⁸⁷⁻⁹⁰.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO Y FARMACOLÓGICO CONJUNTO

La asociación de tratamientos endoscópicos y farmacológicos ofrece el atractivo de combinar métodos terapéuticos que actúan de distintas formas: por un lado, reduciendo la presión portal y, por el otro, erradicando las varices, con el ánimo de evitar no sólo la hemorragia variceal sino todas las relacionadas con la hipertensión portal. Sin embargo, esta asociación también puede sumar efectos indeseables, no conseguir la eficacia esperada o, lo que es

más destacable, puede representar un considerable trastorno para los pacientes (mediante la repetición de exploraciones agresivas con una determinada incomodidad y morbilidad), sin traducirse en ningún beneficio en la supervivencia. Por tanto, la validez de esta estrategia requiere una evaluación estricta.

Distintos estudios han investigado esta asociación terapéutica en el tratamiento del episodio agudo de hemorragia por varices (fig. 3). Se ha observado que al añadir esclerosis al tratamiento con somatostatina se consigue mejorar la eficacia obtenida con el tratamiento farmacológico. Sin embargo, la tasa de complicaciones aumenta al añadir esclerosis y no se modifica la supervivencia⁹¹. El tratamiento combinado parece especialmente beneficioso en pacientes con hemorragia activa en la endoscopia o en los pacientes con shock hipovolémico⁹¹. Por otra parte, en pacientes tratados con métodos endoscópicos, la combinación de un tratamiento farmacológico consigue mayores tasas de control de la hemorragia. Un reciente estudio realizado en condiciones de doble ciego demostró que al emplear somatostatina junto con esclerosis se consigue mejorar la tasa de control de la hemorragia y disminuir las transfusiones requeridas usando sólo esclerosis⁹². El riesgo de fallecer o de precisar un tratamiento de rescate alternativo por fracaso del inicial es inferior al añadir somatostatina a la esclerosis⁹². También los análogos de la somatostatina (octreotida y vapreotida) y la glipresina han resultado efectivos como coadyuvantes al tratamiento endoscópico, aunque sin mejorar la supervivencia^{92,93}. Un concepto destacable que se desprende de estos estudios consiste en el beneficio que reporta la administración precoz del tratamiento farmacológico, antes incluso de practicar la endoscopia diagnóstica, una vez se ha constatado la presencia de hemorragia digestiva en un paciente con sospecha de hipertensión portal⁹⁴⁻⁹⁶. Esto permite controlar antes la hemorragia y realizar en mejores condiciones

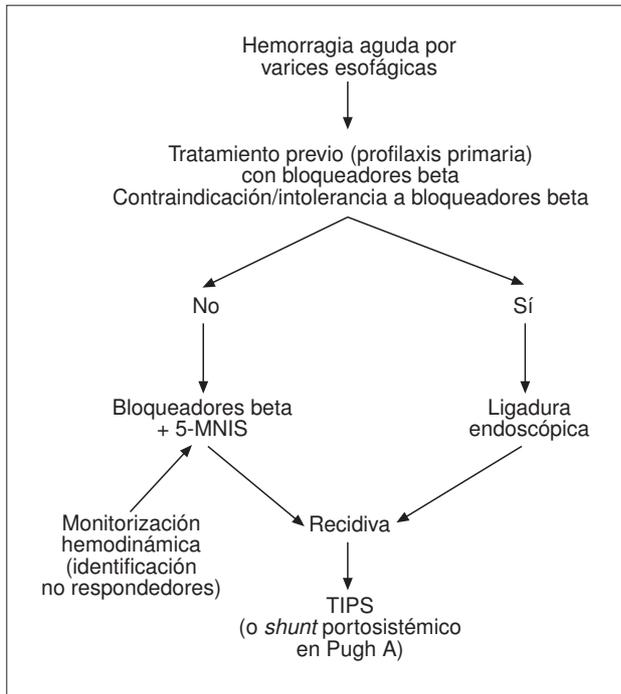


Fig. 4. Para la prevención de recidiva hemorrágica, el tratamiento farmacológico combinado con bloqueadores beta y mononitrato de isosorbida es una opción de primera elección. La ligadura endoscópica puede ser una alternativa, particularmente en pacientes que al presentar la hemorragia ya recibían tratamiento con bloqueadores beta para profilaxis primaria. Un reciente estudio sugiere que la asociación de bloqueadores beta aumenta la eficacia de la ligadura. Está por determinar el valor terapéutico de asociar ligadura con tratamiento farmacológico combinado con bloqueadores beta y mononitrato de isosorbida (hay estudios en progresión).

la endoscopia al disminuir la incidencia de hemorragia activa y, lo que es más importante, se ha sugerido que esta medida parece mejorar la supervivencia⁹⁴.

No se puede recomendar en la actualidad la asociación del tratamiento endoscópico y farmacológico en la profilaxis primaria de la hemorragia variceal. No hay estudios que refrenden esta estrategia, mientras que la eficacia de los bloqueadores beta en este ámbito es muy elevada, de forma que no ha podido mejorarse al combinarlos con nitratos^{1,37,84}. Está por evaluar si esta actitud puede ser válida en algún subgrupo particular de pacientes con un riesgo particularmente alto de hemorragia.

En cuanto a la prevención de recidiva hemorrágica, ya se ha comentado que la combinación de esclerosis y bloqueadores beta resulta más eficaz que ambos tratamientos empleados como monoterapia, aunque sin impacto sobre la mortalidad (fig. 4)^{37,97}. Por otra parte, se ha sugerido que la administración subcutánea de octreotida puede mejorar la eficacia de los bloqueadores beta y/o la esclerosis al asociarlo a estos tratamientos⁹⁸. También parece que la combinación de bloqueadores beta con la ligadura endoscópica puede mejorar la eficacia de la ligadura⁸⁶, aunque el valor de esta combinación no se puede considerar aún bien establecido. Está también por determinar el potencial de otras combinaciones terapéuticas, como la asociación

de la ligadura endoscópica al tratamiento farmacológico con bloqueadores beta y nitratos, la asociación de análogos de la somatostatina de acción prolongada (p. ej., lanreotida) al tratamiento endoscópico, o la capacidad del TIPS electivo para mejorar el pronóstico en subgrupos de alto riesgo como los no respondedores hemodinámicos⁹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-54.
2. 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.
3. Bosch J, García-Pagán JC, Feu F, Luca A, Fernández M, Pizcueta P, et al. New approaches in the pharmacologic treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 1993;17(Suppl 2):41-5.
4. Polio J, Groszmann R.J. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986;6:318-31.
5. García-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-24.
6. Bhatl PS, Grossmann HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985;1:325-37.
7. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478-91.
8. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):141-56.
9. García-Pagán JC, Salmerón JM, Feu F, Luca A, Ginés P, Pizcueta P, et al. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1095-9.
10. García-Pagán JC, Feu F, Castells A, Luca A, Hermida RC, Rivera F, et al. Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;19: 595-601.
11. Álvarez D, Golombek D, López P, De Las Heras M, Viola L, Sánchez S, et al. Diurnal fluctuations of portal and systemic hemodynamic parameters in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1198-203.
12. McCormick PA, Dick R, Graffeo M, Wagstaff D, Medden A, McIntyre N, et al. The effect of non-protein liquid meals on the hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990;11:221-5.
13. O'Brien S, Keogan M, Patchett S, McCormick PA, Afdhal N, Hegarty JE. Postprandial changes in portal haemodynamics in patients with cirrhosis. *Gut* 1992;33:364-7.
14. Silva G, Fluxá F, Bresky G, Backhouse C, Palma M, Ruiz M, et al. Splanchnic and systemic hemodynamics in early abstinence and after ethanol administration in non-cirrhotic alcoholic patients. *J Hepatol* 1994;20:494-9.
15. Luca A, Feu F, García-Pagán JC, López-Talavera JC, Caballería J, Bosch J, et al. Ethanol consumption worsens hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1993;18:108A.
16. García-Pagán JC, Santos C, Barberá JA, Feu F, Luca A, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996;111:1300-6.
17. McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N, Burroughs AK. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut* 1995;36:100-3.
18. Reichen J. Liver function and pharmacological considerations in pathogenesis and treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1990;11:1066-78.
19. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:334-9.
20. Schepke M, Werner E, Bieker E, Schiedermaier P, Hofer U, Lauer G, et al. The angiotensin II receptor antagonist irbesartan

- for the treatment of portal hypertension: A placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 2000;32:406A.
21. González-Abraldes J, Albillos A, Bañares R, Ruiz Del Árbol L, Moitinho E, Rodríguez C, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;121:382-8.
 22. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Renal effects of drugs in the treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1993;18:688-95.
 23. García-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120:726-48.
 24. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Rinaldi V, Bologna E, et al. Isosorbide-5-mononitrate versus propranolol in the prevention of first bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104:1460-5.
 25. García-Pagán JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genesà J, Ruiz del Árbol L, et al, and Members of the MOVE group. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta blockers. *Gastroenterology* 2001;121:908-14.
 26. Boyer TD. Pharmacologic treatment of portal hypertension: past, present and future. *Hepatology* 2001;34:834-9.
 27. Stroess E, Koomans H, Rabelink T. Vascular function in the forearm of hypercholesterolemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1980;346:467-71.
 28. Creager M, Gallagher S, Girerd X, Coleman S, Dzau V, Cooke J. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992;90:1248-53.
 29. Gupta T, Groszmann R. Administration of L-arginine, the physiological precursor of nitric oxide, reduces portal perfusion pressure and ameliorates hepatic vascular hyperreactivity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:200A.
 30. Cosentino F, Patton S, D'Uscio L, Werner E, Werner-Felmayer G, Moreau P, et al. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats. *J Clin Invest* 1998;101:1530-7.
 31. Saavedra J, Billiar T, Williams D, Kim Y, Watkins S, Keefer L. Targeting nitric oxide delivery in vivo. Design of a liver-selective NO donor prodrug that blocks tumor necrosis-alpha-induced apoptosis and toxicity in the liver. *J Med Chem* 1997;40:1947-54.
 32. Moal F, Vuillemin E, Wang J, Veal N, Oberti F, Cales P. Chronic Hemodynamic Effects Of A New Liver Specific No Donor (V-PYRRO/NO) In Bile Duct Ligated (BDL) Rats. *Gastroenterology* 2000;118:978A.
 33. Yu Q, Shao R, Qian H, George S, Rockey D. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest* 2000;105:741-8.
 34. Omasta A, Nevens F, Vermaelen P, Fevery J. CENOS Gene Transfer Enhances NO Production And NOS Protein Expression In The CCl4 Cirrhotic Rat Liver Resulting In Prolonged Decrease Of Portal Pressure. *Gastroenterology* 2000;118:905A.
 35. Rockey DC, Weisinger RA. Endothelin-induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996;24:233-40.
 36. Feu F, Bordas JM, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Double-blind investigation of the effects of propranolol and placebo on the pressure of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 1991;13:917-22.
 37. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
 38. Poynard T, Calès P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al, and the Franco-Italian Multicenter Study Group. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices: an analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1991;324:1532-8.
 39. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: An AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868-880.
 40. Burroughs AK, Patch D. Drug therapy: comparison with other therapies for portal hypertension. En: Arroyo V, Bosch J, Rodés J, editors. *Treatments in hepatology*. Barcelona: Masson, 1995; p. 41-9.
 41. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. Comparison with vasopresin. *Gastroenterology* 1981;80: 518-25.
 42. Sieber CC, Mosca PG, Groszmann RJ. Effect of somatostatin on mesenteric vascular resistance in normal and portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1992;262(Suppl):274G-7G.
 43. Kravetz D, Bosch J, Arderiu MT, Pizcueta MP, Casamitjana R, Rivera F, et al. Effects of somatostatin on splanchnic hemodynamics and plasma glucagon in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1988;254(Suppl):322G-8G.
 44. Chatila R, Ferayorni L, Grupta TK, Groszmann RJ. Local arterial vasoconstriction induced by octreotide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:419-25.
 45. Wiest R, Tsai MH, Groszmann RJ. Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats. *Gastroenterology* 2001;120:975-83.
 46. Sonnenberg GE, Keller U, Perruchud A, Burckhardt D, Gyr K. Effect of somatostatin on splanchnic haemodynamics in patients with cirrhosis of the liver and in normal subjects. *Gastroenterology* 1981;80:526-32.
 47. Merkel C, Gatta A, Zuin R, Finucci GF, Arnaboldi L, Roul A. Effects of somatostatin on splanchnic haemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Digestion* 1985;32:92-8.
 48. Cirera I, Feu F, Luca A, García-Pagán JC, Fernández M, Escorsell A, et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis. A double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995;22: 106-11.
 49. Moitinho E, Planas R, Bañares R, Albillos A, Ruiz del Árbol L, Gálvez C, et al, Variceal Bleeding Study Group. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001;35:712-8.
 50. Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, Soriano G, Sàbat M, Boadas J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001;121:110-7.
 51. Chen L, Groszmann RJ. Blood in the gastric lumen increases splanchnic blood flow and portal pressure in portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996;111:1103-10.
 52. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986;90:1232-40.
 53. Vorobioff JD, Gamen M, Kravetz D, Picabea E, Villavicencio R, Bordato J, et al. Effects of long-term propranolol and octreotide on postprandial hemodynamics in cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2002;122:916-22.
 54. Sabbá C, Ferraioli G, Buonamico P, Mahl T, Taylor KJW, Lerner E, et al. A randomized study of propranolol on postprandial hyperemia in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1992;102: 1009-16.
 55. Corley DA, Cello JP, Adkinson W, Ko WF, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001;120:946-54.
 56. Calés P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbot N, et al, for the french club for the study of portal hypertension. Early administration of vaptotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2001; 334:23-8.
 57. Stanley A, Hayes PC. Portal hypertension and variceal haemorrhage. *Lancet* 1997;350:1235-39.
 58. Feu F, Ruiz del Árbol L, Bañares R, Planas R, Bosch J, and members of the Variceal Bleeding Study Group. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996; 111:1291-9.
 59. Kroeger RJ, Groszmann RJ. The effect of the combination of nitroglycerin and propranolol on splanchnic and systemic hemodynamics in a portal hypertensive rat model. *Hepatology* 1985;5:425-30.
 60. Morillas R, Planas R, Cabré E, Galán A, Quer JC, Feu F, et al.

- Propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis: long-term hemodynamic and renal effects. *Hepatology* 1994;20:1502-8.
61. García-Pagán JC, Navasa M, Bosch J, Bru C, Pizcueta P, Rodés J. Enhancement of portal pressure reduction by the association of isosorbide-5-mononitrate to propranolol administration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:230-8.
 62. García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodés J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:869-73.
 63. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000;31:1239-45.
 64. Villanueva C, Balanzó J, Novella M, Soriano G, Sainz S, Torras X, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 1996;334:1624-9.
 65. McCormick PA, Feu F, Sabrin C, Planas R, and the Anglo-Spanish variceal rebleeding group. Propranolol and isosorbide mononitrate versus sclerotherapy or shunt surgery for the prevention of variceal rebleeding: a randomized trial [abstract]. *Hepatology* 1994;20:106A.
 66. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol plus isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001;345:647-55.
 67. Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A randomized controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1013-9.
 68. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 2002;123:728-34.
 69. Escorsell A, Bañares R, García-Pagán JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;35:385-92.
 70. Albillos A, García-Pagán JC, Iborra J, Bandi JC, Cacho G, Pérez-Paramo M, et al. Propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;115:116-23.
 71. Bañares R, Moitinho E, Matilla A, García-Pagán JC, Lampreave JL, Píera 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.
 72. Abecasis R, Kravetz D, Fasío E, Ameigeiras B, García D, Iola R, et al. Nadolol plus spironolactone vs nadolol alone in the prophylaxis of the first variceal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. Preliminary results of a multicenter, double blind and randomized trial. *Hepatology* 1997;26(Suppl):135A.
 73. Novick DM, Villanueva C, Miñana J, Balanzo J. Prevention of recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2002;346:209-10.
 74. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Endoscopic variceal banding vs pharmacological therapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: What makes the difference? *Gastroenterology* 2002;123:1388-91.
 75. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, García-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-7.
 76. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Lala A, Tesés J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-9.
 77. López-Balaguer JM, Planella M, González B, Miñana J, Aracil C, Fort E, et al. Effects of hemodynamic response to medical treatment for variceal bleeding on other complications of cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:189A.
 78. Bureau C, Péron JM, Alric L, Morales J, Sánchez J, Barange K, et al. «A la carte» treatment of portal hypertension: Adapting therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002;36:1361-6.
 80. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;96: 1087-92.
 80. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Pynard T. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol* 1997;26:312-24.
 81. Pérez-Ayuso RMM, Piqué JM, Bosch J, Panés J, González A, Pérez R, et al. Propranolol in the prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-4.
 82. De la Peña J, Rivero M, Sánchez E, Fábrega E, Crespo J, Pons-Romero F. Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1999;49:417-23.
 83. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326:1527-32.
 84. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802-7.
 85. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-7.
 86. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Harar MC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000;32:461-565.
 87. Laine L, Stein C, Sharma V. Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1996;110:529-33.
 88. Saeed Z, Stiegmann G, Ramírez F, Reveille R, Goff J, Hepps K, et al. Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices: a multicenter prospective randomized trial. *Hepatology* 1997;25:71-4.
 89. Cheng YS, Pan S, Lien GS, Suk FM, Wu MS, Chen JN, et al. Adjuvant sclerotherapy after ligation for the treatment of esophageal varices: A prospective, randomized long-term study. *Gastrointest Endosc* 2001;53:566-71.
 90. Argonz J, Kravetz D, Suárez A, Romero G, Bidozola M, Passamonti M, et al. Variceal band ligation and variceal band ligation plus sclerotherapy in the prevention of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients: a randomized, prospective and controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2000;51:157-63.
 91. Villanueva C, Ortiz J, Sàbat M, Gallego A, Torras X, Soriano G, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1999;30:384-9.
 92. Aygerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J and the ABOVE Study Group. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350:1495-99.
 93. Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz del Árbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15.
 94. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865-8.
 95. Besson I, Ingrand P, Person B, Boutroux D, Heresbach D, Bernard P, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Engl J Med* 1995;333:555-60.
 96. Sung JK, Chung SC, Yung MY, Lai CW, Lau YW, Lee YT, et al. Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 1995;346:1666-9.
 97. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatment for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999;19:439-55.
 98. D'Amico G, Politi F, Morabito A, D'Antoni A, Guerrera D, Giannuli G, et al. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis. A double-blind, randomized pragmatic trial. *Hepatology* 1998;28:1206-14.
 99. Groszmann RJ. The hepatic venous pressure gradient: has the time arrived for its application in clinical practice? *Hepatology* 1996;24:739-41.