

HIPERTENSIÓN PORTAL: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS

DR. GUILLERMO SILVA P.
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
guillermosilvap@yahoo.com

RESUMEN

En cirróticos, la hemorragia por varices (HV) esófago-gástricas constituye la etapa final de una serie de eventos que tienen como origen el incremento de la presión portal, seguido del desarrollo y dilatación progresiva de varices hasta finalmente sangrar. La evaluación endoscópica constituye una práctica clínica rutinaria en estos pacientes y la profilaxis de HV debe realizarse en sujetos con varices grandes. Los β -bloqueadores son el tratamiento de elección, mientras que la ligadura elástica de las varices es una alternativa para pacientes intolerantes o con contraindicación a β -bloqueadores. La HV activa puede tratarse con fármacos vasoactivos y/o endoscópicamente. Aquellos que superan el episodio agudo deben recibir tratamiento preventivo del re-sangrado; los β -bloqueadores (asociados o no a nitratos) y la ligadura elástica (con o sin β -bloqueadores) son los de elección. En los que continúan sangrando, debe considerarse el TIPS (Shunt porto-sistémico intrahepático) como tratamiento de rescate.

SUMMARY

In patients with cirrhosis, variceal bleeding is the last step of a chain that is initiated by an increased portal pressure, followed by the development and progressive dilatation of varices until they finally bleed. Endoscopic screening for varices should be part of routine clinical practice and prophylactic treatment should be given to those patients with large varices. Non selective β -blockers remain first-line therapy in primary prophylaxis; endoscopic band ligation can be offered for patients who cannot tolerate or have contraindications to β -blockers. Treatment of acute variceal bleeding include both pharmacologic therapy (vasoactive drugs) and endoscopic treatment (combined or not with drugs). Patients surviving an episode of variceal bleeding should enter to a therapeutic program to prevent rebleeding; β -blockers (with or without nitrates) and endoscopic band ligation (with or without

β -blockers) are the first-line options. Patients who continue to rebleed should be treated with TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt).

Key words: Increase portal pressure/cirrhosis/treatment.

DEFINICIÓN

La hipertensión portal (HP) se define como el aumento de la presión hidrostática en el sistema venoso portal, con lo cual el gradiente de presión que se genera entre la vena porta y la vena cava inferior sobrepasa los 5 mmHg (valor límite de lo normal). A consecuencia de ello, se desarrolla una extensa circulación colateral, la que deriva una parte importante del flujo portal a la circulación sistémica (1).

FISIOPATOLOGÍA

En todo sistema vascular, el gradiente de presión entre los dos extremos de un vaso sanguíneo depende directamente del flujo que lo atraviesa y de las resistencias que se oponen a dicho flujo. En la circulación portal, la resistencia resulta de la sumatoria de las resistencias parciales, que incluyen vénulas portales intrahepáticas, sinusoides, venas centrolobulillares y suprahepáticas. De esta forma, el aumento de presión portal puede deberse tanto a un incremento del flujo portal como de resistencias en el sistema venoso hepático. Son excepcionales las situaciones en que sólo el aumento del flujo portal provoca HP (Ej.: fístulas arterio-portales). En la mayoría, el aumento de la **resistencia** constituiría el mecanismo iniciador de la HP. Consecutivo a ello, **el incremento del flujo portal** contribuiría a su desarrollo y perpetuación. Este último fenómeno sería secundario a una marcada vasodilatación esplácnica, a consecuencia de la liberación excesiva de sustancias vasodilatadoras endógenas endoteliales y neurohumorales (2). El factor endotelial más relevante sería el óxido nítrico (ON) (3). Secundario a la vasodilatación esplácnica y sistémica, se desarrollaría una respuesta neurohumoral compensatoria, mediada por hipersecreción de angiotensina, hormona antidiurética y norepinefrina, cuyos

ARTÍCULO RECIBIDO: 15-04-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 21-07-08

principales efectos serían vasoconstricción y retención de sodio y agua. De esta forma, se constituye la hipervolemia que ocasiona el aumento en el gasto cardíaco y de flujos sanguíneos regionales, contribuyendo al incremento del flujo portal y, por ende, de la presión portal (Figura 1). En cirróticos, el aumento de las resistencias vasculares no serían sólo consecuencia de la distorsión de la arquitectura hepática, sino también existiría un componente dinámico. Los responsables de ello serían la activación de células con capacidad contráctil presentes en la microcirculación hepática (células estrelladas y miofibroblastos portales, septales y de vénulas portales). Las primeras corresponden a los pericitos de sinusoides, los que ejercerían su papel al transformarse en miofibroblastos capaces de contraer los sinusoides (4). Finalmente, el aumento dinámico de las resistencias intrahepáticas se produciría por un desequilibrio entre estímulos vasoconstrictores y vasodilatadores. Vasoconstrictores endógenos como endotelina, estimulación alfa-adrenérgica, leucotrienos, tromboxano A2 y angiotensina II presentarían una actividad aumentada, mientras que la producción de ON estaría disminuida a consecuencia de una disfunción endotelial en la microcirculación hepática (Tabla 1) (5).

DESARROLLO DE VARICES ESOFÁGICAS

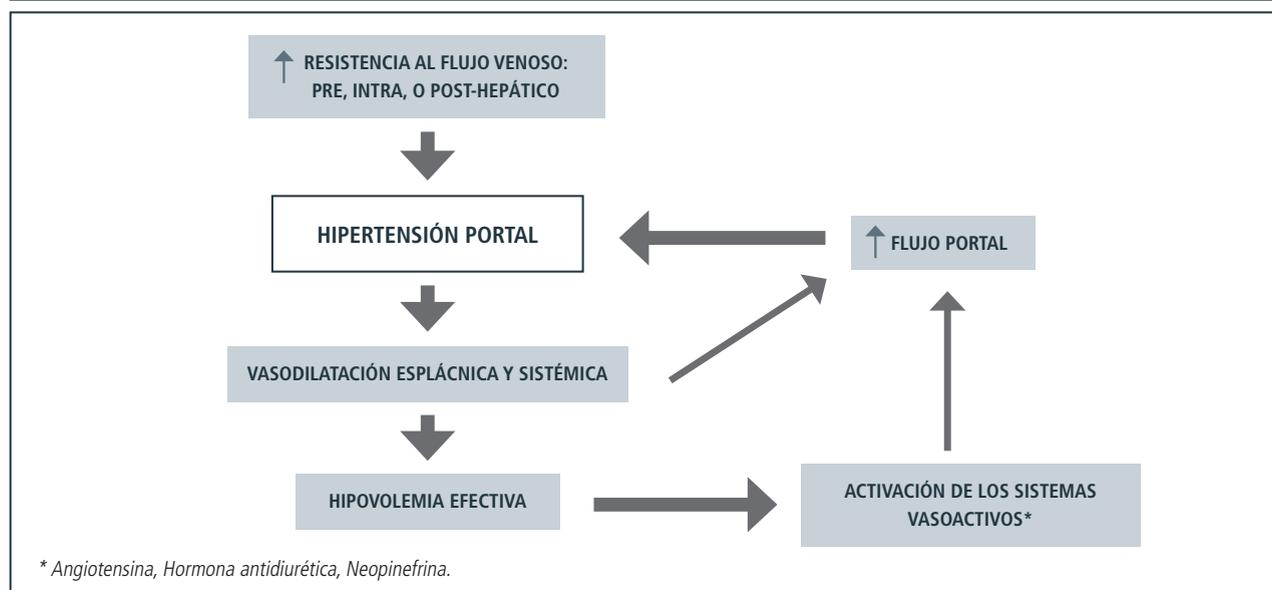
Las varices esófago-gástricas son la consecuencia de diversos factores, entre ellos *hemodinámicos* (incremento de la PP) que ocasionarán el desarrollo de circulación colateral porto-sistémica (colaterales ascendentes), por la repermeabilización de vasos sanguíneos existentes que comunican la circulación sistémica y portal. La mantención del flujo a través de estos vasos colaterales determinará la progresión en su tamaño (6). La circulación colateral gastro-esofágica se desarrollará a partir de conexiones entre las venas gástrica izquierda y gástricas cortas con las venas esofágicas, azygos e intercostales y adoptará una disposición de variz en la unión gastro-esofágica; esto ocurre dado que la circulación venosa del esófago

confluye y sigue a través de la submucosa. La formación de varices a este nivel se facilita por la presión negativa intratorácica, ausencia de tejido de sostén, el efecto de succión durante la inspiración y la presencia de venas perforantes, que comunican la submucosa con plexos venosos peri-esofágicos. Todo esto permitirá que algunas de estas colaterales evolucionen a varices (*factor anatómico*) (7). A su vez, existirían fenómenos de *angiogénesis* que contribuirían al desarrollo de circulación colateral. Evidencias experimentales sugieren un incremento en la expresión intestinal del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG); al bloquear su expresión, el desarrollo de circulación colateral se reduciría drásticamente. También la producción de NAD(P)H oxidasa en el territorio esplácnico sería responsable en parte de la mayor expresión de VEFG (8).

TABLA 1. SUSTANCIAS CON CAPACIDAD DE MODIFICAR LAS RESISTENCIAS INTRAHEPÁTICAS

AGENTE	CONTRACCIÓN	RELAJACIÓN
Endotelina-1	++++	
Trombina	++++	
Angiotensina-II	+++	
Substancia P	+++	
Adenosina	+++	
Tromboxane	+++	
Vasopresina	++++	
Adrenomelulina		++
Oxido nítrico		++
Activador plaquetario	+	
Agentes AMPc intracelulares		+++
Lipo PGE1		++

FIGURA 1. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL



HEMORRAGIA VARICEAL; MECANISMO

La hemorragia por varices esófago-gástricas (HV) es la principal complicación de la HP. El mecanismo determinante sería el incremento de la tensión a la cual está sometida la pared de las varices (T), una vez superada su capacidad de elasticidad. Dicha tensión se define en la siguiente ecuación, que corresponde a la modificación hecha por Frank de la ley de Laplace:

$$T = (P_i - P_e) \times r / G$$

donde P_i es la presión intravariceal, P_e la presión en el lumen esofágico, r el radio de la variz y G el grosor de la pared. De todas éstas, la más relevante es la presión intravariceal; ésta es quien determina la dilatación de las varices en forma progresiva, para luego adelgazar su pared. Ambas variables contribuirán a incrementar la tensión de la pared variceal (9).

HISTORIA NATURAL DE LA HEMORRAGIA VARICEAL

Se estima que la prevalencia de varices esofágicas al momento del diagnóstico de la cirrosis hepática sería de un 40%, con una incidencia anual del 4,4%. La progresión en el tamaño variceal oscila entre el 5 y 30% (dentro de los dos años de seguimiento), mientras que la frecuencia del primer episodio de sangramiento varía entre el 5 y 50% anual, dependiendo de su tamaño (10). En nuestra institución, la frecuencia de varices esofágicas es del 60%, de las cuales el 20% sangran activamente al ingreso y aproximadamente 2/3 partes presentan varices de pequeño tamaño. En el primer año de seguimiento, el 8% experimentaron el primer episodio de HV y hay progresión en el tamaño variceal en el 30% (dentro de los dos años de seguimiento) (11).

TRATAMIENTO

Profilaxis primaria de la hemorragia variceal (HV)

• **Farmacológico:** Se han utilizado los β -bloqueadores (*Propranolol* y *Nadolol*), que reducen la presión portal al disminuir tanto el gasto cardíaco como el flujo esplácnico (12). También los nitratos como *5-mononitrato de isosorbide (5-MNI)* actuarían reduciendo la presión portal al disminuir las resistencias hepáticas, mientras que la *Espironolactona* asociada a restricción de sodio disminuiría la presión portal al reducir el aumento en el volumen plasmático y esplácnico (13, 14). En la prevención del primer episodio de HV, en sujetos con varices medianas y grandes, la administración continua de *Propranolol* o *Nadolol* reduce el riesgo de sangrado desde un 25% al 15%, en un seguimiento a dos años, comparado con un grupo control sin tratamiento, no así la mortalidad. Sin embargo, cerca de un 20% de los cirróticos tienen contraindicación o intolerancia al fármaco (15). El *5-MNI* es inefectivo en la prevención de la HV y podría aumentar la morbilidad en cirróticos (16); experiencias nuestras no avalan este hecho en cirróticos compensados (17). La asociación de beta-bloqueadores con *5-MNI* potencia la caída de la PP con los beta-bloqueadores, sin que esto se traduzca en un efecto beneficioso en la prevención primaria de la HV (18). Tampoco la asociación de *Nadolol* con *Espironolactona* mejora la eficacia del *Nadolol* solo (19).

• **Endoscópico:** Múltiples estudios, la mayoría como resúmenes y con inclusión de un número insuficiente de pacientes, comparan la ligadura con los β -bloqueadores. En estas condiciones, la ligadura podría ser superior a los β -bloqueadores en la profilaxis primaria de la HV, pero sin reducir la mortalidad (20, 21). Si bien el número de efectos adversos con beta-bloqueadores es mayor, éstos son de fácil manejo; no así los asociados a ligadura (perforación esofágica y sangramiento) (21).

• **Tratamiento combinado:** La asociación de ambas terapias no mejoraría los resultados obtenidos con la ligadura sola, y con mayores efectos laterales (22).

Por ahora los beta-bloqueadores constituirían la terapia de elección en la profilaxis primaria de la HV, reservándose la ligadura para pacientes con varices medianas y grandes, con contraindicación o intolerancia a β -bloqueadores (23).

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA VARICEAL

• **Las medidas generales** incluyen la admisión de estos enfermos a unidades de cuidados intensivos. La reposición de volumen debe ser cuidadosa, dado que la sobre-expansión puede aumentar tanto PP como riesgo de sangramiento. Lo habitual es transfundir glóbulos rojos, para conseguir un hematocrito entre 25% y 30%. Pacientes con compromiso de conciencia deben ser sometidos a intubación endotraqueal. El estudio endoscópico debe ser precoz (dentro de las 12 horas de ingresados), dado que un 30% sangran por otras causas (úlceras pépticas y gastropatía hipertensiva portal). Cerca del 40% sangrarán activamente por várices; otro 40% mostrará signos de sangrado reciente; y ausencia de signos entre el 12 y 28% de los casos (24).

• **Las medidas específicas** van dirigidas no sólo al control del sangrado agudo, sino también a evitar el resangramiento. La racionalidad del uso de *fármacos* se fundamenta en el hecho de que la HV se puede prevenir y detener al disminuir la presión y el flujo sanguíneo a través de las varices esofágicas. Las drogas más utilizadas incluyen *Vasopresina* y sus derivados sintéticos *Terlipresina* (o *Glipresina*) y *Somatostatina* y sus análogos (*Octreotide*, *Vapreotide*, *Lanreotide*).

La *Vasopresina*, potente vasoconstrictor esplácnico, es capaz de reducir tanto presión portal como variceal, al reducir el flujo porto-colateral (25). Dada la alta frecuencia (aproximadamente 25%) de efectos colaterales sistémicos severos (isquemia intestinal, infarto al miocardio y arritmias), su uso clínico ha sido abandonado. La asociación de *Vasopresina* a *Nitroglicerina* provocaría mayor caída de la presión portal, con menor frecuencia de efectos adversos. La asociación de ambas es superior a la *Vasopresina* en el control de la hemorragia, con menor frecuencia de complicaciones (26).

La *Terlipresina* análogo sintético de la *Vasopresina*, de mayor duración en su efecto biológico y menos efectos adversos, es capaz de controlar la HV y de reducir la mortalidad (27).

La *Somatostatina* produciría vasoconstricción esplácnica, inhibiendo la liberación de péptidos vasodilatadores esplácnicos (principalmente glucagón) (28). Los resultados serían similares a *Vasopresina*, pero con menos efectos

colaterales (29); también similares a *Terlipresina* y escleroterapia, con menos efectos adversos que esta última (30).

Octreotide, *Vapreotide* y *Lanreotide* son análogos sintéticos de la *Somatostatina* de mayor vida media. El *Octreotide* reduciría la presión portal administrada como bolo intravenoso y su efecto sería transitorio, por una rápida desensibilización (31). Su uso en forma continua previene el incremento de la PP tras la restitución de volumen o después de comidas (32).

- **Terapias endoscópicas:** incluyen escleroterapia, ligadura elástica y adhesivos. Cuando se han comparado las dos primeras, solo se ha encontrado diferencias significativas a favor de la ligadura en un estudio, no así en la mortalidad (33).

En los últimos años, múltiples estudios comparan la asociación de terapia endoscópica con fármacos vasoactivos versus terapia endoscópica sola. Se ha demostrado que la asociación de ambas, sería superior a la endoscópica sola en controlar la HV y prevenir el RV dentro de los primeros 5 días, sin observarse diferencias en la mortalidad (34). Experiencias nuestras con *Octreotide* y terapia endoscópica no fueron categóricas en demostrar diferencias en el control del sangrado activo y dentro de los primeros 5 días de seguimiento (35). En los pacientes que no logran controlar el sangrado variceal con terapia combinada, la colocación de un shunt intrahepático porto-sistémico (TIPS), constituiría una medida de rescate (Figura 2). Los shunts quirúrgicos podrían reservarse para pacientes de bajo riesgo quirúrgico, mientras que el trasplante hepático podría considerarse en sujetos en falla hepática severa (36).

- **Otras terapias complementarias:** dado que la administración de *factor VII recombinante activado* normalizaría el tiempo de protrombina en cirróticos, su uso ha sido evaluado en hemorragia variceal en cirróticos más deteriorados (Child Pugh B y C) (37).

Las infecciones son una complicación frecuente en estos pacientes. La flora bacteriana entérica es la responsable de la mayoría de los casos. Esta complicación se observa en un 30% de los sujetos que sangran y se ha relacionado a falla en el control de la hemorragia, con lo cual el uso

de antibióticos profilácticamente constituiría parte del manejo de estos pacientes. Particularmente la *Ceftriaxona* sería la más efectiva, al reducir la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea y bacteremias (38).

PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA HEMORRAGIA VARICEAL

La mayoría de los pacientes se tratan con fármacos o terapias endoscópicas. En particular los beta-bloqueadores son más efectivos que el placebo tanto en reducir el riesgo de RV como de muerte (21% y 7% respectivamente) (15). También lo es la escleroterapia comparada con tratamiento conservador (14% de reducción en el (RV) y de 10% en mortalidad) (39). Al comparar esclerosis con beta-bloqueadores, hay cierta diferencia a favor de la esclerosis solo en (RV). Sin embargo los resultados deben ser analizados con precaución, dado que los estudios son heterogéneos (39). Existen meta-análisis que comparan ligadura con esclerosis, siendo la ligadura más efectiva en reducir el RV (13%) (39). La asociación de beta-bloqueadores y 5-MNI se ha comparado con esclerosis y ligadura, siendo superior la combinación de fármacos a esclerosis; contra ligadura los resultados son dispares. Analizados en su globalidad, no muestran diferencias significativas en la prevención del RV ni en mortalidad (40). Ante la ausencia de diferencias, deberían considerarse variables como costo, tolerancia y calidad de vida en la elección de la terapia. Existe escasa experiencia que compare la asociación de beta-bloqueadores, 5-MNI y ligadura con ligadura sola; estudios recientes no han mostrado beneficios (41).

Los TIPS han sido confrontados con el tratamiento endoscópico. Los primeros reducen significativamente la RV, pero también aumentan el riesgo de encefalopatía, sin modificar la mortalidad con ambas terapias (42). De tal forma que TIPS solo se reserva para pacientes que fracasan al tratamiento farmacológico y/o endoscópico, como medida de rescate en sujetos con alto riesgo de mortalidad; también debería considerarse con posterioridad el trasplante hepático (18). Pacientes con bajo riesgo, puede someterse a shunt porto-cavo con injerto en H de pequeño diámetro (18) (Figura 3).

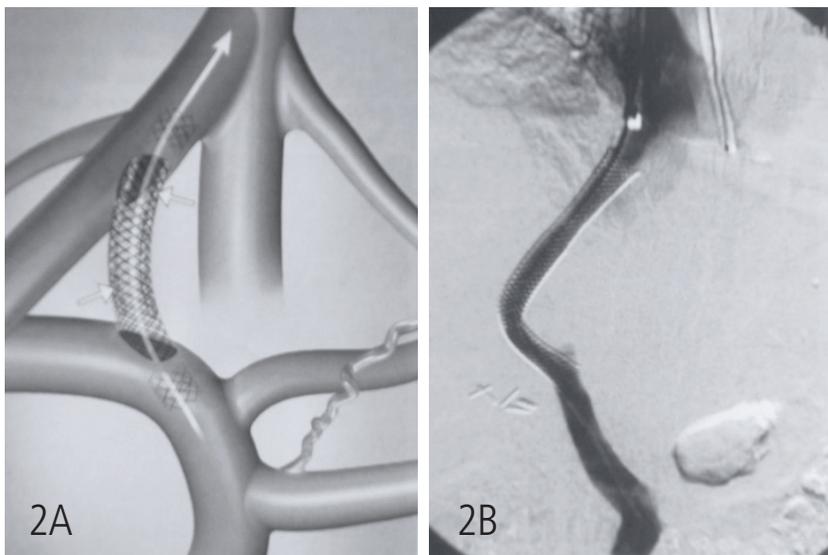
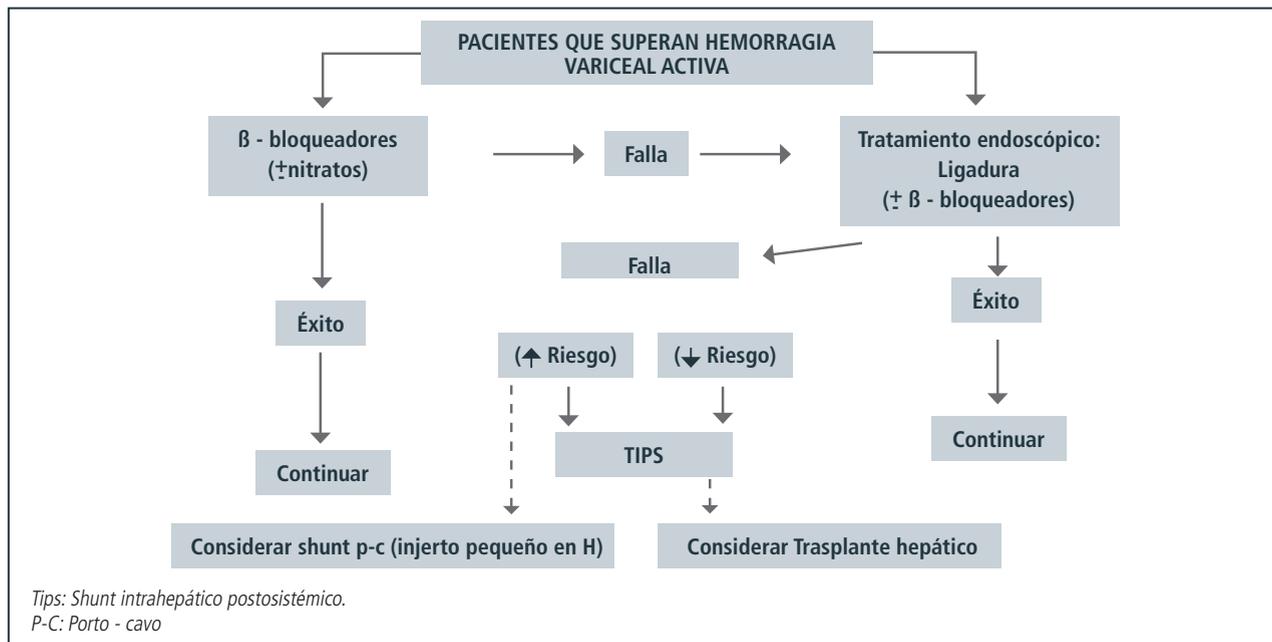


Figura 2a: Representación esquemática del Shunt portosistémico intrahepático (TIPS). 2b: Imagen radiológica de paciente cirrótico con TIPS.

FIGURA 3. ALGORITMO PARA LA PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DEL SANGRAMIENTO VARICEAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bosch J. Hipertensión portal. En Rozman C (ed). Medicina Interna. Madrid: Harcourt, 2000:354-69.
2. Albillos A, Colombato LA, Lee FY, et al. Chronic octreotide treatment ameliorates peripheral vasodilation and prevents sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993;104: 568-72.
3. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, et al. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28: 926-31.
4. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478-91.
5. Arroyo V, Planas R, Gaya J, et al. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 271-8.
6. 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.
7. Bosch J, Navasa M, García-Pagán JC, et al. Portal hipertension. *Med Clin North Am* 1989; 73: 931-53.
8. Angermayer B, Fernández M, Mejías M, et al. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut* 2006; 56: 560-4.
9. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I Portal hipertensión. *J Hepatol* 200; 32(suppl. 1): 141-56.
10. D'Amico G, Luca A. Portal hipertension. Natural history. Clinical-hemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1997; 11: 243-56.
11. Silva G, Fluxá F, Brahm J, et al. Aspectos evolutivos de la hipertensión portal en pacientes cirróticos. *Gastr Latinoam* 2002; 13: 263-9.
12. Bernard B, Lebel D, Mathurin P, et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a metaanalysis. *Hepatology* 1997; 25: 63-70.
13. Silva G, Fluxá F, Ruiz M, et al. Efectos hemodinámicas y funcionales hepáticos del 5-Mononitrato de Isosorbide en cirróticos con hipertensión portal. *Rev Med Chile* 1993; 121: 889-96.
14. García-Pagán JC, Salmeron JM, Feu F, et al. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1095-9.
15. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hipertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.

16. García-Pagán JC, Villanueva C, Vila MC, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleeding in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001; 121: 908-14.
17. Silva G, Segovia R, Ponce R, et al. Effects of 5- Isosorbide Mononitrate and Propranolol on subclinical hepatic encephalopathy and renal function in patients with liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1357-62.
18. de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76.
19. Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, et al. Nadolol plus spironolactone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: a preliminary study. *Hepatology* 2003; 37: 359-65.
20. Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 65-72.
21. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-61.
22. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 797-804.
23. Silva G. Profilaxis primaria de la hemorragia variceal en pacientes cirróticos. *Gastr Latinoam* 2007; 18(1): 77-80.
24. D'Amico G, de Franchis R, and a cooperative study group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post- therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
25. Moreau R, Cailmail S, Lebrec D. Effects of vasopressin on haemodynamics in portal hypertensive rats receiving clonidine. *Liver* 1994; 14: 45-9.
26. Gimson AE, Westaby D, Hegarty J, et al. A randomized trial of vasopresin and vasopressin plus nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1986; 10: 410-3.
27. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002147.
28. Bosch J, Kravetz D, Rodés J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981; 80: 518-25.
29. Saari A, Klvilaakso E, Inberg M, et al. Comparison of somatostatin and vasopressin in bleeding esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 804-7.
30. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, et al. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomized trial. *Lancet* 1997; 350: 1495-9.
31. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120: 161-9.
32. Moller S, Brinch K, Henriksen JH, et al. Effect of octreotide on systemic, central, and splanchnic haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1026-33.
33. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Emergency banding ligation vs. sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1101-4.
34. Bañares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609-15.
35. Silva G, Quera R, Fluxá F, et al. Octreotido, tratamiento endoscópico o ambos en la hemorragia variceal activa en pacientes cirróticos: estudio multicéntrico. *Rev Med Chile* 2004; 132: 285-94.
36. Vangeli M, Match D, Burroughs A.K. Salvage TIPS for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 2002; 37: 703-4.
37. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1123-230.
38. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-34.
39. de Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 439-55.
40. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2002; 345: 647-55.
41. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, 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.
42. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30: 612-22.