



ARTÍCULO ESPECIAL

Hipertensión portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento

Documento de consenso auspiciado por la AEEH y el CIBERehd

Portal hypertension: Recommendations for evaluation and treatment
Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the *Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases* (CIBERehd)

Jaume Bosch^{a,*}, Juan G. Abraldes^a, Agustín Albillos^b, Carles Aracil^c, Rafael Bañares^d, Annalisa Berzigotti^{a,e}, José Luis Calleja^f, Joaquín de la Peña^g, Angels Escorsell^a, Juan Carlos García-Pagán^a, Joan Genescà^h, Manuel Hernández-Guerraⁱ, Cristina Ripoll^d, Ramón Planas^j y Càndid Villanueva^k

^a Unidad de Hepatología, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona y CIBERehd, Barcelona, España

^b Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, CIBERehd, Madrid, España

^c Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Universidad de Lleida-IRBLleida, Lleida, España

^d Sección de Hepatología, Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, CIBERehd, Madrid, España

^e Sección de Abdomen, Centro de Diagnóstico por la Imagen, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España

^f Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma, Madrid, España

^g Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Marqués de Valdecilla, Cantabria, España

^h Servicio de Medicina Interna-Hepatología (GENESCA), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona y CIBERehd, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

^j Unidad de Hepatología, CIBERehd, Servicio Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^k Servicio de Patología Digestiva, Hospital de St Pau, Barcelona, España

Disponible en Internet el 26 de mayo de 2012

Introducción

La hipertensión portal es una de las áreas de la hepatología que ha experimentado cambios más profundos en las 2 últimas décadas. Estos han abarcado desde un mejor conocimiento de su fisiopatología (que ha permitido definir nuevas dianas terapéuticas y la introducción de

fármacos más eficaces y seguros), a la definición de su historia natural, factores pronósticos, métodos de evaluación y mejoras terapéuticas, que han permitido reducir drásticamente la incidencia y mortalidad de las complicaciones de la hipertensión portal (tabla 1).

Estos avances han sido propiciados en gran medida por la colaboración internacional, plasmada en las Baveno International Consensus Workshops on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies for Portal Hypertension, las populares «Conferencias de Baveno» que desde 1990 se vienen celebrando cada 5 años y que han cumplido ya 5 ediciones. Estas conferencias, además de su papel aglutinador,

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jbosch@Clinic.Ub.Es, cesteva@clinic.ub.es (J. Bosch).

Tabla 1 Hitos en el conocimiento y tratamiento de la hipertensión portal

Concepto	Aplicación terapéutica	
Papel de la vasolidatación esplácnica en la fisiopatología de la hipertensión portal	Uso de los fármacos vasoconstrictores para disminuir la presión portal	- Terlipresina, somatostatina y derivados - β -bloqueantes no selectivos - Carvedilol (con efecto también en resistencia vascular hepática)
Incremento del tono vascular hepático (componente dinámico del aumento de resistencia intrahepática en la cirrosis)	Fármacos vasodilatadores Fármacos «protectores» del endotelio sinusoidal hepático	- 5-mononitrato isosorbide, prazosina - Estatinas - Antioxidantes
Papel de la angiogénesis en la progresión de la cirrosis y formación de colaterales	Uso experimental de fármacos anti-angiogénicos (sorafenib, sunitinib, avastina, rapamicina...)	
Papel de la traslocación bacteriana favoreciendo infecciones y agravando la hipertensión portal	Uso de quinolonas, rifaximina y antibióticos sistémicos	
Estados protrombóticos, enfermedades vasculares hepáticas y agravación de la cirrosis	Anticoagulación en síndrome de Budd-Chiari y trombosis portal Anticoagulación en la cirrosis	
Desarrollos tecnológicos	Terapéutica endoscópica Derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI o TIPS) Obturación retrógrada transvenosa de VG	Ligadura con bandas elásticas Obturación con adhesivos titulares Prótesis recubiertas con PTFE

han permitido además uniformizar las definiciones utilizadas caracterizar los pacientes y criterios de inclusión en estudios controlados de distribución aleatoria, señalar las áreas en las que se precisan nuevos estudios, revisar críticamente los resultados publicados en la literatura y establecer recomendaciones terapéuticas que han sido ampliamente seguidas internacionalmente. En los periodos entre conferencias de Baveno, diversas iniciativas han revisado sus recomendaciones, entre los que destacan las realizadas en EUA a instancias de la American Association for the Study of the Liver (AASLD) celebrada en 1998¹ y 2008². En España, la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) promovió una primera conferencia de Consenso en el año 2005³, que ha tenido una gran difusión no solo en España sino en toda Latinoamérica. Los múltiples avances de los últimos años han hecho que la AEEH considerara necesario en 2010 celebrar una reunión monotemática sobre Hipertensión Portal (Jornadas de Primavera en Hipertensión Portal de la AEEH, Castelldefels, junio de 2010), junto a las que se celebró una conferencia de consenso en la que contribuyeron destacados investigadores de toda España. El presente documento presenta las recomendaciones en el diagnóstico, metodología, definiciones y estrategias terapéuticas de la hipertensión portal, y ha sido elaborado a instancias de la AEEH y del Centro Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Historia natural y factores pronósticos

La hemorragia por varices esófago-gástricas es una de las principales complicaciones de la hipertensión portal por

cirrosis que aparece en el 25-35% de los pacientes cirróticos y es la responsable del 70-90% de los episodios hemorrágicos que estos presentan^{4,5}. Alrededor del 15-20% de los episodios hemorrágicos iniciales pueden ser mortales, oscilando del 0% en los pacientes del grupo A de Child al 30% en los pacientes Child C⁶. Aproximadamente el 60% de los supervivientes presentarán una recidiva hemorrágica posterior si no se aplican tratamientos preventivos eficaces⁷⁻¹⁰. El 30-40% de las recidivas hemorrágicas ocurren tras las primeras 6 semanas del episodio hemorrágico inicial. Además, tras un primer episodio hemorrágico la probabilidad de supervivencia al año se reduce aproximadamente al 50%⁷⁻¹¹.

Historia natural: datos básicos

- Alrededor de un cuarto de los pacientes cirróticos presentarán una hemorragia durante el seguimiento (GR: A).
- La mortalidad del episodio de hemorragia por varices es de alrededor del 15-20% en las 6 semanas del inicio del episodio. El 60% de los supervivientes presentará una recidiva hemorrágica en el primer año si no se aplican tratamientos preventivos. El 30-40% de las recidivas ocurren en las primeras 6 semanas (GR: A).
- La probabilidad de supervivencia al año se reduce aproximadamente al 50% tras el primer episodio hemorrágico (GR: B).

Desarrollo y rotura de las varices

El principal factor que condiciona el desarrollo y ruptura de las varices es el grado de hipertensión portal. Diferentes estudios han demostrado que las varices no se desarrollan hasta que el GPVH no alcanza los 10 mmHg (hipertensión portal clínicamente significativa [CSPH]) y que el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) ha de ser de al menos 12 mmHg para que se produzca la rotura de las varices^{12,13}. De hecho, varios estudios longitudinales han demostrado que si el GPVH se reduce por debajo de 12 mmHg el riesgo de hemorragia y de recidiva hemorrágica por varices desaparece por completo y las varices disminuyen de tamaño^{4,13-16}. Por otra parte, se ha comprobado que la reducción del GPVH $\geq 20\%$ respecto el valor basal disminuye significativamente el riesgo de recidiva hemorrágica^{13,14,18}. Por todo ello, la reducción del GPVH en más del 20% respecto el valor basal o por debajo de 12 mmHg se considera el objetivo terapéutico en el tratamiento de la hipertensión portal. Por encima de 12 mmHg la correlación entre la presión portal y el riesgo de hemorragia es discreta, por lo que otros factores como el tamaño de las varices y el grado de insuficiencia hepática intervienen en dicho riesgo.

Desarrollo y rotura de varices

- Para que se produzca hemorragia por rotura de varices el GPVH ha de ser ≥ 12 mmHg (GR: A).
- Si, por efecto del tratamiento o espontáneamente, el GPVH se reduce por debajo de 12 mmHg el riesgo de hemorragia es prácticamente nulo (GR: A).
- Si, por efecto del tratamiento o espontáneamente, el GPVH se reduce $>20\%$ respecto al valor basal, el riesgo de recidiva disminuye en forma muy acentuada (GR: A).

Prevalencia y crecimiento de las varices

La prevalencia de varices en los pacientes cirróticos es muy alta y su presencia y tamaño se correlacionan con la etiología, duración y gravedad de la cirrosis¹⁹. Así, cuando se efectúa el diagnóstico de cirrosis existen varices en el 40% de los pacientes con cirrosis compensada y en el 60% de los pacientes con cirrosis descompensada^{8,20,21}.

En los pacientes cirróticos sin varices el riesgo de desarrollarlas es de un 5% anual si el GPVH es <10 mmHg y del 10% anual si es ≥ 10 mmHg¹³. Cuando ya existen varices, el riesgo de crecer de pequeño a gran tamaño es aproximadamente del 10% al año^{19,22,23}. El grado de insuficiencia hepática, la etiología alcohólica de la cirrosis y la presencia de signos rojos en las varices son los factores que se correlacionan de forma independiente con la progresión del tamaño de las varices²²⁻²⁴. Por el contrario, la mejora de la función hepática y la abstinencia alcohólica pueden producir la disminución del tamaño o, incluso, la desaparición de las varices²⁵.

Prevalencia, incidencia y crecimiento de las varices

- En el momento del diagnóstico de cirrosis existen varices en el 40% de los pacientes con cirrosis compensada y en el 60% de los pacientes con cirrosis descompensada (GR: A).
- La incidencia de varices en pacientes cirróticos con $GPVH < 10$ mmHg es de un 5% anual. Este riesgo se duplica si el GPVH es ≥ 10 mmHg (GR: B). El riesgo de que las varices crezcan de tamaño es del 10% anual (GR: B).
- El grado de insuficiencia hepática, el alcoholismo activo y la presencia de signos rojos en las varices se correlacionan con la progresión del tamaño de las varices (GR: A).

Predicción de la hemorragia por varices

Para el correcto manejo de los pacientes cirróticos con varices es importante poder identificar aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de presentar una hemorragia por varices. Los pacientes con cirrosis y varices presentan una incidencia media anual de hemorragia por varices que oscila entre el 5 y 15%^{8,10,26,27}. Los principales factores relacionados con el riesgo de presentar la primera hemorragia por varices son el tamaño de las varices, la presencia de signos rojos en su superficie y el grado de insuficiencia hepática evaluado según la clasificación de Child-Pugh²⁸. Estos indicadores de riesgo han sido combinados en el índice del North Italian Endoscopic Club²⁹, que permite clasificar a los pacientes en diferentes grupos con una predicción de riesgo de hemorragia al año de seguimiento que oscila entre el 6 y el 76%. Sin embargo, este índice no es completamente satisfactorio y, de hecho, se considera que el mejor predictor del riesgo de presentar la primera hemorragia por varices esofágicas es el tamaño de dichas varices, de manera que se estima que el riesgo de hemorragia a los 2 años es del 10% en los pacientes con varices de pequeño tamaño y superior al 30% en los pacientes con varices de gran tamaño²⁶.

Riesgo de hemorragia por varices

- El riesgo de hemorragia es variable de acuerdo con la presencia de factores de riesgo. Los principales factores de riesgo de presentar la primera hemorragia por varices son el tamaño de las varices, la presencia de signos rojos y el grado de insuficiencia hepática (GR: A).
- El tamaño de las varices es el mejor parámetro pronóstico, con un riesgo de hemorragia de alrededor del 10% a los 2 años en los pacientes con varices de pequeño tamaño y superior al 30% en los pacientes con varices de gran tamaño (GR: B).

Factores pronósticos del control del primer episodio hemorrágico por varices

Un 40-50% de las hemorragias por varices cesan espontáneamente sin aplicar tratamiento específico²¹. Si se aplica el tratamiento inicial de elección –farmacológico y endoscópico– el control de la hemorragia aumenta hasta un 80-90%^{9,21,27}. Los factores pronósticos independientes del fracaso hemostático en la hemorragia aguda por varices son la hemorragia activa al efectuar la endoscopia diagnóstica y/o terapéutica, la presencia de infección bacteriana, el pertenecer al grupo C de la clasificación de Child-Pugh, la trombosis venosa portal y un GPVH >20 mmHg determinado precozmente tras el ingreso hospitalario^{5,8,30-33}.

Factores pronósticos en la hemorragia por varices

- El 40-50% de los episodios de hemorragia por varices cesan inicialmente de forma espontánea (GR: B).
- La incidencia de recidiva hemorrágica precoz es muy elevada, alrededor del 15% durante los primeros 5 días (GR: B).

Factores pronósticos asociados con la recidiva hemorrágica precoz

La incidencia de recidiva hemorrágica es muy elevada, siendo del 30-40% en las primeras 6 semanas poshemorragia. La recidiva hemorrágica precoz que ocurre durante los primeros 5 días, concentra el 40% de estas recidivas, con una prevalencia aproximada del 15%^{8,34}. Los factores de riesgo independiente para la recidiva hemorrágica precoz incluyen las varices de gran tamaño, el grado de insuficiencia hepática (Child-Pugh/MELD), la hemorragia activa al efectuar la endoscopia urgente, la presencia de infección bacteriana e insuficiencia renal y un GPVH >20 mmHg^{6,27,32-35}.

Alrededor del 15-20% de los pacientes cirróticos con hemorragia por varices fallecen dentro de las primeras 6 semanas. La recidiva hemorrágica precoz, la insuficiencia renal, un estadio de Child-Pugh avanzado o índice de MELD elevado y la presencia de infección bacteriana y carcinoma hepatocelular son probablemente los factores pronósticos más importantes para la mortalidad a las 6 semanas^{8,30,34-36}.

Factores pronósticos asociados con la recidiva hemorrágica tardía

Los pacientes que superan un primer episodio de hemorragia por varices presentan un elevado riesgo de recidiva hemorrágica y muerte. La incidencia de recidiva hemorrágica en pacientes no tratados tras una primera hemorragia por varices oscila entre el 55 y el 67% al cabo de 1-2 años⁷ y fallecen alrededor del 33% de ellos³⁷. Por este motivo, todos los pacientes que sobreviven al primer episodio hemorrágico por varices deben ser tratados para prevenir la recidiva hemorrágica. Los factores pronósticos de recidiva hemorrágica y muerte son el tamaño de las varices, el grado de insuficiencia hepática, el consumo de alcohol, la

insuficiencia renal, la presencia de carcinoma hepatocelular y las dosis de β -bloqueantes que recibe el paciente^{32,37,38}.

Varices gástricas

Las varices gástricas (VG) son menos frecuentes que las esofágicas, apareciendo en aproximadamente el 20% de los pacientes con hipertensión portal y un 10-20% adicional de pacientes las desarrollan tras el tratamiento endoscópico de las varices esofágicas^{8,10,39}. Las VG se dividen en esófago-gástricas y gástricas aisladas, según la clasificación de Sarin³⁹. La prevalencia de VG aisladas es muy baja en la cirrosis, pero aumenta considerablemente en la hipertensión portal prehepática. El comportamiento de las VG es menos conocido que el de las esofágicas, siendo la presión portal media en los pacientes con VG inferior al de los pacientes con varices esofágicas (18 frente a 24 mmHg)^{21,40}. Este hecho, puede deberse a la mayor prevalencia de shunt gastrorenal que suelen presentar estos pacientes. Aunque las VG suelen sangrar menos frecuentemente que las esofágicas, en parte debido a que estas presentan una pared más delgada⁴¹, cuando lo hacen la hemorragia suele ser más grave, requerir más transfusiones y presentar una mayor mortalidad que las varices esofágicas⁴². Además, después del control de la hemorragia aguda, las VG presentan una mayor incidencia de recidiva hemorrágica (entre el 34 y el 89%)⁴³. Los principales factores que influyen en el riesgo de la primera hemorragia por VG son las VG localizadas en el fundus gástrico, el grado avanzado de insuficiencia hepática, la presencia de signos rojos en las VG y el tamaño de las mismas^{10,44}. Dada la elevada posibilidad de que las VG estén causadas por una trombosis venosa esplénica, este diagnóstico debe descartarse sobre todo en los pacientes sin cirrosis.

Varices gástricas

- Las VG se dividen en esófago-gástricas y gástricas aisladas (fundamentalmente fúndicas) según la clasificación de Sarin (GR: D).
- La prevalencia de VG aisladas es muy baja en la cirrosis, pero aumenta considerablemente en la hipertensión portal prehepática (GR: B).
- Aunque sangran menos frecuentemente que las esofágicas, la hemorragia por varices fúndicas suele ser mas grave y asociarse a una mayor frecuencia de recidiva (GR: C).

Gastropatía de la hipertensión portal

En base a los limitados datos que se conocen sobre la historia natural⁴⁵, la gastropatía de la hipertensión portal (GHP) puede clasificarse en leve, cuando solo existe el patrón en mosaico, y grave, cuando además existen signos rojos sobre el patrón en mosaico. La existencia de GHP es muy variable según las series estudiadas (entre el 7 y el 98%). La incidencia de hemorragia aguda se estima que es baja (inferior al 3% a los 3 años), mientras que es causa de pérdidas

hemáticas crónicas en el 10-15% de los casos a los 3 años de seguimiento^{8,34}. Las lesiones pueden cambiar en el tiempo (fluctuar, empeorar o mejorar) y no existen factores pronósticos claros sobre el riesgo de hemorragia aguda o crónica. La mortalidad ocasionada por la hemorragia por GHP suele ser menor que la producida por várices esofágicas, estimándose en aproximadamente un 12,5%⁴⁵.

Gastropatía de la hipertensión portal

- La gastropatía de la hipertensión portal se clasifica en leve (patrón en mosaico) y grave (manchas rojas). Estas lesiones no son totalmente específicas (GR: C).
- La gastropatía de la HP puede dar lugar a anemia crónica y menos frecuentemente a hemorragia aguda. La gravedad de estos episodios hemorrágicos es menor que el de la hemorragia por varices (GR: C).

Definición de acontecimientos clave en la hemorragia por varices esófago-gástricas

Definición de hemorragia y diagnóstico

El diagnóstico de hemorragia por varices esófago-gástricas se define por la observación en la endoscopia hecha en las primeras 12 horas de al menos uno de los siguientes hallazgos:

- a) Sangrado activo (a chorro o rezumante), procedente de una variz esofágica o gástrica.
- b) La presencia de signos de sangrado reciente en una variz (coágulo de fibrina o coágulo adherido).
- c) La presencia de sangre en el estómago en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes^{46,47}. Es importante destacar que la presencia de sangrado activo en el momento de la endoscopia es un marcador pronóstico de falta de control de la hemorragia⁴⁸.

A todos los efectos se considera como inicio de la hemorragia (momento cero) la hora de ingreso del paciente en el primer hospital que presta cuidados médicos en ese episodio o la hora de la primera manifestación hemorrágica si esta ocurre en un paciente ya ingresado⁴⁶.

Criterios para el diagnóstico endoscópico de hemorragia por varices esófago-gástricas (Grado D)

- Observación de sangrado activo, en chorro o rezumante, procedente de una variz esofágica o gástrica.
- Presencia de signos de hemostasia reciente en una variz (coágulo de fibrina o coágulo adherido).
- Presencia de sangre en el estómago en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes en la endoscopia hecha en las primeras 12 horas.

Se aconseja que la endoscopia se realice en las primeras 12 horas tras el ingreso del paciente. Esto es así porque la endoscopia proporciona no solo la confirmación del origen de la hemorragia sino que además permite valorar su gravedad, obtener información pronóstica, y por encima de todo, iniciar tratamiento endoscópico¹⁰; Laine, Baveno IV-V). La recomendación sobre el momento de realización de la endoscopia no se basa en datos objetivos puesto que existen muy pocos estudios que lo hayan valorado. De hecho, un estudio retrospectivo en 210 pacientes estables en el momento de la presentación de la hemorragia, no observó diferencias significativas en la tasa de hemostasia, excepcionalmente elevada (97%), entre los pacientes en los que la endoscopia se realizó antes o después de las primeras 12 horas de ingreso. En lo que sí existe un consenso claro es en que la endoscopia debe realizarse en las mejores condiciones, es decir, por personal experto, con el paciente estable hemodinámicamente y, en caso de riesgo de broncoaspiración (pacientes con encefalopatía hepática de cualquier grado, sedados o con hemorragia masiva), con la vía aérea preservada.

Duración del episodio hemorrágico y definición de fracaso del tratamiento de la hemorragia aguda

La duración del periodo hemorrágico se considera como de 120 horas (5 días), independientemente de que la hemorragia se haya detenido antes de agotarse este plazo. Esta definición es un tanto arbitraria pero se ha impuesto dado que es el intervalo en que ocurren la mayoría de recidivas precoces y de complicaciones ligadas a la hemorragia. De otra parte, indica el periodo mínimo de estancia hospitalaria para los pacientes con hemorragias severas.

Siguiendo este criterio, nos hallamos ante un fracaso terapéutico en cualquier paciente que llegue al término del día 5 sin que se haya controlado la hemorragia, ya sea por falta de control inicial o por ocurrir una recidiva precoz tras haberse detenido inicialmente la hemorragia (*5-day failure*).

Dentro de este marco de 5 días se han definido criterios clínicos (aparición de hematemesis o aspirado nasogástrico hemático), hemodinámicos (presencia de shock hipovolémico) y de laboratorio (caída de hemoglobina o hematocrito) para definir fracaso del tratamiento inicial, a efectos de indicar tratamiento alternativo. En la conferencia de consenso de Baveno IV se decidió añadir también un criterio derivado de las necesidades transfusionales, el ABRI (Adjusted Blood Requirement Index). La validez de este criterio ha sido evaluada en 3 estudios. Dos de estos estudios eran unicéntricos y retrospectivos^{49,50} y mostraron ausencia de correlación entre el índice ABRI y la presencia de fracaso terapéutico clínico. El tercer estudio se basa en el análisis de la base de datos de los pacientes incluidos en un amplio estudio aleatorizado y multicéntrico⁵¹, y mostró que los criterios de fracaso del tratamiento según Baveno IV, sin considerar el índice ABRI, son una herramienta de gran utilidad y el referente en el diagnóstico de fracaso terapéutico en la hemorragia aguda por varices. No obstante, existe consenso en que un índice transfusional distinto al ABRI podría ser de utilidad, lo que se está evaluando en nuevos estudios prospectivos. Por el momento y al efecto de adoptar

cambios en el tratamiento alternativo, el fracaso del tratamiento inicial durante los primeros 5 días se define por la presencia de:

- Hematemesis o aspirado nasogástrico (ANG) con más de 100 mL de sangre fresca en 2 horas a pesar de haber iniciado tratamiento farmacológico y/o endoscópico.
- Desarrollo de shock hipovolémico.
- Caída de 3 g o más en la cifra de hemoglobina (9% del hematocrito) en un período de 24 h sin transfusión.

Se debe remarcar que el intervalo de 24 h definido en el último punto se basa en observaciones aisladas y requiere una validación futura, muy especialmente debido a que la política transfusional aceptada en la actualidad es mucho más restrictiva que la seguida en tiempos precedentes. Así, se considera que el objetivo de la transfusión de hemáties debe ser mantener la cifra de hemoglobina entre 7 y 8 g/dL. La transfusión no se considera necesaria ante valores de hemoglobina superiores excepto en casos seleccionados (según la presencia de otras patologías concomitantes, situación hemodinámica, etc.) (Véase hemorragia aguda por varices).

Definición de fracaso del tratamiento inicial (Grado B)

Aparición, durante las primeras 120 h (5 días) tras el inicio del cuadro agudo, de muerte o necesidad de cambio del tratamiento determinado por:

- Hematemesis o aspirado nasogástrico (ANG) con más de 100 cc de sangre fresca a las 2 horas o más de haber iniciado tratamiento farmacológico y/o endoscópico.
- Desarrollo de shock hipovolémico.
- Caída de 3 g/dl o más en la cifra de hemoglobina (9% del hematocrito) en un período de 24 h sin transfusión.

Definición de fracaso del tratamiento preventivo de la hemorragia por varices

Como ya se ha mencionado, la tendencia actual es definir los eventos que condicionan un cambio en la actitud terapéutica o que llevan a la muerte del paciente. Es por ello que no se define el concepto de recidiva hemorrágica (o de primera hemorragia en los pacientes en profilaxis primaria), sino el de fracaso del tratamiento profiláctico, cuya aparición debe conllevar, obligatoriamente, un cambio en la terapéutica seguida hasta ese momento (o una adecuación si la terapéutica no se estaba siguiendo de manera correcta o no se había completado).

En este sentido, se define fracaso del tratamiento preventivo la aparición de un único episodio significativo de hemorragia por hipertensión portal (sean varices esófago-gástricas o gastropatía) durante el tratamiento. Se entiende que en el caso de la prevención de la recidiva hemorrágica, este episodio debe ocurrir más allá de los 5 primeros días

tras la hemorragia inicial. Se entiende por episodio significativo aquel episodio de hematemesis o melena que determina cualquiera de los siguientes problemas: ingreso hospitalario, transfusión sanguínea, caída de 3 g o más en la cifra de hemoglobina o muerte en las 6 semanas siguientes.

Definición de fracaso del tratamiento de profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia (Grado B)

Aparición de un episodio de hemorragia por hipertensión portal clínicamente significativo, definido por dar lugar a cualquiera de los siguientes:

- Ingreso hospitalario
- Transfusión sanguínea
- Caída de 3 g/dl o más en la cifra de hemoglobina
- Muerte en las 6 semanas siguientes

Evaluación de la hipertensión portal: cómo y cuándo

Las manifestaciones clínicas de la hipertensión portal pueden aparecer cuando el gradiente de presión portal, evaluado clínicamente por su equivalente el gradiente de GPVH, aumenta por encima del umbral de 10 mmHg, valor que define la CSHP⁵².

Hipertensión portal clínicamente significativa

- La CSPH, con potencial para dar complicaciones, se define como aquella en la que el gradiente de presión portal (medido clínicamente por el GPVH) es al menos de 10 mmHg. La presencia de varices, hemorragia por varices o ascitis es indicativa de CSPH (GR: A).
- En centros con experiencia la medición del GPVH tendría que utilizarse rutinariamente para fines pronósticos (GR: D).

La prevalencia de CSPH en pacientes con cirrosis es muy elevada, siendo del 100% en pacientes con enfermedad descompensada, superior al 70% en los pacientes con enfermedad compensada (con o sin varices esofágicas), y del 50% en los pacientes con enfermedad compensada y sin varices. En estos últimos la presencia de CSPH es un importante factor pronóstico, ya que predice de forma independiente el desarrollo de varices¹³, el desarrollo de primera descompensación de la cirrosis⁵³ y la aparición de hepatocarcinoma⁵⁴. Por lo tanto, identificar los pacientes con CSPH en la fase compensada de la cirrosis permite una mejor estratificación pronóstica. La única alternativa a la medición del GPVH para el diagnóstico certero de CSPH es la presencia de sus complicaciones, como las varices esófago-gástricas o la ascitis⁵².

Si bien la medición del GPVH es un método mínimamente invasivo, no lo es más que la endoscopia con sedación, que es el patrón oro para el diagnóstico de varices esófago-gástricas.

La existencia de tratamientos eficaces para prevenir la hemorragia por varices, como los β -bloqueantes no cardioselectivos (BBNS) y la ligadura endoscópica con bandas elásticas (LEB) obliga a confirmar o excluir la presencia de varices esófago-gástricas en todos los pacientes con cirrosis^{55,56}.

Diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa y de varices esófago-gástricas, y factores predictivos de la presencia de varices

La medición del GPVH mediante cateterismo de venas suprahepáticas⁵⁷ es el mejor método objetivo para cuantificar la presión portal y comporta implicaciones pronósticas contrastadas. La conferencia de consenso internacional sobre hipertensión portal Baveno V sostiene que sería recomendable medir el GPVH a todos los pacientes en el momento del diagnóstico de cirrosis⁵⁸ (GR: D).

Gradiente de presión venosa hepática (GPVH)

- La medición del GPVH es el mejor método para evaluar el grado de hipertensión portal, ya que es simple, objetivo, reproducible y aporta la mejor información pronóstica. Por este motivo representa el método de referencia en la evaluación clínica de los pacientes con hipertensión portal (GR: A)
- Otros métodos (medición de la presión variceal o eco-endoscopia) deben reservarse para estudios de investigación (GR: D).

Estudios de prevalencia han estimado en un 55% (límites: 0-80%) el porcentaje de pacientes que presentan varices en el momento del diagnóstico de cirrosis; con una incidencia anual, en aquellos que no las tenían en el estudio inicial, del 5 al 9%⁵⁹. Tanto la prevalencia como la incidencia de varices varían considerablemente en función de la gravedad de la hepatopatía. Así, se estima que el 60% de los pacientes con cirrosis descompensada vs 40% de los pacientes con cirrosis compensada, van a presentar varices en el momento del diagnóstico⁵². En un estudio reciente en el que se evaluaron 780 pacientes consecutivos con cirrosis compensada, la prevalencia de varices en el momento inicial del estudio se cifró en un 37%¹³. Por lo que respecta a la incidencia de varices a lo largo del seguimiento, esta es doble en los pacientes descompensados que en los pacientes compensados⁵⁹.

Las conferencias de consenso Baveno III-V recomiendan realizar una endoscopia inicial en todos los pacientes con cirrosis hepática⁵². En otras hepatopatías crónicas (hepatitis crónica, NAFLD, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) se aconseja realizar endoscopia solo si existe sospecha clínica de hipertensión portal o cirrosis^{1,60}. La endoscopia debe recoger la presencia o ausencia de varices, el tamaño de las mismas, su localización y extensión (incluyendo un examen cuidadoso del fórnix gástrico), la presencia de signos rojos en la pared de las varices, y la presencia de gastropatía de la hipertensión portal (GHP). Dada

la gran variabilidad inter e intraobservador, se recomienda clasificar el tamaño de las varices solo como «pequeñas» (varices que se aplanan o desaparecen con el esófago a plena insuflación, generalmente menores de 5 mm) y «grandes» (el resto).

Endoscopia inicial: parámetros a registrar

- En la endoscopia deberá registrarse la presencia o ausencia de varices, el tamaño de las mismas su localización y extensión (incluyendo un examen cuidadoso del fórnix gástrico), y la presencia de signos rojos (GR: D).
- Se definen como pequeñas las varices que se aplanan o colapsan cuando se examinan con el esófago distendido a plena insuflación. Se consideran varices grandes el resto (GR: D).

Cribado de varices esófago-gástricas

- Ante la sospecha clínica de cirrosis es recomendable realizar endoscopia de cribado para la detección de varices (GR: D).
- Las pruebas de imagen permiten valorar la existencia de signos de hipertensión portal y su topografía pero no deben sustituir la realización de endoscopia (GR: D).
- En pacientes sin varices esofágicas se recomienda repetir la endoscopia de cribado cada 2-3 años, ante la aparición de cualquier descompensación clínica, o ante la aparición de signos de hipertensión portal ya sean clínicos, de laboratorio o de imagen, si previamente no existían (GR: D).
- En pacientes con varices esofágicas pequeñas y en los que se decide no iniciar tratamiento se recomienda repetir la endoscopia de cribado en 1-2 años para valorar crecimiento o aparición de signos de riesgo (GR: D).

Recientemente se ha propuesto el uso de la cápsula endoscópica como alternativa menos invasiva y molesta que la endoscopia convencional para el diagnóstico de varices. Cuatro estudios han evaluado esta técnica en el cribado de varices, utilizando la endoscopia como patrón oro⁶¹⁻⁶⁴. La sensibilidad diagnóstica de la cápsula para la presencia de varices se sitúa entre el 78 y el 100% y su especificidad del 83-100%, pero tiene una capacidad subóptima para discriminar entre varices pequeñas y grandes, y nula capacidad para diagnosticar VG. Aunque los pacientes incluidos en los estudios indicaron su preferencia por esta técnica por ser menos molesta, los datos publicados indican que la endoscopia tradicional es superior a la cápsula endoscópica.

Parámetros no invasivos para predecir la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa y de varices

Puesto que existen tratamientos eficaces para prevenir el sangrado por varices, y que los médicos y los pacientes son reticentes al uso de exploraciones invasivas^{5,65}, en los últimos años se ha intensificado el esfuerzo por hallar métodos alternativos para predecir la existencia de hipertensión portal significativa y de varices esófago-gástricas.

Para ser realmente útiles, tales métodos deben tener un valor predictivo negativo muy elevado, de forma que permitan evitar endoscopias innecesarias al tiempo que dejen sin diagnosticar un número mínimo de pacientes con varices (con riesgo de hemorragia y susceptibles de tratamiento preventivo)⁶⁶.

Parámetros clínicos y de laboratorio

Los principales signos clínicos que sugieren la presencia de hipertensión portal son: esplenomegalia, circulación colateral a nivel de la pared abdominal, ascitis, edemas de extremidades inferiores, y presencia de más de 5 arañas vasculares. Pueden coexistir hipotensión y taquicardia que indican la existencia de circulación hiperdinámica. Excepto la presencia de ascitis, ninguno de estos signos es suficientemente sensible y específico para el diagnóstico no invasivo de CSPH, y ninguno lo es para la presencia de varices.

Los datos de laboratorio también pueden sugerir la existencia de hipertensión portal y varices; en un estudio prospectivo recientemente publicado⁶⁷ la albúmina sérica, el INR y las ALT fueron predictores independientes de la presencia de CSPH en pacientes con cirrosis compensada. Asimismo, la albúmina y la existencia de arañas vasculares se asociaron independientemente a la presencia de varices de cualquier grado o de varices grandes.

Otro parámetro de laboratorio muy frecuentemente asociado a la presencia de varices es la *plaquetopenia*^{20,60,68-75}. En pacientes con cirrosis compensada una cifra de plaquetas inferior a 150.000/mm³ se asocia de manera independiente a la presencia de varices en la endoscopia. Más recientemente, Giannini et al.⁶⁹ han propuesto que el índice recuento de plaquetas/diámetro bipolar del bazo en mm, medido por ecografía (*Platelet/spleen ratio* ó PSR) es un buen indicador de la presencia de varices. Giannini et al. mostraron que un valor de este índice por encima de 909 tenía un valor predictivo negativo del 100% para la presencia de varices⁶⁹, lo que la definiría como una prueba de *screening* perfecta, que permitiría ahorrar un 40% de las endoscopias. Este índice ha sido validado en una muestra multicéntrica que incluyó 3 hospitales en Europa y uno en EE. UU., sumando un total de 218 pacientes⁷⁶. De nuevo, en este estudio el índice funcionó bien, con un valor predictivo negativo del 87%, por lo que actualmente está considerado como el mejor marcador no invasivo de la presencia de varices⁷⁷. Desgraciadamente, este índice funciona peor en los pacientes compensados (sensibilidad y especificidad del 78,9 y 72,6% respectivamente), que son la población en la que el test sería más útil.

Elastografía de transición (FibroScan®)

La medición de la rigidez hepática con elastografía de transición (FibroScan®) es un método no invasivo basado en la adquisición de ondas ultrasonográficas pulsadas. Se ha demostrado que es un método fiable para evaluar el grado de fibrosis hepática y para confirmar la sospecha clínica de cirrosis⁷⁸⁻⁸², especialmente en pacientes con hepatopatías virales. Asimismo, los valores de FibroScan® se relacionan con el GPVH; 2 estudios recientes^{83,84} mostraron una óptima correlación con entre ambos en pacientes compensados con valores de GPVH inferiores a 12 mmHg. Sin embargo, por encima de este valor y en pacientes descompensados la correlación era pobre, probablemente por que una vez desarrollada CSPH no solo la fibrosis hepática sino el aumento del flujo porto-colateral determinan el grado de hipertensión portal. El mejor cut-off de FibroScan® que identificó CSPH fue de 13,6 kPa en el estudio de Vizzutti et al. y de 21 kPa en el estudio de Bureau et al., que incluía pacientes con cirrosis de varias etiologías y no solo las debidas a virus C de la hepatitis.

La elastografía también ha sido evaluada para la predicción de la presencia de varices^{83,85-88}. Estos estudios han propuesto puntos de corte óptimos para el diagnóstico de varices entre 13,9 y 21,1 kPa (tabla 2). Esta variabilidad viene determinada principalmente por la metodología en la selección del punto de corte, más bajo si favorece la sensibilidad y más alto si favorece la especificidad. Si se utiliza como cribado de pacientes con varices debería seleccionarse un punto de corte con alta sensibilidad (13,9), y entonces su utilidad viene limitada por el hecho de que este punto de corte se superpone con el utilizado para diagnosticar cirrosis. Por ello, en pacientes con cirrosis establecida el FibroScan® no aportaría información útil para descartar la presencia de varices.

Ultrasonografía-Doppler

En pacientes con sospecha de hipertensión portal la ecografía-Doppler es de ayuda en la identificación de su causa, siendo una técnica sensible y específica en el diagnóstico de trombosis portal y de trombosis de las venas supra-hepáticas. Además permite identificar signos de cirrosis y de hipertensión portal. La mayoría de ellos tiene una elevada especificidad para el diagnóstico de CSPH, pero una baja sensibilidad, particularmente en la cirrosis compensada.

Tabla 2 Puntos de corte de rigidez hepática propuestos en diversos estudios para el diagnóstico de varices

Estudio	Punto de corte óptimo (kPa)	Sensibilidad	Especificidad
Kazemi 2006	13,9	95	43
Vizzutti 2007	17,6	90	46
Bureau 2008	21,1	84	71
Castera 2009 ^a	21,5	76	78
Pritchett 2011	19,5	76	66

^a En el estudio de Castera et al. (2009), un punto de corte de 13,9 tuvo una sensibilidad y especificidad de 96 y 39%, respectivamente, y uno de 17,6 tuvo una sensibilidad y especificidad de 84 y 61% respectivamente.

Por ello, mientras la presencia de un signo o de una combinación de signos permite establecer con seguridad el diagnóstico de CSPH, su ausencia no la descarta.

La *esplenomegalia* es el signo ecográfico más frecuentemente asociado a hipertensión portal^{69,70}, contrariamente a otros signos tiene una alta sensibilidad, pero una especificidad moderada (50-80% en las series publicadas). El tamaño del bazo, solo o como se ha mencionado anteriormente en combinación con el recuento de las plaquetas (PSR)⁶⁹ es un predictor independiente de la presencia de varices esofágicas en pacientes con cirrosis compensada. Asimismo, un diámetro de la vena porta mayor de 13 mm se asocia frecuentemente a la presencia de varices esofágicas²⁰.

La presencia de vasos de circulación colateral portosistémica, la inversión de flujo en el sistema portal y la presencia de ascitis en un paciente con cirrosis son signos 100% específicos de hipertensión portal⁸⁹.

A pesar de la notable cantidad, calidad y complejidad de los estudios que evalúan la asociación de parámetros de eco-Doppler con la presión portal, los hallazgos no son suficientemente robustos para recomendar su uso rutinario; entre los parámetros Doppler, la velocidad media del flujo portal es el más frecuentemente estudiado, y valores medios (velocidad media de las medias) por debajo de 12 cm/s son muy sugestivos de hipertensión portal.

Tomografía computerizada

El TC multidetector (MCT) con inyección de contraste es una técnica de imagen frecuentemente utilizada para diagnosticar o confirmar la existencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis. El método permite también un detallado estudio vascular de toda la cavidad abdominal y 3 estudios han evaluado su rendimiento para diagnosticar la presencia y tamaño de varices⁹⁰⁻⁹². La sensibilidad y especificidad no han sido satisfactorias para detectar varices de cualquier tamaño, pero restringiendo el diagnóstico a varices grandes la sensibilidad fue del 90-95% y la especificidad 82-97%. Por lo tanto, en pacientes que requieran un escáner para estudio una enfermedad hepática, la técnica puede ser útil para valorar la existencia de varices grandes.

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) ha desplazado en los últimos años a la angioradiología convencional en el estudio del eje espleno-portal. La angioradiología convencional suele reservarse para procedimientos terapéuticos. La RM permite valorar la estructura hepática y la existencia de cirrosis al tiempo que identifica arteria hepática, vena porta, venas suprahepáticas y colaterales portosistémicas⁹³. Asimismo existen aplicaciones que permiten medir parámetros relacionados con la presión portal, como la resistencia de la arteria hepática y el flujo portal. No obstante, no se conoce el valor de estos parámetros para diagnosticar CSPH. Por lo que respecta a la eficacia de la RM en la detección de varices gastroesofágicas, los estudios positivos incluyen muy pocos pacientes⁹⁴ y otros dan datos poco alentadores. Así, el estudio de Matsuo et al⁹⁵ sobre 72 pacientes con cirrosis (43 de los cuales presentaban varices) mostró un valor predictivo negativo para la detección de varices del 53%, es decir, un 47% de los pacientes con varices quedarían sin diagnosticar, lo cual es claramente inaceptable. Donde se ha sugerido un

valor la RM ha sido en la monitorización de la terapéutica endoscópica, al identificar el vaso nutricio de las varices⁹⁶. La RM permite medir de forma no-invasiva el flujo sanguíneo de la vena álgos, un índice del flujo sanguíneo a través de las colaterales gastroesofágicas y las varices esofágicas en la hipertensión portal^{97,98}. Sin embargo, no existe una correlación clara entre la presencia de varices y el flujo de la álgos, lo que reduce la aplicabilidad de esta técnica a la monitorización de los efectos del tratamiento farmacológico de la hipertensión portal⁷⁵.

Una nueva aplicación, que no ha entrado todavía en la práctica clínica por su costo y complejidad, es la elastografía por resonancia magnética⁹⁹⁻¹⁰¹ que permite la medición de la rigidez hepática y esplénica. Esta última parece tener una mejor correlación con la hipertensión portal y con la presencia de varices que la elastografía hepática.

Medición endoscópica de la presión de las varices esofágicas

Esta técnica se ha utilizado en estudios que han dado datos relevantes sobre el mecanismo de la hemorragia por varices, sobre su pronóstico y sobre la respuesta al tratamiento farmacológico¹⁰²⁻¹⁰⁵. Sin embargo, la técnica es más difícil y compleja que la medición del GPVH y por ellos su uso se restringe al ámbito de la investigación clínica.

Diagnóstico y factores predictivos de progresión de la hipertensión portal

En pacientes sin varices, se recomienda una evaluación endoscópica cada 2 años o cada año si aparecieran signos clínicos de descompensación de la hepatopatía^{1,52}. Esta recomendación coincide con lo mencionado previamente, es decir, ante un paciente con cirrosis y sin varices en la evaluación inicial, debe realizarse endoscopia de control ante la aparición de descompensación clínica o la presencia de criterios de riesgo de la existencia de hipertensión portal.

Por lo que respecta a la progresión de varices de pequeño tamaño, y por tanto con bajo riesgo de hemorragia, a varices de gran tamaño, los estudios existentes hasta la fecha cifran la progresión en alrededor del 30% a los 2 años^{22-24,106}. En estos estudios no se identifican factores predictivos independientes de progresión. Por ello, debemos remitirnos a la opinión de expertos en conferencias de consenso que, en base a esta velocidad de progresión, aconsejan repetir la endoscopia con periodicidad anual en los pacientes que presentan varices de pequeño tamaño en la endoscopia inicial^{1,52}.

La medición del GPVH aporta datos pronósticos de aparición de complicaciones de la hipertensión portal. Un estudio de Groszmann et al indica que un descenso del GPVH $\geq 10\%$ respecto al valor basal en pacientes cirróticos compensados sin varices, protege tanto del desarrollo de las mismas como de la hemorragia variceal¹³. Asimismo, otro estudio en pacientes con varices en profilaxis primaria¹⁰⁷ mostró igualmente que un descenso del GPVH $\geq 10\%$ del valor basal se asoció a una menor incidencia de complicaciones de la hipertensión portal, ascitis y hemorragia por varices.

Por lo que se refiere a estudios no invasivos, se ha reportado que a lo largo del seguimiento ecográfico un aumento de tamaño del bazo ≥ 1 cm, y la aparición de nuevos vasos de circulación colateral portosistémica se asocian a un mayor

riesgo de aparición y progresión de varices esofágicas^{108,109}. Nuevos estudios deben confirmar independientemente estas observaciones.

El potencial de la ultrasonografía endoscópica en la valoración de la progresión de la hipertensión portal y del riesgo de hemorragia por varices ha sido insuficientemente explorado. Mediante esta técnica se puede cuantificar de manera objetiva tanto el tamaño de las varices y estimar el grosor de su pared, parámetros que participan en el cálculo de la tensión de la pared de las varices, que es el parámetro que finalmente determina su ruptura¹⁰⁴. Asimismo puede calcularse la superficie transversal de las varices esofágicas, parámetro que se ha correlacionado con el riesgo de primera hemorragia por varices, con una sensibilidad y especificidad elevadas¹¹⁰.

Prevención de la aparición de varices esofágicas: profilaxis preprimaria

Se conoce como profilaxis preprimaria a la prevención del desarrollo de varices esofágicas en los pacientes con ausencia de varices en el momento del diagnóstico. La estrategia más directa en este escenario sería actuando sobre la presión portal. Recientemente, un estudio multicéntrico, doble ciego, en el que se comparó timolol con placebo¹³, incluyendo un total de 213 pacientes con cirrosis compensada e hipertensión portal (GPVH \geq 6 mmHg) no mostró beneficio de este beta-bloqueante en la prevención de la formación de varices esofágicas, con una mayor incidencia de efectos adversos que en el grupo control. Sin embargo, se pudo comprobar que los pacientes con un GPVH $>$ 10 mmHg basal, presentaron un mayor riesgo de desarrollo de varices esofágicas y de decompensación clínica durante el seguimiento^{13,53}. Posiblemente, la adopción de medidas precoces de prevención podría beneficiar a este grupo de pacientes con mayor riesgo. Sin embargo, actualmente no existen datos que sustenten la toma de medidas profilácticas en estos enfermos, recomendándose su inclusión en un programa de seguimiento endoscópico para el cribado de varices esofágicas (cada 2-3 años)⁵⁸. Es posible que el uso de otros β -bloqueantes no cardioselectivos distintos al timolol, o con mayor capacidad para reducir la presión portal, permita cambiar estas conclusiones. Ello se está evaluando en la actualidad en un amplio estudio multicéntrico español (Estudio Predesci).

Por otra parte, recientemente se ha destacado el efecto beneficioso del control etiológico de la enfermedad de base sobre la presión portal y en la incidencia de hemorragia digestiva, tanto en el caso de la hepatopatía alcohólica²⁵ como en la de origen viral¹¹¹⁻¹¹³. Aunque no se ha estudiado específicamente en el contexto de la profilaxis preprimaria o primaria, parece razonable procurar conseguir el mayor control posible sobre la enfermedad de base.

Prevención de la primera hemorragia por varices esófago-gástricas: profilaxis primaria

Aquellos pacientes que ya tienen varices están en un diferente estadio pronóstico y pueden ser subsidiarios de prevención de la primera hemorragia. La decisión de iniciar

la profilaxis primaria y la elección del tratamiento profiláctico dependerá del tamaño de las varices, de la presencia de signos de elevado riesgo de sangrado (puntos rojos sobre variz) y del grado de deterioro de la función hepática evaluado mediante la puntuación de Child-Pugh. Las varices se clasifican en pequeñas o grandes en función de su colapso o no con la insuflación durante la endoscopia.

En el momento actual, se dispone de 2 modalidades terapéuticas para la profilaxis primaria: a) fármacos que reducen la presión portal, o b) ligadura endoscópica de las varices con bandas elásticas. En el caso de que tras la valoración del paciente, se considere que este no es subsidiario de recibir profilaxis primaria (porque tiene varices pequeñas sin signos de riesgo y función hepática conservada), se debe repetir la endoscopia según el protocolo establecido. Una vez iniciada la profilaxis con fármacos, no es necesario realizar más endoscopias para evaluar la presencia de varices esofágicas.

La estrategia de tratamiento se modifica dependiendo de si las varices de los pacientes son pequeñas o grandes.

Pacientes con varices esofágicas pequeñas

En los pacientes con varices pequeñas, existe controversia sobre si deben recibir tratamiento profiláctico o únicamente deben ser incluidos en un programa de seguimiento endoscópico e iniciar el tratamiento profiláctico en aquellos pacientes en los que las varices aumenten de tamaño³. Es de destacar que el riesgo de hemorragia en los pacientes con varices pequeñas aunque es bajo, no es nulo, especialmente si estas tienen puntos rojos. Así, de acuerdo a la estimación de riesgo de hemorragia del índice NIEC, la incidencia anual de hemorragia en un paciente con varices pequeñas y signos de elevado riesgo de sangrado es de un 10% en pacientes Child A y aumenta hasta un 26% en pacientes Child C. Este último nivel de riesgo es semejante al de un paciente Child A con varices grandes y signos de riesgo (28% según el NIEC) o al de un paciente Child B con varices grandes y sin signos de riesgo (24% anual)¹¹⁴. A pesar de no existir estudios específicamente dirigidos a evaluar este hecho, los datos disponibles sugieren que los pacientes con varices pequeñas y factores de riesgo sobreañadidos (Child C y signos rojos) deberían ser tratados de manera profiláctica. De otra parte, un estudio demostró que el tratamiento con nadolol disminuye de forma significativa el riesgo de progresión del tamaño de las varices y por lo tanto el riesgo de hemorragia²⁴. En este estudio, una vez que los pacientes desarrollaban varices grandes, se les administraba β -bloqueantes de manera independiente a su asignación inicial a los diferentes grupos de tratamiento. El nadolol se mostró eficaz disminuyendo la progresión de las varices de pequeñas a grandes (20% frente a 51% a los 5 años) y el número final de hemorragias fue mayor en el grupo inicialmente tratado con placebo ya que los pacientes de este grupo en ocasiones sangraron antes de que se detectara la progresión de sus varices. Ello apoya utilizar β -bloqueantes en los pacientes con varices de pequeño tamaño, si bien estos resultados deben ser confirmados. Una actitud racional podría ser recomendar el tratamiento con β -bloqueantes a todos aquellos pacientes con varices pequeñas con buena tolerancia al tratamiento y que no deseen entrar en un programa endoscópico de seguimiento¹¹⁵.

Selección de pacientes para profilaxis primaria

- Deben tratarse todos los pacientes con:
 - Varices grandes
 - Varices pequeñas con signos de elevado riesgo de sangrado o en pacientes en grado C de Child-Pugh
- Se deben considerar para el tratamiento los pacientes grado B de Child-Pugh con varices pequeñas.

Pacientes con varices esofágicas grandes

Tratamientos empleados en la profilaxis primaria

En la actualidad, únicamente el tratamiento farmacológico (β -bloqueantes no cardioselectivos, BBNS) y el tratamiento endoscópico (ligadura de varices esofágicas, LEB) están aceptados universalmente para la prevención de la primera hemorragia por varices. La escleroterapia y la cirugía derivativa están contraindicadas en este escenario debido a que ofrecen pocos beneficios para los pacientes e incluso se asocian a menor supervivencia^{58,116}.

Tratamiento farmacológico

La profilaxis farmacológica en este contexto se basa en un abordaje fisiopatológico ya que un descenso prolongado de la presión portal reduce el riesgo de hemorragia por rotura de varices esofágicas. La intensidad de la respuesta de la presión portal al tratamiento se correlaciona con su eficacia en la prevención de la hemorragia. Una adecuada reducción del riesgo de hemorragia requiere que el gradiente de presión portal disminuya por debajo del valor umbral de 12 mmHg o al menos un 20% de su valor basal¹¹⁷ (respuesta óptima y correcta, respectivamente). La administración de BBNS se puede realizar de manera independiente del tamaño de las varices o del grado de deterioro de la función hepática.

β -bloqueantes no cardioselectivos

Estos incluyen el propranolol, el nadolol, que son los fármacos más empleados, y más recientemente el carvedilol, que se diferencia de los anteriores por tener además actividad vasodilatadora por ser anti-alfa-adrenérgico y aumentar la liberación de óxido nítrico¹¹⁸. El timolol es un BBNS, pero solo se ha utilizado en un estudio.

La eficacia del propranolol y nadolol en la profilaxis primaria se ha evaluado en 12 estudios controlados de distribución aleatoria comparados con placebo¹¹⁶. El meta-análisis de estos estudios, con un seguimiento mediano de aproximadamente 2 años, ha mostrado claramente que los β -bloqueantes disminuyen de forma significativa el riesgo de hemorragia (desde un 25% en el grupo sin tratamiento activo al 15% en los pacientes que recibían β -bloqueantes¹¹⁶). Este efecto sobre el riesgo de hemorragia se acompañó de un descenso (no estadísticamente significativo) en la mortalidad (desde el 27 al 23%), y de un descenso significativo en la mortalidad relacionada con episodios de hemorragia. El efecto favorable del tratamiento beta-bloqueante se obtuvo en los pacientes tratados, independientemente de la presencia de ascitis y de la función hepática¹¹⁹. En un estudio ulterior se ha confirmado este efecto protector de los β -bloqueantes a largo plazo (8 años), constatándose igualmente un descenso

de hasta un 50% en la incidencia de primera hemorragia en los pacientes respondedores al tratamiento (90 vs 45%)¹²⁰.

Prevención de la primera hemorragia por varices. Tratamiento farmacológico

- El tratamiento farmacológico con propranolol o nadolol reduce en un 45% la incidencia de la primera hemorragia por varices (GR: A).
- Es posible que el carvedilol, con mayor capacidad para reducir la presión portal, sea más eficaz, pero ello debe demostrarse en estudios comparativos cara-a-cara contra propranolol o nadolol.
- En la actualidad no existen datos para el uso de otras alternativas farmacológicas, incluyendo espironolactona y mononitrato de isosorbida.

El efecto beneficioso del propranolol y nadolol se limita al periodo de administración, por lo que una vez iniciado el tratamiento, este debe mantenerse indefinidamente¹²¹. La interrupción del tratamiento hace que se pierda cualquier protección, y aumenta el riesgo de sangrado. Por este motivo es prudente aconsejar que no se interrumpa el tratamiento y, si ello fuera necesario, se recomienda un descenso progresivo de las dosis para evitar el riesgo de fenómenos de «rebote», si bien estos nunca se han demostrado.

El propranolol y el nadolol son los β -bloqueantes no cardio-selectivos más ampliamente utilizados sin que existan ventajas de uno sobre el otro. La dosis de β -bloqueantes debe ser cuidadosamente individualizada para cada paciente. La dosis inicial de propranolol suele ser de 40 mg/día en 2 tomas (dependiendo de la frecuencia cardiaca y presión arterial del paciente, así como del grado de insuficiencia hepática). En general, esta dosis se incrementa cada 2-3 días hasta alcanzar una dosis suficiente para reducir la frecuencia cardiaca a 60-55 pulsaciones por minuto o hasta la aparición de efectos secundarios¹²², llegando a un máximo de 320 mg/día. El nadolol se administra con una dosis inicial de 40 mg una vez al día llegando a una dosis máxima de 160 mg/día. El objetivo de alcanzar una reducción del 25% de la frecuencia cardiaca basal como diana terapéutica, no debe utilizarse ya en la actualidad, ya que no existe correlación entre la reducción de la frecuencia cardiaca y la reducción de la presión portal, y a que se ha demostrado que mayores dosis de beta-bloqueante consiguen una mayor proporción de respuesta hemodinámica. No obstante, la frecuencia cardiaca debe intentar mantenerse por encima de 50-55 lpm ya que por debajo de estas cifras el tratamiento no suele ser bien tolerado.

La dosis óptima de carvedilol no está todavía establecida. En el único estudio con end-points clínicos la dosis inicial fue de 6,25 mg/24 horas, que se aumentó a 12,5 mg/24 horas en caso de buena tolerancia.

Ajuste de dosis de los β -bloqueantes.

- Las dosis de β -bloqueantes deben ser cuidadosamente individualizadas.

- Los β -bloqueantes se administrarán a la máxima dosis tolerada hasta alcanzar una frecuencia cardiaca de 50-55 lpm.
- La dosis máxima aconsejada es de 320 mg/día de propranolol, repartidos en 2 tomas, y 160 mg/día de nadolol, en una sola toma.

Aproximadamente el 15% de los pacientes presentan contraindicaciones al tratamiento betabloqueante. Las más frecuentes son hiperreactividad bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bloqueo aurículo-ventricular de 2.º y 3.º grado, valvulopatía aórtica, claudicación intermitente y psicosis grave. La bradicardia sinusal y la diabetes insulino dependiente son contraindicaciones relativas. Respetando estas contraindicaciones, la incidencia de efectos adversos, casi siempre leves, es escasa, apareciendo en cerca del 15% de los pacientes. Los más frecuentes son fatiga muscular, disnea de esfuerzo, insomnio, cansancio muscular, impotencia y apatía. Estos efectos secundarios desaparecen con la disminución de la dosis del beta-bloqueante, aunque en aproximadamente el 5% de casos, los efectos adversos obligan a la retirada del tratamiento. Es esencial la monitorización estrecha del paciente durante el período de titulación para detectar precozmente los efectos secundarios y favorecer el cumplimiento terapéutico¹²³.

Otros fármacos

La asociación de 5-mononitrato de isosorbida al tratamiento con β -bloqueantes logra reducir el gradiente de presión portal más del 20% del valor basal o por debajo de 12 mmHg en una proporción de pacientes superior a la administración aislada de propranolol¹²⁴. Así, se planteó la hipótesis de que la asociación de nitratos a los β -bloqueantes podría dar lugar a un mejor resultado clínico en el contexto de profilaxis primaria. Esta hipótesis ha sido evaluada en 3 estudios aleatorizados y controlados^{116,125,126}. Si bien en 2 estudios se sugirió que la asociación podría ofrecer un efecto beneficioso^{116,125}, este posible beneficio no se confirmó en un amplio estudio multicéntrico doble ciego en el que se incluyeron 349 pacientes¹²⁶. Asimismo el análisis combinado de los 3 estudios (incluyendo un total de 552 pacientes) no apoya el uso del tratamiento farmacológico combinado en la profilaxis primaria¹¹⁶.

Igualmente la utilización de 5-mononitrato de isosorbida de forma aislada tampoco está recomendada en la profilaxis primaria. Esta ha sido evaluada en 3 estudios en los que se incluyeron un total de 276 pacientes. El análisis combinado de estos 3 estudios mostró un incremento, aunque no significativo, de la incidencia de hemorragia y de muerte en los pacientes tratados con 5-mononitrato de isosorbida frente a los tratados con propranolol¹¹⁶. Además un estudio doble ciego que evaluó la eficacia de 5-mononitrato de isosorbida frente a placebo en pacientes con intolerancia o contraindicaciones a β -bloqueantes descartó completamente la utilidad de este fármaco administrado de forma aislada¹²⁷.

El tratamiento continuado con espirolactona disminuye el gradiente de presión portal en pacientes cirróticos¹²⁸. La asociación de este fármaco con nadolol

no ha mostrado ser superior a nadolol administrado de forma aislada en la prevención de la primera hemorragia en un estudio que incluyó 100 pacientes cirróticos compensados¹²⁹.

Otros fármacos y combinaciones farmacológicas que se han mostrado muy eficaces logrando un marcado descenso de la presión portal, como la clonidina, el prazosín^{130,131}, o el propranolol asociado a prazosín¹³² entre otros, no han sido evaluados clínicamente por el momento. Es probable que combinaciones de fármacos con un perfil de seguridad aceptable, tales como las estatinas^{133,134} o antioxidantes¹³⁵, que aumentan la reducción del GPVH, puedan añadirse al tratamiento con BBNS.

Monitorización del tratamiento beta-bloqueante con la medición del gradiente de presión venosa hepática

La determinación del GPVH merece una especial atención en la evaluación y seguimiento del tratamiento de la hipertensión portal. Una vez desarrolladas las varices esofágicas tributarias de tratamiento (varices de riesgo), cuando se constata una buena respuesta hemodinámica, definida como una reducción del GPVH $\geq 20\%$ respecto de su valor basal ó por debajo de <12 mmHg, el riesgo de primera hemorragia disminuye de forma considerable, con tasas inferiores al 10% a los 2 años de seguimiento^{14,136}. Además, se ha constatado en estos pacientes que una reducción superior al 15% se asocia a una menor incidencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE)¹²⁰. A pesar de estos datos, la baja incidencia de primera hemorragia tras el tratamiento farmacológico (inferior al 15% a los 2 años) y la necesidad de una segunda determinación del GPVH para evaluar la respuesta al tratamiento, representan un inconveniente en la práctica clínica para efectuar rutinariamente determinaciones del GPVH¹³⁷. Recientemente se ha constatado que el test de respuesta aguda a la administración de β -bloqueantes durante el cateterismo basal tiene valor pronóstico en la predicción de la hemorragia a largo plazo. Una reducción del GPVH $\geq 10\%$ a los 15 min de la administración i. v. de propranolol (0,15 mg/kg) permite identificar precozmente a los pacientes respondedores y no respondedores^{107,138}. Esta estrategia es atractiva dado que permitiría intentar el «rescate» de los no respondedores añadiendo «a la carta» otros fármacos, como 5-mononitrato de isosorbida o simvastatina, o bien cambiando el BBNS por carvedilol, o asociando ligadura endoscópica.

Ligadura endoscópica con bandas elásticas

La ligadura endoscópica con bandas elásticas (LEB) es el único método endoscópico aceptado para la prevención de la primera hemorragia varicosa; consiste en la colocación de bandas elásticas sobre las varices con la finalidad de provocar isquemia, necrosis y cicatrización de la misma, con su ulterior desaparición. Para su realización es necesario que la variz sea suficientemente grande para poder aspirarla dentro del dispositivo de la ligadura, por lo que es difícilmente aplicable a pacientes con varices pequeñas. El objetivo del tratamiento endoscópico es la erradicación de las varices esofágicas, de forma que se deben repetir sesiones de ligadura a intervalos de 2-4 semanas hasta comprobarse su erradicación (ausencia de varices o varices demasiado pequeñas para ser aspiradas). Después de

constatarse su erradicación, deben realizarse endoscopias de seguimiento; la primera a los 3 meses, y posteriormente, cada 6-12 meses. La reaparición de varices es la regla y obliga a nuevas sesiones de LEB, por lo que la vigilancia endoscópica se debe mantener de por vida¹³⁹.

La ligadura endoscópica ha sido comparada al tratamiento beta-bloqueante (propranolol o nadolol) en 17 estudios aleatorizados en profilaxis primaria. De estos estudios, tan solo 11 de ellos han sido publicados de forma completa¹⁴⁰⁻¹⁵⁰. Se han publicado varios meta-análisis comparando el tratamiento con β -bloqueantes y la ligadura endoscópica en el contexto de la profilaxis primaria que sugirieron una ventaja a favor de la ligadura^{151,152}. Sin embargo, en los meta-análisis publicados de mayor calidad, es decir aquellos estudios en los que se describía el control de sesgos, publicados en revistas con revisión por pares (excluyendo los que solo fueron publicados en formato de resumen) y aquellos que tenían un seguimiento prolongado, superior a 20 meses^{153,154} se observó que el efecto beneficioso a favor de la ligadura desaparecía. En definitiva, las supuestas ventajas de la LEB se observaron solo en estudios de poca calidad, corto seguimiento y publicados sin revisión por pares.

Recientemente, el carvedilol, BBNS con acción anti-alfa1 adrenérgica y potente reductor de la presión portal, ha demostrado ser más eficaz que la LEB en la prevención de primera hemorragia¹⁵⁵. En un reciente estudio se incluyeron 152 pacientes con cirrosis compensada que fueron aleatorizados a recibir ligadura endoscópica o carvedilol. Por diferentes motivos, 25 pacientes de cada grupo no completaron el seguimiento. En un análisis por intención de tratamiento, hubo una menor incidencia de hemorragia digestiva por varices (incluyendo en su definición la hemorragia por úlceras postligadura) en los pacientes aleatorizados a carvedilol (13,4% frente a 24%). Nuevos estudios en curso deben confirmar o descartar esta supuesta superioridad del carvedilol.

Profilaxis de la primera hemorragia por varices. Tratamiento con ligadura endoscópica

- El objetivo del tratamiento es erradicar las varices y evitar su reaparición. Se recomiendan sesiones cada 2-4 semanas hasta la erradicación de las varices con controles cada 6-12 meses posteriormente con carácter permanente.
- La ligadura endoscópica reduce la incidencia de la primera hemorragia por varices grandes, sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes, el tratamiento da lugar a hemorragia por úlceras postligadura.
- Existen dudas acerca del beneficio de la ligadura endoscópica en la prevención de la primera hemorragia. Por otra parte, dado el mayor número y gravedad de los efectos adversos y su mayor coste, se recomienda reservar la ligadura para aquellos pacientes con varices grandes y contraindicación o intolerancia a los β -bloqueantes no cardiosselectivos

Es de destacar que mientras la seguridad de los β -bloqueantes está bien establecida, esto no es así para la ligadura endoscópica. La mayoría de estudios publicados en la profilaxis primaria no recogen específicamente la incidencia de hemorragia en relación con la ligadura. En el estudio de Schepke et al¹⁴⁸, hasta el 7% de los pacientes presentaron una hemorragia en relación con el procedimiento. En más de la mitad de los casos la hemorragia fue grave y un paciente falleció debido a la hemorragia por úlcera postligadura. De forma similar, Lo et al.¹⁵⁶ comunican una incidencia de hemorragia en relación con el procedimiento endoscópico en el 5% de los casos, y uno de los pacientes falleció a consecuencia de la hemorragia. En definitiva, cuando se usa LEB existe un riesgo (aunque pequeño) de hemorragia en relación con el procedimiento, y de muerte por hemorragia, lo que jamás se ha constatado en los estudios con BBNS. Esto favorecería la elección, como primer escalón, de la profilaxis con propranolol o nadolol. Con los datos actuales la ligadura endoscópica se puede recomendar como primera elección en pacientes con varices grandes que presenten intolerancia o contraindicaciones a los β -bloqueantes. Finalmente, dentro de los factores a tomar en consideración a la hora de elegir entre β -bloqueantes y ligadura endoscópica, se deben considerar las preferencias del paciente una vez este es claramente informado y entiende las ventajas y desventajas de cada opción terapéutica¹⁵⁷. Asimismo, se debe tener en cuenta que la LEB tiene un coste económico muy superior que los BBNS (miles de veces mayor), y se asocia a muchas otras complicaciones menos graves; las más frecuentes son dolor retroesternal y odinofagia los días siguientes a cada sesión y la aparición de úlceras. Un estudio aleatorizado ha demostrado que el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones puede disminuir el tamaño de las úlceras postligadura¹³⁹.

Se ha sugerido que la administración concomitante de BBNS asociados a ligadura endoscópica podría obtener resultados mejores que ambos tratamientos por separado en el contexto de la profilaxis primaria. Esta hipótesis fue evaluada en 2 estudios (evaluando LEB + propranolol frente a LEB¹⁴⁵, y nadolol frente a nadolol + LEB¹⁵⁸ sin observarse diferencias significativas en cuanto a la incidencia de primera hemorragia y mortalidad entre ambos grupos de tratamiento, mientras que hubo una mayor incidencia de efectos adversos en el grupo de tratamiento combinado con ligadura endoscópica y β -bloqueantes¹⁵⁸. Atendiendo a estos resultados, en la actualidad no puede recomendarse esta asociación terapéutica en la profilaxis primaria.

Pacientes con varices gástricas

La clasificación de las VG aceptada en la actualidad es la de Sarin et al.³⁹, que las divide según su localización y su relación con las varices esofágicas en varices gastroesofágicas (GOV1: prolongación de las varices esofágicas hacia el estómago por la curvatura menor; GOV2: prolongación de las varices esofágicas hacia el fundus gástrico) y VG aisladas (IGV1: las localizadas en el fundus gástrico; IGV2: las localizadas en otras áreas del estómago como el antro, duodeno...). Según su origen se subdividen en VG primarias y secundarias (las formadas tras la obliteración de las varices esofágicas³⁹. El único aspecto diferencial recae en

los pocos pacientes que presentan VG aisladas, frecuentemente en el fundus gástrico. Las VG que son continuación de varices esofágicas se tratan igual que las esofágicas en la actualidad.

Las VG aisladas primarias son mucho más frecuentes en pacientes con hipertensión portal prehepática que en la cirrosis (20 vs 5%). Las varices fúndicas tienen menor probabilidad de rotura o hemorragia que las varices esofágicas y son poco frecuentes. Por ello, existen muy pocos estudios prospectivos dirigidos a valorar de manera específica la utilidad de la profilaxis primaria en este contexto. En el momento actual se recomienda la realización de profilaxis con β -bloqueantes a los pacientes con VG⁵⁸. Estos pacientes no deben recibir tratamiento profiláctico con medidas endoscópicas.

En el sudeste Asiático, donde es mucho más frecuente la hipertensión portal pre-hepática que en Europa, diversas series sugieren que podría ser útil el tratamiento de obturación endoscópica de las VG mediante la inyección de adhesivos tisulares (cianoacrilato, bucrilato). Se precisa una mayor experiencia con este tratamiento antes de poder hacer ninguna recomendación sobre su uso en profilaxis primaria.

Hemorragia aguda por varices esófago-gástricas

La mortalidad de la hemorragia aguda por varices en pacientes con cirrosis ha disminuido en los últimos 20 años del 40 al 20%, fundamentalmente como resultado de la estandarización del empleo de los fármacos vasoactivos, la terapia endoscópica y la antibioterapia profiláctica, así como por los avances en el cuidado al paciente crítico⁵. Esta disminución se ha acompañado de un cambio en las causas de muerte. A principio de la década de los 80, la mayoría de los pacientes fallecían de la propia hemorragia, mientras que ahora ha aumentado proporcionalmente la mortalidad por las complicaciones derivadas de la hemorragia, como insuficiencia hepática, infección bacteriana e insuficiencia renal. Por este motivo, la prevención de estas complicaciones es hoy día tan relevante en el manejo de esta entidad como aplicar un tratamiento hemostático efectivo.

El tratamiento de la hemorragia aguda por varices comprende 3 aspectos: a) Manejo general, que incluye las medidas de reanimación y de protección de la vía aérea, y la prevención de las complicaciones, como la infección bacteriana, b) Tratamiento hemostático primario, constituido por la medicación vasoactiva y la terapia endoscópica, y c) Tratamiento de rescate, generalmente en forma de derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), en los pacientes en los que falla el tratamiento endoscópico y médico.

Factores pronósticos del episodio agudo de hemorragia

La hemorragia por varices cesa espontáneamente en el 40-50% de los pacientes²¹. La recidiva hemorrágica es uno de los hechos más característicos del curso de esta entidad, alcanzando el 30-40% en las primeras 6 semanas. El mayor riesgo se observa en los 5 primeros días, en los que

acontecen el 40% de los episodios de resangrado. Un 5-8% de las hemorragias son de carácter exanguinante e incontrolado y causan la muerte inmediata del paciente.

El fracaso del tratamiento inicial, entendiéndose por tal el periodo de 5 días que siguen a la hemorragia, es un factor fuertemente relacionado con el riesgo de muerte, por lo que alcanzar aquel se asocia a una mejoría en el pronóstico. La mortalidad por cualquier causa durante las 6 semanas que siguen a la hemorragia es también un punto clave a considerar. El riesgo de muerte es mayor los primeros días tras la hemorragia, para reducirse después de forma paulatina y ser a las 6 semanas equivalente al existente antes del episodio de hemorragia¹¹⁶.

Los datos pronósticos de los que disponemos son en su mayoría derivados de estudios heterogéneos, a menudo retrospectivos, con diferentes definiciones de fracaso e incluso de pautas de tratamiento alejadas de los estándares actuales. Ello podría explicar las diferencias en la proporción de fracaso terapéutico, que oscilan entre un 6 y un 40%, y en las variables pronósticas identificadas^{159,160}. Ello no es óbice para que algunas variables pronósticas se hayan identificado de forma constante en múltiples estudios. Además, hay que tener en cuenta que los factores predictores de fracaso en los 5 primeros días y de mortalidad a las 6 semanas pueden ser diferentes y deben de analizarse separadamente.

Un GPVH, evaluado como la diferencia entre la presión suprahepática enclavada y libre, superior o igual a 20 mmHg y un mayor deterioro de la función hepática (evaluada por la clasificación de Child-Pugh) son las variables asociadas con más frecuencia a fracaso del tratamiento en los 5 primeros días. Estas 2 variables junto con una presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg y la etiología no alcohólica de la cirrosis predijeron de forma independiente el fracaso del tratamiento en los 5 primeros días en el único estudio publicado en la que todos los pacientes recibieron el tratamiento actualmente recomendado⁶. Otras variables que han sido identificadas como posibles predictoras de pronóstico en los 5 primeros días son: la hemorragia activa (chorro o babeo) en la endoscopia diagnóstica, la presencia de infección bacteriana, el aumento de la AST, los requerimientos transfusionales y la existencia de trombosis portal.

La gravedad de la insuficiencia hepática, evaluada por la clasificación de Child-Pugh o por alguno de sus componentes, ha mostrado también capacidad para predecir la mortalidad a las 6 semanas. Otras variables que en relación a ello se han identificado en otros estudios son: el fracaso en el control de la hemorragia o su recidiva precoz, la presencia de shock al ingreso, un GPVH elevado y la presencia de carcinoma hepatocelular^{5,30,33,161-165}.

Medidas generales de tratamiento

Las medidas iniciales de tratamiento son la reanimación y la protección de la vía aérea, la reposición de la volemia y la prevención de complicaciones potenciales como la infección bacteriana.

Reanimación y protección de la vía aérea

El objetivo de la reanimación inicial es preservar la oxigenación tisular, cuidando la permeabilidad de la vía aérea y la ventilación pulmonar y corrigiendo la hipovolemia. El logro

de este objetivo reduce el riesgo de las complicaciones que se asocian a la hemorragia digestiva en la cirrosis, como son la infección bacteriana, el fracaso renal y la insuficiencia hepática. A su vez, la aparición de complicaciones, como la infección bacteriana y la insuficiencia renal, es un factor de riesgo de resangrado y de mortalidad^{31,166-168}.

El cuidado de la vía aérea incluye el empleo de oxigenoterapia, la aspiración de sangre y secreciones de la orofaringe y la intubación orotraqueal, si hay sospecha de compromiso de la vía aérea. En estos pacientes el riesgo de neumonía aspirativa aumenta por la presencia de sangre en el estómago, los procedimientos endoscópicos y la encefalopatía. En consecuencia, la intubación orotraqueal para prevenir la neumonía por aspiración está indicada especialmente en los enfermos con hemorragia masiva o con encefalopatía.

Corrección de la hipovolemia y de la anemia

La reanimación inicial ha de mantener un equilibrio entre el riesgo de daño parenquimatoso por la hipoxia y el de perpetuar la hemorragia por sobreexpansión. A su vez, el adecuado aporte de oxígeno a los tejidos depende de la SaO₂, del gasto cardiaco y de la concentración de hemoglobina. La reposición de volumen ha de iniciarse rápidamente con el objetivo de mantener la presión arterial sistólica en 90-100 mmHg y la frecuencia del pulso en 100 lpm. Las soluciones de elección para esta reanimación son los coloides, preferentemente aquellos a base de gelatina o de almidón, pues se asocian a menos alteraciones de la hemostasia y reacciones anafilácticas que los dextranos. No obstante, un análisis sistemático no ha demostrado mayor eficacia o seguridad de uno u otro tipo de solución expansora.

La transfusión sanguínea es un elemento esencial para preservar el aporte de oxígeno a los tejidos. El nivel de hemoglobina a alcanzar es controvertido. En modelos experimentales de hipertensión portal y hemorragia, la reposición total de la pérdida de sangre se asocia a un aumento de la presión portal y de la mortalidad^{169,170}. Un único estudio aleatorizado realizado en 214 pacientes cirróticos con hemorragia digestiva ha demostrado que, comparada con la estrategia convencional (objetivo de hemoglobina, 9-10 g/dl), la transfusión restrictiva (objetivo de hemoglobina, 7-8 g/dl) se asocia a reducción significativa del fracaso terapéutico (16 vs 28%) y no significativa de la mortalidad (11 vs 16%)¹⁷¹. A pesar de que este estudio sustenta una política transfusional restrictiva, la decisión en el paciente individual ha de tomar también en consideración factores tales como la edad, la presencia de comorbilidades, el estado hemodinámico y la actividad de la hemorragia.

Corrección de los defectos en la hemostasia

El 50-65% de los pacientes con cirrosis presentan trombocitopenia, pero raramente un recuento plaquetario inferior a 30.000-40.000/mm³. Investigaciones recientes indican que la generación de trombina en los pacientes cirróticos estables es similar a la de los individuos normales con recuentos plaquetarios similares¹⁷². Por tanto, la trombocitopenia grave al reducir el número de unidades formadoras de trombina puede favorecer la tendencia al sangrado, hecho que aporta la base racional para transfundir plaquetas en pacientes cirróticos con trombocitopenia grave y hemorragia activa. Carecemos de estudios controlados

que establezcan cuando transfundir plaquetas en pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva, pero parece razonable mantener un recuento superior a 50.000/μl mientras la hemorragia esté activa.

La patogenia del defecto en la coagulación de los pacientes con cirrosis es compleja, pues coexisten los defectos en la síntesis de los factores procoagulantes, excepto los factores VIII y de von Willebrand, y también de los anticoagulantes, como las proteínas C y S¹⁷³. Las pruebas de coagulación convencionales, como el tiempo de protrombina/INR, solo valoran la actividad procoagulante del sistema, y por tanto no evalúan adecuadamente el estado de la coagulación y el riesgo de hemorragia y no sirven para guiar el empleo de plasma y otros factores procoagulantes¹⁷⁴. No disponemos de ensayos que hayan estudiado la eficacia y la cuantía de plasma fresco congelado necesario para prevenir o tratar la coagulopatía de la cirrosis. Aún así, es frecuente utilizar productos sanguíneos derivados del plasma en los pacientes cirróticos con INR prolongado, a pesar de la escasa evidencia que apoya este uso y de sus riesgos evidentes (sobrecarga de volumen, infección transmitida por la sangre, daño pulmonar por transfusión). Además, la cuantía de plasma que se emplea habitualmente suele ser insuficiente para corregir la coagulopatía, pues 1 litro de plasma incrementa en solo un 10% los factores de la coagulación¹⁷⁵. La evidencia disponible no sustenta el uso de factor VII recombinante activado en pacientes cirróticos con hemorragia variceal^{176,177}.

Prevención y tratamiento de las complicaciones

infección bacteriana

La infección bacteriana complica el curso del 40% de los pacientes cirróticos con hemorragia, una cifra mayor que el 35 y el 5% observados, respectivamente, en pacientes cirróticos hospitalizados sin hemorragia y en la población general^{167,178}. La importancia de la infección bacteriana radica en su asociación con fracaso terapéutico a los 5 días y con mortalidad a las 6 semanas^{31,167,168,179}.

Las infecciones más frecuentes en los pacientes cirróticos con hemorragia son la peritonitis bacteriana espontánea (50%), las del tracto urinario (25%) y la neumonía (25%)^{31,167}. Hasta fechas recientes los gérmenes aislados con más frecuencia eran los bacilos Gram-negativos. Sin embargo, el espectro de bacterias aisladas en los pacientes con cirrosis ha variado debido al aumento en el empleo de procedimientos invasivos y de profilaxis a largo plazo con norfloxacino. En un estudio prospectivo realizado entre 1998 y 2000, los gérmenes Gram-positivos fueron los responsables del 53% de las infecciones nosocomiales, especialmente en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos o sometidos a procedimientos invasivos como tratamiento endoscópico de las varices, y un 37% de los gérmenes Gram-negativos aislados eran resistentes a quinolonas¹⁷⁸.

El metaanálisis de los 8 ensayos controlados comparando los antibióticos con el no tratamiento/placebo demuestra que aquellos reducen significativamente el riesgo de infección bacteriana (57%) y de muerte (18%)¹⁶⁷. En estos estudios las quinolonas fueron el tipo de antibiótico más utilizado, sin que existiesen diferencias entre los ensayos que utilizaban quinolonas orales (3 ensayos) o quinolonas intravenosas

seguidas de quinolonas orales (4 ensayos), lo que indica que estas últimas siguen siendo la mejor opción.

El aumento en la incidencia de infecciones por gérmenes Gram-positivos y resistentes a quinolonas en la cirrosis ha motivado la búsqueda de alternativas. En este sentido, un ensayo aleatorizado reciente ha comparado la norfloxacina oral (400 mg cada 12 horas) con la ceftriaxona intravenosa (1 g al día) durante 7 días en la profilaxis de la infección en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática avanzada (definida por ≥ 2 de ascitis, malnutrición grave, encefalopatía, bilirrubina > 3 g/dl)¹⁷⁸. La ceftriaxona intravenosa resultó significativamente más efectiva para prevenir las infecciones probadas o posibles (11 vs 33%), aunque la mortalidad no varió significativamente (15 vs 11%). La diferencia probablemente se debe más a la escasa eficacia del norfloxacino en una población en la que la incidencia de resistencia a quinolonas es alta que al uso de la vía parenteral. De hecho, la tasa de infección del 33% en el grupo tratado con quinolonas es similar a la que se observaba en la era anterior a la profilaxis. Además, la aplicabilidad de los resultados de este estudio es limitada, pues los pacientes incluidos representan solo un 9% de los evaluados, siendo la ausencia de insuficiencia hepática avanzada la principal causa de exclusión.

Teniendo en cuenta los datos y consideraciones antedichas, las quinolonas orales durante 5-7 días siguen siendo los fármacos de elección en la profilaxis de la infección bacteriana en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. El ciprofloxacino intravenoso se puede utilizar en los pacientes en los que vía oral no esté disponible, mientras que la ceftriaxona intravenosa es preferible en los pacientes con cirrosis gravemente descompensada y en aquellos que se encuentren en profilaxis con quinolonas, así como en ámbitos con prevalencia alta de resistencia a quinolonas.

Insuficiencia renal y ascitis

La insuficiencia renal complica el curso de aproximadamente un 10% de los episodios de hemorragia digestiva en la cirrosis^{163,180}, cifra que contrasta con el 1% observado en los pacientes sin cirrosis¹⁶³. Esta forma de insuficiencia renal es progresiva en el 60% de los casos, se correlaciona con la gravedad de la hemorragia y de la hipovolemia y con la función hepática basal y es un factor independiente de muerte¹⁶³.

Para reducir el riesgo de insuficiencia renal se requiere realizar una reposición de volumen adecuada, y evitar fármacos que empeoren la hipovolemia (como diuréticos) o que sean nefrotóxicos (como los AINE o los aminoglucósidos). La paracentesis puede aliviar a algunos pacientes, pues la ascitis tensa contribuye a la disnea y a los vómitos. La paracentesis de gran volumen reduce la presión portal y el flujo porto-colateral, pero puede causar insuficiencia renal en un 18% de los pacientes aunque se infunda albúmina. Una alternativa en los pacientes con ascitis tensa es la paracentesis de menor volumen (2-3 l), que reduce la presión intraabdominal y conlleva un riesgo escaso de disfunción posparacentesis. Por último, prevenir la infección bacteriana es una forma de proteger la función renal, pues aquella es un factor de riesgo de insuficiencia renal. Para ello es obligado administrar profilaxis antibiótica, y excluir sistemáticamente la peritonitis bacteriana espontánea, la infección más frecuente, en los pacientes con ascitis y hemorragia digestiva.

Encefalopatía hepática

La hemorragia digestiva es un precipitante de encefalopatía hepática. Los disacáridos no absorbibles son los fármacos más utilizados para su prevención o tratamiento, sin que ningún ensayo haya evaluado cuál de estas dos opciones es la más adecuada.

Tratamiento hemostático primario

La combinación de medicación vasoactiva y de terapia endoscópica es el tratamiento hemostático primario de elección, con una eficacia para el control inicial de la hemorragia y del resangrado precoz cercana al 90%^{177,181,182}.

Tratamiento endoscópico

La finalidad de la endoscopia es diagnosticar la lesión sangrante y aplicar terapia hemostática.

Diagnóstico y cronología de la endoscopia. La endoscopia con fines diagnósticos es esencial en los pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva, pues la lesión sangrante puede ser de origen no variceal hasta en un 30% de los pacientes. Se considera que las varices son el origen de la hemorragia cuando presentan sangrado activo o signos de hemostasia reciente («pezón» de fibrina, coágulo adherido), o cuando existe sangre en el estómago en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes¹⁸³.

En general, se recomienda realizar una endoscopia oral en las primeras 12 horas del ingreso de los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. Esta recomendación es independiente de la gravedad del sangrado, pues en cualquier caso aporta información sobre el pronóstico, que es peor cuando el origen son las varices, y permite aplicar terapia hemostática, cuya utilización precoz ha de ser beneficiosa. Si la hemorragia es activa y causa compromiso hemodinámico, es conveniente efectuar la endoscopia en las primeras 6 horas del ingreso, tras estabilizar al paciente. Conviene mencionar que estas recomendaciones no están avaladas por ningún estudio controlado que haya evaluado la cronología de la endoscopia en los pacientes cirróticos con hemorragia. Una revisión retrospectiva de 210 pacientes hospitalizados por una hemorragia variceal que no les causaba compromiso hemodinámico observó que las tasas de hemostasia eran similares entre la endoscopia realizada antes o después de las 12 primeras horas¹⁸⁴. Sin embargo, en este estudio la tasa de hemostasia fue del 97%, y probablemente estos resultados no son extensibles a una población de alto riesgo. De hecho, un estudio más reciente realizado en 311 pacientes cirróticos ingresados por hemorragia variceal ha objetivado que el retraso en más de 15 horas en realizar la endoscopia fue un factor independiente de mortalidad hospitalaria¹⁸⁵.

Optimización de la endoscopia. La colocación de una sonda nasogástrica y la administración de procinéticos son 2 medidas que pueden facilitar la endoscopia oral. La aspiración y el lavado del estómago con sonda nasogástrica informa sobre la actividad de la hemorragia y limpia la cavidad gástrica de sangre, facilitando la endoscopia. En un estudio controlado en pacientes con hemorragia digestiva alta el lavado del contenido gástrico mejoró la visualización del fundus, pero se desconoce si ello se traduce en mejores resultados globales. En este estudio las complicaciones derivadas de la

colocación de la sonda nasogástrica fueron similares en pacientes con y sin cirrosis, por lo que el miedo a dañar las varices con aquella es infundado.

La segunda maniobra que puede contribuir a limpiar de sangre la cavidad gástrica es la eritromicina intravenosa. Comparada con placebo/no tratamiento en pacientes con hemorragia digestiva de cualquier origen, un bolo de eritromicina antes de la endoscopia reduce la necesidad de repetir la endoscopia y acorta el tiempo de hospitalización. En el único estudio realizado en pacientes cirróticos con hemorragia variceal, la eritromicina (125 mg i. v. 30 min antes de la endoscopia) aumenta el porcentaje de pacientes con estómago limpio en la endoscopia, reduciendo la necesidad de repetir esta y acortando su duración, y disminuye el tiempo de hospitalización y el riesgo de neumonía por aspiración (0 vs 6%). Por tanto, si bien la evidencia es escasa, parece que la infusión de eritromicina previa a la endoscopia facilita la realización de esta, y puede utilizarse en pacientes en los que es probable que la cavidad gástrica esté llena de sangre por presentar hematemesis reciente o activa, sangre en el aspirado gástrico o inestabilidad hemodinámica.

Procedimiento endoscópico. La terapia endoscópica, mediante ligadura con bandas o inyección de esclerosante, persigue la oclusión trombótica de la variz sangrante. Su eficacia en el control inicial de la hemorragia es del 80-90%, y reduce además el riesgo de recidiva hemorrágica precoz¹⁸³. El metaanálisis muestra que la ligadura es más eficaz que la escleroterapia en el control inicial de la hemorragia (RR 0,53, IC95% 0,28-1,01), causa menos efectos adversos y reduce la mortalidad. Por tanto, la ligadura con bandas es la terapia endoscópica de elección en pacientes con hemorragia variceal aguda, reservando la inyección de esclerosante para los casos en los que aquella no sea técnicamente posible.

Medicación vasoactiva

Varios ensayos controlados han demostrado que la administración precoz de fármacos vasoactivos mejora el control inicial de la hemorragia, facilitando la realización de la endoscopia y disminuyendo el riesgo de resangrado precoz^{165,186,187}. A su vez, la terapia endoscópica incrementa la eficacia de la medicación vasoactiva, tanto en los pacientes de bajo como de alto riesgo de hemorragia persistente¹⁸².

Junto a su alta eficacia hemostática, los fármacos vasoactivos tienen la ventaja de no requerir personal especializado para su administración y que esta puede iniciarse desde el momento en el que el paciente ingresa en el hospital. Los fármacos vasoactivos disponibles para el tratamiento de la hemorragia por varices pertenecen a 2 categorías: terlipresina y somatostatina y sus análogos, especialmente octreótido.

La terlipresina es el fármaco del que se dispone de una evidencia clínica y hemodinámica más sólida, con una eficacia hemostática del 80%, relativamente uniforme entre los diferentes estudios, y con el que incluso se ha demostrado un incremento en la supervivencia¹¹⁶. La eficacia hemostática de la somatostatina como agente único se sustenta en los ensayos controlados que la han comparado con otras formas de tratamiento activo, y que la cifran en un 60-80%¹¹⁶.

En relación al octreótido, los ensayos controlados demuestran que su eficacia hemostática solo supera a la del placebo cuando se administra como adyuvante de la terapia endoscópica, pero no cuando se utiliza como agente único^{116,188}. La eficacia de otro análogo de somatostatina, vapreotido, solo se ha demostrado en un único estudio en el que se utilizaba concomitantemente al tratamiento endoscópico¹⁸⁷.

Pautas de administración

La terlipresina se administra a una dosis de 2 mg i. v. cada 4 horas (1,5 mg si el peso del paciente es entre 50-70 kg y 1,0 mg si es menor de 50 kg). La dosis se reduce a 1 mg cada 4 horas tras el control del episodio agudo, generalmente a las 48 horas del inicio de la hemorragia. La pauta habitual de somatostatina consiste en una infusión continua de 250 µg/h, precedida por un bolus de 250 µg, que puede repetirse hasta 3 veces con una frecuencia horaria en caso de persistir la hemorragia. Dosis más elevadas de somatostatina (500 µg/h) producen un mayor descenso en la presión portal, lo que podría traducirse en un mayor efecto hemostático y en una menor mortalidad en pacientes con hemorragia activa en la endoscopia diagnóstica¹⁸⁹. Octreótido y vapreótido suelen administrarse en forma de infusión intravenosa continua de 50 µg/h, precedida de un bolus de 50 µg.

La recomendación actual es iniciar la administración de la medicación vasoactiva lo más precozmente posible, incluso antes de realizar la endoscopia diagnóstica en pacientes en los que se sospecha un origen variceal de la hemorragia por estar diagnosticados o presentar signos de cirrosis, y mantenerla durante un periodo mínimo de 48 horas, que puede extenderse hasta los 5 días, para prevenir la recidiva hemorrágica precoz.

Terapia de rescate de la hemorragia refractaria o recidivante al tratamiento estándar

El 10% de los pacientes con hemorragia variceal son refractarios al tratamiento médico y endoscópico estándar, bien por fracaso en el control inicial de la hemorragia o por recidiva precoz^{177,181}. Es conveniente realizar una segunda endoscopia para filiar el origen del sangrado y valorar el aplicar una nueva sesión de tratamiento endoscópico. Si este no es posible o no es eficaz, se debe optar por una terapia alternativa, que actualmente es la DPPI. El taponamiento esofágico con balón puede emplearse en algunos casos de sangrado masivo como puente para realizar una DPPI.

Taponamiento esofágico con balón y prótesis metálicas autoexpandibles

El taponamiento esofágico con sonda-balón de Sengstaken-Blakemore posee una eficacia hemostática alta (90%), pero es mal tolerado por los pacientes y se asocia a complicaciones frecuentes y graves, como úlceras esofágicas y neumonía aspirativa hasta en un 20%. Por este motivo, es conveniente intubar a los pacientes en los que se utilice y mantenerlo únicamente el tiempo indispensable para alcanzar la estabilización hemodinámica y aplicar el tratamiento definitivo.

Para obviar estos inconvenientes de la sonda-balón de Sengstaken-Blakemore se han propuesto como alternativa en los últimos años las prótesis metálicas recubiertas

autoexpandibles. Hasta el momento se han publicado 2 series de 34 y 10 pacientes con hemorragia variceal refractaria. La prótesis se insertó con éxito y controló la hemorragia en la mayoría de los pacientes (>90%), y la causa principal de fracaso fue la hemorragia por VG. En los pacientes que sobrevivieron a la hemorragia, la prótesis se retiró entre 5 y 9 días después de su inserción, causando únicamente úlceras esofágicas leves. Su futuro papel en el manejo del paciente con hemorragia variceal se debe establecer mediante ensayos apropiados.

Derivación portosistémica percutánea intrahepática

En los pacientes refractarios al tratamiento estándar, la terapia de rescate se individualizará según la gravedad de la recidiva y el grado de insuficiencia hepática. El tratamiento derivativo, mediante DPPI o anastomosis quirúrgica, controla el 95% de los casos de hemorragia refractaria al tratamiento estándar¹⁹⁰. Pese a ello, la mortalidad de estos pacientes es muy elevada, pues habitualmente su función hepatocelular es mala. Actualmente la DPPI ha desplazado a la cirugía como la terapia derivativa de elección en la mayor parte de los centros por diversos motivos. En primer lugar, el elevado riesgo quirúrgico de los pacientes con insuficiencia hepática avanzada. En segundo lugar, en los pacientes con cirrosis compensada la eficacia de la DPPI usando prótesis no recubiertas para prevenir la recidiva hemorrágica es semejante a la de la cirugía derivativa, a expensas de un número mayor de reintervenciones para tratar la disfunción de la prótesis. Este último inconveniente se ha solventado usando prótesis recubiertas de PTFE, cuya incidencia de disfunción, de necesidad de reintervención y de recidiva clínica es menor que las de las prótesis recubiertas, por lo que son hoy de elección.

Individualizar el tratamiento al riesgo de fracaso terapéutico

Demorar la implantación de la DPPI en pacientes con hemorragia no controlada solo ahonda el deterioro hemodinámico y de la función hepática del paciente e incrementa su riesgo de complicaciones.

Dos estudios recientes han mostrado que la implantación precoz (en las primeras 24 horas en la mayoría de los casos) de una DPPI en pacientes con alto riesgo de fracaso terapéutico, identificados por un GPHV >20 mmHg¹⁶⁴ o por datos clínicos (pacientes Child-C hasta 13 puntos o Child B con hemorragia activa en la endoscopia diagnóstica)¹⁹¹ reduce la incidencia de fracaso terapéutico y la mortalidad en comparación con los pacientes en los que la DPPI se utilizó como rescate ante el fracaso del tratamiento estándar. Estos resultados sustentan el uso precoz de la DPPI con prótesis recubiertas en los pacientes cirróticos con hemorragia variceal en los que existe un riesgo elevado de fracaso del tratamiento estándar.

En los pacientes en los que la recidiva hemorrágica es leve y no causa compromiso hemodinámico o en aquellos con grados muy avanzados de insuficiencia hepática (Child-Pugh igual o mayor de 14) en los que la DPPI está contraindicada, puede intentarse el control de la hemorragia aumentando la

dosis de medicación vasoactiva y con una segunda sesión de terapia endoscópica.

Casos especiales

Varices gástricas

Las VG causan el 5-10% de los episodios de hemorragia en pacientes con hipertensión portal. La prevalencia de VG primarias es mayor en los pacientes con hipertensión portal no cirrótica (20%) que cirrótica (5%).

Las varices localizadas en la curvatura menor gástrica como extensión de las varices esofágicas (GOV1) tienen una patogenia y una respuesta a los tratamientos farmacológicos o endoscópicos similares a los de las varices esofágicas, y de hecho es frecuente que desaparezcan al tratar estas. Son las varices fúndicas, en continuidad con las varices esofágicas (GOV2) o aisladas (IGV1), las que requieren de consideraciones específicas, pues suelen nutrirse de las venas gástricas cortas y posterior y asociarse a un shunt esplenorrenal, sangran con menor aumento del gradiente de presión portal¹⁹² y presentar mayor recidiva hemorrágica y mortalidad que las esofágicas, siendo su tratamiento más complejo.

El tratamiento general de la hemorragia por VG es similar al de las esofágicas en cuanto a medidas de reanimación, fármacos vasoactivos y antibióticos, difiriendo el tratamiento endoscópico según el tipo de VG. En general, el tratamiento endoscópico convencional (ligadura o esclerosis) aplicado a las varices fúndicas logra una tasa menor de hemostasia y mayor de recidiva precoz y de fracaso del tratamiento¹⁹³⁻¹⁹⁶ que la inyección de pegamentos acrílicos^{179,197-200}. En caso de hemorragia aguda, los adhesivos tisulares son el tratamiento hemostático de elección en pacientes con hemorragia por rotura de varices fúndicas, tanto gastroesofágicas (GOV2) o gástricas aisladas (IGV1). En 2 ensayos controlados recientes, el adhesivo tisular, N-butyl-2-cianoacrilato, ha demostrado mayor eficacia hemostática que la ligadura en el primero (87 vs 45%) pero no en el segundo (93 vs 93%), y mayor eficacia para prevenir la recidiva hemorrágica con menos efectos adversos (úlceras sangrantes) en ambos estudios^{196,201}. Las varices esofágicas que se extienden a la curvatura menor del estómago (GOV1) suelen tratarse con ligadura, reservando la inyección de pegamento para los casos en que no se consiguen encararlas adecuadamente con el endoscopio. El N-butyl-2-cianoacrilato es el adhesivo tisular más utilizado hoy día por tener un tiempo de polimerización mayor que el cianoacrilato y estar aprobado por la UE para uso intravascular. Diferentes series de casos también han comunicado el control de las VG sangrantes con inyección de trombina o de pegamento de fibrina.

Al igual que en las varices esofágicas, la DPPI es la opción óptima de rescate de los pacientes con hemorragia refractaria o recidivante por varices fúndicas. La DPPI se recomienda como primera opción cuando el centro no dispone o carece de experiencia en los tratamientos endoscópicos antes mencionados. La eficacia de la DPPI en el control de la hemorragia activa y en la prevención del resangrado por varices fúndicas es similar al descrito para las varices esofágicas con una tasa de control inicial de la hemorragia cercana al 90%^{192,202-205}. Ocasionalmente las varices fúndicas no desaparecen o incluso resangran pese al

adecuado funcionamiento de la DPPI, por lo que se recomienda embolizar los vasos colaterales que las irrigan, al mismo tiempo que se implanta la DPPI.

Hemorragia por varices en pacientes con hipertensión portal prehepática

El pronóstico de la hemorragia aguda por varices en pacientes con hipertensión portal prehepática es mejor que en los pacientes con cirrosis con una mortalidad <2%²⁰⁶. De forma general, en este grupo de pacientes se deben seguir las mismas directrices que en la cirrosis. En caso de hemorragia refractaria al tratamiento farmacológico y endoscópico estándar, es fundamental disponer de una prueba de imagen (angio-resonancia magnética o arteriografía) que establezca la extensión de la trombosis y permita individualizar el tratamiento. La extensión de la trombosis determinará si es posible un tratamiento derivativo, mediante DPPI o cirugía. En pacientes con varices gastroesofágicas secundarias a trombosis de la vena esplénica, la esplenectomía es curativa.

Hemorragia por varices ectópicas

Las varices ectópicas, es decir, aquellas no localizadas en el esófago o estómago, son responsables de entre un 1 y 5% de los episodios de hemorragia por varices²⁰⁷. Las más frecuentes son las varices periostomales (26%), seguidas de las duodenales (17%), yeyunoileales (17%), colónicas (8%), rectales (8%) y peritoneales (9%)²⁰⁷. Las varices duodenales suelen ser una complicación de la hipertensión portal prehepática, mientras que las varices ectópicas de otras localizaciones en su mayoría ocurren en pacientes con hipertensión portal intrahepática con intervenciones quirúrgicas abdominales previas. Las varices ectópicas suelen diagnosticarse mediante endoscopia, reservándose la angiografía para los casos no accesibles a la endoscopia. No existen estudios aleatorizados que evalúen diferentes modalidades terapéuticas en estos pacientes. El tratamiento debe ser individualizado, y depende de la experiencia y de los recursos locales. En caso de hemorragia aguda se administrarán fármacos vasoconstrictores y, si se dispone de un endoscopista con experiencia, se puede intentar la terapia endoscópica. El tratamiento local (ligadura, escleroterapia, embolización) logra controlar la hemorragia en la mayoría de los casos²⁰⁸⁻²¹⁰; pero se asocia a una alta tasa de resangrado debido a la persistencia de la hipertensión portal. En los casos de hemorragia refractaria, la DPPI con o sin embolización de colaterales es una opción razonable, si lo permite la permeabilidad de la vena porta²¹¹. La embolización de colaterales sin descomprimir el sistema portal se acompaña generalmente de recidiva de las varices y de la hemorragia. Si la DPPI no es posible se debe considerar, dependiendo de la permeabilidad del eje esplenoportal, la cirugía derivativa o la ligadura quirúrgica de las colaterales responsables.

Gastropatía de la hipertensión portal

La gastropatía de la hipertensión portal (GHP) es una entidad con una prevalencia en la cirrosis del 80%, pero con una incidencia baja de sangrado, que alcanza el 2,5% para la hemorragia aguda y el 12% para la crónica. Comparada con la hemorragia por varices, la hemorragia aguda por GHP

presenta una menor mortalidad (10%) y, como aquella, se caracteriza por una alta tasa de recidiva (80% a los 2 años)⁴⁵.

Los fármacos que se han empleado en el tratamiento de la hemorragia aguda por GHP y en la prevención de la recidiva se basan en su capacidad para reducir el flujo sanguíneo gástrico: somatostatina, octreótido, vasopresina, terlipresina, propranolol y estrógenos²¹²⁻²¹⁷. Hasta la fecha, un único estudio controlado ha evaluado la eficacia de la somatostatina en el tratamiento de la hemorragia aguda por GHP, obteniendo la hemostasia en todos los pacientes²¹⁸. La coagulación endoscópica con plasma de argón puede ser útil para lograr la hemostasia de lesiones localizadas que sangran persistentemente²¹⁹. El único estudio controlado realizado hasta la fecha demuestra una eficacia del propranolol del 50% para reducir la recidiva hemorrágica²²⁰. La terapia derivativa mediante DPPI está indicada en los pacientes con episodios repetidos de hemorragia aguda o que precisan de transfusiones frecuentes por sangrado crónico pese al tratamiento con propranolol²²¹. En caso de decidir la implantación de una DPPI, es importante descartar la ectasia vascular gástrica como origen de la hemorragia, pues esta entidad, a diferencia de la GHP, no responde a la terapia derivativa²²¹. La ectasia vascular del antro es una patología infrecuente en la cirrosis, y se diferencia de la GHP por las lesiones elementales que la componen, su localización en el estómago y su histología²²².

Hemorragia aguda por varices esofágicas: manejo general

Proteger la vía aérea:

- Aspirar sangre y secreciones de la orofaringe
- Intubación orotraqueal si compromiso del nivel de conciencia

Corregir la hipovolemia, la anemia y la trombopenia:

- Coloides de gelatina o almidón para mantener la presión arterial sistólica en 90-100 mmHg y el pulso en 100 lpm
- Concentrados de hematíes para mantener Hb en 7-8 g/dl
- Transfundir plaquetas si <50.000 / μ l y hemorragia activa

Profilaxis de la infección:

- Quinolonas orales durante 5-7 días
- Ceftriaxona intravenosa durante 5-7 días, si cirrosis gravemente descompensada, prevalencia alta de resistencia a quinolonas, profilaxis previa con quinolonas o sospecha de aspiración broncopulmonar

Profilaxis de la insuficiencia renal:

- Corregir la hipovolemia
- Evitar diuréticos y fármacos nefrotóxicos
- Evitar la paracentesis terapéutica de gran volumen

Hemorragia aguda por varices esofágicas: tratamiento hemostático

Tratamiento hemostático primario: combinar fármacos vasoactivos y procedimiento endoscópico

Fármacos vasoactivos:

- Administración precoz, antes de la endoscopia, y durante 2-5 días
- Somatostatina: infusión i. v. continua de 250 µg/h (500 µg/h si hemorragia activa) precedida de bolus de 250 µg
- Terlipresina: 2 mg/4h i. v., reducir a 1 mg/4h 24h después de la hemostasia
- Octreótido: infusión i. v. continua de 50 µg/h precedida de bolus de 50 µg

Terapia endoscópica:

- Preferiblemente en las primeras 12 h del ingreso
- Ligadura con bandas como técnica endoscópica de elección
- Considerar procinético: eritromicina 125 mg iv en bolus 30 min antes

Tratamiento de rescate:

- Taponamiento esofágico con balón si hemorragia masiva
- Considerar una segunda sesión de terapia endoscópica
- DPPI como rescate si fracasa el tratamiento hemostático primario

DPPI precoz, en las primeras 48 horas y después de aplicar el tratamiento hemostático primario, en pacientes Child C

Prevención de la recidiva hemorrágica: profilaxis secundaria

Si no se efectúa ningún tratamiento específico después de una hemorragia por varices esofágicas, el riesgo de recidiva hemorrágica es superior al 60% a los 2 años, con una mortalidad de alrededor del 30%^{21,116}, por lo que está ampliamente aceptado que se debe indicar tratamiento para prevenir la recidiva^{2,10,58}. Habitualmente, se recomienda iniciar el tratamiento electivo inmediatamente después de concluir el tratamiento de la hemorrágica aguda, habitualmente a los 5 días del ingreso^{2,10,58}.

Tanto el tratamiento farmacológico, dirigido a prevenir la recidiva reduciendo la presión portal, como el endoscópico que pretende prevenirla erradicando las varices, son opciones de primera elección^{183,223}.

Tratamiento endoscópico

La escleroterapia mostró una reducción del riesgo de recidiva hemorrágica hasta tasas de alrededor de un 50% y una mejoría significativa de la supervivencia, pero se ha

abandonado casi totalmente desde la introducción de la ligadura endoscópica^{21,223}. La ligadura endoscópica de varices esofágicas se introdujo para erradicar las varices, con menos complicaciones que la esclerosis²²⁴. El metaanálisis de los estudios comparativos en la profilaxis secundaria de la hemorragia por varices, confirma que la ligadura endoscópica reduce la incidencia de recidiva hemorrágica y de complicaciones respecto a la esclerosis, y mejora la supervivencia^{183,225}. Sin embargo, la ligadura se asocia a una mayor tasa de reformación de varices, por lo que es de gran importancia mantener una vigilancia endoscópica perpétua.

Se ha evaluado si la combinación de ligadura más escleroterapia de las varices pequeñas no tratables con ligadura (pues no se pueden succionar adecuadamente en el dispositivo de ligadura) ofrece mejores resultados que la ligadura aislada. Sin embargo, el metaanálisis de los estudios controlados muestra que la combinación de estas 2 técnicas endoscópicas no mejora la eficacia obtenida empleando únicamente ligadura, mientras que aumenta la incidencia de estenosis esofágica^{226,227}.

Prevención de la recidiva hemorrágica. Recomendaciones

- Todos los pacientes que sobreviven a una hemorragia por varices deben recibir tratamiento preventivo, que debe iniciarse inmediatamente tras el control del episodio hemorrágico (GR: A).
- La combinación de tratamiento farmacológico con β-bloqueantes no selectivos y la ligadura endoscópica es de elección. La eficacia de los β-bloqueantes puede mejorar al combinarlos con mononitrato de isosorbida (GR: A).
- Los pacientes en los que los β-bloqueantes consiguen reducir la presión portal más del 20% o por debajo de 12 mmHg tienen muy buen pronóstico y no requieren asociación de tratamiento endoscópico. Los pacientes no respondedores tienen mal pronóstico, y el tratamiento óptimo para ellos no está bien establecido.
- La derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) es el tratamiento de rescate de elección cuando fracasan las anteriores opciones (GR: C). En pacientes con buena función hepática el shunt espleno-renal distal tiene una eficacia similar al TIPS y puede considerarse si se dispone de un equipo quirúrgico con experiencia en esta intervención (GR: A).
- Debe considerarse el trasplante hepático en todos los pacientes Grado B y C de Child-Pugh.

Tratamiento farmacológico

Los β-bloqueantes no cardiosselectivos (BBNS), como el propranolol o el nadolol, son los indicados para el tratamiento crónico de la hipertensión portal por su capacidad para disminuir la presión portal mediante la reducción del flujo sanguíneo esplácnico como consecuencia tanto del bloqueo

de los receptores β -1 como de los β -2⁸. El metaanálisis de los estudios controlados muestra que los β -bloqueantes logran una reducción significativa del riesgo de recidiva hemorrágica que decrece cerca del 40% a los 2 años, lo que se asocia a una mejoría de la supervivencia que se aproxima a la significación estadística^{116,228}.

La asociación de vasodilatadores al tratamiento con β -bloqueantes consigue un mayor descenso de la presión portal, al atenuar el aumento de resistencia vascular ocasionado por estos, hecho en el que se basa el tratamiento farmacológico combinado^{124,229}. La combinación de β -bloqueantes y mononitrato de isosorbida ha sido la más evaluada hasta la actualidad⁸. En estudios comparativos, esta combinación terapéutica aumenta la eficacia de los β -bloqueantes en cuanto a la prevención de recidiva hemorrágica sin mejorar la supervivencia²³⁰. La combinación de BBNS y mononitrato de isosorbida consigue mayor eficacia en la prevención de hemorragia recurrente, disminuye la incidencia de complicaciones y tiende a mejorar la supervivencia respecto a la escleroterapia¹⁵. En la actualidad, la combinación β -bloqueantes y mononitrato de isosorbida puede considerarse el tratamiento farmacológico de elección en profilaxis secundaria.

Más recientemente se ha propuesto el uso de carvedilol, BBNS con acción vasodilatadora intrínseca, que también consigue mayor reducción de la presión portal que los BBNS aislados. No existen estudios por el momento que muestren su superioridad frente al tratamiento estándar.

Tratamiento farmacológico con β -bloqueantes + nitratos vs ligadura endoscópica o DPPI

El tratamiento farmacológico asociando β -bloqueantes y mononitrato de isosorbida ha sido comparado con la ligadura endoscópica de varices en distintos estudios controlados^{17,231-235}. El metaanálisis de 6 estudios que incluyó 698 pacientes mostró una tasa conjunta de recidiva hemorrágica similar con ambos tratamientos, que fue del 39% con ligadura y del 40% con fármacos²⁴. El tratamiento farmacológico combinado mostró tendencia a una mejor supervivencia que la ligadura endoscópica²³⁶. El seguimiento a largo plazo (mediana de 82 meses) de los pacientes incluidos en uno de estos estudios mostró una mejoría significativa de la supervivencia con el tratamiento farmacológico²³⁷. El metaanálisis incluyendo este estudio muestra una supervivencia significativamente mejor con tratamiento farmacológico combinado que con ligadura, con una tasa conjunta de mortalidad del 33% con ligadura y del 26% con fármacos (RR= 1,25, IC 95%= 1,01-1,55)²³⁸. La incidencia de complicaciones resulta similar con ambos tratamientos, aunque la ligadura se asocia a mayor tasa de complicaciones graves^{236,238}.

En un estudio controlado, el tratamiento farmacológico con β -bloqueantes y mononitrato de isosorbida mostró una eficacia similar a la obtenida usando cirugía derivativa (en Child A o B) o escleroterapia (en Child C)²³⁹. En otro estudio, el tratamiento farmacológico combinado resultó menos efectivo que la DPPI en cuanto a la prevención de recidiva, pero se asoció con una menor incidencia de encefalopatía y consiguió una supervivencia similar²⁴⁰.

Tratamiento combinado asociando ligadura endoscópica y β -bloqueantes

Desde un punto de vista teórico la asociación de tratamiento endoscópico con ligadura y tratamiento farmacológico con β -bloqueantes±nitratos puede resultar la mejor opción para prevenir la recidiva hemorrágica, ya que con esta asociación el tratamiento farmacológico podría evitar la recidiva hasta conseguir la obliteración de las varices con ligadura, y posteriormente podría evitar la recurrencia de las varices²⁴¹. Hasta la fecha 9 estudios controlados han evaluado dicha asociación terapéutica de ligadura endoscópica con tratamiento farmacológico con β -bloqueantes±nitratos²⁴²⁻²⁴⁷. Cinco de estos estudios evaluaron si dicha asociación podía mejorar los resultados obtenidos empleando solo ligadura^{235,242-244}. El metaanálisis de estos estudios, que incluye un total de 476 pacientes, muestra una tasa conjunta de recidiva significativamente inferior con el tratamiento combinado con ligadura y fármacos respecto a la observada empleando solo ligadura (17 vs 31%)²³⁶. La mortalidad también se reduce con el tratamiento combinado (tasa conjunta de 10 vs 16%) aunque la diferencia no alcanza significación estadística (OR= 0,58, IC 95%= 0,33-1,03)²³⁶ y la tasa global de complicaciones aumenta con el tratamiento combinado.

Por otra parte, 4 estudios evaluaron si la asociación de ligadura y fármacos podía mejorar los resultados obtenidos empleando solo β -bloqueantes y mononitrato de isosorbida^{236,245-247}. El metaanálisis de estos estudios, que ha incluido un total de 409 pacientes, muestra una clara tendencia a una menor tasa conjunta de recidiva con el tratamiento combinado respecto a la observada empleando únicamente fármacos (29 vs 37%; OR= 0,68, IC 95%= 0,44-1,03), que es significativa al considerar solo la recidiva de origen varicoso. Sin embargo la incidencia de complicaciones aumenta significativamente con el tratamiento combinado y entre ellas aumenta la incidencia de hemorragia por úlcera esofágica iatrogénica (OR= 5,51; IC 95%= 1,45-20,9), que ocurre en el 6% de los casos. La supervivencia no mejora al añadir ligadura al tratamiento farmacológico (OR= 1,31, IC 95%= 0,83-2,08).

En función de estos resultados comentados, se considera que la combinación de tratamiento farmacológico con β -bloqueantes±mononitrato de isosorbida junto con ligadura endoscópica, representa en la actualidad el tratamiento de primera elección para la prevención de recidiva de hemorragia por varices esófago-gástricas. Si bien esto es incuestionable en lo que hace referencia a la comparación de tratamiento combinado farmacológico + ligadura endoscópica frente solo a ligadura, es más cuestionable la mejoría que la asociación de ligadura ofrece al tratamiento farmacológico aislado con β -bloqueantes y mononitrato de isosorbida, ya que aunque se reduce la recidiva hemorrágica, ello no alcanza la significación estadística, y aumenta significativamente la tasa de complicaciones, mientras que la supervivencia no mejora. Es posible que nuevos avances en el tratamiento médico (por ejemplo, la asociación de estatinas)¹³⁴ permita mejorar su eficacia y limite el uso de tratamiento endoscópico a los pacientes con mayor riesgo de resangrado.

Monitorización hemodinámica

La dosis de los fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión portal se suele ajustar en función de parámetros de fácil accesibilidad clínica como la tolerancia al tratamiento, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial^{8,116}. Sin embargo, no existe correlación entre la eficacia del tratamiento y estos parámetros clínicos⁸. Por el contrario, hay evidencia sólida indicando que existe una relación estricta entre la respuesta hemodinámica al tratamiento, mediante la determinación de los cambios el GPVH, y el riesgo de hemorragia varicosa^{14,136}. Cuando el GPVH disminuye por debajo de 12 mmHg (ya sea como consecuencia del tratamiento farmacológico o bien sea de forma espontánea), el riesgo de hemorragia es prácticamente nulo⁴. Sin embargo, un descenso de esta magnitud ocurre en menos del 15% de los pacientes tratados con BBNS y en menos del 30% de los tratados con BBNS y nitratos^{15,18}. De otra parte, incluso cuando no se consigue una descenso de esta envergadura, una reducción del GPVH $\geq 20\%$ del valor basal el riesgo de hemorragia por varices se sitúa por debajo del 10%^{15,18,231}. Se consigue una reducción de esta magnitud en alrededor del 30% de pacientes tratados con BBNS y en un 40 a 50% de los tratados con BBNS y nitratos^{15,18,231}. Así, se considera que existe una buena respuesta hemodinámica cuando el GPVH disminuye a cifras ≤ 12 mmHg o en $\geq 20\%$ del valor basal^{14,136}. Los respondedores hemodinámicos presentan además 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 de forma significativa su supervivencia²⁴⁸.

Por tanto, la monitorización hemodinámica selecciona con fiabilidad los pacientes con un alto riesgo de evolución desfavorable. Los pacientes sin respuesta hemodinámica a BBNS pueden ser tratados con BBNS y nitratos²⁴⁹. Esta por establecer si la ligadura endoscópica puede ser útil para prevenir la hemorragia en los no-respondedores hemodinámicos, ya que se han observado resultados discrepantes en distintos estudios^{245,247,250}. La combinación de BBNS y prazosina, o el uso de carvedilol puede recuperar una proporción significativa de no-respondedores hemodinámicos a BBNS y nitratos^{236,247}. También se ha sugerido que la DPPI puede ser útil para rescatar a estos no-respondedores hemodinámicos²⁵⁰, pero está por establecer cual es la mejor opción para mejorar el pronóstico de los no respondedores, así como si la información que proporciona la monitorización hemodinámica puede traducirse en un mejor tratamiento.

Derivación portosistémica percutánea intrahepática

Distintos estudios controlados evaluando la DPPI frente al tratamiento endoscópico han mostrado que la DPPI es más efectiva en la prevención de recidiva hemorrágica^{251,252}. Sin embargo, la incidencia de encefalopatía hepática aumenta significativamente con la DPPI, mientras que la supervivencia es similar con ambos tratamientos^{251,252}. También se ha sugerido que la DPPI ofrece peores resultados en pacientes con insuficiencia hepática avanzada¹⁹⁰. Por ello se considera que la DPPI debe usarse solo en caso de fracaso del

tratamiento estándar con BBNS y ligadura endoscópica. Estos resultados deben reconsiderarse, pues los estudios comparativos se realizaron en la época de prótesis no recubiertas, con significativamente mayor incidencia de disfunción^{253,254}, y menor eficacia clínica. Igualmente, está por establecer si el uso de DPPI en grupos de alto riesgo puede mejorar el pronóstico de los pacientes tratados para prevenir la recidiva hemorrágica.

Las derivaciones portosistémicas quirúrgicas son raramente empleadas desde la aparición de la DPPI. En un estudio controlado la DDPI y el shunt esplenorenal distal mostraron similar eficacia como tratamiento derivativo de rescate en pacientes con aceptable función hepática (Child A/B)²⁵⁵. Ambos tratamientos obtuvieron similar tasa de recidiva, de encefalopatía y de supervivencia a 2 y 5 años²⁵⁵. Los pacientes tratados con DPPI requirieron más reintervenciones, si bien se emplearon prótesis no-recubiertas²⁵⁵. Estos resultados indican que las derivaciones portosistémicas quirúrgicas pueden ser una alternativa a la DPPI en pacientes con buena función hepática, aunque únicamente en los pocos centros que cuentan con cirujanos suficientemente experimentados.

Varices gástricas

El tratamiento de las varices esófago-gástricas subcardiales no varía substancialmente del de las esofágicas dado su similar comportamiento⁴⁴. En cuanto a las varices fúndicas, existen escasos estudios controlados, lo que impide establecer recomendaciones sólidas. En un reciente estudio controlado la obliteración variceal con cianoacrilato ha resultado más eficaz que los β -bloqueantes para prevenir la recidiva hemorrágica por varices fúndicas, mejorando incluso la supervivencia²⁵⁶. En otro estudio controlado la DPPI ha resultado tan efectiva como la obliteración variceal con cianoacrilato, con menor tasa de recidiva, pero con mayor incidencia de encefalopatía y similar supervivencia²⁰³. En función de estos resultados, tanto la inyección endoscópica de pegamentos acrílicos como la DPPI son opciones de elección para la prevención de recidiva hemorrágica por VG fúndicas.

Áreas y prioridades que requieren estudio

- * Tratamiento de rescate en los no respondedores hemodinámicos.
- * Valor de la monitorización hemodinámica para mejorar el tratamiento preventivo de recidivas.
- * Posibilidades no invasivas de monitorizar el tratamiento.
- * Definición de subgrupos que puedan beneficiarse de tratamientos específicos.
- * Papel de otros tratamientos farmacológicos con efectividad hemodinámica como carvedilol, combinación de β -bloqueantes y simvastatina, o combinación de β -bloqueantes y prazosina.
- * Nuevos tratamientos farmacológicos.
- * Nuevos tratamientos endoscópicos.
- * Papel de la DPPI con prótesis recubiertas.
- * Tratamiento de VG: fármacos vs glue vs DPPI (prótesis recubiertas).

* Influencia de tratamientos etiológicos de la hepatopatía (como antivirales o abstinencia enólica) en la planificación terapéutica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Pagliaro L, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology*. 1998;28:868-80.
- Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology*. 2008;47:1764-72.
- Bosch J, Albillos A, Abraldes JG, Bañares R, Calleja JL, Escorsell A, et al. Documento de Consenso: Hipertensión Portal. *Gastroenterología y hepatología*. 2005;28 Suppl. 5:1-26.
- Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-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 [see comments]. *Gastroenterology*. 1990;99:1401-7.
- D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38:599-612.
- Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, Aracil C, Catalina MV, Garcí A-P, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008;48:229-36.
- Bosch J, Garcia-Pagan J. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003;361:952-4.
- Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl. 1:S68-92.
- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362:823-32.
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:922-38.
- Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;40:823-30.
- Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*. 1998;114:1296-303.
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254-61.
- D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006;131:1611-24.
- Villanueva C, Balanzo J, Novella MT, 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.
- Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32:930-4.
- 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.
- Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres 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.
- Cales P, Pascal JP. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis: comparison of intracenter and intercenter observer variability. *Gastroenterology*. 1990;99:1189.
- Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*. 2001;33:333-8.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995;22:332-54.
- Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A, et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:503-8.
- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De SA, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003;38:266-72.
- Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;127:476-84.
- Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology*. 1996;111:701-9.
- Grace ND. Prevention of initial variceal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21:149-61.
- De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001;5:645-63.
- 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.
- Brocchi E, Caletti G, Brambilla G, Mantia LL, Lupinacci G, Pisano G, et al. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988;319:983-89.
- Ben Ari Z, Cardin F, McCormick AP, Wannamethee G, Burroughs AK. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal haemorrhage. *J Hepatol*. 1999;31:443-50.
- Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1998;27:1207-12.
- De Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21:85-101.
- Moitinho E, Escorsell A, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999;117:626-31.
- Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis*. 2008;28:3-25.
- Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after

- acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut*. 2008;57:814–20.
36. Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, Gonzalez A, Saperas E, Dot J, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1347–54.
 37. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1997;11:243–56.
 38. Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, Gonzalez A, Esteban R, Guardia J, et al. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int*. 2010;30:1123–30.
 39. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992;16:1343–9.
 40. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology*. 1988;95:434–40.
 41. Arakawa M, Masuzaki T, Okuda K. Pathomorphology of esophageal and gastric varices. *Semin Liver Dis*. 2002;22:73–82.
 42. Thakeb F, Salem SA, Abdallah M, El-Batanouny M. Endoscopic diagnosis of gastric varices. *Endoscopy*. 1994;26:287–91.
 43. Sarin SK. Long-term follow-up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc*. 1997;46:8–14.
 44. Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology*. 2004;126:1175–89.
 45. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology*. 2000;119:181–7.
 46. De Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M, Fleig W, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol*. 1992;15:256–61.
 47. Burroughs AK, Patch D. Therapeutic benefit of vaso-active drugs for acute variceal bleeding: a real pharmacological effect, or a side-effect of definitions in trials? *Hepatology*. 1996;24:737–9.
 48. 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.
 49. Duvnjak M, Barsic N, Tomasic V, Jukic LV, Lerotic I, Pavic T. Adjusted blood requirement index as indicator of failure to control acute variceal bleeding. *Croat Med J*. 2006;47:398–403.
 50. Akhtar N, Zuberi BF, Hasan SR, Kumar R, Afsar S. Determination of correlation of Adjusted Blood Requirement Index with outcome in patients presenting with acute variceal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2372–5.
 51. Thabut D, D'Amico G, Tan P, De Franchis R, Fabricius S, Lebrech D, et al. Diagnostic performance of Baveno IV criteria in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding: analysis of the F7 liver-1288 study population. *J Hepatol*. 2010;53:1029–34.
 52. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Calès P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, et al. Diagnosis of Portal Hypertension. How and when? Portal Hypertension III. En: de Franchis R, editor. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science, Limited; 2001. p. 36–63.
 53. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:481–8.
 54. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009;50:923–8.
 55. Lebrech D. Prevention of first variceal bleeding: drugs. En: Groszmann RJ, Bosch J, editores. Portal Hypertension in the 21st Century. Dordrecht: Kluwer academic Publishers; 2004. p. 221–6.
 56. Schepke M, Sauerbruch T. Prevention of first variceal bleeding: endoscopy. En: Groszmann RJ, Bosch J, editores. Portal Hypertension in the 21st Century. Dordrecht: Kluwer academic Publishers; 2004. p. 226–32.
 57. 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.
 58. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53:762–8.
 59. D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. En: Groszmann RJ, Bosch J, editores. Portal Hypertension in the 21st Century. Dordrecht: Kluwer academic Publishers; 2004. p. 147–54.
 60. Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2004;39:204–10.
 61. Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, Schwartz J, Faigel D, Rondonotti E, et al. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three-center pilot study. *Endoscopy*. 2006;38:31–5.
 62. Lapalus MG, Dumortier J, Fumex F, Roman S, Lot M, Prost B, et al. Esophageal capsule endoscopy versus esophago-gastroduodenoscopy for evaluating portal hypertension: a prospective comparative study of performance and tolerance. *Endoscopy*. 2006;38:36–41.
 63. Schreiber I, Meitz K, Kunselman AR, Downey M, Le T, Riley T. Defining the threshold: new data on the ability of capsule endoscopy to discriminate the size of esophageal varices. *Dig Dis Sci*. 2011;56:220–6.
 64. De Franchis R, Eisen GM, Laine L, Fernandez-Urien I, Herrerias JM, Brown RD, et al. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology*. 2008;47:1595–603.
 65. Arguedas MR, McGuire BM, Fallon MB, Abrams GA. The use of screening and preventive therapies for gastroesophageal varices in patients referred for evaluation of orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:833–7.
 66. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. *Hepatology*. 2004;39:30–4.
 67. Berzigotti A, Gilibert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1159–67.
 68. Fook-Hong N, Siu-Yin W, Ching-Hong L, Kwong-Ming L, Chi-Sing C. Prediction of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14:785–90.
 69. Giannini E, Botta F, Borro P, Rizzo D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence

- of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2003;52:1200-5.
70. Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2003;35:473-8.
 71. Cottone M, D'Amico G, Maringhini A, Amuso M, Sciarrino E, Traina M, et al. Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices. *J Ultrasound Med*. 1986;5:189-92.
 72. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis [see comments]. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3285-91.
 73. Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 1999;31:867-73.
 74. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3292-6.
 75. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:81-5.
 76. Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2511-9.
 77. De Franchis R. Noninvasive diagnosis of esophageal varices: is it feasible? *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2520-2.
 78. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le BB, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55:403-8.
 79. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:48-54.
 80. Ganne-Carrie N, Ziol M, De LV, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006;44:1511-7.
 81. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le BB, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:454-62.
 82. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009;29:242-7.
 83. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:1290-7.
 84. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1261-8.
 85. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol*. 2006;45:230-5.
 86. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Robic MA, Rouquet O, Dupuis E, et al. Prospective assessment of liver stiffness for the non-invasive prediction of portal hypertension. *J Hepatol*. 2007;46(S1):S34.
 87. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*. 2009;50:59-68.
 88. Pritchett S, Cardenas A, Manning D, Curry M, Afdhal NH. The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific. *J Viral Hepat*. 2011;18:e75-80.
 89. Van Leeuwen MS. Doppler ultrasound in the evaluation of portal hypertension. *Clin Diagn Ultrasound*. 1990;26:53-76.
 90. Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL, Fletcher JG, Talwalkar JA, Stadheim L, et al. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology*. 2008;47:1587-94.
 91. Kim YJ, Raman SS, Yu NC, To'o KJ, Jutabha R, Lu DS. Esophageal varices in cirrhotic patients: evaluation with liver CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:139-44.
 92. Kim SH, Kim YJ, Lee JM, Choi KD, Chung YJ, Han JK, et al. Esophageal varices in patients with cirrhosis: multidetector CT esophagography-comparison with endoscopy. *Radiology*. 2007;242:759-68.
 93. Kim M, Mitchell DG, Ito K. Portosystemic collaterals of the upper abdomen: review of anatomy and demonstration on MR imaging. *Abdom Imaging*. 2000;25:462-70.
 94. Johnson CD, Ehman RL, Rakela J, Ilstrup DM. MR angiography in portal hypertension: detection of varices and imaging techniques. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15:578-84.
 95. Matsuo M, Kanematsu M, Kim T, Hori M, Takamura M, Murakami T, et al. Esophageal varices: diagnosis with gadolinium-enhanced MR imaging of the liver for patients with chronic liver damage. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:461-6.
 96. Imazu H, Matsui T, Noguchi R, Asada K, Miyamoto Y, Kawata M, et al. Magnetic resonance angiography for monitoring prophylactic endoscopic treatment of high risk esophageal varices. *Endoscopy*. 2000;32:766-72.
 97. Debatin J, Zahner B, Meyenberger C, Romanowski B, Schopke W, Marincek B, et al. Azygos blood flow: phase contrast quantitation in volunteers and patients with portal hypertension pre- and postintrahepatic shunt placement. *J Hepatol*. 1996;24:1109-15.
 98. Wu MT, Pan HB, Chen C, Chang JM, Lo GH, Wu SS, et al. Azygos blood flow in cirrhosis: measurement with MR imaging and correlation with variceal hemorrhage. *Radiology*. 1996;198:457-62.
 99. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology*. 2008;47:332-42.
 100. Talwalkar JA, Yin M, Venkatesh S, Rossman PJ, Grimm RC, Manduca A, et al. Feasibility of in vivo MR elastographic splenic stiffness measurements in the assessment of portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:122-7.
 101. Yin M, Chen J, Glaser KJ, Talwalkar JA, Ehman RL. Abdominal magnetic resonance elastography. *Top Magn Reson Imaging*. 2009;20:79-87.
 102. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1989;96:873-80.
 103. Bosch J, Bordas JM, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Chesta J, et al. Effects of vasopressin on the intravariceal pressure in patients with cirrhosis: comparison with the effects on portal pressure. *Hepatology*. 1988;8:861-5.
 104. Escorsell A, Bordas JM, Feu F, Garcia-Pagan JC, Gines A, Bosch J, et al. Endoscopic assessment of variceal volume and wall tension in cirrhotic patients: effects of pharmacological therapy. *Gastroenterology*. 1997;113:1640-6.

105. Escorsell A, Bordas JM, Castaneda B, Llach J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2000;31:1061-7.
106. Cales P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:741-5.
107. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernandez-Gea V, Lopez-Balaguer JM, Varez-Urturi C, et al. Acute Hemodynamic Response to Beta-Blockers and Prediction of Long-Term Outcome in Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. *Gastroenterology*. 2009.
108. Berzigotti A, Zappoli P, Magalotti D, Tiani C, Rossi V, Zoli M. Spleen enlargement on follow-up evaluation: a noninvasive predictor of complications of portal hypertension in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1129-34.
109. Berzigotti A, Merkel C, Magalotti D, Tiani C, Gaiani S, Sacerdoti D, et al. New abdominal collaterals at ultrasound: a clue of progression of portal hypertension. *Dig Liver Dis*. 2008;40:62-7.
110. Miller L, Banson FL, Bazir K, Korimilli A, Liu JB, Dewan R, 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.
111. Rincon D, Ripoll C, Iacono OL, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2269-74.
112. Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:932-7.
113. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Kougioumtzan A, Papatheodoridis G, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2009;51:468-74.
114. De Franchis R. Incidental esophageal varices. *Gastroenterology*. 2004;126:1860-7.
115. Bosch J. Is treatment with nadolol effective against the growth of small esophageal varices in patients with cirrhosis? 2 ed. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:18-9.
116. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19:475-505.
117. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Monitoring of HVPG during pharmacological therapy: evidence in favor of the prognostic value of a 20% reduction. *Hepatology*. 2004;39:1746-7.
118. Bosch J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2010. In press.
119. Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. 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. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:1532-8.
120. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abralde JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:506-12.
121. Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, Groszmann RJ, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology*. 2001;34:1096-102.
122. Abralde 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.
123. Tandon P, Saez R, Berzigotti A, Abralde JG, Garcia-Pagan JC, Bosch J. A specialized, nurse-run titration clinic: a feasible option for optimizing beta-blockade in non-clinical trial patients. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1917-21.
124. Garcia-Pagan JC, Feu F, Bosch J, Rodes 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.
125. Merkel C, Marin R, Enzo E, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, et al. Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Gruppo-Triveneto per L'ipertensione portale (GTIP) [see comments]. *Lancet*. 1996;348:1677-81.
126. Garcia-Pagan JC, the Spanish Variceal Bleeding Group. Propranolol+placebo vs propranolol+isosorbide-5-mononitrate in the prevention of the first variceal bleeding. *J Hepatol*. 1999;30(S1):55.
127. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genesca J, Ruiz-del-Arbol L, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology*. 2001;121:908-14.
128. Garcia-Pagan JC, Salmeron JM, Feu F, Luca A, Gines 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.
129. Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, Ameigeiras B, Garcia D, Isla R, et al. Nadolol plus spironolactone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: A preliminary study. *Hepatology*. 2003;37:359-65.
130. Albillos A, Lledo JL, Banares R, Rossi I, Iborra J, Calleja JL, et al. Hemodynamic effects of alpha-adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatology*. 1994;20:611-7.
131. Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Perez-Paramo M, Tabuenca MJ, Banares R, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology*. 1995;109:1257-65.
132. Albillos A, Garcia-Pagan JC, Iborra J, Bandi JC, Cacho G, Perez-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.
133. Zafra C, Abralde 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.
134. Abralde JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;136:1651-8.
135. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abralde JG, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2006;43:485-91.
136. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1116-26.
137. Hicken BL, Sharara AI, Abrams GA, Eloubeidi M, Fallon MB, Arguedas MR. Hepatic venous pressure gradient measurements to assess response to primary prophylaxis in patients with cirrhosis: a decision analytical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:145-53.
138. La Mura V, Abralde JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, et al. Prognostic value of acute hemodynamic

- response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol.* 2009;51:279–87.
139. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2005;41:588–94.
 140. Norberto L, Polese L, Cillo U, Grigoletto F, Burroughs AK, Neri D, et al. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:1262.
 141. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Jagannath S, Arepally A. A randomized controlled trial of beta-blockers versus endoscopic band ligation for primary prophylaxis: a large sample size is required to show a difference in bleeding rates. *Dig Dis Sci.* 2005;50:407–10.
 142. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology.* 2005;128:870–81.
 143. De BK, Ghoshal UC, Das T, Santra A, Biswas PK. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:220–4.
 144. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding [see comments]. *N Engl J Med.* 1999;340:988–93.
 145. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:797–804.
 146. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, Jalan R, Hislop WS, Mills PR, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: A randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology.* 2002;123:735–44.
 147. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Lin CP, Lo CC, Hsu PI, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:333–8.
 148. Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2004;40:65–72.
 149. Psilopoulos D, Galanis P, Goulas S, Papanikolaou IS, Elefsiniotis I, Liatsos C, et al. Endoscopic variceal ligation vs. propranolol for prevention of first variceal bleeding: a randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1111–7.
 150. Lay CS, Tsai YT, Lee FY, Lai YL, Yu CJ, Chen CB, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:413–9.
 151. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:347–61.
 152. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:526–35.
 153. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2842–8.
 154. Bosch J, Garcia-Tsao G. Pharmacological versus endoscopic therapy in the prevention of variceal hemorrhage: and the winner is. *Hepatology.* 2009;50:674–7.
 155. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology.* 2009;50:825–33.
 156. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Hsu PI, Chiang HT. Prophylactic banding ligation of high-risk esophageal varices in patients with cirrhosis: a prospective, randomized trial. *J Hepatol.* 1999;31:451–6.
 157. Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology.* 2008;47:169–76.
 158. Lo GH, Chen WC, Wang WC, Lee CC. Controlled trial of ligation plus nadolol versus nadolol alone for the prevention of first variceal bleeding. *Hepatology.* 2010;52:230–7.
 159. Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector Jr WG. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology.* 1991;100 5 Pt 1:1403–10.
 160. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Tsai WL, Chan HH, Cheng LC, et al. The characteristics and the prognosis for patients presenting with actively bleeding esophageal varices at endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:714–20.
 161. Gatta A, Merkel C, Amodio P, Bellon S, Bellumat A, Bolognesi M, et al. Development and validation of a prognostic index predicting death after upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis: a multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1528–36.
 162. Villanueva C, Ortiz J, Minana J, Soriano G, Sabat M, Boadas J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2001;121:110–7.
 163. Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology.* 2001;34 4 Pt 1:671–6.
 164. 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.
 165. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, Kougioumtzian A, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2004;39:1623–30.
 166. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding [see comments]. *Lancet.* 1999;353:139–42.
 167. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology.* 1995;108:1828–34.
 168. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci.* 2001;46:2752–7.
 169. Castaneda B, Debernardi-Venon W, Bandi JC, Andreu V, Perez-del-Pulgar S, Moitinho E, et al. The role of portal pressure in the severity of bleeding in portal hypertensive rats. *Hepatology.* 2000;31:581–6.
 170. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology.* 1986;90 5 Pt 1:1232–40.
 171. Colomo A, Hernandez-Gea V, Muñoz-Diaz E, Madoz P, Aracil C, Álvarez-Urturi C, et al. Transfusion strategies in patients with cirrhosis and acute variceal bleeding. *Hepatology.* 2010;48 Suppl:413A.

172. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006;44:440–5.
173. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137:2105–11.
174. Tripodi A. Tests of coagulation in liver disease. *Clin Liver Dis*. 2009;13:55–61.
175. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1391–4.
176. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;47:1604–14.
177. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, Gonzalez AJ, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:1123–30.
178. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35:140–8.
179. Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R, Tanoue K, Tomikawa M, Okita K, et al. Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery*. 2002;131(1 Suppl):S176–81.
180. Del Olmo JA, Pena A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2000;32:19–24.
181. Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology*. 2002;35:609–15.
182. Villanueva C, Ortiz J, Sabat 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.
183. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 1999;19:439–55.
184. Cheung J, Soo I, Bastiampillai R, Zhu Q, Ma M. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1125–9.
185. Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, Lin TL, Liou JM, Wu MS, et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1294–9.
186. 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.
187. Cales P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbodec N, et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. French Club for the Study of Portal Hypertension. *N Engl J Med*. 2001;344:23–8.
188. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2001;120:946–54.
189. Moitinho E, Planas R, Bañares R, Albillos A, Ruiz-del-Arbol L, Galvez C, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol*. 2001;35:712–8.
190. Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis*. 1999;19:457–73.
191. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362:2370–9.
192. Tripathi D, Therapondos G, Jackson E, Redhead DN, Hayes PC. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut*. 2002;51:270–4.
193. Gimson AE, Westaby D, Williams R. Endoscopic sclerotherapy in the management of gastric variceal haemorrhage. *J Hepatol*. 1991;13:274–8.
194. Oho K, Iwao T, Sumino M, Toyonaga A, Tanikawa K. Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study [see comments]. *Endoscopy*. 1995;27:349–54.
195. Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, Shimakawa T, Wagatsuma Y, Katsube A, et al. Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14:245–50.
196. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. 2001;33:1060–4.
197. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1010–5.
198. Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, Chang CS, Wu CY, Poon SK, et al. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:160–7.
199. Iwase H, Morise K, Kawase T, Horiuchi Y. Endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices during pregnancy. *J Clin Gastroenterol*. 1994;18:80–3.
200. Kind R, Guglielmi A, Rodella L, Lombardo F, Catalano F, Ruzzenente A, et al. Bucrylate treatment of bleeding gastric varices: 12 years' experience. *Endoscopy*. 2000;32:512–9.
201. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology*. 2006;43:690–7.
202. Barange K, Peron JM, Imani K, Otal P, Payen JL, Rousseau H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices. *Hepatology*. 1999;30:1139–43.
203. Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*. 2007;39:679–85.
204. Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. Salvage'' transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1998;114:981–7.
205. Stanley AJ, Jalan R, Ireland HM, Redhead DN, Bouchier IA, Hayes PC. A comparison between gastric and oesophageal variceal haemorrhage treated with transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:171–6.
206. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001;120:490–7.
207. Norton ID, Andrews JC, Kamath PS. Management of ectopic varices. *Hepatology*. 1998;28:1154–8.
208. Bosch A, Marsano L, Varilek GW. Successful obliteration of duodenal varices after endoscopic ligation. *Dig Dis Sci*. 2003;48:1809–12.
209. Shudo R, Yazaki Y, Sakurai S, Uenishi H, Yamada H, Sugawara K, et al. Combined endoscopic variceal ligation and

- sclerotherapy for bleeding rectal varices associated with primary biliary cirrhosis: a case showing a long-lasting favorable response. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:661-5.
210. Yamanaka T, Shiraki K, Ito T, Sugimoto K, Sakai T, Ohmori S, et al. Endoscopic sclerotherapy (ethanolamine oleate injection) for acute rectal varices bleeding in a patient with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:941-3.
211. Haskal ZJ, Scott M, Rubin RA, Cope C. Intestinal varices: treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology.* 1994;191:183-7.
212. Panes J, Bordas JM, Pique JM, Garcia-Pagan JC, Feu F, Teres J, et al. Effects of propranolol on gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology.* 1993;17:213-8.
213. Panes J, Pique JM, Bordas JM, Casadevall M, Teres J, Bosch J, et al. Effect of bolus injection and continuous infusion of somatostatin on gastric perfusion in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology.* 1994;20:336-41.
214. Panes J, Pique JM, Bordas JM, Llach J, Bosch J, Teres J, et al. Reduction of gastric hyperemia by glypressin and vasopressin administration in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology.* 1994;19:55-60.
215. Panes J, Casadevall M, Fernandez M, Pique JM, Bosch J, Casamitjana R, et al. Gastric microcirculatory changes of portal-hypertensive rats can be attenuated by long-term estrogen-progestagen treatment. *Hepatology.* 1994;20:1261-70.
216. Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:973-9.
217. Li MK, Sung JJ, Woo KS, Sanderson J, Leung NW, Yu LM, et al. Somatostatin reduces gastric mucosal blood flow in patients with portal hypertensive gastropathy: a randomized, double-blind crossover study. *Dig Dis Sci.* 1996;41:2440-6.
218. Kouroumalis EA, Koutroubakis IE, Manousos ON. Somatostatin for acute severe bleeding from portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:509-12.
219. Herrera S, Bordas JM, Llach J, Gines A, Pellise M, Fernandez-Esparrach G, et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:440-6.
220. Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, Panes J, Gonzalez A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet.* 1991;337:1431-4.
221. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2000;118:905-11.
222. Payen JL, Cales P, Voigt JJ, Barbe S, Pilette C, Dubuisson L, et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1995;108:138-44.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:623-9.
227. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttrop MJ, Edelstein MA, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2005;50:399-406.
228. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology.* 1997;25:63-70.
229. 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.
230. 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.
231. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, 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.
232. 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 rebleeding. *Gastroenterology.* 2002;123:728-34.
233. Sarin SK, Wadhawan M, Gupta R, Shahi H. Evaluation of endoscopic variceal ligation (EVL) versus propranolol plus isosorbide mononitrate/nadolol (ISMN) in the prevention of variceal rebleeding: comparison of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1538-47.
234. Romero G, Kravetz D, Argonz J, Vulcano C, Suarez A, Fassio E, et al. Comparative study between nadolol and 5-isosorbide mononitrate vs. endoscopic band ligation plus sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:601-11.
235. Ahmad I, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafiqat F, Sarwar S. Propranolol, isosorbide mononitrate and endoscopic band ligation - alone or in varying combinations for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009;19:283-6.
236. Cheung J, Zeman M, Van Zanten SV, Tandon P. Systematic review: secondary prevention with band ligation, pharmacotherapy or combination therapy after bleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:577-88.
237. Lo GH, Chen WC, Lin CK, Tsai WL, Chan HH, Chen TA, et al. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Hepatology.* 2008;48:580-7.
238. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol.* 2011;25:147-55.
239. McCormick PA, Feu F, Sabrin C, Planas R. Anglo-spanish variceal rebleeding group. Propranolol and isosorbide mononitrate versus sclerotherapy or shunt surgery for the prevention of variceal rebleeding: a randomized trial. *Hepatology.* 1994;20:106A.
240. Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan 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.
241. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Banares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 2008;149:109-22.

242. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, 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;32:461–5.
243. De la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology*. 2005;41:572–8.
244. Kumar A, Jha SK, Sharma P, Dubey S, Tyagi P, Sharma BC, et al. Addition of Propranolol and Isosorbide Mononitrate to Endoscopic Variceal Ligation Does Not Reduce Variceal Rebleeding Incidence. *Gastroenterology*. 2009.
245. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Albillos A, Banares R, Morillas R, Abraldes JG, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding: A multicenter randomized controlled trial. *Gut*. 2009.
246. Lo GH, Chen WC, Chan HH, Tsai WL, Hsu PI, Lin CK, et al. A randomized, controlled trial of banding ligation plus drug therapy versus drug therapy alone in the prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:982–7.
247. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Lopez-Balaguer JM, Piqueras M, Gonzalez B, et al. Clinical trial: a randomized controlled study on prevention of variceal rebleeding comparing nadolol + ligation vs. hepatic venous pressure gradient-guided pharmacological therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:397–408.
248. Villanueva C, Lopez-Balaguer JM, Aracil C, Kolle L, Gonzalez B, Minana J, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:757–65.
249. Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, et al. "A la carte" treatment of portal hypertension: adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology*. 2002;36:1361–6.
250. Gonzalez A, Augustin S, Perez M, Dot J, Saperas E, Tomasello A, et al. Hemodynamic response-guided therapy for prevention of variceal rebleeding: an uncontrolled pilot study. *Hepatology*. 2006;44:806–12.
251. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology*. 1999;30:612–22.
252. Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology*. 1999;212:411–21.
253. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for tips: Results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004;126:469–75.
254. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology*. 2005;41:386–400.
255. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1643–51.
256. Mishra SR, Chander SB, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut*. 2010;59:729–35.