

**Gastroenteropatía por hipertensión portal:
prevalencia y factores predictivos, utilidad
de los métodos diagnósticos y
determinación de los niveles plasmáticos de
factores angiogénicos.**

Tesis doctoral realizada por:

Meritxell Casas Rodrigo

Dirección:

Dr. Xavier Calvet Calvo

Dra. Mercedes Vergara Gómez

Dr. Félix Junquera Flórez

Programa de Doctorado en Medicina Interna

Universitat Autònoma de Barcelona

2015

El Dr. Xavier Calvet Calvo, la Dra. Mercedes Vergara Gómez y el Dr. Félix Junquera Flórez, como directores de la tesis

Certifican

Que Meritxell Casas Rodrigo ha realizado el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada **“Gastroenteropatía por hipertensión portal: prevalencia y factores predictivos, utilidad de los métodos diagnósticos y determinación de los niveles plasmáticos de factores angiogénicos”** la cual se ha desarrollado en el Programa de Doctorado en Medicina Interna de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firman el certificado en Barcelona a 18 de septiembre de 2015.

Firmado:

Doctoranda: Meritxell Casas Rodrigo

Dr. Xavier Calvet

Dra. Mercedes Vergara

Dr. Félix Junquera

Dedicataria

A la meva mare, perquè a pesar de totes les dificultats, el seu amor cap als seus fills ha prevalgut per sobre de tot. Gràcies per haver-me donat més del que tenies, per haver-me recolzat tant en els moments més durs i per haver-me ajudat a ser la persona que sóc. T'ho mereixes tot. Tan de bo algun dia pugui ser tan bona mare com tu...

A l'Alex, el meu tete, per haver compartit tants bons moments a la nostra infància. Gràcies perquè de tu he après a ser més forta, valenta, i pacient. Ets el millor regal que els pares em van poder fer i per això ja saps que et trobo molt a faltar...

A l'Arnau, per haver canviat definitivament la meva vida: tu m'has fet millor persona en tots els sentits, m'has cuidat i animat, has estat al meu costat quan més et necessitava, i sobretot m'has estimat. No tinc prou paraules per expressar el que sento per tu. T'estimo amb bogeria màxima.

I per últim, però no menys important, AL MEU ESTIMAT PARE, QUE AL CEL SIGUI.

Agradecimientos

Al Dr. Xavier Calvet, director d'aquesta tesi i impulsor de la mateixa. Gràcies per haver-me introduït en el món de la recerca, i per tot el que m'has ensenyat, a vegades sense adonar-te'n. Gràcies per la gran paciència i el suport que m'has donat, no només per la realització d'aquesta tesi, sinó en el dia a dia a la feina. Ets un exemple a seguir, i et considero, no només el meu referent, sinó un bon amic i confident.

A la Dra. Merche Vergara, directora d'aquesta tesi. Per haver-me animat a realitzar aquest projecte. Sempre t'estaré agraïda perquè, sense els teus consells i els teus ànims, aquesta tesi no s'hagués pogut dur a terme. Gràcies per estar al meu costat, en els bons i mals moments i per ser no només una companya, sinó una gran amiga.

Al Dr. Félix Junquera, director d'aquesta tesi. Pels seus bon consells, per saber escoltar, pels ànims i per la paciència a pesar de les dificultats. Espero poder compartir molts més projectes amb tu.

Al Dr. Rafel Campo, Cap del Servei de Digestiu. Per haver estat el primer en donar-me una oportunitat al Parc Taulí ara farà ja quasi 10 anys... Gràcies per permetre'm formar part d'aquest Servei, del qual n'estic molt orgullosa de pertànyer. A més, t'agraeixo moltíssim tot el temps que vas dedicar a revisar una part d'aquesta tesi.

Al Dr. Enric Brullet, Cap de la Unitat d'Endoscòpia. Sense tu mai haguéssim pogut realitzar aquest treball. Gràcies per haver-me permès un espai entre les denses agendes d'endoscòpia, per haver confiat en aquest projecte i haver-me donat l'oportunitat de créixer en el camp de la gastropatia.

A la Dra. Eva Martínez, per haver dedicat una bona estona del seu temps en el desenvolupament d'aquesta tesi i per tots els riures que hem fet plegades.

Al Dr. Jordi Sánchez, per estar sempre disposat a ajudar, ja sigui revisant aquesta tesi, com estant cada dia al meu costat, sempre desitjant-me un bon dia i regalant-me un somriure.

A la Dra. M^a Rosa Bella, del Servei d'Anatomia Patològica. Per les hores de son que et vaig treure revisant tantes biòpsies. No tinc prou paraules per agrair tot el que has arribat a col·laborar per tirar aquest projecte endavant.

A l'Alicia Sánchez, Sandra Gálvez, Minerva Gálvez, Carme Diaz, Mercè Truque i tota la resta de l'equip d'infermeria, auxiliars i administratives d'endoscòpia. Gràcies per haver aguantat tardes tan dures sense esperar res a canvi. Sou el 50% d'aquesta tesi.

A la resta dels meus companys del Servei: Dr. Valentí Puig-Diví, Dra. Pilar García, Dr. Albert Villoria i Dra. Marta Gallach. És genial poder compartir el dia a dia amb vosaltres. En especial voldria agrair al Dr. Blai Dalmau, Dra. Montse Gil i Dra. Mireia Miquel, no només per haver participat en el reclutament de pacients d'aquesta tesi, sinó en haver-me format en el camp de l'Hepatologia. Gràcies per la vostra constància, per totes les bones estones junts i, sobretot, per ser els meus amics. També voldria agrair als residents, perquè potser sense saber-ho, també sou un gran exemple i model a seguir per a mi. I a totes les meves companyes de l'Hospital de Dia, simplement per ser-hi.

Al Sergio Lario, M^a José Ramírez, Ariadna Figuerola, Sílvia Rodríguez i Pablo Muñoz. Per tot el suport logístic i per haver-me introduït en un món, desconegut per mi, com és el de la recerca bàsica. Gràcies per haver dedicat un temps en ensenyar-me.

A l'Oliver Valero, pel seu imprescindible ajut en l'elaboració de l'estadística d'aquesta tesi i la revisió de la mateixa.

Al Dr. German Soriano, de l'Hospital de Sant Pau, per haver-me donat a conèixer el fascinant món de l'Hepatologia, ja que des d'aleshores s'ha convertit en la meva passió. Voldria agrair també a tota la resta de companys:

adjunts, residents i personal d'infermeria de l'Hospital de Sant Pau, haver estat la meva primera família a nivell laboral. Gràcies per 4 anys inoblidables.

A la meva família, perquè us estimo i m'estimeu tal com sóc.

I per últim als pacients, perquè amb el seu consentiment han ajudat a formar-me en la investigació i per això, espero poder recompensar-los algun dia.

Gràcies.

**GASTROENTEROPATÍA POR
HIPERTENSIÓN PORTAL: PREVALENCIA Y
FACTORES PREDICTIVOS, UTILIDAD DE
LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y
DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES
PLASMÁTICOS DE FACTORES
ANGIOGÉNICOS.**

Tesis presentada para optar al título de Doctora por:

Meritxell Casas Rodrigo

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ABREVIATURAS.....	7
INTRODUCCIÓN.....	11
1. Cirrosis hepática e hipertensión portal.....	13
1.1. Concepto de cirrosis hepática.....	13
1.2. Fisiopatología de la HTP.....	14
2. Gastropatía de la HTP.....	25
2.1. Definición.....	25
2.2. Prevalencia.....	25
2.3. Factores relacionados con el desarrollo de GHP.....	26
2.4. Fisiopatología de la GHP.....	32
2.5. Fisiopatología de la hemorragia digestiva alta por HTP...	43
2.6. Historia natural y clínica.....	44
2.7. Diagnóstico.....	47
2.8. Anatomía patológica.....	53
2.9. Tratamiento de la GHP.....	56
2.9.1. GHP asintomática.....	56
2.9.2. HDA por GHP.....	56
2.9.3. Anemia ferropénica crónica por GHP.....	61
3. Enteropatía de la HTP.....	63
3.1. Prevalencia de la DHP.....	63
3.2. Fisiopatología.....	63
3.3. Clínica.....	64
3.4. Diagnóstico.....	65
3.5. Anatomía patológica.....	67
3.6. Tratamiento.....	68

4. Ectasia vascular antral.....	69
4.1. Prevalencia e historia natural.....	69
4.2. Fisiopatología.....	70
4.3. Clínica.....	71
4.4. Diagnóstico.....	72
4.5. Tratamiento.....	74
HIPÓTESIS.....	79
1. Hipótesis principal.....	81
2. Hipótesis secundarias.....	81
MATERIAL Y MÉTODOS.....	83
A) ESTUDIO 1.....	87
1. Objetivos.....	89
2. Métodos.....	90
2.1. Diseño del estudio.....	90
2.2. Marco.....	90
2.3. Participantes.....	90
2.4. Variables de interés.....	91
2.5. Medidas.....	93
2.6. Medidas utilizadas para afrontar posibles sesgos.....	95
2.7. Tamaño de la muestra.....	95
2.8. Métodos estadísticos.....	95
3. Resultados.....	97
3.1. Participantes.....	97

3.2.	Datos descriptivos.....	97
3.2.1.	Características demográficas.....	97
3.2.2.	Características clínicas de los pacientes.....	98
3.2.3.	Características analíticas.....	100
3.2.4.	Características endoscópicas.....	100
3.2.4.1.	Características del procedimiento...	100
3.2.4.2.	Resultados: prevalencia de gastropatía y enteropatía de la hipertensión portal.....	101
3.2.4.3.	Otras lesiones endoscópicas.....	104
3.3.	Factores relacionados con la presencia de GHP.....	105
3.4.	Diferencias entre los grados de GHP.....	109
4.	Discusión.....	110
B)	ESTUDIO 2.....	115
1.	Objetivos.....	117
2.	Métodos.....	118
2.1.	Participantes.....	118
2.2.	Procedimiento endoscópico.....	118
2.3.	Métodos estadísticos.....	119
3.	Resultados.....	121
3.1.	Participantes.....	121
3.2.	Características de los pacientes.....	121
3.3.	Resultados del estudio de concordancia.....	124
3.3.1.	Concordancia intra-observador.....	124
3.3.2.	Concordancia inter-observador.....	127
4.	Discusión.....	130

C) ESTUDIO 3.....	133
1. Objetivos.....	135
2. Métodos.....	136
2.1. Participantes.....	136
2.2. Realización de la prueba.....	136
2.3. Métodos estadísticos.....	138
3. Resultados.....	139
3.1. Participantes.....	139
3.2. Resultados principales.....	140
4. Discusión.....	146
D) ESTUDIO 4.....	149
1. Objetivo.....	151
2. Métodos.....	152
2.1. Diseño del estudio.....	152
2.2. Marco.....	152
2.3. Participantes.....	152
2.4. Variables de interés.....	152
2.5. Medidas.....	152
2.6. Métodos estadísticos.....	153
3. Resultados.....	154
3.1. Participantes.....	154
3.2. Datos descriptivos.....	154
3.3. Resultados principales.....	155
4. Discusión.....	159

CONCLUSIONES.....	163
PUBLICACIONES RELACIONADAS.....	167
ANEXO 1.....	183
ANEXO 2.....	193
BIBLIOGRAFÍA.....	197

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetil salicílico
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos
ANG-1 y 2: angiopoyetina 1 y 2
AT-II: angiotensina II
CH: cirrosis hepática
CHE: células hepáticas estrelladas
DE: desviación estándar
DHP: duodenopatía de la hipertensión portal
DM: diabetes mellitus
EGF: factor de crecimiento epidérmico
ET-1: endotelina-1
EVA: ectasia vascular antral
FGF: factor de crecimiento de fibroblastos
GHP: gastropatía por hipertensión portal
HDA: hemorragia digestiva alta
HTA: hipertensión arterial
HTP: hipertensión portal
NIEC: New Italian Endoscopy Club
NO: óxido nítrico
NOS: NO-sintetasa
OR: odds ratio
P: presión
PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas
PG: prostaglandinas
PGI₂: prostaciclina
PIGF: factor de crecimiento derivado de placenta
Q: flujo
R: resistencia
TC: tomografía computarizada
TGF: factor de crecimiento transformador
TNF: factor de necrosis tumoral
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
VHC: virus de la hepatitis C

INTRODUCCIÓN

1. CIRROSIS HEPÁTICA E HIPERTENSIÓN PORTAL

1.1 Concepto de cirrosis hepática.

La cirrosis hepática (CH) se define como la fase final de un daño crónico y difuso del parénquima hepático. Es un concepto histopatológico caracterizado por la existencia de fibrosis y nódulos de regeneración, que acaban provocando una alteración de la arquitectura vascular hepática¹.

La prevalencia de CH en España es de 4 casos por cada 10.000 habitantes², y su origen puede ser debido a múltiples etiologías, la más frecuentes en nuestro medio son: alcohólica (50-60%), viral -por los virus de la hepatitis B (5-10%) y C (25-40%)-, autoinmune (cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune), por esteatohepatitis (debido a un síndrome metabólico u obesidad), biliar, cardíaca y por metabolopatías (hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, etc.), entre otras causas más infrecuentes.

Las manifestaciones clínicas de la CH son consecuencia de los cambios de la arquitectura hepática, son independientes de la causa subyacente y reflejan la gravedad de la lesión hepática.

Histológicamente la CH se caracteriza por la presencia de una expansión fibrosa que comunica los espacios porta entre sí y con las venas centrolobulillares, formando nódulos de hepatocitos, rodeados por septos fibrosos y que carecen de vena central (nódulos de regeneración). La distorsión del patrón vascular (disminución del calibre de los vasos) producida por la misma fibrosis hepática y los nódulos de regeneración serían la causa fundamental que conduce a la aparición de hipertensión portal (HTP) y sus consecuencias, como por ejemplo ascitis, encefalopatía hepática, etc^{3,4}.

En función de la localización de la HTP ésta se puede clasificar en pre-sinusoidal, sinusoidal y post-sinusoidal. La localización de la HTP derivada de la CH es fundamentalmente sinusoidal, que es donde se produce la distorsión

de la arquitectura vascular debido a la presencia de fibrosis y los nódulos de regeneración. Otros factores como un aumento de presión a nivel pre-hepático (por ejemplo una trombosis venosa) o post-hepático (por ejemplo el síndrome de Budd-Chiari o trombosis de la vena suprahepática) pueden contribuir a un aumento de la resistencia a nivel portal, y favorecer la hipertensión portal.

1.2 Fisiopatología de la HTP.

En condiciones normales la presión de la vena porta es entre 1 y 5 mmHg. La hipertensión portal, término introducido por Gilbert y Carnot⁵ en 1902, se define como el incremento de la presión hidrostática en el sistema venoso portal, por encima de 5 mmHg.

Según la ley de Ohm, el gradiente de presión entre los extremos de un vaso sanguíneo (P) es directamente proporcional al flujo (Q) a través del mismo y a la resistencia (R) que éste ofrezca al flujo:

$$P = Q \times R$$

Por este motivo, pequeñas variaciones en el flujo sanguíneo o un aumento de la resistencia puede conllevar a un aumento de la presión a nivel vascular.

Si aplicamos esta ecuación al sistema venoso portal, P representa el gradiente de presión entre la vena porta y las venas suprahepáticas. En nuestro caso, el factor más importante del aumento de presión portal es el aumento de la resistencia a nivel hepático.

La resistencia de un vaso no se puede calcular de forma directa, pero es inversamente proporcional al radio (r) del mismo:

$$R = 8 \mu l / \pi r^4$$

Donde μ representa el coeficiente de viscosidad de la sangre y l la longitud del vaso. Dado que estos dos parámetros suelen ser constantes, el radio del vaso es el factor más importante en determinar la resistencia, lo que significa que pequeñas disminuciones de calibre de un vaso pueden aumentar de forma considerable la resistencia vascular y, secundariamente, el gradiente de

presión, a no ser que se acompañe de una disminución del flujo sanguíneo, cosa que ocurre en condiciones normales⁶.

Por todo ello se deduce que los dos mecanismos básicos del aumento de presión del sistema portal son el aumento del flujo sanguíneo y el aumento de las resistencias vasculares hepáticas, aunque en la mayoría de casos se debe a una combinación de ambos.

Estos trastornos estructurales son el factor más importante del aumento de resistencia en la CH, sin embargo en 1985, se demostró que una parte del aumento de las resistencias en la CH tenía un componente dinámico, debido a un aumento del tono vascular intrahepático secundario a un déficit de óxido nítrico (NO), como veremos más adelante⁷. Esto significaba que este factor sería potencialmente reversible⁸. Según este estudio el aumento del tono vascular sería el responsable de una tercera parte del aumento de la resistencia intrahepática a nivel experimental.

En el hígado normal, los sinusoides hepáticos tienen capacidad contráctil debido a la presencia de células hepáticas estrelladas (CHE), que son las responsables de esta funcionalidad, regulando la microcirculación hepática a través de la contracción de los capilares. En condiciones normales tienen una alta capacidad proliferativa, sintética y contráctil, y se comportan como miofibroblastos. Una vez activadas se contraen o relajan en respuesta a diversas sustancias vasoactivas. En el caso de la CH, las CHE se pueden encontrar también en los septos fibrosos, por lo que su contracción podría generar tracción en el tejido cicatricial y consecuentemente una disminución del calibre de las vénulas portales, conllevando un importante aumento de la resistencia intrahepática. Asimismo, la contracción de las vénulas portales intrahepáticas también puede contribuir a un aumento de la presión portal⁹.

Existen una serie de sustancias vasoactivas (vasoconstrictores y vasodilatadores) que pueden modificar la resistencia intrahepática y aumentar la presión portal, puesto que actúan a nivel de los vasos sanguíneos. Estas sustancias pueden ser:

- de origen hepático: NO, endotelina, tromboxano, prostaciclina (PG-I₂) y leucotrienos,
- de origen neural: noradrenalina,
- de origen pancreático: glucagón,
- provenir de la circulación sistémica: sistema renina-angiotensina II (AT-II), vasopresina.

Se desconoce el papel exacto de cada una de ellas, lo que sí está claro es que en la fisiopatología de la HTP hay un exceso de sustancias vasoconstrictoras y un déficit de sustancias vasodilatadoras. A esta situación hay que añadir que en la CH la respuesta de la circulación hepática a los vasoconstrictores está aumentada y la respuesta a los vasodilatadores disminuida¹⁰.

El aumento de resistencias se acompaña de un aumento del flujo venoso por vasodilatación esplácnica, que provoca que se mantenga la hipertensión portal y un estado de circulación hiperdinámica¹¹. Hay varias teorías sobre el papel que juegan los mediadores vasoactivos. Una de ellas postula que los vasodilatadores endógenos, que normalmente están presentes en el sistema portal y son depurados en el hígado, podrían escaparse de la eliminación hepática a través de la formación de colaterales venosas portosistémicas o como consecuencia de la propia insuficiencia hepática. Otra hipótesis es que la misma hepatopatía y la hipertensión portal produzcan un aumento de la producción de algunos vasodilatadores en el hígado o el bazo, que desembocarían a la circulación sistémica y por este mecanismo provocarían vasodilatación arterial tanto sistémica como esplácnica. Recientemente se ha sugerido que la translocación bacteriana intestinal podría jugar un papel en la patogénesis de la vasodilatación esplácnica y la circulación hiperdinámica de la cirrosis¹².

Los vasoconstrictores y vasodilatadores posiblemente implicados en la fisiopatología de la HTP son los siguientes:

- Glucagón: es uno de los péptidos más importantes asociado a la presencia y mantenimiento de la HTP. Se han detectado niveles elevados de glucagón

tanto en estudios experimentales con animales con hipertensión portal como en humanos con cirrosis hepática. El glucagón disminuye la sensibilidad vascular sistémica a la noradrenalina (un potente vasoconstrictor). Se observa una importante reducción del flujo sanguíneo esplácnico tras la administración experimental de suero específico anti-glucagón (sin observarse reducción del flujo sanguíneo sistémico). Sin embargo, no se ha demostrado hasta el momento que exista una correlación entre los niveles circulantes de glucagón y el grado de vasodilatación.

Por otra parte la administración de somatostatina, o su análogo sintético (octreótide), disminuye la liberación de glucagón y produce vasoconstricción, tanto de la circulación esplácnica como de la sistémica. Dado que la somatostatina también inhibe la liberación de otros péptidos vasodilatadores (sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, etc.) es posible que el efecto vasoconstrictor no sea únicamente debido a la inhibición del glucagón.

En consecuencia, nuestro conocimiento del papel que juega el glucagón como mediador de la vasodilatación en el sistema portal sigue siendo incompleto; se cree que sería responsable del 30-40% del efecto vasodilatador a nivel esplácnico, contribuyendo así a la hipertensión portal¹³⁻¹⁶.

- Óxido nítrico: es un potente vasodilatador endógeno generado en diferentes tejidos, a través de la NO-sintetasa (NOS) en las células endoteliales y en las células neuronales sensoriales aferentes de la vasculatura¹⁷. En el hígado cirrótico existe una disfunción del endotelio vascular que se caracteriza por una insuficiente producción de NO a nivel de la circulación intrahepática. Esto contribuye a aumentar el tono vascular hepático y secundariamente al desarrollo y progresión de la HTP. Los mecanismos implicados en el déficit de producción de NO intrahepático en la cirrosis no están aclarados. Las estatinas (fármacos inhibidores del enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa) pueden disminuir la resistencia vascular

intrahepática y mejorar el flujo a este nivel. Estos efectos se deben a que las estatinas actúan aumentando la producción de NO a nivel intrahepático, mediante un aumento de la producción de la NOS endotelial, lo que mejoraría la disfunción endotelial¹⁸. Este efecto ocurre exclusivamente a nivel hepático, por lo que se están realizando estudios para comprobar si las estatinas administradas en pacientes con CH pueden disminuir la presión portal¹⁹.

Por el contrario, el NO se encuentra aumentado en la circulación esplácnica cuando existe HTP. Parece ser que el aumento de producción del NO se debería a una sobreproducción por parte de la NOS endotelial²⁰, pero se desconoce todavía el mecanismo exacto de esta alteración. Se ha observado que la administración de anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral- α (TNF) (un potente estimulante de la NOS), en ratas con hipertensión portal produce una disminución de la presión portal²¹. Además, la administración de antagonistas específicos del NO en animales con HTP induce a una vasoconstricción esplácnica y sistémica²², lo que confirmaría el efecto vasodilatador.

En conclusión, el NO se encontraría disminuido a nivel de la circulación intrahepática, pero aumentado en la circulación esplácnica. Este aumento del NO a nivel esplácnico sería el principal factor que lideraría la circulación hiperdinámica asociada a la HTP.

- Prostaciclina: se han encontrado niveles elevados de PG-I₂, una prostaglandina (PG) cuyo efecto vasodilatador se ha demostrado en ratas con HTP y en pacientes cirróticos, tanto a nivel portal como sistémico²³. Un estudio pudo comprobar que la administración de indometacina (un inhibidor de las prostaglandinas) en pacientes con CH y HTP, provocaba una disminución de la presión portal al provocar una vasoconstricción arterial generalizada y secundariamente una disminución del flujo sanguíneo portal²⁴, lo que confirmaría el efecto vasodilatador de la PG-I₂.

- Sistema renina-angiotensina II: la AT-II es el agente vasoconstrictor más potente del organismo después de la adrenalina, estimulando la contracción del músculo liso. También tiene un papel importante mediando la proliferación y contracción de las células mesangiales (células que contribuyen al soporte estructural de los capilares sanguíneos). Además, la administración de AT-II aumenta la resistencia vascular intrahepática en la cirrosis, aumentando la presión portal y disminuyendo el flujo sanguíneo hepático, aunque no está claro el lugar donde actúa exactamente dentro de las células. El bloqueo de la AT-II, como por ejemplo con losartán (un inhibidor del receptor de la AT-II), tiene el efecto contrario, es decir, inhibe el efecto estimulante de la proliferación de las células mesangiales. En pacientes con CH y HTP la administración de losartán produce una marcada disminución de la presión portal al disminuir las resistencias vasculares intrahepáticas²⁵.
- Endotelina-1 (ET-1): es un potente vasoconstrictor que estimula sobre todo la contracción de las células hepáticas estrelladas. Su mayor función se desarrolla en el control del tono vascular, incluyendo la regulación de la presión sanguínea basal, a través de la estimulación de la contracción del músculo liso e induciendo una liberación compensatoria del óxido nítrico. La producción de endotelina-1 se estimula tras el daño hepático²⁶. En el hígado sano, se ha demostrado que la endotelina es la responsable de la contracción de las vénulas portales, pero esto no está demostrado en la CH.
- Gastrina: es una hormona segregada por las células G de la mucosa gástrica situadas a nivel antral, y por las fibras peptidérgicas del nervio vago, y actúa estimulando la secreción de ácido clorhídrico y del pepsinógeno. La gastrina podría tener un efecto vasodilatador en la microcirculación gástrica ya que se ha observado que produce un aumento del diámetro de los vasos a ese nivel²⁷.
- Otros: se han estudiado los ácidos biliares, la histamina, adenosina y sustancia P, entre otras, pero no se han encontrados suficientes evidencias de que desempeñen un papel en fisiopatología de la HTP.

Se cree que el aumento sostenido de la presión portal es la principal causa de la formación de colaterales venosas sistémicas (sin paso a través del hígado) como por ejemplo las varices esofágicas o gástricas. Éstas aparecen cuando la presión portal supera los 10 mmHg. A partir de este gradiente se considera que existe una hipertensión portal clínicamente significativa. La ruptura de las varices esófago-gástricas puede desencadenar una hemorragia digestiva alta (HDA), siendo este fenómeno más probable cuando la presión portal supera los 12 mmHg²⁸. En pacientes con cirrosis, la presencia de un gradiente de presión portal superior a 10 mmHg no solamente predice la aparición de varices, sino que también se asocia a la aparición otro tipo de manifestaciones de la cirrosis como la aparición de ascitis e incluso el hepatocarcinoma.

Las colaterales venosas sistémicas se desarrollarían a través de la apertura de canales embrionarios preexistentes (como consecuencia mecánica del aumento de presión portal), del redireccionamiento del flujo de las venas ya existentes, y quizás como consecuencia de la neoformación de vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. Algunos estudios han sugerido que el NO también podría tener un papel en la formación de colaterales portosistémicas y en la reducción del tono de estos vasos, y como consecuencia en su resistencia al flujo sanguíneo^{20, 29}.

Inicialmente cabría esperar que la formación de colaterales descomprimiera el sistema portal y secundariamente bajara la presión. Sin embargo, aunque en fases iniciales estas colaterales desvían el flujo del sistema portal a la circulación sistémica (manteniendo así un gradiente de presión portal estable), en fases más avanzadas el incremento del flujo sanguíneo es tan importante que la circulación colateral es insuficiente para desviar el flujo venoso. Esto conduce un progresivo aumento el gradiente de presión portal³⁰.

Los principales lugares de formación de venas colaterales sistémicas son:

- Uniones epiteliales escamoso-cilíndricas del tracto gastrointestinal: varices esofágicas, esofagogástricas o fúndicas, anorectales y, más raramente, duodenales o intestinales.

- Vena umbilical recanalizada que comunica con el plexo paraumbilical en la pared abdominal.
- Retroperitoneo.
- Zonas de cirugía abdominal o traumatismo intraabdominal previo.

Estudios recientes han demostrado que la angiogénesis es un acontecimiento importante en la patogenia de la hipertensión portal que contribuye al desarrollo y mantenimiento de las venas colaterales portosistémicas, neovascularización esplácnica y circulación esplácnica hiperdinámica.

Se conocen varios factores angiogénicos implicados en la fisiopatología de la HTP. Entre ellos destacan los siguientes:

- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF): es un factor angiogénico específico producido en diferentes tipos de células (plaquetas, células endoteliales, etc.) y que se encuentra, entre otras localizaciones, en la superficie de la mucosa intestinal. Es el factor más importante en la mitogénesis y supervivencia de las células endoteliales. Tiene un papel importante en las primeras fases de la formación de nuevos vasos sanguíneos, activando la proliferación, el mantenimiento y el crecimiento de células endoteliales vasculares y la consecuente formación de un tubo endotelial. También se ha observado que aumenta la permeabilidad vascular³¹. El VEGF se expresa básicamente en las áreas altamente vascularizadas de la mucosa y se sobreexpresa en situaciones de hipoxia³². El VEGF sería uno de los factores que aumenta la expresión de la NOS en el endotelio vascular, acción que vendría mediada por la activación de los receptores VEGF tipo 2, también llamados KDR³³.

En humanos el VEGF incluye 4 subtipos: VEGF-A (implicado en la angiogénesis), VEGF-B (implicado en la angiogénesis embrionaria), y VEGF-C y VEGF-D (favorecen la linfangiogénesis).

Se han observado niveles basales de VEGF elevados en pacientes con VHC³⁴, que han disminuido tras terapia antiviral específica³⁵. También se ha visto niveles plasmáticos de VEGF elevados en pacientes con cirrosis hepática, sobre todo aquellos de etiología enólica respecto a aquellos con otras etiologías, probablemente debido a que el alcohol por sí mismo estimula su producción³⁶. En este mismo estudio se ha observado también correlación positiva entre el VEGF y los niveles de bilirrubina y plaquetas, así como una correlación negativa con el grado de insuficiencia hepática³⁶. Hay otro estudio, en cambio, en el que no sólo observa correlación entre el VEGF con el grado de insuficiencia hepática o la cifra de plaquetas, sino que observa niveles disminuidos de VEGF en cirróticos respecto controles. Este mismo estudio consigue correlacionar los niveles de VEGF con la presencia de HTP³⁷.

- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF): actúa conjuntamente con el VEGF y se encarga de regular el recubrimiento del tubo endotelial reclutando pericitos (células contráctiles que se envuelven alrededor de las células endoteliales de los capilares y vénulas en todo el cuerpo), estabilizando y ayudando a la maduración del vaso³⁸. Además estimula el crecimiento, división y migración de fibroblastos, células endoteliales y del músculo liso y juega un papel importante en reparar el tejido celular dañado³⁹. Se ha demostrado que este factor está aumentado en pacientes con hepatitis virales o cirrosis⁴⁰.

En estudios experimentales con modelos animales la inhibición simultánea de ambos factores produce una marcada regresión de la neovascularización esplácnica, disminuyendo el flujo sanguíneo esplácnico y disminuyendo la presión portal en un 40%⁴¹, lo que sugiere que la terapia anti-angiogénica podría ser una nueva diana en el tratamiento de la HTP.

- Factor de crecimiento derivado de placenta (PIGF): es un factor angiogénico de la familia del VEGF que induce la proliferación de las células endoteliales. Se encuentra elevado en pacientes con VHC y,

según un estudio, los niveles plasmáticos se correlacionan con el estadio de fibrosis hepática medido por biopsia³⁴. Se han encontrado niveles elevados de PIGF en tejido mesentérico de ratas con HTP, disminuyendo estos niveles al administrar inhibidores del PIGF⁴².

- Angiopoyetina 1 y 2 (ANG-1 y ANG-2): son dos factores angiogénicos cuya implicación en la hipertensión portal se encuentra actualmente en estudio.

La ANG-1 se expresa en tejido hepático⁴³ y en el carcinoma hepatocelular, mientras que la ANG-2 se expresa únicamente en células endoteliales⁴⁴. La función de la ANG-1 es inhibir la permeabilidad estabilizando los vasos sanguíneos, a través de los pericitos y reclutando e inhibiendo células endoteliales y del músculo liso para poder desarrollar una respuesta inflamatoria⁴⁵. Además es un factor antiapoptótico⁴⁶ y puede estimular la ramificación de los neovasos⁴⁷.

La ANG-2 inicialmente tiene el efecto contrario: disminuye la estabilidad del endotelio del vaso causando la muerte de células endoteliales y favoreciendo la remodelación. Pero cuando se combina con el VEGF estimula la neovascularización, y actúa como un regulador negativo de la quiescencia del endotelio. Se activa por múltiples factores como la hipoxia, traumatismos o infecciones. Se ha estudiado muy poco la expresión y el papel que juega la ANG-2 en la cirrosis hepática, aunque parece ser que la ANG-2 está elevada en pacientes con CH, independientemente de la etiología de la CH y del estadio Child-Pugh. No queda claro si el aumento de expresión de la ANG-2 en la CH está causado por la alteración de la arquitectura hepática o como resultado de una condición inflamatoria y fibrogénica asociada a la CH. Se sabe que los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) tienen niveles más elevados de ANG-2 (al igual que de VEGF)^{34, 35}, pero se desconoce hasta qué punto esta elevación es por el propio VHC o por la inflamación hepática causada por el virus, puesto que se ha observado que la ANG-2 se eleva en estados inflamatorios, como por

ejemplo la enfermedad inflamatoria intestinal⁴⁸. El papel de la ANG-1 en la cirrosis y la HTP es todavía más desconocido⁴³.

- Otros: Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF): se ha observado que también es un potente estimulador de la proliferación y migración celular y de la angiogénesis. Se han encontrado niveles elevados de FGF en pacientes con cirrosis hepática o hepatocarcinoma, y esto es debido al daño hepatocitario o por un aumento de síntesis por la misma cirrosis. El FGF también puede estimular al VEGF y potenciar la angiogénesis³⁶.

Estudios en modelos experimentales han observado una excesiva neovascularización esplácnica: además, los factores antiangiogénicos como el sorafenib parecen prevenir las anomalías circulatorias asociadas a la HTP⁴⁹. Estos hallazgos indican que la inhibición terapéutica de la angiogénesis podría ser útil para reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con cirrosis y prevenir complicaciones asociadas a la HTP^{50, 51}.

Además de la formación de colaterales venosas, se ha observado, en el tracto digestivo alto de algunos pacientes cirróticos, la aparición de otras lesiones vasculares, siendo la más frecuente la gastropatía de la hipertensión portal (GHP), cuya fisiopatología no está clara.

2. GASTROPATÍA DE LA HTP

2.1 Definición.

La gastropatía de la HTP es una lesión en la mucosa gástrica producida en pacientes con HTP. Fue descrita por primera vez por McCormack *et al.*⁵² en 1985, quienes reportaron en un grupo de pacientes con hipertensión portal, la presencia de lesiones endoscópicas sugestivas de gastritis, pero con más tendencia al sangrado de lo habitual y con una histología diferente a la gastritis clásica.

En este estudio, McCormack *et al.* incluyeron un total de 127 pacientes con HTP, de los cuales 114 requirieron endoscopia debido a que presentaron un episodio de hemorragia digestiva, y el resto por otros motivos. Se observó que 65 pacientes presentaban “gastritis” endoscópica, sobre todo a nivel de fundus y cuerpo gástrico, y que su aparición no estaba en relación con la edad ni sexo de los pacientes, ni con la etiología, el grado de hipertensión portal o el grado de insuficiencia hepática; sí se asociaba al antecedente de haber realizado esclerosis previa como tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas. Se hicieron biopsias en 41 de estos pacientes, observando que las venas de la submucosa eran tortuosas, irregulares, estaban dilatadas, y había congestión de los capilares. En ningún caso se veían fenómenos inflamatorios y tampoco respondía al tratamiento antisecretor. Teniendo en cuenta que no se observaba inflamación en la anatomía patológica se cambió el término gastritis por el de gastropatía de la HTP.

2.2 Prevalencia.

La prevalencia de GHP en pacientes con HTP varía entre el 7% y el 98%⁵³⁻⁵⁷, según las series publicadas. En estudios americanos se ha descrito una prevalencia entre el 29% y el 57% para las formas leves y del 9% al 46% en las formas graves⁵⁸. En un estudio español⁵⁹ las prevalencias fueron del 65% al

90% y del 10% al 25%, respectivamente. Estas diferencias se deben a la diferente selección de pacientes, a que no existen criterios diagnósticos unificados, a que se utilizan distintas clasificaciones del grado de GHP y a la existencia de importantes diferencias inter e intra-observador.

El estudio más amplio en cuanto a número de pacientes estudiados fue realizado por Fontana *et al.*⁶⁰ en 2006, con un total de 1050 pacientes incluidos con fibrosis avanzada o CH por VHC, demostrando la presencia de gastropatía en un 37% de los pacientes, siendo leve en el 92% de casos y grave únicamente en un 8% de los casos.

La incidencia está menos estudiada y es más difícil de valorar debido a una de las características propias de la GHP, que es la fluctuación en el tiempo. Estas mismas series la sitúan entre el 24% al 40% de pacientes cirróticos al año, pero también hay que tener en cuenta que la mayoría de pacientes cirróticos incluidos tenían HTP demostrada o el antecedente de obliteración variceal⁵³⁻⁵⁵.

2.3 Factores relacionados con el desarrollo de GHP.

Se observa una gran discordancia entre los diferentes estudios realizados con respecto a los factores que predisponen a la aparición de GHP. No se ha encontrado en ningún estudio que la aparición de GHP se correlacione con la edad, sexo del paciente o etiología de la CH⁵⁸. Pero hay otros factores que se han estudiado con resultados controvertidos, como son:

- **Grado de función hepática:**

Diferentes estudios^{54, 55, 61, 62} observaron correlación entre el grado de función hepática (medido por la clasificación de Child-Pugh) y la aparición de GHP. En estadios de Child-Pugh avanzados, la probabilidad de desarrollo de GHP es mayor. Otro estudio⁶³ correlacionó el grado de insuficiencia hepática con la gravedad de la GHP. Esta relación podría ser explicada por la presencia de factores circulantes como la gastrina o el óxido nítrico²³, que aparecen en fases avanzadas de la hepatopatía, y cuyo

efecto vasodilatador podría desencadenar la aparición de GHP. Así, Kim *et al.* no sólo encontraron correlación con la clasificación de Child sino también con el MELD: los pacientes con peor función hepática presentaban también lesiones compatibles con GHP más graves⁶⁴.

En cambio, otros estudios^{53, 56, 65-73} incluido el de McCormack *et al.*⁵² no observaron una correlación significativa entre el grado de función hepática y la aparición de gastropatía.

- Presencia y tamaño de varices esofágicas:

Varios estudios^{53, 55, 61, 62, 64} han relacionado la presencia y el tamaño de las varices esofágicas con la presencia y gravedad de la GHP. Otros estudios como, por ejemplo, el de Gupta *et al.*⁶⁵ o Fontana *et al.*⁶⁰, no han objetivado una relación entre la aparición de GHP y el tamaño de las varices, pero sí con su presencia. Sarin *et al.*⁵⁴ y Gupta *et al.*⁶⁵ observaron una mayor prevalencia de GHP en los pacientes con varices esófago-gástricas respecto aquellos con varices esofágicas aisladas, atribuyéndolo al hecho de que las varices gástricas podrían aumentar el flujo sanguíneo en esta área. Sin embargo, en un estudio realizado en 476 pacientes, Iwao *et al.*⁶³ observaron que, tras obliteración de las varices esofágicas, los pacientes que presentaban varices fúndicas tenían menor incidencia de GHP. Los autores sugieren que los pacientes con varices fúndicas podrían tener una mayor presencia de shunts porto-sistémicos que realizarían un efecto descompresivo, disminuyendo la presión portal y el flujo a nivel gástrico⁷⁴.

Finalmente otros estudios^{52, 56, 66-69, 71, 73} no encontraron relación entre la presencia de varices esofágicas y el grado de GHP. También se ha sugerido que el grado de presión intravariceal podría estar relacionado con la gravedad de la GHP, pero hasta la actualidad no se ha podido demostrar⁷⁵.

- Gradiente de presión portal:

Se ha postulado que la HTP -pero no la cirrosis hepática- sería un factor desencadenante imprescindible para la aparición de GHP: así, algunos

pacientes con HTP sin enfermedad hepática subyacente (por ejemplo con trombosis portal) también podrían presentar GHP⁵³.

Iwao *et al.*⁵⁶ observaron que en pacientes con GHP leve el gradiente de presión venosa portal no difería de aquellos pacientes sin GHP, pero sí se observaba que el flujo venoso hepático y las resistencias hepáticas sinusoidales estaban aumentados. En pacientes con GHP grave, además de encontrar estos cambios también encontraron un aumento del gradiente de presión venosa portal comparado con pacientes con GHP leve o sin GHP^{53, 72}.

Kim *et al.*⁶⁴ evaluaron 331 pacientes con CH mediante endoscopia y medición de la presión portal. Observaron también que la gravedad de la GHP se correlacionaba con el grado de presión portal. El pronóstico de los pacientes fue mejor en aquellos sin GHP o con GHP leve, respecto a aquellos con GHP grave.

Kumar *et al.*⁶² también detectaron relación entre el grado de presión portal y el riesgo de aparición de GHP. Un gradiente de presión portal >12 mmHg aumentó la probabilidad de presentar GHP con un odds ratio (OR) de 2,97.

A favor de la implicación del grado de presión portal en la aparición de GHP también estaría el hecho de que los pacientes a los que se les coloca un TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt o shunt transyugular portosistémico intrahepático) o son sometidos a una cirugía derivativa presentan mejoría o desaparición de la GHP^{58, 76, 77}. En el estudio realizado por Kamath *et al.*⁷⁶, con un total de 40 pacientes con GHP sometidos a colocación de TIPS por hemorragia secundaria a HTP, se observó mejoría o desaparición de las lesiones de GHP en prácticamente todos los pacientes.

En contra, hay otros estudios^{52, 66-68, 71} que no pudieron demostrar ninguna relación entre el gradiente de presión portal y la presencia o gravedad de GHP. No obstante, el estudio realizado por Quintero *et al.*⁶⁸, demostró que todos los pacientes con GHP tenían un aumento de la presión portal,

aunque no se pudo correlacionar con el grado de la misma. Curvelo *et al.*⁷¹ tampoco observaron correlación entre la presencia o gravedad de la GHP y el índice de las resistencias vasculares sistémicas o el gradiente de presión portal.

Otros dos estudios observaron que el flujo venoso portal medido por ecografía Doppler, era similar en pacientes cirróticos con GHP o sin GHP^{67, 78}.

En conclusión, la mayoría de estudios sugiere que la HTP sería probablemente el factor más importante para el desarrollo de GHP aunque probablemente no el único. Sin embargo, no se ha demostrado claramente que exista una correlación entre el grado de HTP y la gravedad de la GHP.

- Antecedente de esclerosis o ligadura de varices:

El estudio de McCormack *et al.*⁵² que definió la GHP, ya observó que muchos de estos pacientes tenían el antecedente de esclerosis de varices previa a la aparición de GHP. Posteriormente, otros autores^{54, 65, 79-82} también encontraron una gran incidencia de GHP en pacientes tras la realización de esclerosis de varices. Además, algún estudio objetivó progresión de la GHP de moderada a grave tras la realización de escleroterapia⁸³.

Lo *et al.*⁸⁴ también constataron un empeoramiento del grado de GHP en pacientes tras realizar ligadura endoscópica de las varices esofágicas. Sin embargo, Sarin *et al.*^{85, 86} publicaron dos estudios donde observaron cómo los pacientes con ligadura tenían un riesgo menor de desarrollar GHP respecto a la esclerosis. Sugirieron que la ligadura endoscópica no producía una obliteración total de las varices, mientras que la esclerosis erradicaría todas las varices de la pared esofágica, causando mayor hiperemia gástrica⁷³. Por el contrario, otro estudio observó que tras la ligadura endoscópica había mayor incidencia y gravedad de GHP con respecto a la escleroterapia⁸⁷. Finalmente un tercer estudio sugirió que la incidencia y

gravedad de la gastropatía no dependía del método utilizado para la obliteración de las varices⁸⁸.

En uno de los estudios, Sarin *et al.*⁸⁵ observaron, además, que la GHP que se desarrollaba “de novo” tras la ligadura endoscópica de las varices solía ser transitoria y menos grave. Sin embargo, en los casos en que la GHP estaba presente antes de la realización de ligadura endoscópica las lesiones solían persistir e incluso empeorar. En otros estudios^{63, 84, 89} se observó que los pacientes con varices fúndicas no presentaban cambios hemodinámicos ni empeoramiento de la GHP tras la ligadura endoscópica. Esto podría sugerir que la presencia de estas varices podría tener un papel “protector” en el empeoramiento de la GHP tras la ligadura de varices. Sin embargo, en un estudio posterior no se apreciaron cambios en la gravedad de la GHP tras la obliteración de las varices, ni en pacientes con varices fúndicas ni en los que no tenían⁹⁰.

La asociación entre la obliteración de las varices y la aparición de GHP se debería, según los autores, a aumento del flujo o congestión en la vascularización gástrica como consecuencia de los cambios hemodinámicos que causaría la obliteración de la variz. De hecho, se ha observado mediante láser Doppler o espectrofotometría que tras la ligadura se produce un aumento del flujo retrógrado hacia el lecho vascular gástrico^{74, 84, 89}.

D’Amico *et al.*⁵⁵ aun observando que la GHP era más frecuente en pacientes con antecedentes de escleroterapia previa, señalaron que también aparecía en pacientes sin el antecedente de esclerosis. También en el estudio de Papazian *et al.*⁶⁹ se encontró una elevada incidencia de GHP en pacientes sin escleroterapia previa. Otros estudios^{53, 56} tampoco encontraron ninguna relación entre el antecedente de obliteración de las varices y la aparición de GHP. Primignani *et al.*⁵³ sugirieron que la mayor incidencia de GHP era consecuencia del mayor grado de HTP que presentaban estos pacientes y no de la técnica de escleroterapia o ligadura por sí misma. En el estudio de Lo *et al.* también se observó que los

pacientes que recibían betabloqueantes asociados a ligadura para la prevención de la recidiva hemorrágica por varices presentaban una menor incidencia de GHP respecto al grupo al que se realizaba ligadura sola, recomendándose su uso⁸⁴.

Hay también estudios que demuestran que, al igual que aquellos pacientes con mayor número de colaterales venosas o varices fúndicas^{74, 91}, los pacientes con shunt espleno-gastro-renal tienen menor riesgo de GHP tras escleroterapia que aquellos que no tienen shunt⁹².

- Otros factores:

Algunos estudios^{54, 79, 93, 94} apuntan que la GHP aparece más frecuentemente en la HTP de origen cirrótico que en la HTP de origen no cirrótico, sugiriendo que la hepatopatía subyacente podría estar probablemente relacionada. Sin embargo, otros estudios^{65, 95} observan que los pacientes con HTP no cirrótica tienen la misma prevalencia de GHP que pacientes con HTP de origen cirrótico, lo que no confirmaría esta hipótesis.

Fontana *et al.*^{60, 96} evaluaron más de 1000 pacientes con fibrosis avanzada o CH por VHC y observaron que los niveles basales elevados de fosfatasa alcalina sérica y la presencia de Diabetes Mellitus (DM) eran factores independientes asociados a la aparición de GHP, mientras que niveles bajos de albúmina, elevación de la bilirrubina, niveles altos de glicemia, plaquetopenia y raza no afroamericana eran factores predictivos independientes de progresión de la GHP. En este mismo estudio no se detectó una relación entre el tabaco o la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la aparición de GHP. Otro estudio observó una relación entre la gravedad de la GHP y el hiperesplenismo⁹⁷.

La presencia de *Helicobacter pylori* tampoco parece un factor que predisponga a la aparición de gastropatía ni al empeoramiento de las lesiones^{75, 98, 99}. En un estudio publicado por *D'Amico et al.*⁵⁵ incluyendo un total de 212 pacientes cirróticos (130 de ellos con gastropatía), la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* fue del 50% en los

pacientes sin GHP, del 43% de pacientes con GHP leve y del 28% de pacientes con GHP grave, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de pacientes. Se cree que la hipoxia a nivel de la mucosa gástrica por disminución del flujo sanguíneo, la endotoxemia producida por la CH y la presencia de células de la mucosa gástrica degeneradas dificultarían el crecimiento de *Helicobacter pylori*¹⁰⁰.

En resumen, hay varios factores que parecen relacionarse con la aparición de GHP, pero los resultados son muy controvertidos. Esto puede ser debido a diferentes motivos:

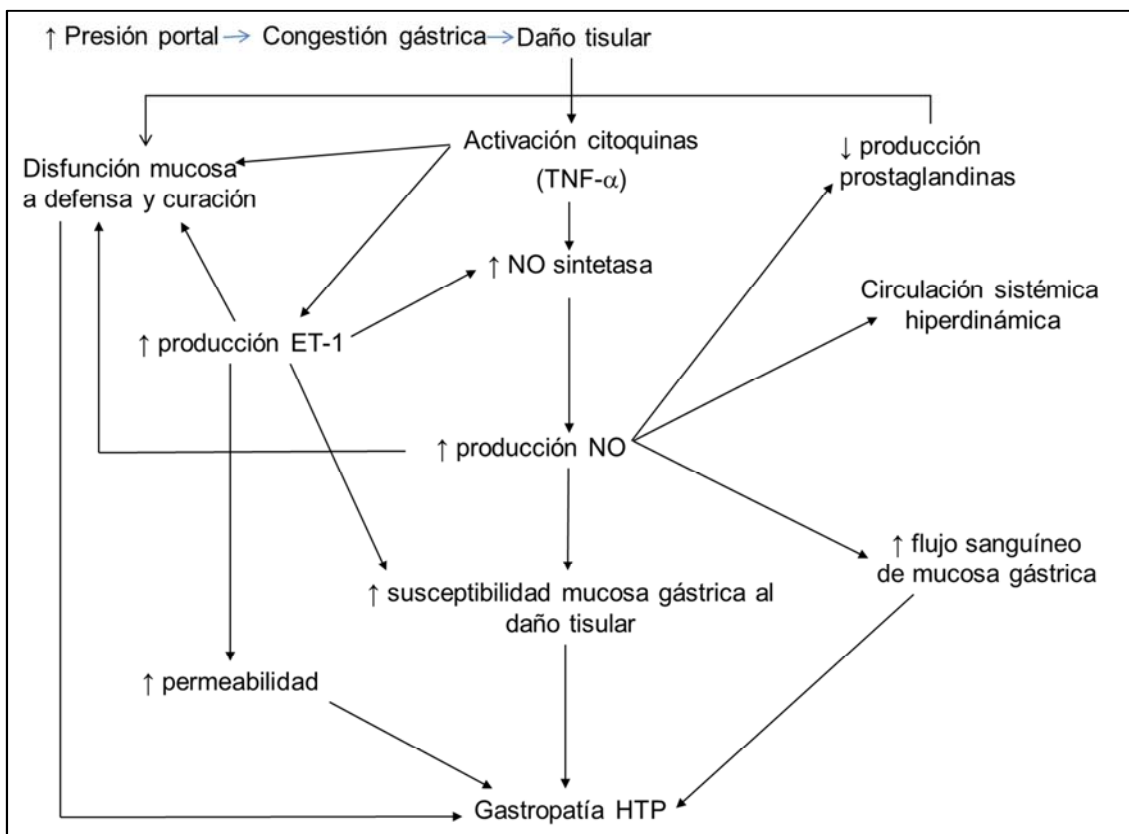
- La posible presencia de sesgos a la hora de seleccionar a los pacientes. Así, en los estudios en que los sujetos tenían hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión portal >10 mmHg) la prevalencia de GHP sería mayor respecto algunos estudios donde no todos los pacientes presentan HTP.
- El reducido tamaño de la muestra de algunos estudios.
- La diferente etiología de la HTP.
- La ausencia de criterios diagnósticos endoscópicos unificados de GHP, por lo que podrían existir grandes diferencias inter-observadores.
- La posible confusión endoscópica entre la GHP y la gastritis o la ectasia vascular antral (EVA).
- No todos los pacientes se diagnosticaron de la misma forma (unos por endoscopia y otros con anatomía patológica compatible).

2.4 Fisiopatología de la GHP.

Como acabamos de ver la fisiopatología de la GHP no está muy clara. Hay numerosos estudios, con diferentes hipótesis sobre la etiopatogenia; la mayoría de ellos acaban sugiriendo que uno de los factores desencadenantes de GHP es la presencia de HTP. Sin embargo, la HTP es necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de GHP y se asume que hay otros factores -mal conocidos- implicados en la patogénesis de la GHP.

A modo general se sabe que el aumento de la presión portal induce cambios en la hemodinámica esplácnica, causando congestión, sobre todo a nivel de la parte alta del estómago, y daño en el tejido gástrico¹⁰¹. Esto provoca secundariamente la activación de citoquinas como el TNF- α y de factores de crecimiento vascular. Estas sustancias activarían la NOS y probablemente la ET-1. La sobreexpresión de la NOS produciría un exceso de NO, lo que induciría a una circulación sistémica hiperdinámica, a un aumento del flujo sanguíneo gástrico y a una disminución de la producción de PG. Esta disminución de la producción de PG, junto con el aumento de ET-1 y otras citoquinas, causaría una disfunción de la mucosa en cuanto a los mecanismos de defensa contra agentes nocivos y en los mecanismos de reparación y curación. Estas alteraciones junto con un aumento de susceptibilidad de la mucosa gástrica a las agresiones son los factores que probablemente producirían la GHP¹⁰¹ (figura 1).

Figura 1: Modificado de Ohta *et al.* Surgery 2002¹⁰¹.



La fisiopatología de la GHP tiene 4 grandes apartados:

- Alteraciones del flujo sanguíneo.
- Alteraciones en la mucosa gástrica.
- Factores humorales y su implicación en el desarrollo de GHP.
- Papel de los factores angiogénicos.

- Alteraciones del flujo sanguíneo:

Se sabe que la gastropatía es una alteración vascular muy relacionada con el aumento de la presión portal, pero no está claro hasta qué punto la GHP es consecuencia de una congestión venosa gástrica pasiva inducida por una obstrucción del flujo venoso o, por el contrario, por un aumento de la perfusión gástrica.

A favor del primer mecanismo algunos estudios sugieren que el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica podría estar disminuido como resultado de la presencia de shunts arterio-venosos, con el consecuente déficit de oxigenación a este nivel, pero que el flujo gástrico total (a expensas de la capa submucosa, muscular y serosa) podría estar aumentado^{101, 102}. Esto sugeriría que la GHP se desarrollaría a consecuencia de la congestión causada por un bloqueo en el drenaje gástrico de la mucosa hacia la submucosa y resto de capas, más que por un aumento de la perfusión gástrica global^{73, 95}.

Una explicación a la aparición de GHP sería que el aumento crónico de la presión portal junto con el aumento de la circulación esplácnica sería el desencadenante que produciría dilatación vascular a nivel gástrico⁵⁶, formación anormal de conexiones arterio-venosas¹⁰³ y un aumento del flujo a nivel de la mucosa gástrica, desarrollándose la GHP^{56, 62, 104}.

Los datos sobre si existe un aumento o una disminución del flujo sanguíneo gástrico son controvertidos: algunos estudios demuestran un aumento de la perfusión de la mucosa gástrica mientras que en otros aparece

disminuida^{56, 67, 105, 106}. Esto puede ser debido a la dificultad y la variabilidad en el diagnóstico de la GHP, a la gran prevalencia de GHP y a que la presencia de anemia, frecuente en estos pacientes, podría inducir una sobreestimación del flujo de la mucosa gástrica medido por láser-Doppler endoscópico o espectrofotometría^{73, 107}. El láser-Doppler es una técnica que permite medir directamente el flujo arterial, a través de la velocidad de los hematíes, mientras que la espectrofotometría mide los niveles de oxígeno y hemoglobina en la mucosa gástrica. Con los estudios realizados hasta el momento todavía no se puede concluir si el flujo gástrico está aumentado o disminuido. Tampoco existe correlación entre el flujo sanguíneo gástrico y la presión venosa hepática¹⁰⁶, lo que iría a favor de que hay otros factores que contribuyen a la aparición de la gastropatía además de la HTP^{56, 105, 106}.

Además de las alteraciones en el flujo esplácnico un estudio reciente, realizado por Kumar *et al.*⁶² en 140 pacientes con CH y GHP diagnosticada por endoscopia, demostró que estos pacientes tienen mayores trastornos circulatorios sistémicos, definidos por mayor vasodilatación pulmonar y sistémica (medidos a través del índice y gasto cardíaco), y resistencias sistémicas y pulmonares más bajas que aquellos pacientes con CH sin GHP (n=114). Esta circulación hiperdinámica estaría mediada por factores como el óxido nítrico¹⁰⁸ aunque se desconoce el porqué de la afectación pulmonar y las implicaciones de esta alteración.

- Alteraciones en la mucosa gástrica:

La resistencia de la mucosa gástrica al daño dependería también del balance entre los componentes defensivos de la mucosa, -como sería la secreción de moco, la integridad de las células epiteliales y la microcirculación gástrica- y de los agentes agresores. En la HTP existe una disfunción de la defensa y curación de la mucosa gástrica, que podría provocar un aumento de la susceptibilidad de la mucosa al daño tisular.

Así, Sarfeh *et al.*¹⁰⁹ objetivaron una reducción del aporte de oxígeno a la mucosa gástrica en los pacientes con HTP, estableciendo la hipótesis de

que la disminución de la resistencia de la mucosa gástrica a las agresiones podría ser consecuencia de esta alteración en la oxigenación.

Secreción de la capa de moco e integridad de las células epiteliales:

Se ha demostrado una debilidad de la barrera mucosa gástrica junto con un adelgazamiento de la capa de moco tanto en pacientes como en modelos experimentales con HTP. Las células de la mucosa son incapaces de mantener un pH intracelular neutro, por lo que se altera la homeostasis intracelular. Parece ser que la secreción de moco está cuantitativamente disminuida y es, además, cualitativamente defectuosa¹¹⁰, ya que disminuye su contenido en glicoproteínas y hexosamina¹¹¹.

También se ha observado la presencia de una menor secreción ácida gástrica en pacientes con GHP, sin que se observen anormalidades morfológicas en la mucosa. Se postula que la GHP podría estar en relación con una inhibición de la secreción gástrica¹¹². Y aunque la disminución de la secreción ácida no se asocia a la presencia de gastritis atrófica subyacente, estudios experimentales con ratas muestran que podría haber un menor número de células parietales gástricas¹¹³. Aunque la inhibición de la secreción ácida gástrica podría ser uno de los mecanismos causantes de GHP, no hay estudios que evalúen si la toma de inhibidores de la bomba de protones podría favorecer la aparición de GHP¹¹⁴.

Microcirculación gástrica:

La microcirculación gástrica también juega un papel importante en la defensa de la mucosa contra las agresiones. Las células neuronales sensoriales parece ser que son importantes en la patogénesis de la circulación hiperdinámica, no solo a nivel gástrico, sino también a nivel renal y cardíaco¹¹⁴. El contacto de la mucosa con agentes irritantes activa las neuronas sensoriales aferentes liberando un péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que es un potente vasodilatador, en la vecindad de las arteriolas de la submucosa. Este péptido promueve la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales de las arteriolas de la submucosa, que relaja el músculo liso de los vasos y provoca vasodilatación local y el

consecuente aumento de flujo sanguíneo. El aumento anormalmente prolongado del flujo sanguíneo podría conllevar al daño tisular. Además, se ha observado que agentes nocivos como el etanol, también activan las neuronas aferentes, empeorando esta situación¹¹⁵. Estos hallazgos sugieren que las sustancias que pueden modular las neuronas sensoriales vasculares también pueden alterar el flujo gástrico y la respuesta contra las agresiones¹¹⁶.

En sentido inverso, también se ha sugerido que en la GHP podría haber una incapacidad para aumentar el flujo sanguíneo de la mucosa tras una lesión, lo que aumentaría la susceptibilidad de la misma a los agentes nocivos.¹¹⁷

En otro estudio se observó que los pacientes con GHP grave no presentaban cambios a nivel del flujo sanguíneo gástrico, pero sí anomalías en la microcirculación gástrica¹¹⁸.

Agentes agresores:

En estudios experimentales, agentes como el AAS, los AINEs, los ácidos biliares o el alcohol han demostrado producir un daño en la mucosa gástrica en animales con HTP superior al que se observa en controles sanos^{98, 119}. El mismo fenómeno ocurre en humanos¹²⁰.

- Factores humorales y su implicación en el desarrollo de GHP:

Las anomalías producidas por el aumento de presión portal, producirían una hipoxia en la superficie de la mucosa¹⁰⁴, que activaría los siguientes factores humorales: factor de necrosis tumoral alfa, NO, endotelinas, prostaglandinas y gastrina, entre otros⁷⁵. Estas citoquinas contribuirían a favorecer la circulación hiperdinámica y a aumentar la susceptibilidad de la mucosa gástrica al daño tisular^{95, 101} a través de un incremento de la permeabilidad de la microcirculación gástrica.

El TNF- α es una citoquina implicada en la patogénesis de la circulación hiperdinámica y la GHP¹²¹. Tiene también muchas acciones proinflamatorias y se ha asociado a lesiones gastrointestinales de tipo inflamatorio, como la

gastritis. Tanto en humanos con HTP como en modelos animales en ratas se han descrito niveles de TNF- α elevados^{102, 122}.

A nivel de la circulación hiperdinámica aumentaría la permeabilidad vascular, a través de del aumento de expresión de NOS, un aumento del NO, y un aumento en la liberación de prostaciclina¹²¹. La administración exógena de TNF- α provoca además un aumento de los niveles plasmáticos de ET-1, puesto que regularía la expresión de los genes de la ET-1 a nivel de las células endoteliales¹²³.

En modelos con ratas se ha observado que la administración de anticuerpos anti-TNF- α causaría una disminución en la producción gástrica de NOS, normalizando el flujo sanguíneo gástrico¹²². La administración de talidomida, un inhibidor del TNF- α , también produce una disminución de los niveles de NOS en modelos con ratas con HTP. Se desconoce los efectos clínicos que pudiera tener sobre la GHP en humanos¹²⁴.

La producción de NO se ha implicado también en la patogénesis de la GHP, la circulación hiperdinámica y el desarrollo de colaterales¹⁰¹. El NO es un potente vasodilatador que juega el papel principal en la defensa de la mucosa gástrica, puesto que regula la microcirculación a este nivel.

En condiciones normales el NO protege la mucosa gástrica del daño producido por el etanol, la ET-1 y otros agentes agresores, mientras que su inhibición aumenta la susceptibilidad al daño en la mucosa al provocar una disminución del flujo sanguíneo gástrico^{125, 126}. Además se ha observado que un exceso en la producción de NO también tiene un efecto citotóxico, que provocaría un aumento de la susceptibilidad de la mucosa a través de la producción de peroxinitratos, que iniciarían una peroxidación de la membrana lipídica induciendo el daño celular. Este mecanismo, secundario al exceso de producción del NO, es el que se considera el responsable de aumentar la susceptibilidad de la mucosa gástrica a las agresiones y probablemente esté relacionado con la patogenia de la GHP¹⁰¹. El aumento

de NO también produce una hiperemia de la mucosa gástrica en modelos experimentales¹²⁷. Se ha demostrado en pacientes cirróticos con GHP grave niveles aumentados de NOS de forma significativa, respecto de controles sanos¹²⁸, así como niveles elevados de metabolitos del NO en plasma en pacientes con CH y HTP¹²⁸. Lee *et al.* describieron que la administración de aminoguanidina (un inhibidor de la de la NOS) en ratas con HTP corregía la circulación hiperdinámica producida por la misma, pero no afectaba al desarrollo de GHP. Esto sugeriría que la circulación hiperdinámica y el NO producido por la NOS no jugarían un papel crítico en el desarrollo de la GHP¹²⁹. Como ya se ha comentado, el VEGF a través de la activación del receptor 2 también estimularía el aumento de producción de la NOS³².

La endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor cuyos receptores se encuentran en la musculatura lisa vascular y en las células endoteliales gástricas, mediando la vasoconstricción y la producción del NO y la PG-I₂ respectivamente¹³⁰. En pacientes con CH se ha observado que existe un aumento de los niveles plasmáticos de ET-1¹³¹ así como de sus receptores¹³².

El aumento de ET-1 induce un aumento de la secreción acida gástrica y la disminución el flujo sanguíneo causando ulceración gástrica y isquemia¹³³. Por otro lado, aumenta la permeabilidad de la microvasculatura gástrica¹³⁴ lo que provoca un aumento de la susceptibilidad de la mucosa a los agentes lesivos. Además, modula la actividad de la NOS y por lo tanto la producción de NO. Se ha observado en estudios animales que la inhibición de la NOS disminuye los niveles de ET-1, por lo que si se actúa sobre la NOS no sólo se regularía el NO si no también la ET-1¹³⁵. En modelos animales con HTP la ET-1 aumenta las resistencias vasculares intrahepáticas¹³⁶.

Las prostaglandinas han sido objeto de estudio. Los estudios en humanos con GHP han observado tanto un aumento, como una disminución o estabilidad en los niveles de PG en la mucosa gástrica⁷⁵, discrepancias

probablemente debidas a la diferente metodología usada para medir las PG. En los modelos animales suelen observarse niveles bajos¹⁰².

Así, en estudios con ratas con HTP se ha observado una disminución en la producción de prostaglandinas en respuesta al daño en la mucosa gástrica causado por AAS o AINEs, con respecto a ratas control¹¹⁷. Esto sugeriría que las PG serían necesarias para mantener la integridad de la mucosa gástrica. En estos estudios también se ha visto que la disminución de las PG estimula la apoptosis de las células gástricas provocando un mayor daño en la mucosa¹³⁷. Se cree que la disminución de las PG sería secundaria al aumento de la producción del óxido nítrico¹³⁸.

Por otro lado, la PG-I₂ se encontraría aumentada en la HTP¹³⁹. La PG-I₂ actuaría como un mediador inflamatorio dañando la mucosa gástrica a la vez que estimularía el desarrollo y expansión de nuevos vasos sanguíneos. Esto produciría un aumento del flujo sanguíneo gástrico (estimado por láser-Doppler). También parece que podría jugar un papel en la patogenia del daño gástrico producido por el alcohol¹⁴⁰.

En modelos con ratas, la administración aguda o crónica de análogos de las PG como el misoprostol, restauraría la respuesta gástrica a factores nocivos, observando una restauración de los niveles de óxido nítrico¹⁴¹. Por otra parte, también se ha observado en modelos experimentales, que la inhibición de la síntesis de PG disminuye significativamente el flujo gástrico, lo que sugiere que las PG tendrían también un papel en la modulación de la hiperemia gástrica¹⁴².

Algunos estudios de pacientes con CH^{68, 112, 143} han observado un aumento de los niveles plasmáticos de gastrina respecto a controles sanos⁶⁸ pero sin poder correlacionarlo con el grado de gastropatía¹⁴⁴. Sin embargo, hay otros estudios donde no se ha conseguido demostrar niveles de gastrina más elevados en pacientes con CH⁸¹.

Algún estudio¹²⁰ ha demostrado niveles elevados también de glucagón en pacientes con GHP. Por el contrario, Payén *et al.*¹⁴⁵ en un estudio en 14 pacientes con GHP no observaron diferencias en los niveles plasmáticos de gastrina, glucagón, serotonina y péptido intestinal vasoactivo respecto a controles sanos, como se había sugerido. Tampoco los estudios realizados por Curvelo *et al.*⁷¹ ni Saperas *et al.*¹⁴⁶ observaron diferencias con los niveles de glucagón entre los distintos grados de GHP ni con respecto a aquellos pacientes sin GHP.

- Papel de los factores angiogénicos:

Hay muy pocos estudios que evalúen el papel de los factores angiogénicos en la GHP.

No está claro el papel que desempeña el VEGF en la mucosa gástrica. Se ha demostrado que altera la permeabilidad vascular, por lo que se ha considerado que podría estar implicado en la fragilidad de la mucosa gástrica y el riesgo de lesión^{32, 147}. El aumento de VEGF en mucosa gástrica e intestinal se asocia a una disminución de los niveles de oxígeno y saturación de oxígeno en la mucosa, como se ha observado en ratas con HTP, respecto a ratas sanas. Esto sugeriría que la hipoxemia podría ser un desencadenante para el aumento de expresión del VEGF^{32, 148}. Parece ser que incrementos leves en la presión portal serían suficientes para activar el VEGF en la mucosa intestinal, y esta activación ocurriría incluso antes de que se desarrollara la circulación colateral¹⁴⁸. Además, el VEGF estimularía la producción de NO a través de la activación de la NOS³². Tsugawa¹⁴⁷ *et al.* fueron los primeros en demostrar que la concentración de VEGF (determinado por ELISA) en mucosa gástrica era superior en pacientes con HTP que aquellos sin HTP. Puesto que se ha relacionado la inhibición ácida gástrica con la fisiopatología de la GHP, estos autores administraron teprenona (un antiulceroso) observando cómo disminuían los niveles de VEGF en la mucosa gástrica de pacientes con HTP, mientras que no se modificaba en pacientes con mucosa sana. Otro estudio realizado en

pacientes con HTP observó que la administración de etanol producía una disminución de la secreción de VEGF a nivel de la mucosa gástrica¹⁴⁹.

También se han descrito alteraciones en otros factores de crecimiento. Se sabe que el TGF- α (factor de crecimiento transformador) y el EGF (factor de crecimiento epidérmico) tienen un papel en la prevención del daño gástrico producido por agentes nocivos, acelerando el proceso de reparación de la mucosa¹⁵⁰. La concentración de EGF en el epitelio gastrointestinal aumenta tras la ulceración del mismo. El EGF contribuye a recuperar la integridad de la mucosa dañada, estimulando la proliferación y diferenciación celular¹⁵¹. En modelos con ratas con GHP se ha observado un aumento del TGF- α y del receptor del EGF a nivel de la mucosa gástrica, y estos niveles aumentan todavía más cuando existe daño de la mucosa gástrica¹⁵². Sin embargo, en estudios con humanos con GHP no se observa este aumento de TGF en las biopsias gástricas ni de EGF. Sí se observa, en cambio, un descenso en los niveles del EGF en el duodeno comparado con controles sanos. Se ha sugerido que la disminución del EGF se podría asociar a un aumento de la susceptibilidad de los pacientes con CH y GHP a presentar úlcus duodenal¹⁵³, a pesar de que la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* es inferior a la de los controles sanos.

Por otra parte, Kawanaka *et al.*¹⁵⁴ postularon que había un defecto en el mecanismo de respuesta al estrés oxidativo. Así, se observa una sobreexpresión de la protein-quinasa-fosfatasa 1 como consecuencia del daño en la mucosa gástrica. Esta sobreexpresión se normaliza tras la administración de suplementos de vitamina E. Desconocemos si este hecho podría tener implicaciones en la terapéutica de la GHP.

En conclusión, los estudios que evalúan el papel de los factores angiogénicos en la GHP son escasos y controvertidos. Son necesarios estudios adicionales que aclaren la importancia de los mismos en la fisiopatología de la GHP.

2.5 Fisiopatología de la hemorragia digestiva alta por GHP.

La evidencia experimental avala que la falta de integridad de los mecanismos de reparación haría que la mucosa gástrica fuera más susceptible a la lesión y al posterior sangrado tras diferentes agresiones^{58,95}. Así, en estudios con ratas con ligadura de la vena porta se observó que, a nivel de la mucosa gástrica, el aumento de la presión portal se asocia a un aumento del calibre de los vasos sanguíneos junto con un adelgazamiento de su pared. Estos cambios se han atribuido a dos factores: en primer lugar, la distensión mecánica de los vasos debida al incremento de la presión intraluminal. En segundo lugar, a la vasodilatación modulada por factores humorales y del endotelio vascular. El aumento de la luz vascular, junto con el adelgazamiento de la pared favorecería la ruptura de los vasos y con ello el sangrado¹⁰⁴.

Existen, además, otras teorías:

- Se ha postulado que el aumento de la presión en la microvasculatura gástrica, junto con la hipoxia (producida por la disminución del flujo sanguíneo), causarían la liberación de activadores del plasminógeno tisular. Este fenómeno ocurriría en células de la mucosa gástrica y las células endoteliales vasculares. Como resultado aumentaría la fibrinólisis a nivel local, favoreciendo la hemorragia¹⁵⁵.

- Otro mecanismo por el cual se podría producir sangrado espontáneo podría ser debido al estado crónico de endotoxemia o a la presencia de agentes nocivos como el etanol o los AINEs. Sin embargo, no queda claro en la actualidad si los pacientes con *H. pylori* que toman aspirina o antiinflamatorios tienen más riesgo de hemorragia por GHP.¹¹⁴

- La gastrina es otro factor que podría estar relacionado con la fisiopatología de la HDA. Esto se observó en un estudio realizado por Quintero *et al.*⁶⁸ con 11 pacientes con HDA por ectasias vasculares. Se observó que estos pacientes tenían niveles más altos de gastrina tanto en sangre como en tejido gástrico. Se desconoce el mecanismo por el cual se produciría la hipergastrinemia y su papel. Además presentaban niveles muy bajos de pepsinógeno I (indicador

indirecto de la actividad de la secreción ácida), en comparación con cirróticos sin GHP y controles sanos. Por contra, en el estudio de Vigneri *et al.* se objetivó hipergastrinemia en pacientes cirróticos con y sin lesiones vasculares en la endoscopia¹⁴⁴, por lo que no se ha podido demostrar todavía la implicación de la gastrina en la fisiopatología de la HDA.

Se ha observado, tanto en estudios con modelos animales, como en pacientes con HTP de etiología no cirrótica que éstos tienen una menor frecuencia y gravedad de episodios de hemorragia, lo que sugeriría que la hepatopatía podría jugar un papel en la susceptibilidad de la mucosa gástrica y en la aparición de episodios de HDA¹¹⁴.

2.6 Historia natural y clínica.

Uno de los primeros estudios en evaluar la historia natural de la GHP fue realizado por Primignani *et al.*⁵³. Se incluyeron 315 pacientes que fueron evaluados mediante gastroscopia cada 6 meses durante un período de 3 años. Un 80% de los casos tenía GHP y se correlacionó su aparición con el tiempo de evolución de la CH, la presencia y tamaño de las varices esofágicas y el antecedente de esclerosis de varices. En un 23% las lesiones empeoraron durante el seguimiento, en el 23% mejoraron, en un 25% fluctuaron durante el seguimiento en el tiempo y en el 29% restante se mantuvieron estables. La hemorragia digestiva alta por GHP fue menos frecuente que en otros estudios: un 2,5% presentaron hemorragia aguda y un 10,8% pérdidas crónicas. Durante un seguimiento de 3 años, sólo uno de los 8 pacientes con hemorragia falleció (12,5%).

En 2004 Merli *et al.*⁶¹ publicaron un estudio donde se siguieron un total de 222 pacientes con CH durante una media de 47 ± 28 meses, realizando una gastroscopia anual. La prevalencia de GHP fue del 21,6%, siendo superior en los pacientes con varices esofágicas respecto a los que no tenían (35% vs 11%, $p < 0,01$), con una incidencia acumulada del 3% en un año, 10% a los 2 años y 24% a los 3 años. En los pacientes que ya presentaban GHP hubo un

empeoramiento en un 30,8% de los casos (el 3% en un año, 10% a los 2 años y un 14% a los 3 años). La única variable que se relacionó con la progresión de la GHP fue el grado de insuficiencia hepática. Además, la incidencia de HDA por GHP fue del 7,4% de los casos, sin relación entre la hemorragia y el grado de gastropatía. Tampoco se encontraron otros factores predictores de hemorragia.

En cambio, en el estudio realizado por D'Amico *et al.*⁵⁵ siguieron un total de 137 pacientes con CH, 33 de los cuales tenían gastropatía en la endoscopia inicial (28 pacientes leve, 5 grave) durante 46 meses. La frecuencia de HDA fue mayor en los pacientes con GHP grave (29%) respecto aquellos con GHP leve (8%). La supervivencia de estos pacientes a los 5 años fue del 85% en pacientes sin GHP, 72% en pacientes con GHP leve y 46% en pacientes con GHP grave.

Por tanto:

- La prevalencia de HDA por GHP en la mayoría de las series suele ser baja, generalmente inferior al 10%^{52, 53, 55, 85}.
- La GHP es causa de un 10%-60% de las HDA en pacientes con HTP. Mayoritariamente se presenta en forma de sangrado crónico que suele cursar con anemia ferropénica¹⁵⁶.
- La prevalencia real del sangrado es difícil de valorar por varios motivos: a) la dificultad diagnóstica, ya que no existe una clasificación universal de la GHP, b) las diferentes características de los pacientes en cada estudio, c) porque la presencia y la gravedad de la GHP fluctúa en el tiempo y d) porque el débito del sangrado es muy variable, desde pérdidas crónicas leves que cursan con ferropenia hasta hemorragia visible.
- La fluctuación o transitoriedad es una característica de la GHP. Ésta puede mejorar o desaparecer en un 20% de pacientes o empeorar hasta en un 30% de los casos^{53, 55, 57, 61}. Esta característica, no deja de ser

curiosa, puesto que en los estudios realizados con ratas con HTP se demuestra que los cambios hemodinámicos en la GHP son permanentes¹⁰⁴. La obliteración de las varices parece empeorar inicialmente las lesiones por gastropatía e incluso puede inducir a una hemorragia^{84, 85}, pero suele ser leve y autolimitada. En los pacientes en los que se desarrolla GHP tras ligadura o esclerosis de varices ésta suele ser transitoria (desapareciendo en un 44% de los casos) y menos grave, probablemente por el desarrollo de nuevas colaterales^{84, 85}. También se ha observado que la transitoriedad es más frecuente en los pacientes con HTP no cirrótica que en los pacientes con cirrosis⁸⁵. Sólo un 6,7% de los pacientes con GHP transitoria padecen un episodio de HDA. No obstante un 50% de los casos con GHP progresiva tienen riesgo de presentarla⁸⁵.

- El sangrado agudo por GHP suele ser leve y requerir en escasas ocasiones transfusión de sangre y por este motivo la mortalidad por hemorragia es muy baja^{57, 95}.
- En la mayoría de casos la GHP no es sintomática, y se descubre la GHP al realizar la endoscopia para cribado de varices esofágicas o por cualquier otro motivo. La segunda forma de presentación más frecuente es la anemia crónica.

-Hemorragia aguda:

Es una complicación poco frecuente¹⁵⁷ y en la mayoría de los casos (90-95%) ocurre en pacientes con GHP grave⁹⁵. La clínica puede ser en forma de hematemesis o melenas y en la endoscopia suele observarse sangrado activo o signos de hemostasia reciente sobre lesiones endoscópicas compatibles con GHP, descartando otras causas de HDA.

-Anemia por hemorragia crónica:

La anemia crónica es una alteración frecuente en la CH; puede ser causada por secuestro esplénico, diseritropoyesis, malnutrición, malabsorción, insuficiencia renal y pérdidas digestivas crónicas como la GHP. Es muy difícil

estimar la prevalencia porque no hay una definición concreta y no hay estudios que hayan evaluado la prevalencia de GHP en pacientes cirróticos con anemia crónica¹⁵⁸. La incidencia anual de anemia crónica por GHP es del 3-30%^{53, 55, 61} en función de la definición de anemia que se utilice en el estudio. Muchos estudios definen anemia como una disminución de >2g/dL de hemoglobina en dos analíticas diferentes¹⁵⁹, mientras que otros autores han considerado como anemia crónica todo descenso de la hemoglobina <10g/dL. Es muy difícil atribuir la anemia a sangrado crónico por GHP puesto que muchos de estos pacientes tienen otras lesiones potencialmente sangrantes o enfermedades concomitantes como insuficiencia renal, alcoholismo, hiperesplenismo, etc. que hacen que la anemia sea multifactorial⁹⁵.

Quizás por este motivo, los niveles de hemoglobina no tienen relación con el grado de gastropatía en los pacientes con GHP¹⁴⁵, es decir, no se ha observado mayor grado de anemia en los pacientes con GHP grave respecto a los pacientes con GHP leve. Tampoco se han encontrado otros factores predisponentes para este tipo de sangrado en los análisis multivariados⁵⁷.

2.7 Diagnóstico.

El diagnóstico de GHP se realiza mediante endoscopia. La localización más frecuente es el fundus gástrico, seguido por el cuerpo y antro gástrico aunque pueden estar presentes en cualquier parte del tracto digestivo. Hay estudios que atribuyen esta característica al hecho de que se observa mayor flujo sanguíneo en el fundus (medido por láser-Doppler) que en el resto del estómago^{67, 72, 73, 106}.

En la actualidad no hay un consenso establecido para la clasificación endoscópica de estas lesiones, ya que se utilizan 3 clasificaciones: La descrita por McCormack⁵² en 1985, que clasifica la gastropatía en dos formas, leve y grave basándose en la forma y extensión del enrojecimiento o en la presencia de hemorragia. La descrita por Tanoue⁸² en 1992 que clasifica la GHP en 3

grados: leve, moderado y severo. Y la descrita por el New Italian Endoscopy Club (NIEC)¹⁶⁰ que es bastante más complicada y subjetiva.

- Clasificación de McCormack:

Leve: Finos puntos rojos de <1mm (tipo rash-escarlatina)

Enrojecimiento superficial

Patrón en mosaico

Grave: Manchas color rojo-cereza

Lesión hemorrágica difusa

- Clasificación de Tanoue:

Leve: Enrojecimiento discreto

Mucosa congestiva (sin patrón en mosaico)

Moderada: Patrón en mosaico y enrojecimiento severo con un fino patrón reticular separando las áreas de mucosa edematosa

Grave: Lesiones hemorrágicas

Abundantes o confluentes manchas rojas

- Clasificación del New Italian Endoscopy Club:

Leve: Patrón en mosaico con una areola central rosada

Moderada: Patrón en mosaico con manchas rojas planas en el centro de la areola

Grave: Patrón en mosaico con areola de color rojo de forma difusa.

También considera GHP la presencia de manchas rojas (lesiones rojizas de diámetro variable, planas o ligeramente protuyentes y que pueden ser discretas o confluentes y difusas).

Se define el patrón en mosaico como: pequeñas áreas poligonales, ligeramente sobreelevadas en el centro, rodeadas de un fino patrón reticular de color blanco-amarillento (aspecto de piel de serpiente). Y las manchas color rojocereza como: lesiones redondas, de color rojo y centro ligeramente sobreelevado cuyo diámetro es mayor de 2mm. Estas lesiones son típicamente muy friables.

La primera clasificación tiene la ventaja de ser más simple, y además tiene la capacidad de predecir el riesgo de hemorragia, con un riesgo del 3,5-31% en formas leves, y un 38-62% en formas graves^{68, 145}. La segunda clasificación aporta una mayor descripción endoscópica, pero tiene más limitaciones acerca de la especificidad y la reproducibilidad y mayores diferencias inter e intra-observador, cosa que sucede menos en la clasificación de McCormack¹⁶¹.

En 1997, Carpinelli *et al.* evaluaron el grado de concordancia de 32 endoscopistas diferentes a la hora de clasificar la GHP mediante la clasificación del New Italian Endoscopy Club. Revisaron imágenes de gastroscopia grabadas de 2720 pacientes, 721 de los cuales presentaban GHP (566 cirróticos). El grado de concordancia era mayor a la hora de clasificar la GHP en leve o grave, que para clasificarla en estadios intermedios. A raíz de este estudio se recomendó clasificar la GHP en solo dos estadios: leve y grave¹⁶².

En otro estudio 6 endoscopistas expertos revisaron las imágenes endoscópicas de 120 pacientes con GHP y 22 controles con gastritis, y clasificaron las lesiones según la clasificación de McCormack (clasificación de 2 grados: leve y severo) y la de Tanoue. Esta última la agruparon con la del NIEC, y la renombraron "clasificación de 3 grados" (leve, moderado y severo). Observaron que el grado de concordancia y la reproductibilidad fue significativamente superior en la clasificación de 2 grados comparado con la de 3. El grado de concordancia intra-observador en la clasificación de 2 grados fue moderado (kappa 0,63) pero sólo del 0,43 en la clasificación de 3 grados. El grado de concordancia inter-observador fue baja en ambas clasificaciones; la de 3 grados fue de nuevo inferior (kappa 0,44) a la de 2 grados (kappa 0,52). Estos datos sugieren que hay que ser cauteloso a la hora de usar estas

clasificaciones como único parámetro para determinar la progresión o resolución de la GHP, y que las clasificaciones de 3 grados no se recomendarían en la práctica clínica habitual¹⁶¹.

En la conferencia de consenso sobre hipertensión portal de Baveno III también se recomendó clasificar la GHP en 2 categorías: leve (patrón en mosaico aislado, sin enrojecimiento en la superficie) y grave (patrón en mosaico con enrojecimiento en su superficie o presencia de otros signos rojos)¹⁶³. La modificación más importante que se hizo en esta conferencia de consenso fue la de basarse en los puntos rojos, cuya presencia indicarían GHP grave y su ausencia leve.

La GHP se ha propuesto como marcador para el diagnóstico de HTP, con resultados no concluyentes: la sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo varían considerablemente entre los diferentes estudios, aunque la especificidad sí que parece superior al 95%^{69, 75, 79}. Si nos referimos únicamente al patrón en mosaico en el estudio de Papazian *et al.*⁶⁹ se encontró en un 94% de pacientes con CH y en un 87% de pacientes con HTP no cirrótica, con lo que los autores acabaron concluyendo que el patrón en mosaico era más sensible y específico para el diagnóstico de HTP que la presencia de varices esofágicas. Otros autores^{81, 98} han descrito que la prevalencia de este signo es sólo de un 30-40%. Incluso, en un estudio⁷⁹ se observó únicamente la presencia de patrón en mosaico en pacientes con HTP en un 7,4% de los casos sin encontrar diferencias entre pacientes con HTP de origen cirrótico y no cirrótico. El estudio concluyó que este signo era muy específico de HTP pero poco sensible. En el estudio realizado por Misra *et al.*⁹³ se observó una sensibilidad del patrón en mosaico del 14% para el diagnóstico de HTP pero una especificidad del 99%. Por el contrario, en el estudio realizado por Vigneri *et al.*¹⁴⁴ se observó que los pacientes cirróticos sin HTP y los controles sanos presentaban la misma prevalencia de patrón en mosaico, un 14% de los casos, por lo que no podrían considerar el patrón en mosaico como un signo endoscópico precoz de HTP concluyendo que el patrón en mosaico no es un buen signo diagnóstico de HTP. Un último estudio publicado en 2013 evaluó cuál era el mejor signo endoscópico para valorar la GHP y la

HTP. Se recogieron un total de 100 pacientes (50 pacientes con HTP ya conocida y 50 pacientes control sin HTP y con síntomas dispépticos). Se grabaron las imágenes de la endoscopia y fueron analizadas a ciegas por 5 endoscopistas expertos. En la clasificación de McCormack el patrón en mosaico se asoció a una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100% para la presencia de GHP, y una especificidad y un valor predictivo positivo del 90% y 82,76% respectivamente. En cambio los finos puntos rojos y el enrojecimiento superficial presentaron una baja especificidad y un alto grado de falsos positivos tanto para la presencia de GHP como para la HTP. En la clasificación del NIEC sólo el patrón en mosaico con manchas rojas y en la clasificación de Baveno las manchas rojas mostraron correlación con el diagnóstico de GHP y HTP¹⁶⁴.

Estas diferencias tan marcadas entre los distintos estudios se deben, al menos en parte, a las diferentes poblaciones estudiadas. Así, el estudio de Sarin⁷⁹ incluyó todos los pacientes con HTP, sin tener en cuenta la etiología, mientras que en el estudio de Misra⁹³ todos los pacientes tienen el antecedente de obliteración de las varices. Otra causa importante es probablemente la ya comentada importante variabilidad inter-observador a la hora del diagnóstico endoscópico.

Otros estudios sobre diagnóstico han sugerido que el hallazgo endoscópico de varices esofágicas junto con GHP mejoraría la precisión diagnóstica para HTP, respecto a encontrar varices esofágicas aisladas¹⁶⁵. Finalmente, el enrojecimiento superficial que se puede observar tanto en pacientes cirróticos como en controles sanos tampoco se podría considerar una lesión específica de pacientes con HTP^{164, 166}.

Otras técnicas diagnósticas:

Se han evaluado otros métodos diagnósticos de GHP: Ishihara *et al.*¹⁶⁷ estudiaron la capa interna de la pared gástrica de 32 individuos con HTP mediante tomografía computerizada (TC). Identificaron un realce en la señal de esta capa en 9 de 10 pacientes con GHP pero también en 5 de 22 pacientes

sin GHP. Interpretaron que este realce simplemente indicaría la presencia de congestión gástrica, por cualquier etiología.

Otro estudio observó que los pacientes con GHP presentaban un defecto de perfusión transitorio a nivel de fundus o cuerpo gástrico con mayor frecuencia que los controles sanos en el TC. Serían necesarios, sin embargo, más estudios para poder definir el significado real de este signo¹⁶⁸.

Por otro lado, la evaluación del calibre de las varices esofágicas, la vena gástrica izquierda o la vena ácigos mediante resonancia magnética tampoco se ha mostrado eficaz para diagnosticar GHP¹⁶⁹.

Otros métodos, como el tránsito gastrointestinal tampoco son útiles. Así, a 8 pacientes con GHP se les realizó un tránsito baritado, y se observó que estos pacientes presentaban un engrosamiento inespecífico de los pliegues fúndicos¹⁷⁰. Tampoco la ultrasonografía endoscópica ha aportado mayor información que la endoscopia simple en el diagnóstico de la GHP.

La cápsula endoscópica se ha mostrado útil en el diagnóstico de GHP, con una moderada sensibilidad y especificidad¹⁷¹⁻¹⁷³ y es particularmente importante en el estudio de lesiones intestinales¹⁵⁸. De Franchis *et al.*¹⁷² administraron cápsula endoscópica a un total de 288 pacientes con hipertensión portal a los cuales también se les practicó una gastroscopia 48h más tarde de la ingesta de la cápsula. Se observó que la cápsula identificaba un 74% de los pacientes que presentaban GHP en la endoscopia, mientras que un 7,3% de pacientes presentaban lesiones de GHP en la cápsula no confirmadas por gastroscopia. En este estudio se consideró que la concordancia global entre la cápsula y la gastroscopia a la hora de identificar lesiones compatibles con GHP era de un 78%, siendo la sensibilidad de la cápsula del 74% y la especificidad del 83% para la detección de GHP. En otro estudio realizado con 119 pacientes se observó una sensibilidad del 69% y una especificidad del 99%¹⁷⁴.

En pacientes con cirrosis y anemia crónica la cápsula endoscópica puede ser útil para el diagnóstico. Canlas *et al.* incluyeron 19 pacientes cirróticos con

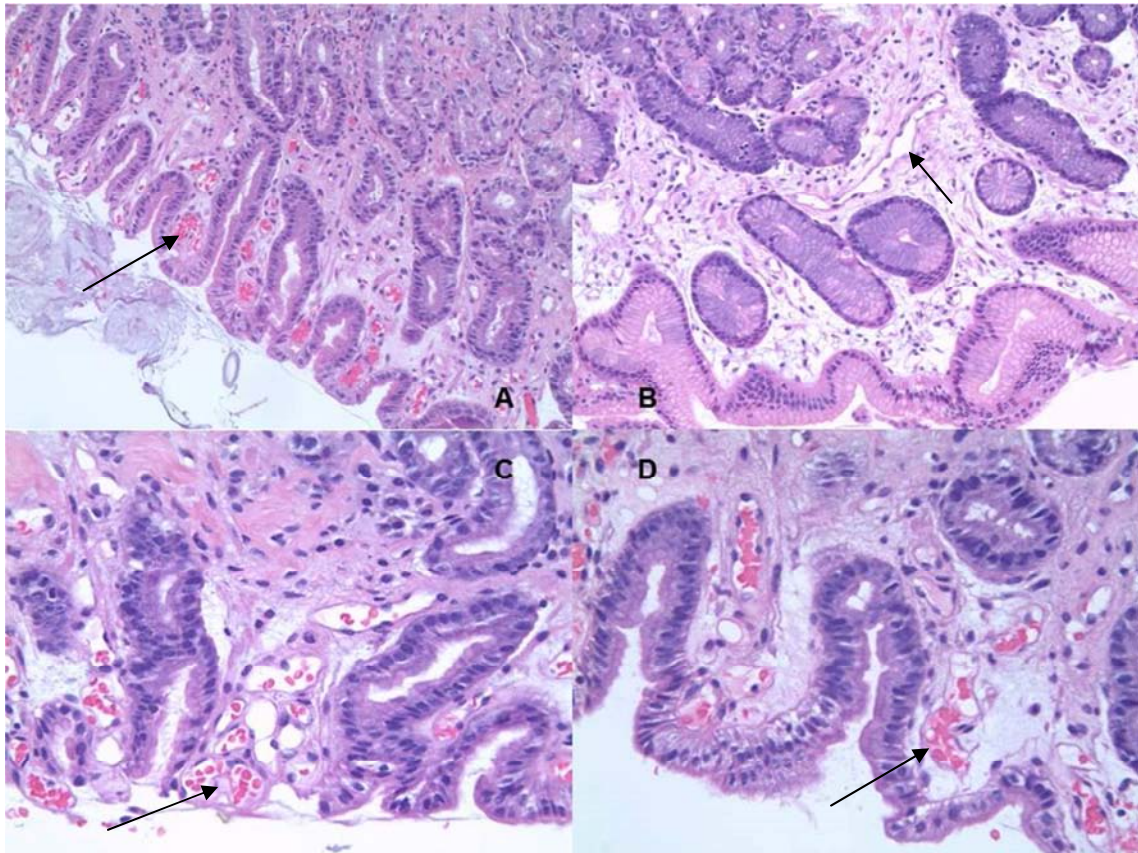
anemia y antecedentes de obliteración de las varices a los cuales se les administró la cápsula. Se observó la presencia GHP en un 68,4% de pacientes, de enteropatía por HTP en un 63,1%, varices intestinales en un 15,8% y colopatía por HTP también en un 15,8% de pacientes. Se concluyó que la cápsula es útil y segura en el diagnóstico de lesiones gastrointestinales en pacientes cirróticos con anemia, entre ellas la GHP¹⁷³. Sin embargo y a pesar de los buenos resultados obtenidos con la cápsula endoscópica se sigue considerando que el gold estándar para el diagnóstico de GHP es la endoscopia digestiva alta¹⁷².

2.8 Anatomía patológica.

La histología puede ser útil para diferenciar las lesiones vasculares, que en ocasiones son indistinguibles de una gastritis o de la EVA en la endoscopia.

La GHP se caracteriza por la dilatación (definida como una expansión de la luz vascular sin alteración de la estructura del vaso sanguíneo) y ectasia de los capilares y vénulas a nivel de la mucosa y submucosa gástricas, junto con edema y adelgazamiento de la pared de las arteriolas y vénulas de la submucosa sin evidencia de inflamación (aguda o crónica), erosión subyacente o trombos de fibrina^{52, 58, 75} (figura 2). Es característico además, encontrar las vénulas de la submucosa tortuosas, y con diámetro irregular⁵², generalmente aumentado, respecto pacientes sin GHP o controles sanos. En casos de GHP grave también se puede acompañar de atrofia glandular, hiperplasia marcada de la muscular de la mucosa y edema⁵⁵. En estudios histológicos se ha demostrado también la presencia de extravasación de hematíes desde el endotelio hacia el espacio interepitelial¹⁷⁵. Y además, se ha observado la presencia de un gran número de shunts arteriovenosos hacia la submucosa gástrica. Estos shunts probablemente serían la causa de la imagen endoscópica de la GHP descrita como patrón en mosaico¹⁰³.

Figura 2. Imagen histológica de la GHP. Tinción realizada con hematoxilina-eosina.



A y B: capilares congestivos y dilatados a 200 aumentos.

C y D: capilares congestivos y dilatados a 400 aumentos.

Es posible que en ocasiones no se observen estos fenómenos bien debido a que las biopsias no sean suficientemente profundas -algunos autores consideran que estas alteraciones se observan en la capa más profunda de la mucosa^{68, 98} o bien porque los cambios histológicos sean focales^{98, 176}. Por ejemplo, en el estudio realizado por Gupta *et al.*⁶⁵ sólo se encontraron cambios histológicos compatibles con GHP en el 54% de los pacientes estudiados. Este es el motivo por el que se recomienda la realización de macrobiopsias. Hay varios estudios que han demostrado que la macrobiopsia de estas lesiones es segura, y que su sensibilidad para detectar lesiones vasculares es de alrededor del 75%, sin falsos positivos^{98, 177}.

Para valorar si realmente existe correlación entre los hallazgos histológicos y la imagen endoscópica Misra⁹³ realizó un estudio en pacientes con cirrosis y HTP. Se compararon 100 biopsias de controles sanos con 50 biopsias de pacientes con HTP. Se observó congestión en un 59% de los controles sanos y en el 72% de los pacientes con CH (diferencias no significativas). Ningún paciente con congestión grave presentaba patrón en mosaico en la endoscopia, por lo que concluyó que no existía correlación entre los cambios endoscópicos y la histología. Posteriormente, otros estudios obtuvieron resultados similares^{178, 179}. Uno de los primeros estudios realizados en pacientes que presentaban GHP concluyó que no había diferencias en la histología de estos pacientes respecto a controles sanos¹⁷⁹. Pero por el contrario, hay otros estudios que consideran que la presencia histológica de congestión y dilatación capilar sí son signos con alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de GHP^{69, 178}. Por este motivo se sigue recomendando la realización de biopsias para confirmar esta patología.

Dentro del diagnóstico diferencial, puede haber importantes dificultades a la hora de diferenciar la EVA (como veremos más adelante en un apartado propio) de la GHP, tanto a nivel endoscópico como a nivel histológico. En 2010 se realizó un estudio para evaluar la utilidad de marcadores plaquetares y vasculares a la hora de diferenciar estas entidades. Se incluyeron 23 pacientes con sospecha endoscópica de GHP (11 con biopsias confirmatoria) y 20 pacientes con sospecha de EVA por endoscopia, con un total de 26 biopsias realizadas (11 diagnósticas EVA y las 15 restantes con dudas entre EVA y GHP), frente a un grupo control con 16 pacientes y biopsias normales. Se estudió el marcador plaquetar CD61 (un marcador asociado a la presencia de microtrombos, lesión característica de la EVA como veremos más adelante) y se observó que era positivo en todos los casos de EVA y negativo en todas las biopsias normales, además ayudó a diagnosticar más casos de EVA en aquellas biopsias que eran dudosas. También se estudió el CD34, un marcador muy sensible para el diagnóstico de microvasculatura (presentada más frecuentemente en la GHP que la EVA), pero resultó ser poco específico¹⁸⁰.

Curvelo *et al.*⁷¹ compararon la prevalencia de GHP observada por endoscopia (un 93,4%) frente a la diagnosticada por criterios histológicos y mediante CD34 (76,1%). Argumentaron que la menor prevalencia de GHP utilizando el método histológico podría ser debida al menor grado de subjetividad ya que lesiones endoscópicas como la gastritis o la EVA, pueden dar imágenes similares y se catalogan de GHP.

2.9 Tratamiento de la GHP.

2.9.1 GHP asintomática:

La GHP asintomática es la que se detecta de manera casual en una endoscopia, sin que el paciente presente hemorragia, anemia o ferropenia. La utilidad de la profilaxis para la prevención de sangrado en estos pacientes no ha sido evaluada en ensayos clínicos. Además, no es posible identificar los pacientes con GHP y riesgo de hemorragia. Por ello, estos casos no requieren tratamiento profiláctico ni un seguimiento especial⁹⁵.

Aun así, es posible que el uso de beta-bloqueantes como profilaxis de HDA por varices esofágicas tenga algún efecto beneficioso sobre la GHP¹⁷⁶.

2.9.2 HDA por GHP:

El manejo de la HDA por GHP, debe ser inicialmente el mismo que para cualquier tipo de hemorragia, es decir, en caso de hemorragia grave hay que asegurar la vía aérea, administrar una correcta perfusión de líquidos y reponer las pérdidas sanguíneas. También es importante iniciar profilaxis antibiótica para la prevención de la peritonitis bacteriana espontánea.

Durante el episodio de hemorragia los fármacos vasoconstrictores como la somatostatina¹⁸¹ o la terlipresina¹⁸² se han demostrado eficaces en reducir el flujo portal, al igual que en los casos de HDA por varices esófago-gástricas. Dado que la fisiopatología de la HDA por GHP es la misma que por varices

esofágicas se recomienda mantener el tratamiento con estos vasoconstrictores durante 5 días tras el control de la hemorragia¹⁸³.

La somatostatina es una hormona que inhibe, entre otras sustancias el glucagón, la insulina, la hormona de crecimiento, la pepsina y la gastrina. Ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de la hemorragia por varices, por su capacidad de disminuir el flujo sanguíneo esplácnico, la rapidez de su efecto y su elevada seguridad, ya que presenta pocos efectos secundarios¹⁸⁴.

En 1994 Panés *et al.* realizaron un estudio para valorar los efectos de la somatostatina en pacientes cirróticos con GHP. Se observó que la administración de somatostatina en bolus causaba una disminución aguda del flujo gástrico, pero que estos efectos eran de corta duración. Por el contrario, la administración de somatostatina en perfusión continua -tal como se utiliza actualmente- lograba una disminución prolongada del flujo gástrico¹⁸⁵. El mecanismo de actuación de la somatostatina no está del todo claro¹⁸⁶. No se ha conseguido demostrar un efecto vasoconstrictor directo, por lo que se cree que actúa inhibiendo el glucagón, lo que disminuiría la presión portal y secundariamente también el flujo gástrico¹⁸⁵.

La vasopresina es un potente vasoconstrictor esplácnico que disminuye el flujo sanguíneo gástrico, el gasto cardíaco y la oxigenación a nivel del sistema portal. Sin embargo, presenta importantes efectos adversos, especialmente isquemia intestinal, por lo que no se recomienda su uso en la práctica clínica^{75, 187}. La terlipresina es un derivado de la vasopresina cuya administración reduce el flujo esplácnico y la presión portal, pero con menos efectos secundarios que la vasopresina. Es un fármaco útil y seguro en el tratamiento de estos pacientes¹⁸⁷.

También el octreótido es efectivo para disminuir el flujo en la mucosa gástrica a través de la disminución de los niveles plasmáticos de glucagón; además, tiene escasos efectos secundarios¹⁸⁸.

Una vez iniciado el tratamiento con somatostatina o terlipresina se recomienda realizar gastroscopia y si se objetiva sangrado activo en algún punto se puede realizar escleroterapia o cauterización con gas argón o Gold-Probe; no hay estudios que demuestren mayor eficacia de un tratamiento u otro^{58, 95}. En un estudio realizado por Herrera *et al.*¹⁸⁹ se realizaron sesiones de argón-plasma en 11 pacientes con HDA por GHP, intentando conseguir la ablación de la mayor parte de la mucosa afecta. El objetivo primario del estudio -un objetivo combinado que incluía tanto la ausencia de recidiva como la reducción de los requerimientos transfusionales- se consiguió en un 81% de los pacientes. Sin embargo, el estudio está realizado con un escaso número de pacientes y no aporta datos sobre la evolución de estos pacientes a largo plazo.

Una vez superada la fase aguda, se recomienda iniciar profilaxis secundaria con betabloqueantes no cardioselectivos (propranolol, nadolol). Estos fármacos se utilizan habitualmente para prevenir la recidiva de la hemorragia por varices esofágicas¹⁹⁰. Son bloqueantes betaadrenérgicos que disminuyen la presión portal al reducir el gasto cardíaco por su efecto sobre los receptores adrenérgicos beta 1. También disminuyen el flujo sanguíneo esplácnico -y secundariamente el flujo gástrico- por su efecto sobre los receptores beta 2^{178, 190, 191}.

En un estudio experimental con ratas y ligadura parcial de la vena porta se comprobó que el propranolol, a la vez que disminuía significativamente la presión portal, también producía un descenso ligero (10%) pero significativo del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, sin modificar la secreción ácida gástrica¹⁹². En pacientes con CH y GHP, la administración aguda de propranolol intravenoso inducía una disminución de la frecuencia cardíaca (indicando un efecto betabloqueante efectivo), un descenso significativo de la perfusión de la mucosa gástrica medida por láser-Doppler y una disminución de los niveles de hemoglobina contenida en la mucosa gástrica medida por espectrofotometría, con respecto a pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, no se observaron cambios en la concentración de oxígeno en la mucosa gástrica medida por espectrofotometría¹⁹³ ni tampoco en los niveles de gastrina tras la administración de propranolol.

El primer estudio randomizado en el que se evaluó el uso de beta-bloqueantes en la GHP en humanos fue realizado por Hosking *et al.*¹⁹⁴, en 1989, en un total de 24 pacientes con GHP. Estos pacientes fueron randomizados a recibir propranolol 160 mg/d o placebo, durante 6 semanas, y posteriormente se cruzaron los brazos de tratamiento 6 semanas más. En este periodo, los pacientes que recibieron propranolol tuvieron menor incidencia de hemorragia, un aumento de los niveles de hemoglobina y mejoría del aspecto de las lesiones endoscópicas comparado con los pacientes que tomaban placebo. Debido al escaso número de pacientes en este estudio las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Este mismo autor investigó el efecto del propranolol en 14 pacientes con HDA por GHP. En el 93% de estos pacientes cesó la hemorragia a los 3 días. Se suspendió el tratamiento en 7 pacientes a los 2-6 meses del inicio. De estos el 57% resangraron por la misma lesión, cesando la hemorragia al reiniciar propranolol. Ningún paciente presentó resangrado bajo tratamiento con propranolol en un seguimiento de hasta 42 meses.

Posteriormente, la eficacia del propranolol se demostró en un estudio multicéntrico, controlado y randomizado. Pérez-Ayuso *et al.*¹⁹⁵, investigaron el efecto del uso prolongado de propranolol en el tratamiento profiláctico de la recidiva de la hemorragia aguda o crónica por GHP. Cincuenta y cuatro pacientes cirróticos con HDA (aguda o crónica) por GHP, fueron aleatorizados a propranolol (26 pacientes) o placebo (28 pacientes). La tasa de recidiva hemorrágica a los 12 meses de seguimiento fue del 35% vs el 62%, respectivamente. A los 30 meses el 48% de los tratados con propranolol vs el 93% de los que recibieron placebo había presentado una recidiva hemorrágica ($p < 0,05$). En el análisis multivariado se observó que la ausencia de tratamiento era el único factor con valor predictivo independiente para recidiva hemorrágica. Además, el número total de episodios hemorrágicos y las necesidades transfusionales fueron significativamente menores en el grupo tratado en comparación al grupo control. Existió una tendencia hacia una mayor supervivencia de los pacientes tratados con propranolol, pero sin significación estadística. Estos resultados indican que el propranolol previene eficazmente la recidiva hemorrágica por GHP a largo plazo. Sin embargo, el estudio también

mostró que tras 2 años de seguimiento hasta un 50% de los pacientes que están bajo tratamiento con beta-bloqueantes presentan una recidiva. Esto ha hecho imprescindible buscar tratamientos alternativos⁷⁵.

Se han probado tratamientos como la combinación de beta-bloqueantes y 5-mononitrato de isosorbida, talidomida (un inhibidor del TNF- α), prednisona, progesterona o estrógenos sin éxito^{58, 95, 176}. Tratamientos como el sucralfato o los inhibidores de la bomba de protones tampoco se han demostrado efectivos^{196, 197}.

En el caso de la progesterona y los estrógenos se ha visto en un único estudio de modelos animales con HTP, que pueden reducir el flujo sanguíneo gástrico y la presión portal, pero no se han hecho estudios en humanos¹⁹⁸. El losartán es un fármaco que, en modelos experimentales con ratas disminuye la presión portal a través de la inhibición del receptor de la AT-II¹⁹⁹. En un estudio reciente se administró losartán a 16 pacientes con GHP (10 pacientes recibieron 25 mg/d y 6 pacientes 50 mg/d). El 83% de los pacientes que recibieron dosis más altas de losartán presentaron una mejoría endoscópica, un flujo venoso portal aumentado y un índice de congestión (parámetro que se calcula dividiendo el área de sección transversal de los vasos sanguíneos entre la velocidad media del flujo sanguíneo medido por ultrasonido-Doppler) disminuido, datos indirectos de una disminución de la presión portal. Por tanto, el losartán podría ser un potencial tratamiento de la GHP²⁰⁰.

Las estatinas, cuyo utilidad para disminuir la presión portal ha sido demostrado recientemente, no han sido evaluadas en pacientes con GHP¹⁹.

Cuando falla el tratamiento con betabloqueantes, el TIPS es una posible opción terapéutica. Kamath *et al.*⁷⁶ evaluaron la evolución de 40 pacientes con GHP (30 con GHP leve y 10 con GHP grave) a los que se colocó un TIPS por hemorragia. Durante un seguimiento de 6 meses se observó que aproximadamente el 75% de pacientes con GHP grave presentaban mejoría de las lesiones endoscópicas y disminución de los requerimientos transfusionales: En el 89% de pacientes con GHP leve se observó la desaparición de las

lesiones en la endoscopia. En otros estudios con menor número de pacientes también se observó mejoría de las lesiones de GHP en la mayoría de pacientes a los que se colocaba un TIPS^{201, 202}. En el estudio realizado por Mezawa *et al.* se colocó TIPS a 16 pacientes cirróticos por ascitis refractaria o HDA por varices incontrolable: Se observó cómo el TIPS reducía de forma significativa la presión venosa portal y mejoraba las lesiones de GHP que presentaban 9 de los 16 pacientes²⁰².

En embargo, la colocación de TIPS no está exenta de problemas y hay que ser muy cautos antes de indicar su colocación. Estos pacientes tienen mayor riesgo de aparición de encefalopatía hepática²⁰¹ y riesgo de disfunción del TIPS, aunque esto ocurre con menor frecuencia desde la introducción de las prótesis recubiertas²⁰³.

También se ha demostrado que la cirugía derivativa podría ser una opción terapéutica de la GHP. En el estudio realizado por Orloff *et al.*⁷⁷ se realizó un shunt portosistémico a 12 pacientes con HDA por GHP, en la mayoría de los cuales había fallado al tratamiento con propanolol. Durante el seguimiento de 1 a 6 años no se observó ningún episodio de recidiva hemorrágica ni ninguna muerte relacionada con el procedimiento. Además las lesiones de GHP revirtieron en todos los pacientes. De todos modos, la cirugía ha caído prácticamente en desuso debido a la alta morbi-mortalidad de la técnica y a la introducción del TIPS.

En pacientes con mala función hepática, o no candidatos a colocación de TIPS, puede valorarse la realización de un trasplante hepático^{59, 156}.

2.9.3 Anemia ferropénica crónica por GHP:

El tratamiento médico incluiría la reposición de hierro, sea vía oral o endovenosa. En caso de anemia grave tendría que valorarse transfusión sanguínea. Se iniciará tratamiento betabloqueante con propanolol o nadolol, a dosis terapéuticas, como profilaxis secundaria.

La coagulación endoscópica con argón-plasma también se ha mostrado efectiva para disminuir la recidiva hemorrágica y los requerimientos transfusionales en los casos en que el tratamiento con beta-bloqueantes no funciona.

En los casos en que el paciente requiera transfusiones frecuentes, a pesar del tratamiento con beta-bloqueantes y hierro puede valorarse la colocación de un TIPS, la realización de cirugía derivativa o incluso el trasplante hepático.

Varios estudios experimentales con modelos animales han observado que la inhibición de factores angiogénicos puede constituir una diana terapéutica prometedora para prevenir la progresión y promover la regresión de las complicaciones asociadas a la HTP, como la GHP. Entre otras moléculas se ha probado el sorafenib, un inhibidor del VEGF y del PDGF en modelos animales, observando que disminuye la neovascularización esplácnica y disminuye un 25% la presión portal y el flujo sanguíneo esplácnico. También se reduce el grado de shunt portosistémico, la fibrosis y la inflamación hepática. Otro estudio realizado en ratas con HTP y sorafenib demostró la disminución de VEGF, PDGF, TNF- α y NOS tras la administración del mismo²⁰⁴. Sin embargo, este fármaco presenta importantes efectos secundarios, entre ellos la HDA por VE, al provocar regresión de los vasa-vasorum de las VE, por lo que raramente se utiliza⁴⁹. En un estudio reciente en pacientes cirróticos que tomaban sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular se observó además de una disminución del gradiente de presión portal >20% respecto el valor basal, una disminución del VEGF, PIGF y PDGF²⁰⁵.

3. ENTEROPATÍA DE LA HTP

Se pueden encontrar lesiones vasculares similares a las de la GHP en el duodeno, yeyuno, íleon y colon. Las denominaremos según la localización: duodenopatía (DHP), enteropatía (que incluiría yeyuno e íleon) o colopatía por HTP. El primer autor en describir la enteropatía por HTP fue Thiruvengadam en 1988, a raíz de observar en la gastroscopia de 3 pacientes realizada por pérdida aguda o crónica de sangre, lesiones duodenales similares a la GHP²⁰⁶.

3.1 Prevalencia de la DHP.

Hay muy pocos estudios en la literatura sobre estas lesiones, describiéndose una prevalencia de entre un 8,4% y un 68% en pacientes con CH y HTP^{65, 207-212}. Estas diferencias probablemente sean debidas a los distintos criterios en la selección de pacientes y a las diferentes interpretaciones endoscópicas, al igual que en el caso de la GHP. Por ejemplo, en el estudio donde se encontró una prevalencia de DHP del 8,4%, los autores creen que es debido a que no incluyeron la presencia de erosiones o úlceras duodenales como parte del espectro de la DHP²⁰⁹, como otros autores han sugerido²¹³.

Parece ser que es más frecuente la localización duodenal^{65, 214} y probablemente no habría diferencias entre la prevalencia en yeyuno e íleon²¹⁵. Los pacientes con HTP no cirrótica en principio tendrían la misma prevalencia de estas lesiones que aquellos pacientes con CH²¹⁰. Un estudio que evaluó la ileopatía por HTP, a través de colonoscopia con ileoscopia en 44 pacientes con CH y HTP, observó una prevalencia de la misma del 25%²¹⁶.

3.2 Fisiopatología.

Al igual que en la GHP se especula que la DHP o la enteropatía son entidades similares, asociadas a la hipertensión portal, con probablemente la misma

etiopatogenia, aunque con distinta localización²¹⁷. Aun así, hasta la actualidad no hay estudios que lo avalen.

Hay muy pocos estudios que evalúen las lesiones por enteropatía y sus factores predisponentes. Los resultados obtenidos son contradictorios y poco concluyentes, probablemente debido al número limitado de pacientes incluidos y a los diferentes criterios diagnósticos utilizados²¹⁸⁻²²¹.

Hay un único estudio que muestra que los pacientes cirróticos con varices esofágicas tienen un incremento relativo del flujo sanguíneo y una disminución de la saturación de oxígeno en la mucosa duodenal. Estas alteraciones de la microcirculación podrían predisponer a los pacientes con CH a un mayor riesgo de padecer lesiones duodenales, como por ejemplo, erosiones o úlceras²²².

No hay otros estudios hasta la actualidad que hayan evaluado particularmente la fisiopatología de la enteropatía por HTP. Debido a las similitudes que presentan con la GHP se asume que probablemente sea la misma.

3.3 Clínica.

Hay pocos datos sobre la relevancia clínica de la DHP. El sangrado de estas lesiones es infrecuente y suele ser leve y la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos^{210, 211, 219}. Sin embargo, se han publicado casos de hemorragia masiva^{206, 223}.

El papel de la enteropatía como causa de anemia crónica o la hemorragia digestiva de origen incierto también es desconocido. La cápsula endoscópica facilitará probablemente datos relevantes al respecto en un futuro cercano.

3.4 Diagnóstico.

La aparición relativamente reciente de la cápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón han permitido examinar con mayor detalle la presencia de enteropatía en pacientes con HTP.

La lesión endoscópica más frecuente en la HTP es el eritema, seguido de las erosiones^{65, 212}. Otras lesiones son el aumento de las vellosidades, las angiodisplasias o angiomas, manchas rojas y varices. El patrón en mosaico en estos casos sería muy infrecuente^{171, 219}. Otros autores han considerado el patrón reticular de la mucosa como DHP^{210, 224}; Así, Higaki *et al.*²²⁴ lo describen como mucosa edematosa con presencia de vellosidades más cortas, pero más amplias.

La prevalencia de la duodenopatía de la HTP es desconocida. Algunos estudios como el de Barakat *et al.*²¹⁹, encuentran un número muy elevado de lesiones. Este estudio evaluó la presencia de lesiones duodenales en 105 pacientes con HTP mediante gastroscopia observando lesiones duodenales hasta en el 54,1% de los pacientes: eritema o enrojecimiento (68,5%), erosiones o úlceras (35,2%) y telangiectasias (9,3%). El patrón en mosaico sólo se encontró en 2 pacientes. En el grupo control, compuesto por 20 pacientes con dispepsia, únicamente se objetivaron mínimos cambios histológicos. En conclusión los autores sugirieron que pueden encontrarse una gran variedad de lesiones a nivel duodenal en pacientes con HTP, destacando que no hay una lesión característica o diagnóstica de DHP²¹⁹.

Sin embargo, tanto las características como la prevalencia de lesiones duodenales en la HTP es motivo de debate: hay autores que consideran que la angiodisplasia no forma parte de la DHP, ya que se encuentran en igual frecuencia en pacientes con CH y controles²¹⁰. También es motivo de debate si las erosiones duodenales son parte del espectro endoscópico de la DHP. Así, Shudo *et al.*²¹³, compararon de forma retrospectiva 440 endoscopias de pacientes con HTP que habían recibido tratamiento endoscópico de las varices esofágicas, con 450 endoscopias de pacientes con hepatitis crónica y 450

endoscopias de controles sanos. Observaron que la prevalencia de erosiones duodenales estaba aumentada de forma significativa en pacientes con HTP. Se encontró relación entre el grado de insuficiencia hepática y la presencia de erosiones duodenales. También se observó que las erosiones duodenales eran más frecuentes en los pacientes con HTP tras la obliteración de las varices que antes del tratamiento. Esto sugeriría que la HTP podría jugar algún papel en la aparición de este tipo de lesiones. A favor de esta teoría existe también un estudio previo, en el que se sugería que un descenso del EGF podría estar relacionado con la aparición de erosiones o úlceras duodenales, y el descenso del EGF sí estaría en relación con la presencia de HTP¹⁵³.

Sin embargo, otro estudio que incluyó un número elevado de pacientes (n=271) comparó la presencia de lesiones duodenales (hiperemia, erosiones, úlceras, anomalías vasculares sin especificar o atrofia) entre pacientes cirróticos con HTP (n=83), cirróticos sin HTP (n=53) y controles sanos (n=135). No se encontraron diferencias entre la prevalencia de las lesiones duodenales entre los tres grupos. Solamente se observó una tendencia a que los pacientes con CH y HTP presentaran más a menudo anomalías vasculares. Tampoco encontraron diferencias significativas a nivel histológico²⁰⁷.

Goulas *et al.* estudiaron un total de 35 pacientes con HTP (33 cirróticos, 2 con trombosis de la vena porta), con anemia evaluados previamente con gastroscopia y colonoscopia, y evaluaron la utilidad de la cápsula en estos casos. Lo compararon con un grupo de 70 pacientes control con anemia sin HTP. Encontraron varices intestinales en un 25,7% de pacientes, lesiones vasculares intestinales (angiodisplasia o angiomas) en un 22,9% y lesiones de aspecto inflamatorio (eritema, edema, friabilidad de la mucosa, etc.) en un 42,9%. No se observaron diferencias en cuanto a la localización de las lesiones, apareciendo en yeyuno o íleon por igual. La aparición de estas lesiones intestinales se asoció únicamente a la presencia de GHP grave. En este estudio se pudo concluir que la cápsula es útil para el diagnóstico de lesiones causantes de anemia en el intestino delgado de pacientes ya estudiados mediante endoscopia digestiva alta y baja, puesto que en el 65,7%

de los casos se detectan lesiones, respecto a un 15,7% en el grupo control, y que estas lesiones se asocian a mayor gravedad de GHP¹⁷¹.

No existe una clasificación universalmente aceptada de la DHP. De Palma *et al.*²¹¹ propusieron una clasificación endoscópica para estas lesiones dividiéndolas en anomalías de tipo inflamatorio (edema, eritema, granularidad y friabilidad) y lesiones vasculares (manchas de color rojo-cereza, telangiectasias, arañas vasculares o varices), pero su uso no se ha extendido.

3.5 Anatomía patológica.

El primer estudio histológico de la DHP fue realizado por Nagral *et al.*²¹⁷ en 1993. Estos autores observaron que las muestras de estos pacientes presentaban mayor número de vasos sanguíneos, y vasos más dilatados con respecto a controles. Además, se observó la presencia de hemorragia focal en la mucosa de algunas biopsias. No observó diferencias respecto a controles en cuanto a la atrofia glandular, edema ni alteraciones en las vellosidades.

A nivel histológico se encuentran hallazgos similares que para la GHP⁵², siendo la dilatación y congestión capilar el principal hallazgo en las muestras. Otras lesiones características son la presencia de edema, hiperplasia fibromuscular, disminución de la ratio vellosidades/criptas y adelgazamiento de la pared vascular, sin que se observe un aumento respecto controles sanos en los signos de inflamación^{218, 219}. La dilatación capilar parece que no sería un hallazgo específico de HTP puesto que puede aparecer en otras patologías de forma transitoria. Lo mismo ocurre con los cambios congestivos que podrían ser causados incluso por la propia pinza de biopsia⁹⁸.

En el estudio realizado por Gupta *et al.*⁶⁵ se encontró que sólo un 47% de los pacientes con DHP diagnosticada por endoscopia, tenía una histología compatible, los mismos resultados que para la GHP. En cambio el estudio realizado por Barakat *et al.*²¹⁹ observó que la DHP histológica era mucho más prevalente que la endoscópica, sin haber diferencias en pacientes con y sin

lesiones endoscópicas de DHP. Nagral *et al.* tampoco observaron correlación entre la endoscopia y la histología: a nivel endoscópico un 16% de pacientes presentaban imágenes sugestivas de DHP mientras que se encontraron hallazgos histológicos en un 84%. Sin embargo, en este estudio tampoco incluyeron en el diagnóstico endoscópico de DHP la presencia de erosiones o úlceras duodenales²¹⁷. Hay otros estudios, como el de Desai *et al.*²¹², donde no observan diferencias entre la histología de pacientes con imágenes endoscópicas sugestivas de enteropatía por HTP y controles sanos.

Por lo tanto aunque estas lesiones presenten una histología similar a la de la GHP, todavía no existen unos criterios establecidos para el diagnóstico histológico de estas lesiones ni queda clara su relación con la imagen endoscópica.

3.6 Tratamiento.

Como hemos comentado se desconoce la repercusión clínica de la enteropatía, por lo que tampoco está establecido su tratamiento. Probablemente los tratamientos para la GHP serán efectivos en la DHP, pero carecemos de datos al respecto. Así, el efecto de los beta-bloqueantes en la enteropatía no ha sido estudiado. Por otro lado, Menchén *et al.* observaron que la DHP, al igual que la GHP, se resolvía tras el trasplante hepático, probablemente debido a la desaparición de la HTP²⁰⁹. En todo caso, no existe ningún tratamiento específico para la enteropatía por HTP en la actualidad.

4. ECTASIA VASCULAR ANTRAL

El término EVA fue descrito por primera vez en la literatura por Rider *et al.*²²⁵ en 1953, pero fue definido con precisión por Jabbari *et al.*²²⁶ en 1984 a raíz de encontrar lesiones vasculares antrales de distribución característicamente lineal en 3 pacientes no cirróticos con pérdidas crónicas de hierro.

4.1 Prevalencia e historia natural.

La EVA es una entidad poco frecuente. Se puede presentar hasta en un 30% de paciente cirróticos^{68, 145} pero es causa únicamente de un 4% de las HDA en la población general²²⁷. Esto es debido a que la clínica que presenta con mayor frecuencia es la anemia crónica y no el sangrado agudo.

La incidencia real de esta patología no se conoce con exactitud, dado que se suelen diagnosticar únicamente los casos sintomáticos.

En casos de endoscopia de cribado en pacientes con insuficiencia hepática en espera de trasplante hepático se ha observado una prevalencia de EVA de 1 de cada 40 pacientes²²⁸.

La historia natural de esta patología no ha sido estudiada de forma sistemática pero sí se han observado aparentes diferencias entre pacientes con y sin CH. Generalmente la EVA se suele presentar en mujeres de mediana edad o edad avanzada y en relación con enfermedades autoinmunes, particularmente la esclerodermia^{229, 230}, la insuficiencia renal crónica^{229, 230} y el trasplante de médula ósea²³¹, entre otras²³². En el caso de pacientes cirróticos es más frecuente en hombres y con una media de edad alrededor de los 65 años²³³.

En un estudio donde compararon las características de pacientes cirróticos con EVA respecto aquellos que presentaban GHP, se observó que los pacientes con EVA tenían una enfermedad hepática más avanzada¹⁴⁵. Sin embargo, estos hallazgos no se han confirmado en estudios posteriores^{72, 234}.

4.2 Fisiopatología.

Hoy en día la fisiopatología de estas lesiones sigue sin estar clara. Aparentemente no existe relación con la presencia o grado de HTP, puesto que se ha comprobado que estos pacientes no responden a las terapias que disminuyen la presión portal²³⁵. Tampoco se ha observado relación con la presencia de varices y la aparición de EVA²³⁶. Se postula que la aparición de EVA podría estar relacionada con factores mecánicos a nivel de la motilidad antral. Algunos autores sugieren que la causa podría ser un estrés mecánico, dado que en las biopsias de estos pacientes se suelen encontrar hallazgos sugestivos de intususcepción o traumatismo de la mucosa²²⁶, como la hiperplasia fibromuscular²³⁵. En pacientes cirróticos se ha conseguido demostrar una motilidad antral anormal, con presencia de ondas peristálticas hiperactivas en el antro, que podrían causar un prolapso parcial de la capa mucosa adyacente a la capa muscular. Esto produciría una obstrucción intermitente de los vasos de la submucosa con la consiguiente ectasia a este nivel. Esta sería una de las explicaciones de la aparición de EVA^{226, 237}. En algún caso, en la pieza quirúrgica de antrectomía de pacientes sin cirrosis se ha identificado un prolapso del antro hacia el píloro, con hemorragia petequial en la mucosa prolapsada, lo que iría a favor de esta hipótesis²²⁶. Se cree que principalmente habría una alteración en las ondas peristálticas que producirían el prolapso, y secundariamente a ello se produciría la hiperplasia fibromuscular reactiva, debido a este problema de movilidad²²⁶.

Otros autores creen que sustancias vasoactivas como el péptido intestinal vasoactivo, 5-hidroxitriptamina, glucagón, catecolaminas, etc. también podrían jugar un papel en la etiología de la EVA. Se han encontrado células neuroendocrinas cerca de los vasos de la lámina propia en resecciones gástricas en pacientes con EVA, que contienen péptido intestinal vasoactivo y 5-hidroxitriptamina. Por ello, es también posible que la abundancia de estos mediadores pueda ser el responsable de la vasodilatación y la propensión al sangrado²³⁸.

Saperas *et al.*¹⁴⁶ observaron un aumento de forma significativa de los niveles de PG-E₂ a nivel de cuerpo y antro en pacientes cirróticos con ectasias vasculares respecto a cirróticos sin ectasias vasculares y controles. Dado que la PG-E₂ tiene efecto vasodilatador e inhibidor de la secreción ácida los autores especularon que esta elevación podría jugar un papel en la inhibición de la secreción ácida y la aparición de ectasias vasculares en algunos pacientes con CH. Pero posteriormente se publicaron 2 estudios^{239, 240} en que los niveles de PG-E₂ en la mucosa gástrica de pacientes cirróticos con HTP se encontraban disminuidos.

Se ha sugerido también que la gastritis atrófica y la hipergastrinemia puedan jugar algún papel, puesto que la gastrina se encuentra aumentada en pacientes con EVA^{68, 145}. La gastrina causa un aumento del peristaltismo del antro, por lo que podría jugar un papel en la aparición de las ectasias vasculares y la proliferación de las células fusiformes²⁴¹. En concordancia a esta explicación también se han encontrado niveles de pepsinógeno más altos. Gostout *et al.*²²⁹ describieron que el 76% de pacientes con EVA (la mayoría no cirróticos) tenían hipergastrinemia; sin embargo, estos hallazgos no fueron corroborados en otros estudios con pacientes cirróticos, donde se observó que los pacientes con CH con HTP y EVA presentaban niveles más bajos de gastrina que los pacientes cirróticos con HTP pero sin EVA¹⁴⁵. También se han descrito casos de pacientes con EVA e hipo o aclorhidria, pero se desconoce la trascendencia de estos hallazgos²²⁶. Finalmente, no parece que el glucagón o las catecolaminas jueguen ningún papel en la fisiopatología de esta entidad. Tampoco existe ningún modelo experimental de EVA en cirrosis hepática.

4.3 Clínica.

La forma clínica más habitual es la pérdida crónica de sangre, que se manifiesta en forma de anemia ferropénica. Es poco frecuente presentar melenas y muy raramente hematemesis²⁴². Algunos de los pacientes se encuentran asintomáticos. Los pacientes cirróticos tienen más tendencia a presentar hemorragia aguda, mientras que en los no cirróticos la EVA se

manifiesta más frecuentemente en forma de anemia crónica²⁴³. La anemia suele ser también más marcada en los pacientes sin CH. Se cree que esto es debido a que en pacientes con CH se realizan endoscopias de forma rutinaria para descartar varices esofágicas y esto permite diagnosticar estas lesiones en estadios más tempranos²³⁴. Por otra parte estos pacientes suelen presentar niveles más bajos de hemoglobina que los pacientes cirróticos con GHP¹⁴⁵.

4.4 Diagnóstico.

Al realizar la endoscopia digestiva alta es característico observar manchas rojas, de 1 a 5 mm de diámetro, en ocasiones con signos de hemorragia aguda o reciente, sin patrón en mosaico de base, de predominio antral y con una distribución difusa o lineal. La distribución lineal desde el antro convergiendo hacia el píloro es muy característica de esta entidad, y se denomina “estómago en sandía”²²⁶. Es habitual que los pacientes con CH presenten una distribución difusa y los pacientes sin CH tengan este predominio lineal o clásico²²⁹. Según la Reunión de Consenso de Baveno III se diagnostica un paciente de EVA cuando se observan agregados de manchas rojas formando un patrón lineal, o difuso, en el antro gástrico y se confirma por biopsia¹⁶³.

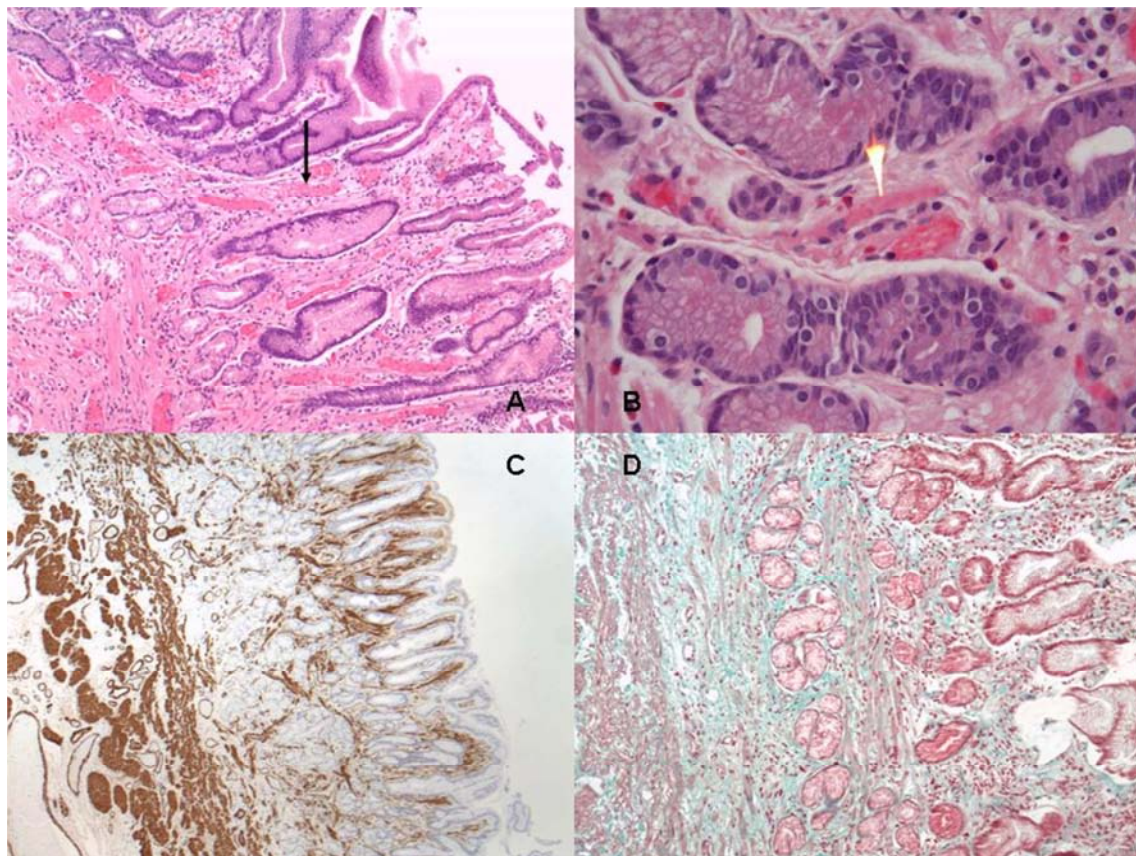
La EVA se puede distinguir de la GHP porque generalmente tiene mayor afectación antral. Aunque hay algún caso documentado donde se observan lesiones compatibles con ectasia vascular en otras áreas del estómago, duodeno y yeyuno^{229, 234, 244}.

La arteriografía en este tipo de lesiones suele ser normal²⁴⁵. En la ecografía se puede observar un antro hipertrófico, con la mucosa y submucosa de aspecto engrosado y preservación de la capa muscular²⁴⁶. El tránsito baritado, y la tomografía computarizada no sirven para el diagnóstico de estas lesiones²³².

En ocasiones es muy difícil diferenciar endoscópicamente esta entidad de la GHP, por lo que puede ser necesario realizar una biopsia para poder distinguir las y ofrecer el tratamiento apropiado¹⁷⁷. Histológicamente la EVA se caracteriza por presentar dilatación o ectasia vascular, trombos de fibrina,

hiperplasia fibromuscular de la lámina propia, proliferación de células fusiformes y fibrohialinosis (depósito de una sustancia homogénea alrededor de los capilares ectásicos de la lámina propia), sin signos inflamatorios subyacentes^{145, 247} (figura 3). Como se ha comentado anteriormente, la histología de pacientes con EVA es positiva para el marcador CD61, un marcador plaquetar que se adhiere a los trombos y que puede ayudar a diferenciar la GHP de la EVA en casos de duda¹⁸⁰. La presencia de proliferación de células fusiformes y fibrohialinosis en la biopsia tiene una precisión del 85% para diagnosticar EVA frente a GHP¹⁴⁵. Sin embargo, hay una alta tasa de falsos negativos si las lesiones son focales. Por ello, una biopsia negativa no excluye la presencia de EVA¹⁰².

Figura 3. Imagen histológica de la EVA.



A: dilatación de los capilares de la mucosa. Tinción realizada con hematoxilina-eosina.

B: trombo de fibrina. Tinción realizada con hematoxilina-eosina.

C: hiperplasia fibromuscular de la lámina propia. Tinción realizada con actina.

D: fibrohialinosis. Tinción realizada con tricrómico de Masson.

4.5 Tratamiento.

Es fundamental diferenciar la EVA de la GHP en la CH para ofrecer un correcto tratamiento. El objetivo primordial en estos casos es corregir la anemia y los síntomas relacionados mediante suplementos de hierro o transfusiones de sangre^{229, 230}. Aproximadamente un 60-70% de los pacientes requerirá suplementos de hierro o transfusiones²²⁹. No parece haber diferencias en cuanto a respuesta al tratamiento entre pacientes cirróticos y no cirróticos²³⁴.

La EVA no responde a las terapias para intentar disminuir la presión portal, como son los betabloqueantes²³⁵, la colocación de TIPS^{76, 235} y la cirugía derivativa^{235, 244} dado que no está en relación con la HTP. El tratamiento más efectivo de estas lesiones es el endoscópico. Actualmente se recomienda la ablación endoscópica con Heater Probe, láser YAG o coagulación con argón-plasma puesto que son técnicas que disminuyen la probabilidad de resangrado y pueden eliminar las lesiones. En general, la media de sesiones con estos tratamientos es de 3 o 4 por paciente.

Habitualmente se recomienda la coagulación con argón, puesto que no sólo es un tratamiento de uso más sencillo y más barato sino que se ha observado menor riesgo de perforación gástrica que con el Heater Probe o láser YAG^{189, 242, 248, 249}, pero con una recurrencia de las lesiones del 30%-60% de los casos a medio-largo plazo^{249, 250}. De todos modos, Liberski *et al.* demostraron la eficacia y seguridad del tratamiento con láser YAG en estos pacientes, en los cuales mejoraban los niveles de hemoglobina y disminuía el número de lesiones (aunque no en todos los pacientes) sin morbi-mortalidad relacionada con la técnica²³⁰. En general el láser YAG mejora las lesiones y disminuye los requerimientos de sangre en un 50%-80% de los casos, pero es poco efectivo en las formas difusas^{102, 251, 252}. No existen estudios randomizados que comparen los distintos tratamientos.

En estos casos, donde la EVA se presenta de forma difusa, no queda claro cuál es el tratamiento endoscópico más adecuado. En estudios con series de pacientes se probó la crioterapia con óxido nítrico. Se observó cese de la

hemorragia en el 71% de los casos²⁵³ en un estudio y un 67% en otro estudio, tratándose este último de pacientes sin respuesta al tratamiento con argón²⁵⁴. La ventaja de la crioterapia es que puede tratar áreas extensas de mucosa gástrica con relativa facilidad y sin mayor riesgo de complicaciones, por lo que podría considerarse en caso de pacientes con enfermedad difusa o resistentes al argón-plasma²⁵⁵. El problema es que se necesita un equipo especial, personal médico entrenado y la necesidad de colocar un sobretubo en el endoscopio, cosa que hace que la crioterapia no esté disponible en la mayoría de centros.

Un estudio controlado, comparó la eficacia del tratamiento térmico con la ligadura con bandas. Los pacientes tratados con ligadura presentaron un incremento mayor en los niveles de hemoglobina, una disminución de los requerimientos transfusionales y menos ingresos hospitalarios que aquellos con tratamiento térmico. Además las lesiones desaparecieron con menos número de sesiones, por lo que podría plantearse la ligadura con bandas en pacientes sin enfermedad difusa²⁵⁶. Recientemente se ha publicado un estudio que observa recurrencia de las lesiones en el 68% de los pacientes tratados con coagulación con argón, respecto un 8,3% en los pacientes tratados con ligadura con bandas, por lo que también recomienda el uso de éstas²⁵⁷.

La ablación con radiofrecuencia es un tratamiento endoscópico que provoca la destrucción de extensas áreas superficiales de tejido mediante una liberación controlada de energía. Además, es el tratamiento oro en patologías como el esófago de Barrett con displasia, con excelentes resultados en cuanto a eficacia y seguridad²⁵⁸. Esta técnica endoscópica se ha utilizado recientemente en el tratamiento de la EVA, debido a su excelente perfil terapéutico, su facilidad de uso y a su rapidez. Los estudios iniciales (dos estudios prospectivos^{259, 260} y uno retrospectivo multicéntrico con 51 pacientes²⁶¹) han mostrado que la ablación con radiofrecuencia consigue la ablación de las lesiones gástricas y una disminución o desaparición de los requerimientos transfusionales en un 80% de los pacientes, con un ascenso significativo de los niveles de hemoglobina. Estos resultados prometedores se obtuvieron con un número reducido de sesiones (media de 1,8 sesiones). El principal problema de

esta técnica es su alto coste por lo que son necesarios estudios comparativos con el tratamiento con argón para posicionar estas técnicas en el algoritmo terapéutico de la EVA.

A nivel farmacológico se han administrado estrógenos y progestágenos. La administración de estas hormonas está basada en el hecho de que cesan la hemorragia en otro tipo de malformaciones vasculares, como el Rendu-Osler²³². Todavía hoy no queda claro el mecanismo de acción, pero se observa cese de la hemorragia y la disminución de los requerimientos transfusionales o de hierro, pero sin conseguir erradicar las lesiones,^{102, 262, 263}. De todos modos el tratamiento a largo plazo puede tener efectos secundarios graves por lo que no se recomienda su uso prolongado²⁶⁴.

El ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, parece útil en el tratamiento de casos aislados de EVA, donde se observa que disminuye drásticamente los requerimientos de hierro o transfusionales sin mejoría endoscópica de las lesiones^{265, 266}. Aun así, el ácido tranexámico no está exento de complicaciones puesto que se han descrito eventos isquémicos y embolias pulmonares tras la administración del fármaco, por lo que su uso quedaría restringido a casos refractarios y graves^{102, 267}.

En algunos casos aislados la terapia con corticoides disminuyó los requerimientos transfusionales, pero también sin modificar las lesiones. Se ha sugerido que al disminuir la fragilidad capilar se produciría menos sangrado^{226, 268}, que se estuviera tratando algún componente autoinmune asociado a esta entidad o que los esteroides actuarían a través de algún efecto antiangiogénico²⁶³, aunque ninguna de estas teorías se ha demostrado. En todo caso, en varios estudios los corticoides no han demostrado ninguna eficacia^{244, 252, 269}.

Un estudio describió 3 casos donde la administración de octreótido podía mejorar las pérdidas de sangre. Esto se explicaría por el efecto inhibitor del octreótido sobre las células neuroendocrinas que hay alrededor de los vasos ectásicos y por un posible efecto antiangiogénico²⁷⁰. Otros autores no lo

confirmaron²⁷¹, por lo que en la actualidad no hay suficiente evidencia científica como para recomendarlo.

También hay un caso descrito en el cual se trató la EVA con calcitonina, cuyo efecto en disminuir la gastrina se había observado en animales. Se observó en este paciente una disminución de los requerimientos transfusionales, pero no se comprobó si la calcitonina disminuía los niveles de gastrina ni tampoco disminuyó el número de lesiones de EVA en la endoscopia²⁷². No se han realizado estudios posteriores para corroborar este dato.

Existe también un caso en la literatura donde la talidomida se demostró eficaz, observando disminución de los requerimientos transfusionales los primeros 3 meses tras su administración. Se desconoce qué ocurre a largo plazo²⁷³.

Los fármacos que si han demostrado su ineficacia son los antiácidos, antisecretores y el sucralfato^{226, 252}.

La cirugía, tipo antrectomía, sería uno de los tratamientos de elección puesto que cura estas lesiones, pero hay que tener en cuenta que en pacientes cirróticos esto puede estar asociado a una alta mortalidad por lo que debería reservarse la cirugía en casos seleccionados de pacientes que no respondan al tratamiento farmacológico ni endoscópico^{102, 226, 242}. Es necesario descartar otras causas de sangrado gastrointestinal antes de someter un paciente a cirugía.

Se ha sugerido que el trasplante hepático podría mejorar la EVA en pacientes cirróticos: existen 3 casos en la literatura donde se observó la completa desaparición de estas lesiones tras el trasplante. Estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que la EVA no estaría directamente relacionada con la HTP pero sí podría estar influenciada por el grado de funcionalismo hepático (Child-Pugh)^{228, 274}.

En la actualidad se han propuesto nuevas moléculas como inhibidores de la angiogénesis (aminaftona)²⁷⁵ o inmunosupresores (ciclosporina A)²⁷⁶, que

podrían regular la vía del EGF o las células progenitoras endoteliales respectivamente, pero están pendientes de estudio.

En definitiva, el tratamiento de la EVA es primeramente reponer las pérdidas sanguíneas mediante hierro o transfusiones de sangre, y secundariamente tratar las lesiones endoscópicamente. Si no responde al tratamiento endoscópico hay pocas evidencias de que algún fármaco pueda ser efectivo. En estos casos, habría que plantear la cirugía tipo antrectomía.

En la tabla 1 se muestran los hallazgos más frecuentes para poder establecer el diagnóstico diferencial entre la GHP y la EVA.

Tabla 1: Principales diferencias entre GHP y EVA.

	GHP	EVA
Cirrosis	Siempre	No siempre (30%)
Distribución lesiones en estómago	Fundus. Lesiones difusas	Antro. Lesiones lineales (estómago en sandía)
Patrón en mosaico	Sí	No
Anemia	+	+++
Grado insuficiencia hepática	Dudosa relación	Sí hay relación
Antecedentes de obliteración variceal	Frecuentemente	Sin relación
Trombos hialinos	-	+++
Fibrohialinosis	+	+++
Respuesta a tratamientos para disminuir HTP	Sí	No

HIPÓTESIS:

1. Hipótesis principal:

- La gastropatía y enteropatía de la hipertensión portal son lesiones prevalentes en pacientes con cirrosis hepática.

2. Hipótesis secundarias:

- El grado de insuficiencia hepática, se relaciona con la aparición de GHP y enteropatía.
- La presencia de varices esofágicas y de HTP se relaciona con la aparición de GHP y enteropatía.
- Existe una correlación entre los hallazgos endoscópicos y la presencia de ferropenia o anemia.
- Existe una concordancia aceptable entre diferentes observadores respecto a la evaluación de la imagen endoscópica de la gastroenteropatía.
- La reproducibilidad de la clasificación endoscópica de dos grados es superior a la de tres grados.
- El estudio histológico e inmunohistoquímico mediante CD34 puede ser útil para clasificar adecuadamente la gastro y enteropatía.
- Existe una relación entre la presencia de GHP y la expresión de factores angiogénicos en el suero de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente tesis doctoral se estructura en cuatro estudios relacionados, que tratan sobre aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos en relación con la gastropatía y la enteropatía de la HTP, que son:

1- Determinación de la prevalencia y los factores asociados con la aparición y la gravedad de la GHP y la enteropatía por HTP en pacientes con cirrosis hepática.

2- Concordancia inter e intra-observador en el diagnóstico de la gastropatía y enteropatía por hipertensión portal.

3- Utilidad de la histología para el diagnóstico de la gastroenteropatía por HTP. Concordancia entre la imagen endoscópica y las biopsias gastrointestinales. Papel del marcador CD34.

4- Estudio del papel de los factores angiogénicos en relación con la gastropatía por HTP.

A) ESTUDIO 1

Determinación de la prevalencia y los factores asociados con la aparición y la gravedad de la GHP y la enteropatía por HTP en pacientes con cirrosis hepática. Estudio transversal.

1. Objetivos:

Principal:

- El objetivo principal es determinar la prevalencia, localización y características de las lesiones vasculares gastrointestinales en el tracto digestivo superior en pacientes con cirrosis hepática, específicamente de la enteropatía de la HTP.

Secundarios:

- Comprobar si existe correlación entre factores clínicos, analíticos y endoscópicos y la presencia o ausencia de gastro o enteropatía por HTP.
- Evaluar si las varices esofagogástricas se asocian a la presencia de gastropatía y enteropatía por HTP.
- Valorar si existe relación directa entre la presencia de lesiones vasculares por gastro o enteropatía y el grado de anemia.

2. Métodos:

La metodología del siguiente estudio se ha basado en las recomendaciones STROBE²⁷⁷ (anexo 2).

2.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional prospectivo.

2.2 Marco:

Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva desde Consultas Externas, Hospital de Día de Hepatología o desde la Unidad de Hospitalización del Servicio de Digestivo de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Dada la complejidad de los distintos protocolos de muestras la recogida se realizó en una agenda específica de endoscopia con capacidad para reclutar máximo un paciente cada semana. La recogida de datos se inició en mayo de 2009 y finalizó en abril de 2013. Se incluyeron un total de 100 pacientes.

2.3 Participantes:

Se seleccionaron todos los pacientes con cirrosis hepática en los que se indicara una endoscopia digestiva alta por cualquier motivo (cribado de varices esofágicas, ligadura de varices, estudio de anemia, pirosis, etc.), a criterio del médico responsable. Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Presentar una cirrosis hepática diagnosticada por criterios anatomopatológicos¹ (fibrosis y nódulos de regeneración), radiológicos^{278, 279} (hígado heterogéneo, superficie nodular, atrofia del

lóbulo hepático derecho, hipertrofia del lóbulo caudado, esplenomegalia, presencia de circulación colateral), clínicos (presencia de encefalopatía hepática, ascitis o varices en la gastroscopia) o analíticos (hipoalbuminemia, alargamiento del tiempo de protrombina, plaquetopenia, etc.), independientemente de la etiología.

- Que aceptaran participar y firmaran el consentimiento informado tras la explicación de los objetivos y procedimientos del estudio (ver Anexo 1).

Se consideraron criterios de exclusión:

- Pacientes con contraindicación para la realización de una endoscopia digestiva.
- Negativa del paciente a la realización de la endoscopia o toma de muestras biológicas para el estudio.
- Pacientes con hemorragia digestiva alta activa.
- Presencia de enfermedades concomitantes con un pronóstico de vida inferior a un año (hepatocarcinoma estadio BCLC 3-4, otras neoplasias activas, etc.).

Aspectos éticos del estudio: El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Parc Taulí y cumple los postulados aceptados internacionalmente por las Naciones Unidas y la Comisión Europea (Acta de Helsinki de 1975 revisada en 1983) y Convenio de Oviedo de 1997. Todos los pacientes fueron informados por el investigador principal de estudio y firmaron consentimiento informado para participar en el mismo.

2.4 Variables de interés:

Se recogieron los datos demográficos (edad, sexo), antecedentes patológicos más relevantes (presencia de hipertensión, diabetes, cardiopatía o insuficiencia renal crónica entre otras), medicación en el momento de la realización de la endoscopia e información en relación a la cirrosis hepática: etiología, año y método del diagnóstico, grado de insuficiencia hepática (según el estadio de Child-Pugh²⁸⁰ y MELD²⁸¹),

antecedentes de ascitis, encefalopatía, hepatocarcinoma, hemorragia digestiva y realización previa de procedimientos endoscópicos sobre las varices (esclerosis o ligadura de varices).

De la analítica se recogieron los valores de: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, plaquetas, leucocitos, urea, creatinina, bilirrubina, tiempo de protrombina, albúmina sérica, hierro y ferritina.

Durante la endoscopia se valoró prospectivamente la presencia y el grado de GHP en fundus y antro, y la presencia y grado de lesiones en duodeno y yeyuno. El grado de GHP se valoró y midió mediante la clasificación de Tanoue⁸². En el caso de la duodeno y yeyunopatía portal se definió como la presencia de eritema, manchas rojas, angiomas y la existencia de sangrado por las mismas, puesto que no existe una clasificación diagnóstica establecida. Además se recogió la existencia de otras lesiones endoscópicas, como por ejemplo la presencia de varices esofágicas, erosiones, ulcus, etc. Toda la información se registró mediante grabación en vídeo para la posterior evaluación de los resultados. Posteriormente tres observadores diferentes valoraron en dichas grabaciones la presencia y el grado de GHP a nivel de fundus y antro y la presencia y grado de duodeno y yeyunopatía portal.

A nivel histológico se valoró la presencia o ausencia de hallazgos sugestivos de GHP o EVA en las biopsias (congestión capilar, extravasación, edema, cambios inflamatorios, trombos de fibrina, hiperplasia fibromuscular de la lámina propia, proliferación de células fusiformes, fibrohialinosis, etc.). Se usó el marcador inmunohistoquímico CD34 en las muestras, para identificar la presencia de los vasos sanguíneos¹⁸⁰. Una vez identificados, se seleccionaron tres áreas diferentes y se midió el diámetro de los 5 vasos más grandes marcados con CD34. También se tuvo en cuenta la presencia o ausencia de *H. pylori* así como de otras lesiones. Todas las biopsias fueron revisadas por el mismo patólogo, que desconocía el diagnóstico endoscópico.

Previamente a la exploración se realizó una extracción sanguínea para la determinación de los niveles séricos de factores angiogénicos que se recogieron en suero de los pacientes. Estos factores fueron los siguientes: VEGF-A, PIGF, PDGF y angiopoyetinas 1 y 2.

2.5 Medidas:

Una vez firmado el consentimiento informado, se citó a los pacientes para la realización de los siguientes procedimientos:

- Se extrajeron de la historia clínica de los pacientes las características demográficas y clínicas y se corroboraron con ellos mismos en caso de duda.

- Extracción sanguínea: Necesaria para el estudio de los datos de laboratorio en el caso de que no se tuviera analítica reciente (menos de 1 mes).

Se realizó en el momento de la colocación de la vía endovenosa y previamente a la sedación durante la endoscopia. Se extrajo en ese momento una analítica completa: 4 mL en tubo de gelosa, 3 mL en tubo EDTA y 2 mL en tubo de citrato para estudio de hemograma, bioquímica y coagulación. Posteriormente se procesó en el laboratorio central de nuestro centro.

- Enteroscopia bajo sedo-analgesia: Se realizó sedo-analgesia con fentanilo (50 µg) y midazolam o propofol, ajustado al peso del paciente en todos los casos.

La enteroscopia se realizó con el colonoscopio pediátrico (marca Olympus EVIS EXERA II PCF-Q180AL) para poder explorar el duodeno completo y yeyuno proximal. Todas las enteroscopias fueron realizadas por el mismo explorador (el doctorando). En el caso de que el paciente presentara cualquier otra lesión en la endoscopia se realizaron las biopsias pertinentes o el tratamiento endoscópico preciso para cada

patología. Todas las exploraciones se realizaron con la ayuda de una enfermera y una auxiliar de enfermería de la Unidad de Endoscopia. Se describió en cada caso la localización de las lesiones (fundus, antro, duodeno o yeyuno) y el grado según la clasificación de Tanoue (leve, moderada, grave)⁸².

- Toma de biopsias: Durante el procedimiento se realizaron biopsias para el estudio anatomopatológico mediante pinza de biopsia fórceps estándar. En total se realizaron dos biopsias yeyunales, dos duodenales, dos de antro gástrico y dos fundus y se conservaron en formol hasta su envío al laboratorio de Anatomía Patológica. Las biopsias endoscópicas fueron fijadas en formol al 4% durante un tiempo medio de 6 horas. Posteriormente se incluyeron en parafina, después de un proceso de deshidratación progresiva a través de inmersión en alcoholes y xilol. Se realizaron secciones del bloque de parafina a 3 micras, que se tiñeron con Hematoxilina-Eosina. El estudio inmunohistoquímico para CD34 clase II se realizó de manera automatizada con el procesador automático de inmunohistoquímica Autostainer Link 48 de Dako. El anticuerpo correspondiente a la clona QBEnd 10, y el revelado se realizó con Envision de Dako. Se consideró la inmunohistoquímica positiva por la presencia de color marrón, propio del cromógeno de las células endoteliales. Como tejido control positivo se utilizó un apéndice sano, donde todos los endotelios son positivos. Como tejido control negativo, las mismas preparaciones de apéndice sano se contratiñeron con Hematoxilina, donde el resto de células quedaron teñidas de color azul. Para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se utilizó la tinción de Giemsa.
- Factores angiogénicos: además de la analítica sanguínea, se recogió en el momento de la colocación de la vía una muestra de suero. Una vez realizada la extracción se centrifugaron las muestras a 4700 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente, mediante centrífuga CAPRICORN CEP 2000. Una vez centrifugada la muestra se descartó el pellet y se procedió a la congelación del sobrenadante (suero) a – 80 ° C hasta su

posterior procesamiento. La determinación de las concentraciones de los factores vasculares (VEGF-A, PlGF, PDGF, angiopoyetinas 1 y 2) en suero se realizaron mediante la técnica ELISA (human VEGF, Quantikine, R&D Systems).

2.6 Medidas utilizadas para afrontar posibles sesgos:

Para minimizar el sesgo de selección de pacientes y dado que la capacidad para la inclusión de pacientes era limitada, se procedió a seleccionar un paciente al azar entre todas las peticiones de la semana entre aquellos que cumplían los criterios de inclusión.

2.7 Tamaño de la muestra:

Para estimar la prevalencia de las lesiones vasculares gastrointestinales, con una precisión del 10%, asumiendo un nivel de confianza del 95%, y una proporción esperada del 50% hubo que incluir en el estudio 98 pacientes.

2.8 Métodos estadísticos:

Análisis descriptivo: Para las variables cualitativas se han calculado las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se ha calculado la media, la desviación estándar (DE) y los valores mínimo y máximo.

Análisis bivariado: Para las variables cualitativas se ha utilizado la prueba de homogeneidad de distribuciones discretas adecuada (Test Chi-Cuadrado, Exacto de Fisher o Razón de Verosimilitud) en función del cumplimiento de los criterios de aplicación. Para las variables cuantitativas en primer lugar se ha analizado las condiciones de aplicación de las diferentes pruebas (pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y pruebas de Homogeneidad de variancias de Levene). Se ha aplicado el modelo lineal o

no paramétrico adecuado en función del cumplimiento de los criterios de aplicación (Análisis de la Varianza o Test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

Análisis multivariado: Las variables con un p-valor inferior a 0,2 en el análisis bivariado se han incluido en un modelo de regresión logística multivariante. Las variables cuantitativas con una distribución muy asimétrica han sido transformadas (transformación logarítmica). El modelo final se ha obtenido mediante la selección de variables por pasos (backward variable selection) considerando como nivel de significación el 0,05. Para cada una de las variables explicativas se ha calculado el odds ratio. Para las variables categóricas también se ha estimado el porcentaje ajustado para cada una de las categorías.

El análisis estadístico se realizó con el software: SAS v9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

3. Resultados:

3.1 Participantes:

Se incluyeron 100 pacientes con cirrosis hepática con indicación de realizar una endoscopia digestiva alta.

3.2 Datos descriptivos:

3.2.1 Características demográficas: Las características demográficas se presentan en la tabla 2, donde destaca un predominio de hombres con una edad media de 62,5 años. Las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.

Tabla 2. Características generales.

	n=100	Rango
Edad (años) (media ± DE)	62,5 ± 12,07	42-86
Sexo (hombre / mujer)	72 / 28	
Hipertensión arterial	38	
Diabetes	35	
Insuficiencia renal	11	
Cardiopatía isquémica	5	

Entre los tratamientos más frecuentes se encontraron los inhibidores de la bomba de protones (54 pacientes), diuréticos (47 pacientes), hipoglucemiantes orales (28 pacientes), antihipertensivos 25 pacientes, beta-bloqueantes 22 pacientes, estatinas 13 pacientes, insulina 11 pacientes y hierro (tanto vía oral como endovenoso) 9 pacientes. De los 22 pacientes que tomaban betabloqueantes 21 (95,4%) tenían una endoscopia digestiva alta previa. De estos 21 pacientes 5 tenían

antecedentes de GHP, de los cuales hubo 2 pacientes en que la GHP había desaparecido en la endoscopia de este estudio ($p>0,05$).

3.2.2 Características clínicas de los pacientes: La causa más frecuente de la cirrosis hepática fue el alcohol, seguida por el VHC y por la combinación de alcohol y VHC. El resto presentaban otras etiologías menos frecuentes como esteatohepatitis no alcohólica, VHB, criptogénica, etc. Respecto al grado de insuficiencia hepática un 64% de los pacientes era Child A con una media de MELD de 10,2 (6,4-22,9). La mayoría de pacientes (76%) fueron diagnosticados de cirrosis hepática por criterios clínicos, analíticos, radiológicos o endoscópicos. El resto se había diagnosticado por biopsia hepática. El tiempo medio de evolución de la enfermedad, es decir, entre el diagnóstico de la enfermedad y la realización de la endoscopia del estudio fue de 57,8 meses (0-384) (tabla 3).

Entre las complicaciones específicas de la cirrosis hepática un 9% de los pacientes había presentado algún episodio de encefalopatía hepática, un 43% una descompensación ascítica (anterior o en el momento de la endoscopia) y un 5% hepatocarcinoma, que se había tratado con radiofrecuencia, estando todos ellos en remisión salvo uno. Este paciente presentaba un estadio B de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)²⁸², y estaba pendiente de recibir tratamiento con quimioembolización transarterial. De los 100 pacientes, 13 habían presentado una hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, 9 (70%) habían sido tratados con ligadura endoscópica, dos (15%) con escleroterapia endoscópica y 2 más (15%) inicialmente con escleroterapia y posteriormente con ligadura. A uno de los 100 pacientes se le había realizado tratamiento profiláctico con ligadura para evitar el sangrado (profilaxis primaria) (tabla 3).

Tabla 3. Características de la cirrosis.

	n=100	Rango
Etiología	Alcohol: 57 VHC: 23 Alcohol y VHC: 10 Otras: 10	
Child	A: 64 B: 28 C: 8	
MELD	10,2	6,4-22,9
Años de evolución desde el diagnóstico	4,8	0-32
Antecedentes de encefalopatía	9	
Antecedentes de ascitis	24	
Antecedentes de hepatocarcinoma	5 Curación: 4 Activo: 1	
Antecedentes de hemorragia por varices	13	
Tratamiento de la hemorragia	Ligadura: 9 (70%) Esclerosis: 2 (15%) Ambos: 2 (15%)	
Antecedentes de ligadura profiláctica	1	

De los 100 pacientes, 84 presentaban signos inequívocos de HTP: setenta pacientes presentaban varices (como veremos seguidamente) y de los pacientes sin varices 14 presentaban ascitis. Ningún paciente había presentado una HDA por GHP.

3.2.3 Características analíticas: En el momento de la realización de la endoscopia el 43% de los pacientes presentaba anemia. En más de la mitad de los pacientes (55,8%) la etiología de la anemia fue ferropénica. El resto de parámetros analíticos se pueden observar en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados analíticos.

	n=100 ± DE	Rango
Anemia (hemoglobina <12 g/dL)	43	
Anemia ferropénica (ferritina <15 ng/mL)	55,8	
Hemoglobina (g/dL)	12,4 ± 2,6	66-179
Hematocrito (%)	37,6 ± 6,9	21-50
Volumen corpuscular medio (fL)	90,4 ± 8,6	69-114
Hierro (µg/dL)	93,4 ± 53,6	18-247
Ferritina (ng/mL)	252,8 ± 354,8	9-1986
Plaquetas (x10⁹/L)	129,34 ± 62	26-332
Leucocitos (x10⁹/L)	6269 ± 3092	2610-28130
Tiempo protrombina (ratio)	1,22 ± 0,3	0,9-2,8
Urea (mg/dL)	38,4 ± 18,9	9-112
Creatinina (mg/dL)	0,92 ± 0,3	0,47-2,05
Bilirrubina (mg/dL)	1,7 ± 2,8	0,1-23,9
Albúmina (g/L)	38,4 ± 6,7	23-54

3.2.4 Características endoscópicas:

3.2.4.1 Características del procedimiento:

Se administró sedación o sedo-analgésia en todos los pacientes. Los fármacos utilizados (solos o en combinación) fueron propofol, midazolam o fentanilo.

Solamente se registró una complicación tras la enteroscopia, de un paciente que a las 24h de la exploración presentó hematemesis y

melenas, sin inestabilidad hemodinámica. La gastroscopia observó un punto de sangrado pulsátil al lado de la zona de una de las biopsias. Se realizó tratamiento con esclerosis con epinefrina, colocación de clip y Hemospray®, sin presentar recidiva posterior ni ninguna otra complicación.

3.2.4.2 Resultados: Prevalencia de gastropatía y enteropatía de la hipertensión portal:

Se encontró GHP en 70 pacientes. La localización se puede ver en la siguiente tabla (tabla 5).

Tabla 5. Localización de la gastro y enteropatía.

	n (%)
Fundus	69 (98,5)
Antro	7 (10)
Duodeno	2 (2,8)
Yeyuno	1 (1,4)

En total, 8 (11,4%) pacientes mostraban lesiones en distintas localizaciones a la vez: 6 pacientes presentaron GHP en fundus y antro, un paciente presentó GHP en fundus, antro, duodenopatía y yeyunopatía, y un paciente presentó GHP en fundus y duodenopatía. Sólo un paciente presentó GHP en antro sin lesiones en fundus.

La tabla 6 muestra la gravedad de las lesiones observadas, según la clasificación de Tanoue. En los casos en que se describieron dos grados diferentes en un mismo paciente, se escogió el de mayor gravedad.

Tabla 6. Gravedad de las lesiones.

	n (%)
Leve	50 (71,4)
Moderada	18 (25,7)
Grave	2 (2,8)

En la tabla 7 se puede observar la gravedad de las lesiones desglosada según su localización.

Tabla 7. Gravedad de las lesiones de GHP según localización.

	n=100 (%)
Presencia de gastroenteropatía	70
Gastropatía en fundus	Ausencia: 31 Leve: 51 (73,9) Moderada: 17 (24,6) Grave: 1 (1,4)
Gastropatía en antro	Ausencia: 93 Leve: 3 (42,8) Moderada: 3 (42,8) Grave: 1 (14,3)
Duodenopatía	Ausencia: 98 Leve: 0 Moderada: 2 Grave: 0
Enteropatía	Ausencia: 99 Leve: 1 Moderada: 0 Grave: 0

En la endoscopia se observó que el 70% de los pacientes presentaban varices esofágicas. En la tabla 8, se puede apreciar la presencia de gastroenteropatía según la existencia de varices esofágicas.

Respecto a la gravedad, en los pacientes que presentaban varices, destaca a nivel fúndico 1 paciente (5,3%) con GHP grave, 4 pacientes (21%) con GHP moderada y 14 (73,7%) con GHP leve. A nivel antral 1 paciente (33,3%) presentó GHP grave, 1 (33,3%), moderada y 1 (33,3%) leve. A nivel duodenal el grado de duodenopatía del paciente que lo presentó fue moderado.

Tabla 8. Relación entre la presencia de gastroenteropatía y la presencia de varices esofágicas.

	Pacientes con varices esofágicas (%)	Pacientes sin varices esofágicas^b (%)
GHP en fundus	50 (71,4)	19 (63,3)
GHP en antro	4 (5,7)	3 (10)
Duodenopatía	1 ^a (1,4)	1 (3,3)
Yeyunopatía	1 ^a (1,4)	0
Sin GHP	15 (21,4)	10 (33,3)
Total pacientes	70	30

p>0,05 para todas las variables comparadas.

^a Se trata del mismo paciente.

^b Dos pacientes tenían a la vez GHP en fundus y antro y un paciente en fundus y duodeno.

3.2.4.3 Otras lesiones endoscópicas:

En 66 pacientes se encontraron otras lesiones endoscópicas. Las lesiones observadas se muestran en la tabla 9. Las más frecuentes fueron: eritema, edema o erosiones gástricas o duodenales, linfangiectasias intestinales y hernia de hiato. Tres pacientes (3%) presentaban lesiones compatibles con ectasia vascular antral. De estos pacientes uno presentaba patrón en mosaico en fundus, los otros dos ninguna lesión sugestiva de HTP.

En 13 pacientes se observó la presencia de *H.pylori* en las muestras histológicas.

Tabla 9. Otras lesiones endoscópicas no relacionadas con la HTP.

	n=100
Edema, eritema o erosiones gástricas	37
Edema, eritema o erosiones duodenales	14
Linfangiectasias	11
Hernia de hiato	10
Pólipos gástricos	5
Pólipos duodenales	3
Ectasias vasculares antrales	3
Anillo de Schatzky	1
Úlcus duodenal	1
Úlcus gástrico	1
Candidiasis esofágica	1
Esofagitis	1
Angiodisplasia aislada	1
Presencia de <i>H. pylori</i>	13

3.3 Factores relacionados con la presencia de GHP:

En el análisis bivariado la presencia de GHP se asocia con mayor frecuencia al sexo masculino: 55/72 hombres vs 15/28 mujeres ($p=0,025$).

Los pacientes sin hipertensión arterial (HTA) tienen mayor probabilidad de presentar GHP que aquellos con hipertensión (77,4% vs 57,9%, $p=0,038$). Lo mismo ocurre con los pacientes sin cardiopatía isquémica, observándose mayor riesgo de presentar GHP que los pacientes con cardiopatía isquémica (72,6% vs 20%, $p=0,027$). Sin embargo, no se encuentra relación con la diabetes mellitus (60% vs 75,4%) ni con la insuficiencia renal crónica (63,6% vs 70,7%, $p>0,05$).

En la tabla 10 se evalúa la posible relación de la GHP con distintos fármacos. No se observó ninguna relación significativa entre los fármacos evaluados y la presencia de GHP.

Tabla 10. Fármacos y presencia de GHP.

Fármaco	Presencia de gastropatía (%)
Omeprazol sí	64,8
no	76
Diuréticos sí	74,4
no	66
Hipoglicemiantes orales sí	60,7
no	73,6
Antihipertensivos sí	60
no	73,3
Beta-bloqueantes sí	63,6
no	71,7
Estatinas sí	53,8
no	72,4
Insulina sí	45,4
no	73

p = no significativa para todas las comparaciones.

En el caso de las características clínicas de los pacientes, como se puede observar en la tabla 11, tampoco se ha observado ninguna relación entre la presencia de GHP y la etiología de la cirrosis, el tiempo de evolución de la misma, el grado de insuficiencia hepática, los antecedentes de ascitis, encefalopatía y carcinoma hepatocelular, el antecedente de HDA por varices esofágicas, el tratamiento realizado (ligadura o esclerosis de varices) o la presencia de varices esofágicas. Aun así, hemos observado que la GHP se observa más frecuentemente en pacientes Child C (100%) que en aquellos con Child A y B (67,4%, $p=0,051$) pese a que el número de pacientes reclutados fue pequeño para establecer conclusiones.

Tabla 11. Características de los pacientes y presencia de GHP.

Característica	Prevalencia de gastropatía (%)
Etiología:	
Alcohol	77,2
VHC	56,5
Alcohol y VHC	80
Tiempo evolución enfermedad:	
<5 años	71,9
5-10 años	76,2
>10 años	53,3
Grado insuf. hepática:	
Child A	68,8
Child B	64,3
Child C	100
Ascitis: sí	76,5
no	66,7
Encefalopatía: sí	85,7
no	68,8
Hepatocarcinoma: sí	80
no	69,5
Antecedente de HDA por varices: sí	
no	61,5
no	71,3
Antecedente de ligadura: sí	75
no	69,3
Antecedente de esclerosis: sí	50
no	70,8
Presencia de varices: sí	71,4
no	66,7

p>0,05 para todas las comparaciones.

Tampoco se observó relación entre la GHP y la anemia o la ferropenia. El 69,8% de los pacientes con anemia y el 70,2% de los pacientes sin anemia presentaron GHP. En los pacientes con ferropenia la prevalencia de GHP fue del 62,5% versus el 72% de los pacientes sin ferropenia ($p>0,05$).

La única variable analítica que presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo GHP y el grupo sin GHP fue el nivel de leucocitos. Ni el resto de variables analíticas ni el grado de disfunción hepática valorado mediante el score MELD no alcanzaron significación estadística (tabla 12).

Tabla 12. Valores medios de los parámetros analíticos.

	GHP	No GHP
Hemoglobina (g/dL)	12,7	11,9
Hematocrito (%)	38	36,6
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	124,4	141
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	6644	5395 *
Tiempo protrombina (ratio)	1,24	1,17
Urea (mg/dL)	38,3	38,5
Creatinina (mg/dL)	0,92	0,93
Bilirrubina (mg/dL)	2,03	1,04
Albúmina (g/dL)	38,4	38,4
Ferritina (ng/mL)	291,4	164
MELD	10,9	9,4

* $p<0,05$, $p>0,05$ para el resto de variables

En el análisis multivariado se incluyeron las variables que presentaban una $p < 0,2$ en el estudio bivariado: sexo, antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus, toma de estatinas e insulina, el volumen corpuscular medio, los niveles de leucocitos, de bilirrubina y de ferritina, el tiempo de protrombina y el MELD.

En el modelo final, después de eliminar las variables no significativas, se observaron únicamente diferencias estadísticamente significativas en el recuento de leucocitos y los niveles de bilirrubina (tabla 13).

Tabla 13. Variables significativas en análisis multivariado.

Variable	p	Odds ratio	Intervalo confianza
Leucocitos (log)	0,023	5,06	1,25-20,43
Bilirrubina (log)	0,029	2,17	1,08-4,35

3.4. Diferencias entre los grados de GHP:

Si comparamos el grupo de 50 pacientes con GHP leve (71,4%) respecto al grupo de 20 pacientes con GHP moderada-grave (28,6%), encontramos, en el análisis bivariado, que no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, sexo, comorbilidades y tratamiento previos de los pacientes, etiología de la CH, grado de insuficiencia hepática (Child, MELD), presencia o ausencia de anemia o ferropenia ($p > 0,05$). Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de creatinina y de bilirrubina (Tabla 14):

Tabla 14. Factores relacionados con el grado de GHP.

	GHP leve	GHP mod-grave	p
	media	media	
Creatinina	0,97	0,81	0,008
Bilirrubina	1,98	2,03	0,042

Sin embargo, estas dos variables no alcanzaron significación estadística en el análisis multivariado.

4. Discusión:

Se encontraron lesiones endoscópicas sugestivas de gastropatía en un 70% de pacientes, la mayoría de grado leve o moderado. Por otro lado las lesiones compatibles con duodenopatía fueron muy raras, y se detectaron solamente en un 2%. La prevalencia de GHP fue similar a los estudios previos⁵³⁻⁵⁷, mientras que la de la duodenopatía fue bastante inferior^{65, 207-212}. Esto es debido, probablemente, a la diferente selección de pacientes en los estudios: en la mayoría de estudios los pacientes presentan una hepatopatía avanzada y todos tienen HTP de larga evolución. En nuestro caso, no todos presentan HTP, o al menos HTP clínicamente significativa, y además se trata de una muestra de pacientes con enfermedad sólo moderadamente avanzada. Nuestro estudio muestra que la GHP tiene poca relevancia clínica en la población general de pacientes con cirrosis. La GHP grave y clínicamente relevante es un evento inusual en estos pacientes. Ello se debe a que nosotros excluimos a los pacientes con HDA, con lo que se reduce la probabilidad de diagnosticar pacientes con GHP grave. De hecho, en el estudio publicado con mayor número de pacientes (más de mil) la prevalencia de GHP grave fue de un 8%⁶⁰, lo cual cuadruplica los resultados obtenidos en nuestra serie (2%), aunque existen otras series con menos pacientes y con una prevalencia mayor⁵⁸. También ha podido influir en la variabilidad de los resultados la clasificación endoscópica empleada (de 2 o 3 grados) y la falta de consenso en la definición de la duodeno y yeyunopatía portal.

Respecto a las características clínicas la mayoría de pacientes (67%) tenían una etiología alcohólica como causa de la cirrosis, al igual que en la mayoría de estudios^{53, 57, 61, 62, 64, 71}. Casi dos tercios de nuestros pacientes (64%) tenían una función hepática conservada (Child A) en el momento de la endoscopia y como hemos comentado, un 84% presentaba HTP clínicamente significativa (presencia de varices esofágicas o ascitis),

independientemente de que la muestra de pacientes presentara mayoritariamente una función hepática conservada.

A nivel analítico destaca que casi la mitad de los pacientes tenía anemia en el momento de la realización de la endoscopia. Sin embargo, sólo en la mitad aproximada de estos pacientes la etiología de la anemia fue ferropénica. En el resto de casos se observó una anemia por trastorno crónico. A destacar que no se detectó una relación entre la presencia de GHP y la anemia o la anemia ferropénica. Ello puede ser debido a que en los pacientes cirróticos la anemia es frecuentemente multifactorial, siendo la GHP uno de los múltiples orígenes de la misma y a que la GHP grave (el grupo menos representado en nuestra muestra) es el que se asocia por definición (manchas hemorrágicas) a anemia.

La gran mayoría de pacientes que presentó GHP lo hizo en fundus (98,5%), tal y como se describe en el resto de estudios^{70, 144}. Sólo 8 pacientes tuvieron gastropatía en distintas localizaciones a la vez y únicamente un paciente tuvo GHP en antro y no en fundus. En la mayoría de casos la GHP fue leve (71,4%), lo mismo que ocurre en las diferentes series^{53, 55, 61}.

La GHP se asoció al sexo masculino, a la ausencia de HTA y a la ausencia de cardiopatía isquémica. Sólo en los estudios de Fontana se evalúa la relación entre la GHP y las comorbilidades de los pacientes^{60, 96}, sin observar relación con estos factores, por lo que estos resultados tendrán que ser confirmados en estudios posteriores. No se observó relación con otros antecedentes patológicos ni con la toma de los fármacos, dato que coincide con estudios previos⁶⁰.

De modo similar a otros estudios, la presencia de GHP no se relacionó con la edad⁵⁸, la etiología de la cirrosis⁵⁸, el tiempo de evolución de la misma ni el grado de insuficiencia hepática^{52, 53, 56, 65-67}. Aun así, se observó que el 100% de nuestros pacientes Child C presentaba GHP. Este resultado fue casi estadísticamente significativo ($p=0,051$) y apoya la hipótesis de que hay una mayor prevalencia de GHP en pacientes con un peor funcionalismo

hepático^{54, 55, 61, 62}. De hecho, los elevados niveles de bilirrubina (marcador de mala función hepática) detectados en nuestros pacientes con GHP sustentan esta hipótesis. Este resultado concuerda con los obtenidos en otras series como la de Kim *et al*⁶⁴.

No hemos encontrado ninguna relación entre el antecedente de esclerosis o ligadura sobre las varices esofágicas y la aparición de GHP. Este dato coincide con los hallazgos de algunos estudios^{53, 55, 56, 69} y contrasta con otros^{52, 54, 65, 79, 80, 82}. Tampoco hemos observado, al igual que en otros estudios^{52, 56, 66-69, 71, 73}, relación entre la presencia o ausencia de varices esofágicas y la aparición de GHP o la gravedad de la misma.

Tampoco se apreció relación con los niveles de plaquetas y albúmina como se había sugerido en los estudios de Fontana *et al.* o Kim *et al*^{60, 96}. Como acabamos de comentar sí se detecta una relación entre el aumento de la bilirrubina y la aparición de GHP.

En nuestro estudio también se observó una relación estadísticamente significativa entre la cifra de leucocitos y la presencia de GHP, que se confirmó en el estudio multivariado. El significado y la relevancia de este hallazgo, que no se corresponde con los estudios previos, resulta incierto.

Dentro de las limitaciones del presente estudio hay que destacar la no inclusión de pacientes con hemorragia digestiva alta. Se consideró excluir estos pacientes porque: a) la HDA podía ser grave, lo que contraindicaba realizar una enteroscopia y la toma de biopsias (que requieren mayor tiempo de endoscopia que una gastroscopia normal), b) porque los restos hemáticos podrían haber obstaculizado la correcta visualización del patrón mucoso y c) porque en situación de gravedad el paciente no se encontraba en condiciones de firmar el consentimiento informado. La exclusión de estos pacientes podría haber causado un cierto sesgo de selección, en el sentido de que se excluyó un grupo de pacientes con un potencial mayor grado de HTP y, por tanto, mayor riesgo de gastropatía o enteropatía.

Otra limitación importante es que la mayoría de los pacientes incluidos desde la consulta eran Child A, lo que, aunque resulta representativo de la población de pacientes con cirrosis hepática controlados en nuestra unidad, podría haber condicionado una baja prevalencia de lesiones endoscópicas de GHP. Además, este hecho también puede haber condicionado que la relación entre la presencia de GHP y la función hepática no alcance significación estadística.

Por último, tampoco realizamos una hemodinámica para estudio de presión portal por motivos éticos, puesto que no forma parte de la práctica clínica habitual. El haber dispuesto de esta prueba podría haber contribuido a una mejor interpretación de los resultados.

De acuerdo a nuestros resultados podemos concluir que la GHP en nuestro medio sigue siendo un hallazgo muy frecuente en pacientes con cirrosis hepática, no así la enteropatía. La clínica es, en general, leve por lo que no precisaría de ninguna actuación médica específica. La aparición de la GHP probablemente se relacionaría con el grado de función hepática. Tanto la búsqueda de la GHP como los futuros estudios deberán concentrarse en pacientes con insuficiencia hepática avanzada e HTP.

B) ESTUDIO 2

Concordancia inter e intra-observador en el diagnóstico de la gastropatía y enteropatía por hipertensión portal.

1. Objetivos:

Objetivo principal:

- Calcular el grado de concordancia inter e intra-observador respecto a la presencia de gastro y enteropatía portal.

Objetivo secundario:

- Verificar cuál es la clasificación endoscópica que presenta una mayor concordancia para describir el grado de gastropatía.

2. Métodos:

2.1 Participantes:

Se incluyeron 74 pacientes de los 100 en los que se obtuvieron imágenes adecuadas para la realización del estudio. Los criterios de inclusión y exclusión, el centro, el proceso y la selección de pacientes y la recogida de datos fueron los mismos que se explica para el estudio 1.

2.2 Procedimiento endoscópico:

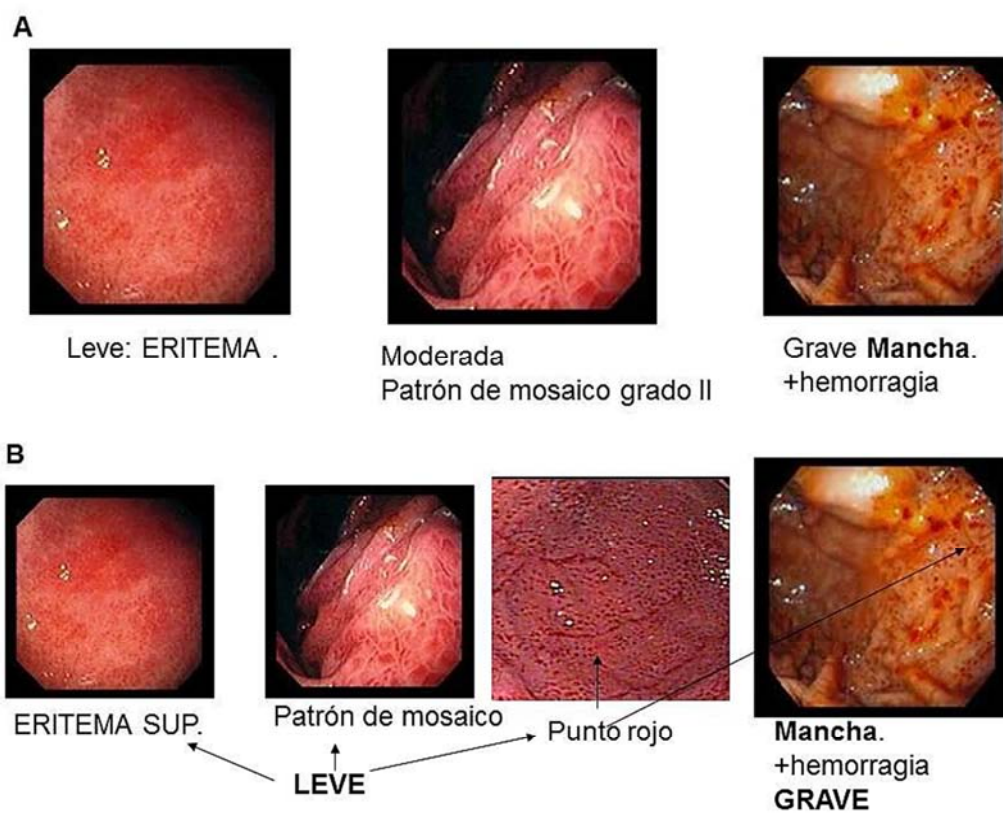
La endoscopia digestiva alta, hasta la actualidad, es la prueba de referencia para valorar la gastro y enteropatía por HTP¹⁶³.

Todas las exploraciones endoscópicas se realizaron tal y como se especifican el métodos descritos en el estudio 1. El grado de GHP durante la endoscopia inicial se midió por la clasificación de Tanoue. En el caso de la duodeno y yeyunopatía portal se definió como la presencia de eritema, manchas rojas, angiomas y la existencia de sangrado por las mismas, puesto que no existe una clasificación diagnóstica establecida.

Las imágenes de la endoscopia se registraron mediante grabación en vídeo para la posterior evaluación de los resultados. Esta evaluación la realizaron tres observadores diferentes (todos ellos endoscopistas experimentados) de manera independiente. Los observadores desconocían la valoración de la endoscopia inicial y la valoración posterior del resto de observadores. Uno de estos tres observadores fue también el endoscopista que realizó las exploraciones a los pacientes (el doctorando). Se describió en cada caso la localización de las lesiones (fundus, antro, duodeno o yeyuno) y el grado. Se realizaron dos valoraciones independientes por parte de cada observador, una utilizando la clasificación de McCormack (leve, grave)⁵² y otra utilizando la de Tanoue (leve, moderada, grave)⁸².

Previo a la evaluación de las lesiones, se realizó una reunión de consenso con los exploradores en la que se visualizaron las imágenes correspondientes a las dos clasificaciones de GHP (McCormack y Tanoue) y se les proporcionó un documento con las imágenes para consultar en caso de duda durante la visualización de los vídeos (figura 4). Esta estrategia se llevó a cabo con el objetivo de minimizar la variación inter-observador.

Figura 4. Ejemplo de las clasificaciones endoscópicas.



A: Clasificación de Tanoue.

B: Clasificación de McCormack.

2.3 Métodos estadísticos:

Se ha medido el grado de concordancia entre las valoraciones de los diferentes endoscopistas a partir de tablas de contingencia. También se calculó el índice kappa de Cohen, que permite evaluar el grado de concordancia eliminando el efecto que puede ser atribuible al azar. Un valor

de kappa superior a 0,4 se puede considerar aceptable y un valor superior a 0,75 excelente. Finalmente se calculó una medida de acuerdo global entre las medidas obtenidas para los tres observadores.

3. Resultados:

3.1 Participantes:

Se obtuvieron registros en vídeo de 74 de los 100 pacientes participantes en el estudio 1.

3.2 Características de los pacientes:

- Las características demográficas se presentan en la tabla 15. Destaca un predominio de pacientes varones con una edad media de 63,2 años.

Tabla 15. Características generales.

Característica	n=74	Rango
Edad (años) (media ± DE)	63,2 ± 11,4	42-86
Sexo (hombre / mujer)	53 / 17	-
Hipertensión arterial	30	-
Diabetes	28	-
Insuficiencia renal	6	-
Cardiopatía isquémica	3	-

Los tratamientos más frecuentes se pueden ver en la tabla 16.

Tabla 16. Fármacos más frecuentes.

Fármaco	n=74 (%)
Inhibidor bomba protones	38 (51,4)
Diuréticos	32 (43,2)
Hipoglucemiantes	22 (29,7)
Antihipertensivos	20 (27)
Beta-bloqueantes	18 (24,3)
Estatinas	8 (10,8)
Insulina	8 (10,8)
Hierro (oral y ev.)	6 (8,1)

De los 18 pacientes que tomaban betabloqueantes 4 (22,2%) tenían antecedentes de GHP; en 2 de ellos (50%) no se observó GHP en la endoscopia de este estudio ($p>0,05$).

- Características clínicas de los pacientes: se pueden observar en la tabla 17.

Tabla 17. Características de la cirrosis.

	n=74 (%)	Rango
Etiología	Alcohol: 43 (58,1) VHC: 15 (20,3) Alcohol y VHC: 6 (8,1) Otras: 10 (13,6)	
Child	A: 52 (70,3) B: 17 (23) C: 5 (6,8)	
MELD	10,1	6,4-21,8
Diagnóstico por biopsia hepática	18 (24,3)	
Años de evolución desde el diagnóstico	5,0	0-32
Signos de HTP (varices o ascitis)	64 (86,5)	
Antecedentes de encefalopatía	4 (5,4)	
Antecedentes de ascitis	38 (51,3)	
Antecedentes de hepatocarcinoma (curado)	1 (2,7)	
Antecedentes de hemorragia:		
-por varices	10 (13,5)	
-por GHP	0	
Tratamiento de la hemorragia	Ligadura: 8 (80) Esclerosis: 2 (20)	
Antecedentes de ligadura profiláctica	1 (1,3)	
Media del número de bandas	10,9	2-21

- Características analíticas: se pueden observar en la tabla 18.

Tabla 18. Características analíticas.

	n=74 ± DE	Rango
Anemia (hemoglobina <12 g/dl)	29 (39,2%)	
Anemia ferropénica (ferritina <15 ng/ml)	13 (44,82%)	
Hemoglobina (g/dL)	12,6 ± 2,6	7,0-16,8
Hematocrito (%)	38,2 ± 6,6	24-50
Volumen corpuscular medio (fL)	90 ± 8,3	68,6-114,7
Hierro (µg/dL)	94,3 ± 50,1	18-232
Ferritina (ng/mL)	228,5 ± 287	10,6-1438
Plaquetas (x10⁹/L)	132 ± 63	34-332
Leucocitos (x10⁹/L)	6046 ± 2049	2650-12160
Tiempo protrombina (ratio)	1,2 ± 0,27	0,94-2,8
Urea (mg/dL)	37,1 ± 15,6	9-88
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,26	0,47-1,84
Bilirrubina (mg/dL)	1,4 ± 1,4	0,1-8,9
Albúmina (g/L)	39,1 ± 6,3	25,3-54,4

3.3 Resultados del estudio de concordancia:

3.3.1. Concordancia intra-observador: Se observó un grado de acuerdo global entre la presencia o ausencia de GHP entre la valoración endoscópica inicial y por las imágenes registradas en vídeo del 54,4% de los casos. La concordancia entre las dos evaluaciones fue baja, con un valor de kappa de 0,12 (tabla 19).

Tabla 19. Concordancia entre presencia y ausencia de GHP.

Presencia GHP por endoscopia	Presencia GHP por imágenes en vídeo		
	No	Sí	Total
n (%)			
No	15 21,43	5 7,14	20 28,57
Sí	29 41,43	21 30,00	50 71,43
Total	44 62,86	26 37,14	70 100,00

Si valoramos la concordancia respecto al grado de GHP también fue baja, con un valor de kappa de 0,22 (tabla 20).

Tabla 20. Concordancia entre el grado global de GHP.

Grado GHP por endoscopia	Grado GHP por imágenes en vídeo				Total
	No	Leve	Moderado	Grave	
n (%)	No	Leve	Moderado	Grave	Total
No	15 21,4	3 4,3	1 1,4	1 1,4	20 28,6
Leve	27 38,6	7 10	2 2,9	0 0,00	36 51,4
Moderado	2 2,9	4 5,7	4 5,7	2 2,9	12 17,1
Grave	0 0,00	1 1,4	1 1,4	0 0	2 2,9
Total	44 62,9	15 21,4	8 11,4	3 4,3	70 100

Puesto que la GHP se localiza predominantemente en fundus, se analizó esta localización aisladamente. De nuevo la concordancia del grado de GHP entre la observación inicial y la diferida es baja, con un valor de kappa de 0,22 (tabla 21).

Tabla 21. Concordancia entre el grado de GHP en fundus.

Grado GHP por endoscopia	Grado GHP por imágenes en vídeo				Total
	No	Leve	Moderado	Grave	
n (%)					
No	17 24,29	3 4,29	1 1,43	0 0,00	21 30,00
Leve	29 41,43	5 7,14	2 2,86	0 0,00	36 51,43
Moderado	3 4,29	4 5,71	4 5,71	1 1,43	12 17,14
Grave	0 0,00	0 0,00	1 1,43	0 0,00	1 1,43
Total	49 70,00	12 17,14	8 11,43	1 1,43	70 100,00

3.3.2. Concordancia inter-observador: Si analizamos la presencia o ausencia de GHP con la clasificación de Tanoue, entre los diferentes observadores, encontramos la siguiente correlación (tabla 22):

Tabla 22. Concordancia respecto a la presencia o ausencia de GHP. Clasificación de Tanoue.

Observador	Grado de acuerdo (Kappa)
1-2	0,07
2-3	0,56
1-3	0,23

En el caso de la clasificación de McCormack encontramos los siguientes resultados (tabla 23):

Tabla 23. Concordancia respecto a la presencia o ausencia de GHP. Clasificación de McCormack.

Observador	Grado de acuerdo (Kappa)
1-2	0,10
2-3	0,23
1-3	0,20

En ambos casos las diferencias mayores se dieron porque el observador 1 dio por ausencia de GHP lo que los otros dos observadores apuntaron como presencia de GHP, generalmente leve.

En cuanto a la concordancia entre los diferentes observadores respecto a la gravedad de la GHP, valorada conjuntamente en fundus y antro (por ser las localizaciones más frecuentes de GHP), con la clasificación de Tanoue fue la siguiente (tabla 24):

Tabla 24. Concordancia respecto a la gravedad de la GHP. Clasificación de Tanoue.

Observador	Grado de acuerdo (Kappa)
1-2	0,14
2-3	0,27
1-3	0,18

Y con la clasificación de McCormack fue la siguiente (tabla 25):

Tabla 25. Concordancia respecto a la gravedad de la GHP. Clasificación de McCormack.

Observador	Grado de acuerdo (Kappa)
1-2	0,15
2-3	0,23
1-3	0,25

Se calculó una medida global de concordancia entre los tres observadores, a partir de la variable presencia o ausencia de GHP en las clasificaciones de Tanoue y McCormack. El valor obtenido fue muy bajo (kappa= 0,16 y 0,27 respectivamente), lo que indica que no hay acuerdo entre las valoraciones.

4. Discusión:

En el estudio intra-observador se encontró una concordancia muy baja en la valoración de la presencia o ausencia de GHP y el grado de la misma. Esto concuerda con el único estudio que hemos encontrado en la literatura, realizado por Yoo *et al.*¹⁶¹. En este estudio se comparó el grado de concordancia intra-observador entre las clasificaciones de McCormack y Tanoue, observando un grado de acuerdo bajo en la clasificación de Tanoue ($\kappa = 0,43$) y moderado en la clasificación de McCormack ($\kappa = 0,63$). Aun así, este grado de concordancia es mejor que el observado en nuestro estudio. Yoo *et al.* sugieren que la clasificación de la gravedad de la GHP de McCormack (que tiene solo dos categorías) sería más fácilmente reproducible. En nuestro caso no puede valorarse este aspecto ya que sólo se realizó la comparación de la valoración de la gravedad intra-observador con la clasificación de Tanoue¹⁶².

En el estudio inter-observador observamos un grado de acuerdo muy bajo tanto para la presencia como para el grado de GHP, para las dos clasificaciones. Se observó que el grado de acuerdo fue mayor entre los observadores 2 y 3. Esto fue debido a que el observador 1 clasificó como normal muchos de los casos en que los otros observadores apreciaron GHP leve e indicaría una cierta dificultad para delimitar el aspecto “normal” de la mucosa en pacientes con HTP que a menudo presentan cambios mínimos de relevancia muy dudosa.

Aparte de que las imágenes de enfermedad leve pueden ser muy inespecíficas, la mayoría de autores^{161, 162, 164} consideran que la falta de acuerdo puede ser también debida a la complejidad de la descripción endoscópica. En general se observa que la clasificación de Tanoue (3 grados), tiene más limitaciones en cuanto a la reproductibilidad y mayores diferencias intra e inter-observador.

En nuestro estudio se obtiene una concordancia muy baja con ambas clasificaciones, sin observar una tendencia a obtener mayor acuerdo con ninguna de las dos clasificaciones, contrariamente a lo que se ha descrito en la literatura, donde la clasificación de 2 grados, parece tener una mayor tendencia

a la concordancia¹⁶¹⁻¹⁶³. Por ejemplo, en el estudio de Yoo obtienen una kappa de 0,44 con la clasificación de 3 grados y una kappa algo mayor en la clasificación de 2 grados (kappa=0,52)¹⁶¹.

Una limitación del estudio fue que solamente obtuvimos el registro en vídeo de 74 pacientes. Además, en la endoscopia inicial únicamente se utilizó la clasificación de Tanoue, por lo que no se pudo evaluar si la clasificación de McCormack presentaría mayor grado de acuerdo intra-observador.

En la práctica clínica parece recomendable utilizar con mucha precaución cualquiera de las dos clasificaciones, dado que son muy poco reproducibles y no están validadas para valorar la gravedad de la GHP, a pesar de ser las utilizadas habitualmente y estar reconocidas en el consenso de Baveno¹⁶³. Aun así, la clasificación de McCormack podría presentar una mayor reproducibilidad. Es probable que la opción más razonable sea recoger las imágenes de la endoscopia y realizar un informe descriptivo de las lesiones. Esto permitiría valorar la evolución de la GHP en futuras endoscopias.

En conclusión, las clasificaciones de McCormack y Tanoue presentan un grado de acuerdo intra e inter-observador muy bajo, tanto para el diagnóstico de la GHP como para la clasificación de su gravedad. Ninguna de las dos clasificaciones presenta mayor grado de acuerdo inter-observador para valorar la gravedad de la GHP, por lo que, con nuestros resultados, no podemos recomendarlas en práctica clínica habitual.

C) ESTUDIO 3

Utilidad de la histología para el diagnóstico de la gastroenteropatía por HTP. Concordancia entre la imagen endoscópica y las biopsias gastrointestinales. Papel del marcador CD34.

1. Objetivos:

Objetivo principal:

- Comprobar si existe correlación entre los hallazgos endoscópicos y los histológicos sugestivos de gastroenteropatía.

Objetivo secundario:

- Valorar la utilidad de la medición del diámetro vascular con la ayuda de la tinción inmunohistoquímica para CD34 en el diagnóstico histológico de la GHP.

2. Métodos:

2.1 Participantes:

La población estudio, criterios de inclusión y exclusión, el centro, el proceso y la selección de pacientes y la recogida de datos se explica en el estudio 1.

Además de los 100 pacientes con cirrosis hepática se incluyeron 20 pacientes con biopsias gástricas normales como control. Los pacientes control se obtuvieron desde el Servicio de Anatomía Patológica, donde se identificaron biopsias gástricas normales de pacientes sin cirrosis hepática.

La recogida de datos se realizó de forma prospectiva en el caso de los pacientes y de forma retrospectiva en el caso de los controles.

2.2 Realización de la prueba:

Todas las exploraciones endoscópicas se realizaron tal y como se explica en el estudio 1.

Durante el procedimiento se realizaron biopsias para el estudio anatómico-patológico mediante pinza de biopsia fórceps estándar. En total se realizaron dos biopsias yeyunales, dos duodenales, dos de antro gástrico y dos fundus y se conservaron en formol hasta su envío al laboratorio de Anatomía Patológica.

Las biopsias endoscópicas fueron fijadas en formol al 4% durante un tiempo medio de 6 horas. Posteriormente se incluyeron en parafina, después de un proceso de deshidratación progresiva a través de inmersión en alcoholes y xilol. Se realizaron secciones del bloque de parafina a 3 micras, que se tiñeron con Hematoxilina-Eosina. El estudio inmunohistoquímico para CD34 clase II se realizó de manera automatizada con el procesador automático de inmunohistoquímica Autostainer Link 48 de Dako. El anticuerpo

correspondiente a la clona QBEnd 10, y el revelado se realizó con Envision de Dako. Las preparaciones fueron contrateñidas con Hematoxilina. El anticuerpo correspondiente a la clona QBEnd 10, y el revelado se realizó con Envision de Dako. Se consideró la inmunohistoquímica positiva por la presencia de color marrón, propio del cromógeno de las células endoteliales. Como tejido control positivo se utilizó un apéndice sano, donde todos los endotelios son positivos. Como tejido control negativo, las mismas preparaciones de apéndice sano se contratiñeron con Hematoxilina, donde el resto de células quedaron teñidas de color azul. Para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se utilizó la tinción de Giemsa.

La imagen histológica se revisó una vez llegada la muestra al laboratorio y procesada la muestra. En el caso de los marcadores CD34 se esperó a obtener las muestras de todos los pacientes para hacer el procesamiento en bloque y posterior análisis.

A nivel histológico se valoró la presencia o ausencia de hallazgos sugestivos de GHP o EVA en las biopsias (congestión capilar, extravasación, edema, cambios inflamatorios, trombos de fibrina, hiperplasia fibromuscular de la lámina propia, proliferación de células fusiformes, fibrohialinosis, etc.). En cada una de las biopsias se evaluó la ausencia o presencia de cambios compatibles con GHP, como fue la presencia de ectasia y su intensidad (leve, moderada o grave), la congestión vascular, la existencia de extravasación y edema y la presencia o ausencia de cambios inflamatorios. Para diferenciarlo de la EVA se buscó la existencia de trombos de fibrina y fibrohialinosis.

Se usó el marcador inmunohistoquímico CD34 en las muestras de fundus para identificar la presencia de los vasos sanguíneos. Una vez identificados, se seleccionaron tres áreas diferentes y se midió el diámetro de los 5 vasos más grandes marcados con CD34.

También se evaluó la presencia o ausencia de *H. pylori* así como de otras lesiones.

Todas las biopsias fueron revisadas por el mismo patólogo. El patólogo revisó toda la histología sin conocer el diagnóstico endoscópico.

2.3 Métodos estadísticos:

Para el análisis descriptivo y bivariado se ha realizado el mismo procedimiento descrito anteriormente para comparar las variables respuesta en función del grupo. Para la modelización se han ajustado modelos de regresión lineal multivariante para cada una de las variables respuesta. Como covariables se han considerado todas las que tenían un p-valor inferior a 0,05 en el análisis de homogeneidad basal. Se ha tenido en cuenta las medidas repetidas (3 medidas por individuo). El modelo final se ha obtenido mediante la selección de variables por pasos (backward variable selection) considerando como nivel de significación el 0,05.

3. Resultados:

3.1 Participantes:

Los datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes se detallan en el estudio 1.

Dado que el diagnóstico endoscópico de GHP antral y enteropatía fue muy bajo no fue posible realizar la comparación entre histología y endoscopia en estas localizaciones.

En el caso de los pacientes control (n= 20 pacientes) se presentan las siguientes características (tablas 26 y 27):

Tabla 26. Características clínicas de los pacientes control.

	n=20 (%)	Rango
Sexo (hombre / mujer)	9(45) / 11(55)	
Edad (media ± DE)	58,2 ± 15,5	18-90
HTA	5 (27,8)	
DM	4 (22,2)	
Cardiopatía	1 (5,6)	

Tabla 27. Características analíticas de los pacientes control.

	n=20 (media ± DE)
Anemia (%)	5 (25%)
Ferropenia (%)	4 (20%)
Hemoglobina	13,6 g/dL ± 1,77
VCM	89,9 fL ± 5,79
Hierro	77,5 µg/dL ± 34,13
Ferritina	39,13 ng/mL ± 36,68
Plaquetas	254,4 x10 ⁹ /L ± 70,44
Leucocitos	7089 x10 ⁹ /L ± 1893,54
Tiempo protrombina	1,04 ratio ± 0,12
Creatinina	0,85 mg/dL ± 0,29
Bilirrubina	0,59 mg/dL ± 0,53
Albúmina	44,11 g/L ± 3,02

En un paciente no se pudo realizar el análisis histológico por presentar una muestra insuficiente para el diagnóstico. Por este motivo el total de pacientes analizados es de 99.

3.2 Resultados principales:

a) Se realizó un estudio de concordancia para valorar presencia o ausencia de GHP entre el resultado de la histología en fundus y la imagen endoscópica. La correlación entre el diagnóstico endoscópico e histológico de GHP fue muy bajo, obteniendo un valor de kappa de 0,15 (tabla 28).

Tabla 28. Acuerdo entre la presencia o ausencia de GHP entre la histología y la imagen endoscópica en fundus.

Presencia de GHP por histología en fundus	Presencia de GHP en la endoscopia		
	No	Sí	Total
n (%)			
No	25	44	69
	25	44	69
Sí	5	26	31
	5	26	31
Total	30	70	100
	30	70	100

También se valoró el grado de acuerdo entre la gravedad de GHP observada endoscópicamente en fundus y la histología (leve, moderada o grave), obteniendo un valor de kappa= 0,12 (tabla 29).

Tabla 29. Acuerdo entre la gravedad objetivada por la imagen endoscópica y la histología en fundus.

Grado GHP por endoscopia	Grado GHP por histología en fundus			
	No	Leve	Moderada	Total
n (%)				
No	26 26,3	5 5,1	0 0	31 31,3
Leve	29 29,3	19 19,2	2 2	50 50,5
Moderado	13 13,1	4 4	0 0	17 17,2
Total	68 68,7	29 29,3	2 2	99 100

b) Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la media del diámetro de los 5 vasos más grandes, en 3 áreas diferentes del fundus, entre pacientes y controles ($p=0,26$) (tabla 30).

Tabla 30. Relación entre el diámetro de los vasos en fundus entre pacientes con CH y controles.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
Paciente (mm)	0,0118	0,0054	0,0032	0,0524
Control (mm)	0,0124	0,0055	0,0057	0,0425

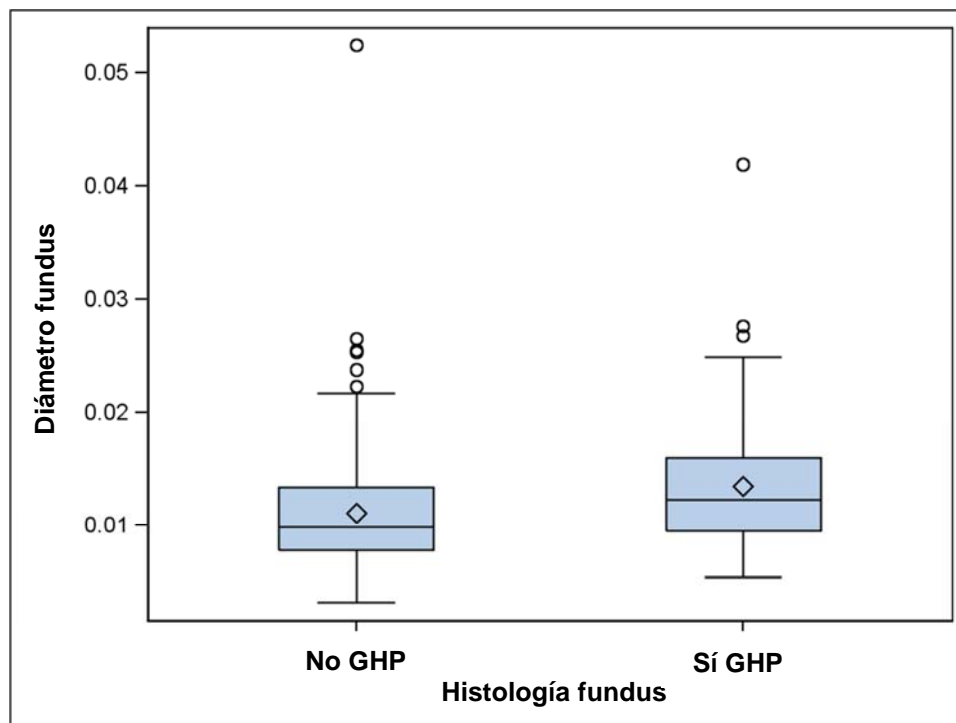
Se valoró si había diferencias estadísticamente significativas en el diámetro de los vasos fúndicos entre los pacientes con y sin GHP (valorada mediante estudio histológico convencional). Los pacientes con GHP presentaban un

diámetro medio de los vasos significativamente superior $p < 0,001$ (tabla 31 y figura 5).

Tabla 31. Relación entre el diámetro de los vasos en fundus y la presencia de GHP valorada por histología convencional.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
No GHP (mm)	0,0101	0,0035	0,0032	0,0194
Sí GHP (mm)	0,0125	0,0059	0,0046	0,0524

Figura 5. Relación entre el diámetro de los vasos y la histología en fundus.



Tampoco se observaron diferencias cuando se compararon los diámetros de los vasos entre pacientes con GHP leve, respecto aquellos con GHP moderada o grave ($p=0,44$) (tabla 32).

Tabla 32. Relación entre el diámetro de los vasos en fundus y la gravedad de la GHP.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
GHP leve (mm)	0,0123	0,0058	0,0046	0,0524
GHP mod-grave (mm)	0,0129	0,0061	0,0056	0,0418

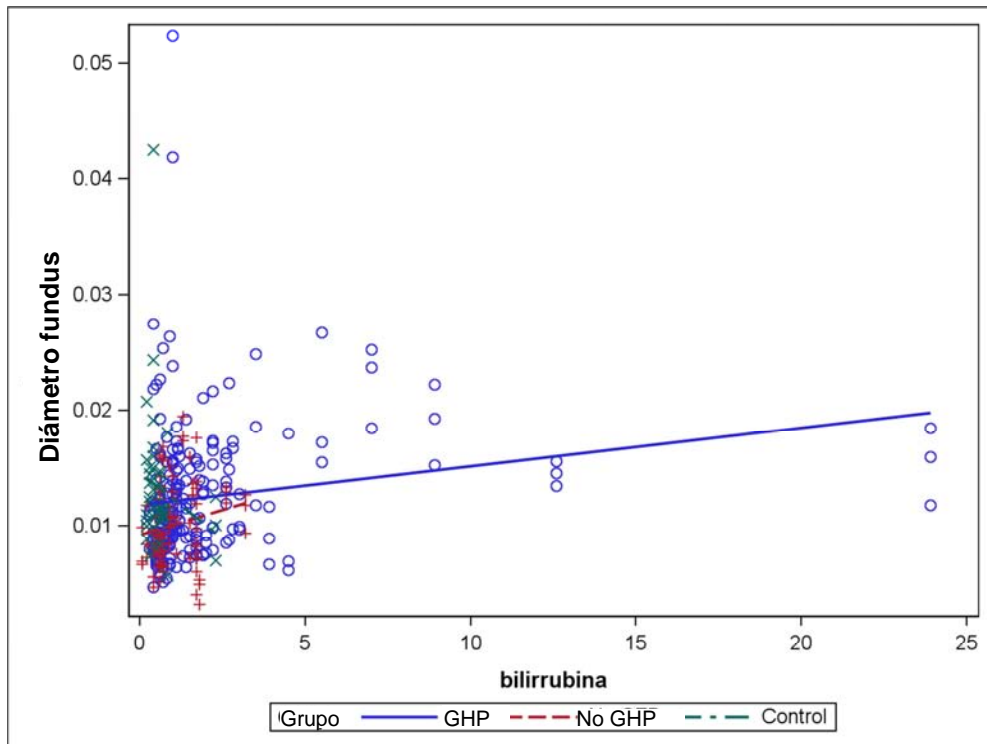
c) Adicionalmente, se evaluó si el diámetro de los vasos se relacionaba con alguna de las características de los pacientes y, en especial con la presencia de anemia. Para ello se realizó un análisis bivariado donde se incluyeron edad y sexo, las comorbilidades, y múltiples parámetros analíticos. El diámetro de los vasos se relacionó con las cifras de plaquetas ($p < 0,001$), los niveles de leucocitos ($p = 0,029$), la bilirrubina ($p < 0,001$), la ferritina ($p = 0,007$), el tiempo de protrombina ($p = 0,023$) y la albúmina ($p = 0,001$).

Se incluyeron en el análisis multivariado todas las variables que alcanzaron una $p < 0,2$. Únicamente la bilirrubina se relacionó con el diámetro de los vasos en el análisis multivariado (tabla 33 y figura 6).

Tabla 33. Análisis multivariado.

Variable	p	Odds ratio	Intervalo confianza
Bilirrubina	0,012	0,0004	0-0,001

Figura 6. Relación entre bilirrubina y diámetro de los vasos en fundus.



4. Discusión:

Solamente un 5% de pacientes con una endoscopia informada como normal presentaba cambios compatibles con GHP en la histología. Sin embargo, mientras que en la endoscopia el 68% de pacientes tenía una imagen compatible con GHP en fundus, solamente un 31% de los pacientes presentaba una lesión histológica compatible con GHP (29% leve y 2% moderada). Como consecuencia, no se encontró correlación, ni con la presencia de GHP en la endoscopia ni con el grado de la misma. Este resultado concuerda con la mayoría de estudios previos^{68, 98, 176}. Una posible explicación a esta baja correlación sería que las biopsias son superficiales, y no permiten observar cambios compatibles con GHP a nivel de submucosa. También se ha sugerido que las lesiones pueden ser focales y por tanto existe la posibilidad de un error de muestra. Finalmente, es posible que esta falta de correlación simplemente refleje una escasa fiabilidad del diagnóstico endoscópico de la GHP.

No se observaron diferencias en el tamaño de los vasos entre pacientes y controles, al igual que en un estudio realizado por Misra, donde se midió el diámetro de la pared de los capilares de la mucosa en 73 pacientes con CH y 64 voluntarios sanos²⁸³, pero sí entre los pacientes que tenían GHP en el estudio histológico y los que no. Tampoco se observaron diferencias según la gravedad de la GHP valorada por histología. Sólo dos estudios más han evaluado el diámetro de los capilares en la GHP. Quintero *et al.*⁶⁸ evaluaron biopsias de antro gástrico en pacientes con una HDA por GHP, observando que los pacientes presentaban diámetros de vasos más grandes que en controles. En el segundo estudio, realizado por Khomeriki *et al.*²⁸⁴ evaluaron biopsias de cuerpo y antro. En este caso los pacientes con GHP presentaban un diámetro de los vasos más pequeño que los pacientes sin GHP, un dato que sorprende a los propios autores. Por otro lado, es lógico que los pacientes con una histología compatible con GHP también tengan un diámetro de los vasos más grande ya que este es un criterio diagnóstico de GHP.

Aunque el uso de la tinción con CD34 permitió una evaluación más detallada del diámetro de los vasos, no parece que este dato aporte claramente mayor fiabilidad diagnóstica con respecto a las tinciones convencionales, puesto que los pacientes con diámetros aumentados, son los que presentan GHP en las biopsias.

Finalmente se observa una leve correlación positiva entre el diámetro de los vasos y los niveles de bilirrubina. No hay estudios previos que hayan analizado este mismo resultado, pero tendría coherencia, ya que la presencia de GHP se correlaciona con el grado de disfunción hepática.

Las limitaciones encontradas en este estudio son, por una parte, que no se realizaron macrobiopsias por razones obvias de seguridad, al ser pacientes con más riesgo de sangrado por la propia cirrosis. Al ser superficiales podrían no haberse observado los cambios sugestivos de GHP presentes en la submucosa. Además, se obtuvieron únicamente dos biopsias del fundus, por lo que existe un cierto riesgo de haber pasado por alto lesiones localizadas.

Otra limitación es el bajo número de pacientes con enfermedad hepática y gastropatía moderada o grave. En el estudio de Quintero⁶⁸ los pacientes con GHP fueron incluidos tras presentar HDA por GHP, por lo que era de esperar una mayor prevalencia de hepatopatía avanzada y de lesiones de GHP moderadas o graves.

En conclusión, existe una baja correlación entre la histología y la endoscopia para el diagnóstico de la GHP. Únicamente los niveles de bilirrubina presentan una muy discreta correlación positiva con el diámetro de los vasos. El uso de la tinción para CD34 no parece mejorar la utilidad diagnóstica del estudio histológico.

D) ESTUDIO 4

Estudio del papel de los factores angiogénicos en relación con la gastropatía. Estudio transversal.

1. Objetivo principal:

El objetivo principal es evaluar el papel de la expresión de factores pro-angiogénicos en suero en pacientes con cirrosis hepática y su relación con la aparición de gastropatía por la HTP.

2. Métodos:

La metodología del siguiente estudio se ha basado en las recomendaciones STROBE²⁷⁷ (anexo 2).

2.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional prospectivo.

2.2 Marco:

El lugar y el período de recogida de datos fue el mismo que en el estudio 1.

2.3 Participantes:

Además de los pacientes con cirrosis, en el mismo periodo de tiempo se reclutaron 30 voluntarios sanos como control.

2.4 Variables de interés:

Se evaluaron los niveles de los siguientes factores angiogénicos: VEGF-A, PlGF, PDGF, y angiopoyetinas 1 y 2. Se recogieron también junto con los datos demográficos, clínicos y analíticos de cada paciente y los controles, tal y como se ha descrito en el primer estudio.

2.5 Medidas:

Inmediatamente tras la obtención de las muestras, éstas se centrifugaron a 4700 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Una vez centrifugada la muestra se descartó el pellet y se procedió a la congelación del sobrenadante (suero) a – 80 °C hasta su posterior procesamiento. La determinación de las concentraciones de los factores vasculares (VEGF-A,

PIGF, PDGF, angiopoyetinas 1 y 2) en suero se realizaron mediante la técnica ELISA (human VEGF, Quantikine, R&D Systems).

2.6 Métodos estadísticos:

Son los mismos que para el estudio 1.

3. Resultados:

3.1 Participantes:

Se incluyeron 100 pacientes con cirrosis hepática reclutados de forma consecutiva con indicación de realizar una endoscopia digestiva alta y 30 pacientes control.

3.2 Datos descriptivos:

En la totalidad de pacientes (pacientes cirróticos y controles) se estudiaron las siguientes características: edad, sexo, presencia de HTA, DM y anemia, plaquetas, tiempo de protrombina, creatinina, bilirrubina y albúmina y se valoró la relación con cada factor angiogénico.

Los datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes son los mismos comentados en el estudio 1.

Los datos de los voluntarios sanos fueron los siguientes:

- Características demográficas: Hubo un total de 30 voluntarios de los cuales 16 (53,3%) eran varones, con una edad media de 42 años (25-73). Los voluntarios no fueron pareados por edad ni sexo.
- Características clínicas: Ningún voluntario tenía HTA, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica o insuficiencia renal crónica.
- Características analíticas: Se detallan en la tabla 34.

Tabla 34. Características analíticas de los voluntarios sanos.

	n=30 (media ± DE)
Anemia (%)	1 (3,3%)
Ferropenia (%)	0
Hemoglobina	14,3 g/dL ± 1,76
VCM	89,9 fL ± 3,49
Plaquetas	243,3 x10 ⁹ /L ± 80,43
Leucocitos	5896 x10 ⁹ /L ± 1988
Tiempo protrombina	0,97 ratio ± 0,12
Creatinina	1 mg/dL ± 0,17
Bilirrubina	0,72 mg/dL ± 0,37
Albúmina	45,5 g/L ± 2,87

3.3 Resultados principales:

Se observaron diferencias estadísticamente significativas de los niveles de factores angiogénicos en plasma entre controles y pacientes con cirrosis. Sin embargo, dentro de los pacientes con cirrosis hepática, los niveles plasmáticos de los factores angiogénicos evaluados no se correlacionaron ni con la presencia de GHP ni con la gravedad de la misma. Los distintos análisis se detallan a continuación:

a) Se compararon los niveles de factores angiogénicos de voluntarios sanos y los pacientes cirróticos. Los niveles plasmáticos de los factores PIGF, PDGF y ANG-2 fueron significativamente más altos en los pacientes cirróticos que en los controles. No se apreciaron diferencias en los niveles de VEGF-A entre ambos grupos. Asimismo los niveles de ANG-1 fueron inferiores en los pacientes con cirrosis que en los controles (tabla 35).

Tabla 35. Niveles de factores angiogénicos en pacientes vs voluntarios sanos.

Grupo	Media	Rango	p
VEGF-A (pg/ml)			0,1899
-pacientes	411,3 (\pm 256,6)	27,6-1408,5	
-voluntarios	334,8 (\pm 118,1)	142,1-741,5	
PIGF (pg/ml)			<0,001
-pacientes	44,5 (\pm 22,3)	6-133,2	
-voluntarios	23 (\pm 8,9)	10,4-43,8	
PDGF (ng/ml)			0,0040
-pacientes	1,3 (\pm 0,6)	0,1-3,2	
-voluntarios	1 (\pm 0,9)	0,04-3,3	
ANG-1 (ng/ml)			<0,001
-pacientes	45,5 (\pm 21,4)	1,2-131,8	
-voluntarios	67,2 (\pm 22,5)	18,8-104,2	
ANG-2 (ng/ml)			<0,001
-pacientes	5,6 (\pm 2,7)	1,8-14,7	
-voluntarios	3,9 (\pm 2)	2,1-11,1	

b) Comparación de los niveles de factores angiogénicos entre pacientes cirróticos con o sin GHP. No se observaron diferencias estadísticamente significativas con ninguno de los factores en cuanto a la presencia o ausencia de GHP (tabla 36).

Tabla 36. Niveles de factores angiogénicos en pacientes con GHP vs sin GHP.

Grupo	Media	Rango	p
VEGF-A (pg/ml)			0,857
-No GHP	409,4 (±254,4)	66,4-1060,7	
-Sí GHP	412,1 (±259,4)	27,6-1408,5	
PIGF (pg/ml)			0,201
-No GHP	41,9 (±26,7)	12,1-133,2	
-Sí GHP	45,7 (±21)	6-103,5	
PDGF (ng/ml)			0,816
-No GHP	1,3 (±0,6)	0,1-3,2	
-Sí GHP	1,3 (±0,6)	0,2-3,03	
ANG-1 (ng/ml)			0,065
-No GHP	39,8 (±20,7)	1,2-92,2	
-Sí GHP	47,9 (±21,4)	10,3-131,8	
ANG-2 (ng/ml)			0,484
-No GHP	5,7 (±2,4)	2,4-10,3	
-Sí GHP	5,5 (±2,8)	1,8-14,7	

c) Comparación de los niveles de factores angiogénicos en los pacientes con GHP leve respecto a GHP moderada y grave. Tampoco se encontraron diferencias con ninguno de los factores en cuanto a la gravedad de la GHP (tabla 37).

Tabla 37. Niveles de factores angiogénicos en pacientes con GHP leve vs moderada-grave.

Grupo	Media	Rango	p
VEGF-A (pg/ml)			0,990
-Leve	422,9 (\pm 291,2)	27,6-1408,5	
-Mod-grave	385,1 (\pm 156,6)	179,7-763,5	
PIGF (pg/ml)			0,054
-Leve	43 (\pm 20,8)	6-103,5	
-Mod-grave	52,4 (\pm 20,4)	19,3-85,6	
PDGF (ng/ml)			0,116
-Leve	1,4 (\pm 0,5)	0,6-2,6	
-Mod-grave	1,2 (\pm 0,7)	0,2-3,03	
ANG-1 (ng/ml)			0,062
-Leve	50,4 (\pm 23,3)	10,3-131,8	
-Mod-grave	41,6 (\pm 14,4)	14,4-68,6	
ANG-2 (ng/ml)			0,349
-Leve	5,2 (\pm 2,6)	1,8-13,9	
-Mod-grave	6,2 (\pm 3,3)	3,1-14,8	

4. Discusión:

Los resultados del presente estudio muestran que los pacientes cirróticos presentan niveles plasmáticos elevados de la mayoría de factores angiogénicos estudiados. Sin embargo, estos factores no se correlacionan con la presencia de GHP, ni con la gravedad de la misma.

En los resultados obtenidos destaca que todos los factores angiogénicos excepto el VEGF-A presentan valores diferentes de forma estadísticamente significativa en pacientes con cirrosis respecto a los controles. En los casos del PIGF, PDGF y ANG-2 presentan valores más elevados en los pacientes con CH, y en el caso de la ANG-1 presenta valores inferiores. Estos cambios podrían ser debidos al proceso continuo de remodelación y activación de factores angiogénicos que contribuyen al mantenimiento o al desarrollo de la hipertensión portal.

Respecto al VEGF-A, a pesar de ser un factor implicado en la neoangiogénesis y en la aparición de la HTP, no se observan diferencias entre pacientes con CH y controles, aunque hay una tendencia a que los pacientes con CH presenten niveles más elevados. Estos resultados son similares a los observados en otros estudios³⁴⁻³⁶. Esto puede ser debido a diferencias en las poblaciones de estudio o a diferencias metodológicas: hemos medido niveles de VEGF-A y en otros estudios se miden niveles totales de VEGF. Sin embargo, en algún otro estudio los pacientes con CH presentan niveles más bajos de VEGF que los controles³⁷.

De manera similar a estudios previos, se observó que el PIGF³⁴, PDGF⁴⁰ y ANG-2^{34, 35, 48} presentaron niveles más elevados en pacientes con cirrosis respecto a los controles^{34, 35, 40}. También se observó un descenso significativo de los niveles plasmáticos de ANG-1. En nuestro estudio habíamos esperado encontrar niveles más altos de ANG-1 en los pacientes con CH respecto controles. No podemos dar respuesta a este resultado pero sí podemos decir que aunque es un factor pro-angiogénico, todavía se desconoce el papel que juega en la CH. Además,

todos los estudios que indican que hay un aumento de ANG-1 en los pacientes con CH están realizados sobre muestras de tejido hepático, y no en sangre, por lo que tampoco podemos comparar los resultados. En ninguno de estos estudios se menciona si el paciente presenta HTP⁴³.

Dado que no existen estudios previos que valoren los niveles séricos de este factor en pacientes con CH, estos resultados tendrán que ser confirmados en estudios posteriores⁴³.

Los niveles de factores angiogénicos fueron similares en pacientes con o sin GHP y en pacientes con GHP moderada-grave respecto a los que tenían GHP leve. Sin embargo se observa una tendencia a que los pacientes con GHP moderada o grave presenten niveles más altos de PIGF y más bajos de ANG-1. Un único estudio previo encuentra niveles elevados de VEGF en pacientes con GHP, pero los valores del VEGF están medidos en tejido gástrico, no en sangre como es nuestro caso, por lo que no es comparable¹⁴⁷. Estudios en animales muestran los mismos resultados³². Otro estudio observa un aumento del VEGF en suero de pacientes con HTP³⁷. Pero no hemos encontrado en la literatura estudios que relacionen el resto de factores angiogénicos con la presencia o la gravedad de la GHP.

Una limitación destacable es que los pacientes control no están apareados con los casos, y son significativamente más jóvenes, con una prevalencia mayor de mujeres. Por otro lado, los niveles séricos de los factores no tienen por qué correlacionarse con los niveles que puedan presentar en la mucosa gastrointestinal. Sería interesante evaluar los niveles de estos factores en biopsias de mucosa gástrica e intestinal de pacientes cirróticos con y sin HTP o GHP. Una tercera limitación, como hemos comentado anteriormente, es que el número de pacientes con GHP moderada y grave en nuestro caso es escaso, por lo que puede que no se observen diferencias simplemente porque la muestra es pequeña.

Como conclusión, se observan niveles plasmáticos alterados en la mayoría de factores angiogénicos en pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, no se ha

observado correlación entre los niveles séricos de factores angiogénicos y la presencia o el grado de GHP.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta tesis doctoral son:

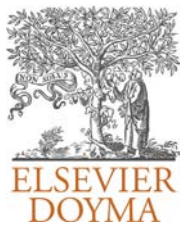
1. La GHP es una entidad prevalente en la cirrosis hepática, que se localiza principalmente en fundus, y en la mayoría de los casos es leve. La prevalencia de la enteropatía es muy baja.
2. No hay relación entre las características demográficas, la comorbilidad, la presencia de varices esofágicas, la HTP y la anemia, y la GHP valorada mediante endoscopia.
3. Los niveles elevados de bilirrubina se relacionan con la aparición de GHP y con el aumento del diámetro de los vasos en las biopsias, lo que sugiere un papel relevante del deterioro de la función hepática en la aparición de la GHP.
4. La clasificación de McCormack y Tanoue presentan un grado de acuerdo intra e inter-observador muy bajo en cuanto la presencia o la gravedad de la GHP, por lo que no se puede recomendar ninguna de las dos clasificaciones en la práctica clínica habitual.
5. La correlación entre la imagen endoscópica y los hallazgos histológicos de GHP es muy baja.
6. La valoración del diámetro de los vasos gástricos mediante tinción inmunohistoquímica para CD34 no parece aumentar la fiabilidad diagnóstica de las biopsias respecto de la valoración rutinaria mediante tinción con hematoxilina-eosina.
7. No se ha observado correlación entre los factores angiogénicos con la presencia y grado de GHP. Sí se observan niveles alterados de la mayoría de los factores evaluados en pacientes con cirrosis hepática respecto a los controles sanos.

PUBLICACIONES RELACIONADAS

Lesiones vasculares gástricas en la cirrosis: gastropatía y ectasia vascular antral.

M. Casas, X. Calvet, M. Vergara, MR. Bella, F. Junquera, E. Martínez-Bauer y
R. Campo.

Gastroenterología y Hepatología 2015. Volumen 38, número 2, páginas 97-107.



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Lesiones vasculares gástricas en la cirrosis: gastropatía y ectasia vascular antral



Meritxell Casas^{a,b,*}, Xavier Calvet^{a,b,c}, Mercedes Vergara^{a,b,c}, Maria Rosa Bella^d, Félix Junquera^{a,b,c}, Eva Martínez-Bauer^{a,b} y Rafael Campo^{a,b,c}

^a Servicio de Digestivo, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, España

^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España

^c Ciberhed, Instituto Carlos III, Madrid, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, España

Recibido el 31 de julio de 2014; aceptado el 27 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 11 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Gastropatía;
Hipertensión portal;
Cirrosis hepática;
Clasificación;
Anatomía patológica;
Tratamiento;
Ectasia vascular antral

Resumen La gastropatía de la hipertensión portal (GHP) es una complicación de la hipertensión portal (HTP) generalmente asociada a la cirrosis hepática (CH). Su etiopatogenia no está clara; se acepta, sin embargo, que la presencia de HTP es un factor imprescindible para su desarrollo. La GHP puede ser asintomática o manifestarse en forma de anemia ferropénica o hemorragia digestiva. Las lesiones endoscópicas varían desde un patrón en mosaico hasta manchas rojas difusas en los casos más graves; la localización más característica es el fundus. El tratamiento está indicado en caso de hemorragia, aguda o crónica como profilaxis secundaria. No hay datos suficientes para recomendar profilaxis primaria en pacientes que no han sangrado. Pueden utilizarse fármacos que disminuyen la presión portal, como los betabloqueantes no cardioselectivos, y/o tratamientos endoscópicos ablativos, como el argón. El papel del transarterial intrahepatic portosistemic shunt o shunt intrahepático portosistémico (TIPS) o la cirugía derivativa no ha sido suficientemente analizado. Por su parte, la ectasia vascular antral es una entidad poco frecuente en la CH cuya fisiopatología todavía se desconoce. Clínicamente, se comporta igual que la GHP y a nivel endoscópico suele presentarse como manchas rojas en antro. A menudo, es necesario realizar una biopsia para diferenciarla de la GHP. No disponemos de tratamiento médico efectivo, por lo que, en pacientes sintomáticos, se recomienda tratamiento ablativo endoscópico y, en casos graves, valorar antrectomía.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcasas@tauli.cat (M. Casas).

KEYWORDS

Gastropathy;
Portal hipertension;
Liver cirrosis;
Classification;
Pathology;
Treatment;
Gastric antral
vascular ectasia

Gastric vascular lesions in cirrhosis: gastropathy and antral vascular ectasia

Abstract Portal hypertensive gastropathy (GHP) is a complication of portal hypertension usually associated with liver cirrhosis. The pathogenesis is unclear but the presence of portal hypertension is an essential factor for its development. GHP may be asymptomatic or present as gastrointestinal bleeding or iron deficiency anemia. Endoscopic lesions vary from a mosaic pattern to diffuse red spots; the most common location is the fundus. Treatment is indicated when there is acute or chronic bleeding, as secondary prophylaxis. There is insufficient evidence to recommend primary prophylaxis in patients who have never bled. Drugs that decrease portal pressure, such as non-cardioselective beta-blockers, and/or endoscopic ablative treatments, such as argon-beam coagulation, may be used. The role of transarterial intrahepatic portosystemic shunt or bypass surgery has been insufficiently analyzed. Antral vascular ectasia (EVA) is a rare entity in liver cirrhosis, whose pathophysiology is still unknown. Clinical presentation is similar to that of GHP and endoscopy usually shows red spots in the antrum. Biopsy is often required to differentiate EVA from GHP. There is no effective medical therapy, so endoscopic ablative therapy and, in severe cases, antrectomy are recommended.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La GHP es una lesión de la mucosa gástrica descrita en 1985 por McCormack et al.¹. Se caracteriza por la aparición en la endoscopia de pacientes con hipertensión portal (HTP) de lesiones en forma de patrón en mosaico, eritema, puntos rojos o manchas, e incluso lesiones hemorrágicas difusas. Se puede diferenciar de otros tipos de gastritis por su distinta imagen endoscópica e histológica.

La prevalencia de GHP varía entre el 7 y el 98%²⁻⁶, según las series publicadas. Estas diferencias son debidas a la diferente selección de pacientes, a que no existen criterios diagnósticos unificados y a la existencia de importantes diferencias inter e intraobservador. La incidencia es más difícil de valorar debido a una de las características propias de la GHP, que es la fluctuación en el tiempo. En pacientes con cirrosis y HTP previamente demostrada o antecedente de obliteración variceal, se sitúa entre el 24 y el 40% al año²⁻⁴.

El objetivo del presente artículo es revisar la patogenia, los criterios diagnósticos y las opciones terapéuticas de la GHP.

Métodos

Se han realizado búsquedas en PubMed y ISI web of Knowledge hasta julio del 2014 de artículos relacionados con GHP o EVA. Las estrategias de búsqueda se muestran en el [anexo 1](#). Se analizaron también la bibliografía de las revisiones principales y las bases de datos personales de los autores. Se detectaron 590 artículos potencialmente útiles, de los cuales se han utilizado 106 para la revisión.

Para valorar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación se ha utilizado el sistema GRADE (<https://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/>).

Factores relacionados con el desarrollo de gastropatía de la hipertensión portal

Se desconoce qué otros factores —además de la CH y la HTP— predisponen a la aparición de GHP. No parece que la GHP se correlacione con la edad, el sexo del paciente o la etiología de la CH⁷. Se han evaluado, con resultados controvertidos:

- *Grado de disfunción hepática*: algunos estudios^{3,4,8,9} muestran una correlación entre el grado Child-Pugh y la aparición de GHP. En cambio, otros estudios^{2,5,10-18} —incluido el inicial de McCormack et al.¹— no observaron una correlación significativa.
- *Presencia y tamaño de varices esofágicas*: los resultados son controvertidos, y mientras algunos estudios hallan una relación directa entre el tamaño de las varices y la presencia de GHP^{2,4,8,9,19}, otros estudios no la observan^{1,5,11-14,16,18}.
- *Gradiente de presión portal*: hasta la actualidad, se ha postulado que la HTP es el factor desencadenante de GHP, siendo independiente de la CH. De hecho, los pacientes con HTP sin enfermedad hepática (p. ej., con trombosis portal) pueden presentar GHP². El gradiente de presión portal se ha relacionado con la gravedad de la GHP en algunos estudios^{5,19}, mientras que en otros no^{1,11-13,16}. Hasta la actualidad, no se ha descrito GHP en pacientes con enfermedad hepática sin hipertensión portal¹⁴.
- *Antecedente de esclerosis o ligadura de varices*: los resultados respecto a este factor son también contradictorios con algunos autores^{3,10,20-23} que observan relación entre GHP y tratamiento endoscópico de las varices, mientras que otros estudios^{2,5} no han encontrado ninguna relación.
- *Otros factores*: hay estudios^{3,20,24,25} que indican que la GHP aparece más frecuentemente en la HTP de origen cirrótico que en la HTP de origen no cirrótico. Esto apoyaría la hipótesis de que la hepatopatía subyacente puede

favorecer la aparición de GHP. La presencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tampoco parece un que predisponga a la aparición de gastropatía ni al empeoramiento de las lesiones²⁶⁻²⁸.

Fisiopatología de la gastropatía de la hipertensión portal

La fisiopatología de la GHP no está bien definida. Hay diferentes hipótesis sobre la etiopatogenia; se acepta que la HTP es necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de GHP.

Se ha indicado que el aumento de la presión portal induce cambios en la hemodinámica esplácnica, causando congestión y daño en el tejido gástrico, provocando la activación de citocinas (como el TNF- α) y factores de crecimiento vascular. Estas sustancias activarían la óxido nítrico-sintetasa (NOS) y probablemente la endotelina-1. La sobreexpresión de la NOS produciría un exceso de óxido nítrico, lo que induciría una circulación sistémica hiperdinámica, un aumento del flujo sanguíneo gástrico y una disminución de la producción de prostaglandinas. Esta disminución de la producción de prostaglandinas, junto con el aumento de endotelina-1 y otras citocinas, causaría una disfunción de los mecanismos de defensa y reparación. Estas alteraciones favorecerían la aparición de GHP²⁹ (fig. 1).

Hay muy pocos estudios que evalúen el papel de los factores angiogénicos en la GHP. Algunos autores indican que un aumento de los niveles locales del factor de crecimiento vascular epidérmico (VEGF) alteraría la permeabilidad vascular, aumentando la fragilidad mucosa gástrica y el riesgo de lesión^{30,31}.

Historia natural y clínica

La GHP es causa de un 10-60% de las hemorragias digestivas altas (HDA) en pacientes con cirrosis hepática (CH). Sin embargo, menos de un 10% de los pacientes diagnosticados de GHP presentarán una HDA en algún momento de su evolución^{1,2,4,32}. Es mucho más frecuente el sangrado crónico, que cursa con ferropenia o anemia ferropénica³³. El sangrado agudo por GHP suele ser leve, raramente requiere transfusión y su mortalidad es muy baja^{6,34}. En la mayoría de los casos (90-95%), ocurre en pacientes con GHP grave³⁴.

La fluctuación o transitoriedad es una característica de la GHP; así, esta puede mejorar o desaparecer en un 20% de los pacientes o empeorar en un 30% de los casos^{2,4,6,8}. La GHP es asintomática en la mayoría de casos, detectándose al realizar una endoscopia digestiva alta por cualquier otro motivo. La segunda forma de presentación más frecuente es la anemia por sangrado crónico; sin embargo, no hay datos sobre su prevalencia³⁵. La incidencia de pacientes con cirrosis que presentan anemia por sangrado crónico sería del 3-30% al año^{2,4,8}.

Diagnóstico

El diagnóstico de GHP se realiza mediante la endoscopia digestiva alta. La localización más frecuente es el fundus, seguido por el cuerpo y antro gástrico, aunque las lesiones pueden estar presentes en cualquier parte del tracto digestivo^{12,17,18,36}.

En la actualidad, no hay un consenso establecido para la clasificación endoscópica de estas lesiones. Las 2 clasificaciones más utilizadas son la descrita por McCormack et al.¹ en 1985, que clasifica la gastropatía en leve y grave, y la descrita por Tanoue et al.²³ en 1992, que clasifica la GHP

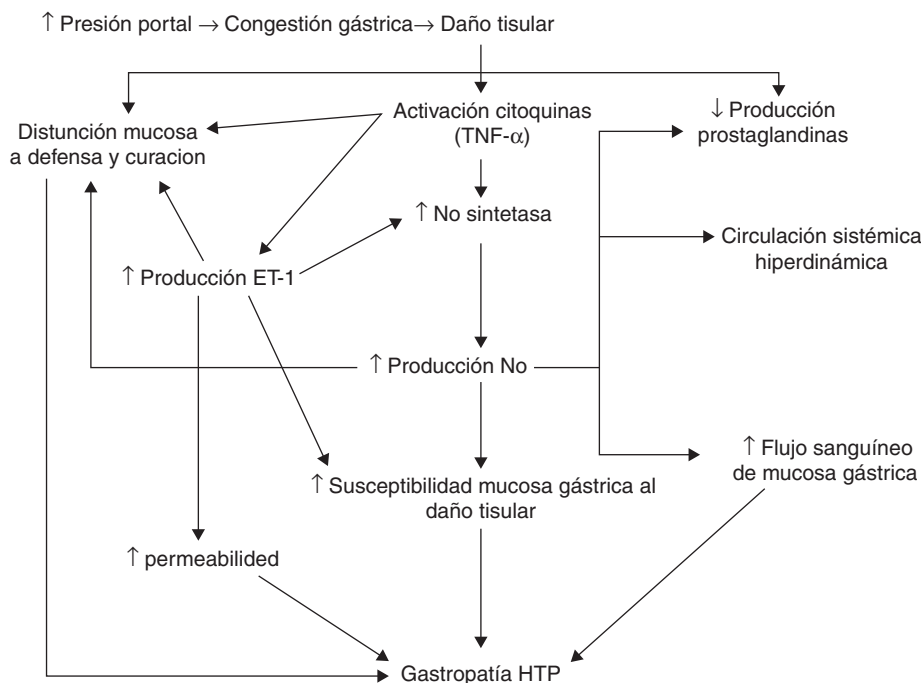


Figura 1 Posible patogenia. Modificado de Ohta et al.²⁹.

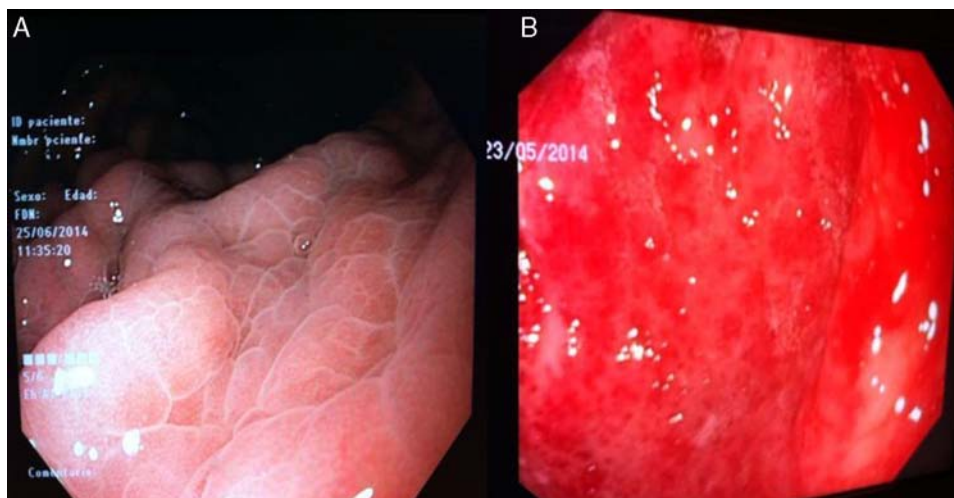


Figura 2 Clasificación de McCormack.

leve, moderada y grave. La descripción de las lesiones de acuerdo a estos autores es la siguiente:

1. McCormack et al.¹:
 - GHP leve: finos puntos rojos de < 1 mm (tipo rash-escarlatina)/enrojecimiento superficial/patrón en mosaico (fig. 2A).
 - GHP grave: manchas color rojo-cereza o lesión hemorrágica difusa (fig. 2B).
2. Tanoue et al.²³:
 - GHP leve: enrojecimiento discreto o mucosa congestiva (sin patrón en mosaico) (fig. 3A).
 - GHP moderada: enrojecimiento severo, patrón reticular separando las áreas de mucosa edematosa y presencia de patrón en mosaico (fig. 3B).
 - GHP grave: lesiones hemorrágicas o manchas rojas abundantes o confluentes (fig. 3C).

La clasificación de McCormack tiene la ventaja de ser más simple, siendo la recomendada en la conferencia de Baveno III^{37,38}.

La gradación es importante debido a que los pacientes con GHP grave tienen más riesgo de presentar hemorragia digestiva⁸.

La cápsula endoscópica también puede ser útil en el diagnóstico de la GHP, con una sensibilidad del 69-74% y una especificidad del 83-99%, según los estudios^{39,40}.

Anatomía patológica

La histología permite diferenciar la GHP de otras lesiones vasculares gástricas, producidas por fármacos, *H. pylori* o por EVA, que en ocasiones son indistinguibles por endoscopia.

La GHP se caracteriza por la dilatación y la ectasia de los capilares y las vénulas a nivel de la mucosa y submucosa gástricas, junto con edema y adelgazamiento de la pared de las arteriolas y vénulas de la submucosa, sin evidencia de inflamación (aguda o crónica), erosión subyacente o trombos de fibrina^{1,7,27}.

Son características las vénulas de la submucosa tortuosas y de diámetro irregular¹, generalmente aumentado. En casos de GHP grave, puede aparecer también atrofia glandular, hiperplasia marcada de la muscular de la mucosa y edema⁴.

Es posible que en ocasiones no se observen estos fenómenos bien porque las biopsias no sean suficientemente profundas —algunos autores consideran que estas alteraciones se observan en la capa más profunda de la mucosa^{13,26}—, o bien porque los cambios histológicos sean focales^{26,41}. Por ello se ha recomendado la realización de macrobiopsia para el diagnóstico. Hay varios estudios que han demostrado que la macrobiopsia es segura; su sensibilidad es de alrededor del 75%, sin falsos positivos^{26,42}.

Tratamiento de la gastropatía de la hipertensión portal

Gastropatía de la hipertensión portal asintomática

La GHP asintomática es la que se detecta de manera casual, sin que el paciente presente hemorragia, anemia o ferropenia. El riesgo de hemorragia en pacientes con GHP asintomática —generalmente leve— es muy bajo, por lo que no se recomienda en la actualidad tratamiento profiláctico ni un seguimiento especial³⁴.

Hemorragia digestiva alta por gastropatía de la hipertensión portal (fig. 4)

El manejo debe ser inicialmente el mismo que para cualquier tipo de hemorragia, es decir, hay que asegurar la vía aérea, administrar una correcta perfusión de líquidos y reponer las pérdidas sanguíneas, a la vez que se inicia el tratamiento médico específico. También es importante transfundir si el paciente lo requiere e iniciar profilaxis antibiótica para la prevención de la peritonitis bacteriana espontánea⁴³.

Se recomienda que la reposición de sangre sea restrictiva, así Villanueva et al.⁴⁴ demostraron que una estrategia transfusional restrictiva (transfusión si hemoglobina < 7g/dL) aumenta la supervivencia (95% vs. 91%,

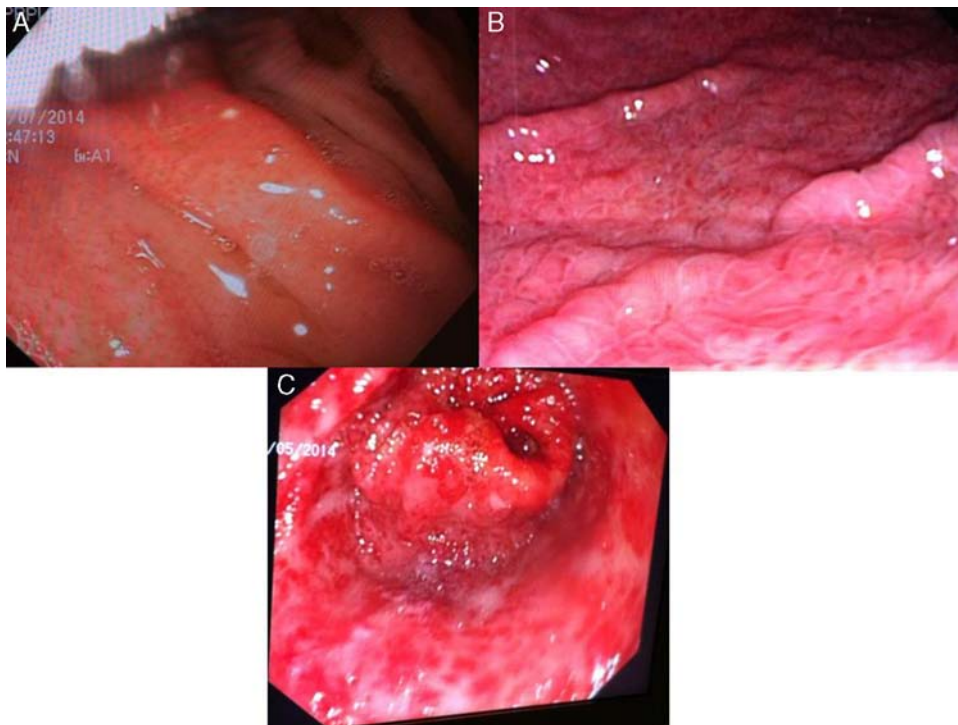


Figura 3 Clasificación de Tanoue.

$p=0,02$) y disminuye la recidiva (10% vs. 16%, $p=0,01$) y la tasa efectos secundarios (40% vs. 48%, $p=0,02$) con respecto a una política de transfusión liberal (transfusión si hemoglobina < 9 g/dL). Esta política general no implica que sea

recomendable individualizar la política transfusional para cada paciente.

Durante el episodio de hemorragia se pueden administrar los siguientes fármacos vasoconstrictores:

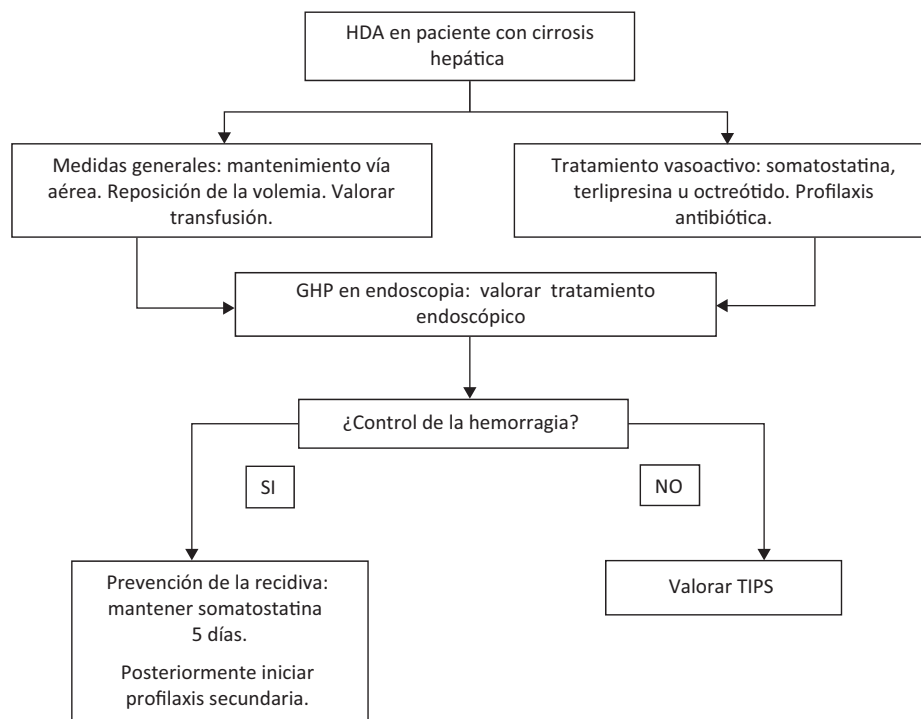


Figura 4 Algoritmo de tratamiento de la HDA por GHP.

- Somatostatina: en un estudio aleatorizado, doble ciego, en 20 pacientes con GHP sin hemorragia activa, se observó que la administración de somatostatina induce una disminución significativa del gradiente de presión portal y del flujo sanguíneo gástrico⁴⁵. En otro estudio abierto en el que se incluyeron 26 casos de HDA por GHP, se administró tratamiento con somatostatina (o su análogo octreótido) y se observó control del sangrado a las 48 h en el 100% de los casos, sin observar efectos adversos importantes. Durante un seguimiento de 3 meses solo hubo recidiva hemorrágica en 3 pacientes (11,5%), producidas todas ellas tras retirar la somatostatina⁴⁶. Sobre la base de estos datos, la somatostatina se considera el fármaco de elección en pacientes con HDA por GHP, a pesar de que no se han publicado estudios aleatorizados en este contexto. El mecanismo de acción de la somatostatina no está del todo claro. Se cree que actúa disminuyendo la presión portal y, secundariamente, el flujo gástrico; probablemente, su efecto se potencia al disminuir los niveles séricos del glucagón, un péptido cuya elevación se asocia a un aumento de la presión portal^{47,48}. (Calidad de la evidencia: moderada. Nivel de recomendación: fuerte).
- Octreótido: es un análogo de la somatostatina aparentemente eficaz en el tratamiento de la HDA por GHP. En un estudio aleatorizado en 68 pacientes con HDA por GHP se comparó octreótido con vasopresina y omeprazol, y se observó control de la hemorragia en el 100% de pacientes con octreótido, respecto un 64% de los pacientes con vasopresina y un 59% del grupo omeprazol ($p = ns$)⁴⁹. (Calidad de la evidencia: moderada. Nivel de recomendación: fuerte).
- Terlipresina: es un análogo de la vasopresina que también puede ser eficaz en el tratamiento del sangrado agudo causado por GHP, dado que reduce el flujo esplácnico y la presión portal. En un estudio comparativo multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego con 86 pacientes con HDA por varices o GHP en los que se administraron dosis distintas de terlipresina, se observó que la dosis de 2 mg cada 4 h durante 5 días detuvo la hemorragia en el 80%, respecto a un 75% en los pacientes con dosis más bajas ($p = ns$), con una escasa aparición de efectos secundarios. Por lo tanto, la terlipresina a las dosis descritas podría ser útil y parece segura en el tratamiento de estos pacientes⁵⁰. (Calidad de la evidencia: alta. Nivel de recomendación: fuerte).

En general, por analogía con la HDA por varices esofágicas, se recomienda mantener el tratamiento con vasoconstrictores durante 5 días tras el control de la hemorragia^{50,51}.

Si se objetiva hemorragia activa en la endoscopia, se puede realizar escleroterapia o cauterización con gas argón o Gold-Probe^{7,34}. En un estudio realizado por Herrera et al.⁵² se realizaron múltiples sesiones de tratamiento con argón-plasma en 11 pacientes con HDA por GHP, con el objetivo de conseguir la ablación de la mayor parte de la mucosa afectada. Se consiguió el objetivo primario del estudio —que incluía tanto la ausencia de recidiva como la reducción de los requerimientos transfusionales— en un 81% de los pacientes, pero el estudio no aportó datos sobre la evolución de estos pacientes a largo plazo. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

Recientemente, se ha publicado una serie con 4 casos en los que se ha utilizado Hemospray® (un nuevo agente hemostático tópico, de gran rapidez de acción, para uso endoscópico) como tratamiento para la HDA por GHP. En todos los pacientes se utilizó juntamente con el tratamiento médico y se controló el sangrado endoscópico en los 4 casos, sin complicaciones significativas⁵³. Por lo tanto, Hemospray® podría ser un tratamiento eficaz. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

En resumen, se dispone de muy pocos datos —procedentes además de estudios no controlados— sobre la eficacia del tratamiento endoscópico tanto en hemorragia aguda como en profilaxis secundaria. Por esto, la indicación de este debe individualizarse valorando riesgos y posibles beneficios.

Una vez el paciente se estabiliza, se recomienda iniciar profilaxis secundaria con betabloqueantes no cardioselectivos (propranolol, nadolol)⁵⁴⁻⁵⁷. El primer estudio aleatorizado en el que se evaluó el uso de betabloqueantes fue realizado por Hosking⁵⁷, en 1989, en un total de 22 pacientes con GHP. Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir propranolol 160 mg/d o placebo, durante 6 semanas, y posteriormente se cruzaron los brazos de tratamiento 6 semanas más. En el periodo en que recibieron propranolol, los pacientes tuvieron menor incidencia de hemorragia, un aumento de los niveles de hemoglobina y mejoría del aspecto de las lesiones endoscópicas comparados con los pacientes que tomaban placebo (40,9% vs. 13,63%). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido al escaso número de pacientes en este estudio. La eficacia del propranolol se demostró posteriormente en un estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado. Pérez-Ayuso et al.⁵⁸ investigaron el efecto del uso prolongado de propranolol en el tratamiento profiláctico de la recidiva de la hemorragia aguda o crónica por GHP. Cincuenta y cuatro pacientes cirróticos con hemorragia (aguda o crónica) por GHP fueron aleatorizados a propranolol (26 pacientes) o placebo (28 pacientes). La tasa de recidiva hemorrágica a los 12 meses de seguimiento fue del 35% en pacientes tratados vs. el 62% en los que recibieron placebo. A los 30 meses, el 48% de los tratados con propranolol vs. el 93% de los que recibieron placebo había presentado una recidiva hemorrágica ($p < 0,05$). Además, el número total de episodios hemorrágicos y las necesidades transfusionales fueron significativamente menores en el grupo tratado en comparación al grupo control. Se observó también una tendencia hacia una mayor supervivencia de los pacientes tratados con propranolol, pero sin significación estadística. El estudio mostró también que tras 2 años de seguimiento, hasta un 50% de los pacientes que están bajo tratamiento con betabloqueantes presentan una recidiva. Esto ha hecho imprescindible buscar tratamientos alternativos²⁷. (Calidad de la evidencia: moderada. Nivel de recomendación: fuerte).

Se han ensayado otros tratamientos, como la combinación de betabloqueantes y 5-mononitrato de isosorbida, talidomida (un inhibidor del TNF- α), prednisona, progesterona o estrógenos, sin éxito^{7,34,41}. El sucralfato o los inhibidores de la bomba de protones tampoco se han demostrado efectivos^{49,59}. El losartán es un fármaco que, en modelos experimentales con ratas, disminuye la presión portal a través de la inhibición del receptor de la

angiotensina-II⁶⁰, y en estudios con humanos parece tener resultados prometedores⁶¹. Las estatinas, cuya utilidad para disminuir la presión portal ha sido demostrada recientemente, no han sido evaluadas en pacientes con GHP⁶². (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

Cuando falla el tratamiento con betabloqueantes, la derivación trans-yugular porto-sistémica (TIPS) es una posible opción terapéutica. En el estudio de Kamath et al.⁶³ se evaluó la evolución de 40 pacientes con GHP a los que se colocó una TIPS por hemorragia. Durante un seguimiento de 6 meses, se observó que aproximadamente el 75% de pacientes con GHP grave presentaban mejoría de las lesiones endoscópicas y disminución de los requerimientos transfusionales: en el 89% de pacientes con GHP leve se observó la desaparición de las lesiones. En otros estudios con menor número de pacientes también se observó mejoría de las lesiones de GHP en la mayoría de los pacientes a los que se colocaba una TIPS^{64,65}. En el estudio realizado por Mezawa et al. se colocó TIPS a 16 pacientes cirróticos por ascitis refractaria o HDA por varices incontrolable: se observó cómo la TIPS reducía de forma significativa la presión venosa portal y mejoraba las lesiones de GHP que presentaban 9 de los 16 pacientes⁶⁵. De todos modos, la TIPS no está exenta de problemas y hay que valorar individualmente el riesgo-beneficio antes de indicarla. (Calidad de la evidencia: baja. Nivel de recomendación: débil).

También se ha demostrado que la cirugía derivativa puede ser una opción terapéutica de la GHP puesto que las lesiones de GHP revierten en todos los pacientes⁶⁶. Sin embargo, la cirugía ha caído prácticamente en desuso debido a la alta morbilidad de la técnica y a la introducción de la TIPS. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

En pacientes con mala función hepática, o no candidatos a colocación de TIPS, puede valorarse la realización de un trasplante hepático como solución definitiva^{33,67}. (Calidad de la evidencia: alta. Nivel de recomendación: fuerte).

Anemia ferropénica crónica por gastropatía de la hipertensión portal

El tratamiento médico incluye la reposición de hierro, sea por vía voral o intravenosa. En caso de anemia grave, debe valorarse transfusión sanguínea. Se iniciará tratamiento betabloqueante con propranolol o nadolol, a dosis terapéuticas, como profilaxis secundaria^{54,55}.

Al igual que en la hemorragia aguda por GHP, la coagulación endoscópica con argón-plasma también se ha mostrado efectiva en algunos estudios no controlados para disminuir la recidiva hemorrágica y los requerimientos transfusionales en los casos en que el tratamiento con betabloqueantes no funciona³⁴. También pueden combinarse ambos tratamientos. Como en el caso de la hemorragia, en los casos en que el paciente requiera transfusiones frecuentes, a pesar del tratamiento con betabloqueantes y hierro, puede valorarse la colocación de una TIPS, la realización de cirugía derivativa o incluso el trasplante hepático.

La inhibición de factores angiogénicos puede constituir una diana terapéutica prometedora para prevenir la progresión y promover la regresión de la GHP. Entre otras moléculas, se ha probado en modelos animales el

sorafenib, un inhibidor del VEGF y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), observando que reduce la neovascularización esplácnica y disminuye un 25% la presión portal y el flujo sanguíneo esplácnico. También reduce el grado de shunt portosistémico, la fibrosis y la inflamación hepática⁶⁸. Otro estudio realizado en ratas con HTP y sorafenib demostró la disminución de VEGF, PDGF, TNF- α y NOS tras la administración del mismo⁶⁹.

En un estudio reciente realizado con pacientes cirróticos que tomaban sorafenib como tratamiento del carcinoma hepatocelular disminuyó el gradiente de presión portal > 20% respecto el valor basal, a la vez que se observaba una disminución de VEGF, PlGF y PDGF⁷⁰. Sin embargo, este fármaco presenta importantes efectos secundarios —entre ellos, HDA por VE causada por la regresión de los vasa-vasorum de las VE— que podrían contraindicar su uso en la GHP⁷⁰.

Ectasia vascular antral

Prevalencia e historia natural

La EVA es una entidad poco frecuente en la población general. Generalmente, cursa en forma de anemia crónica y es una causa infrecuente (4%) de HDA⁷¹. Sin embargo, en pacientes cirróticos se han publicado prevalencias de hasta el 30%^{13,72}.

Los pacientes con EVA y CH presentan unas características epidemiológicas distintas de aquellos con EVA sin CH. En la población sin cirrosis, la EVA aparece en mujeres de mediana edad o edad avanzada y en relación con enfermedades autoinmunes, particularmente la esclerodermia^{73,74}, la insuficiencia renal crónica^{73,74} y el trasplante de médula ósea⁷⁵, entre otras⁷⁶. En el caso de pacientes cirróticos, es más frecuente en hombres y con una media de edad alrededor de los 65 años⁷⁷.

Fisiopatología

Se desconoce la fisiopatología de estas lesiones. Aparentemente, no existe relación con la presencia o grado de HTP; se ha comprobado, además, que estos pacientes no responden a las terapias que disminuyen la presión portal⁷⁸. Tampoco se ha observado relación entre la presencia de varices y la aparición de EVA⁷⁹. Se postula que la EVA podría estar relacionada con factores mecánicos a nivel de la motilidad antral. Otros autores creen que sustancias vasoactivas, como el péptido intestinal vasoactivo, la 5-hidroxitriptamina, el glucagón, las catecolaminas, etc., podrían desempeñar un papel en la etiología de la EVA. No existe ningún modelo experimental de EVA en CH.

Clínica

La forma clínica más habitual es la anemia ferropénica. Raramente ocasiona melenas o hematemesis⁸⁰. Sin embargo, los pacientes cirróticos tienen más tendencia a presentar hemorragia aguda⁸¹. La anemia suele ser más marcada en los pacientes sin CH. Esto podría ser debido a que los pacientes con CH a menudo requieren endoscopia y esto hace que la EVA se diagnostique en estadios más tempranos⁸². Por otra

parte, los pacientes con CH y EVA suelen presentar niveles más bajos de hemoglobina que aquellos con CH y GHP⁷².

Diagnóstico

La endoscopia digestiva alta muestra manchas rojas características, de 1 a 5 mm de diámetro, en ocasiones con signos de hemorragia aguda o reciente, sin patrón en mosaico de base, de predominio antral y con una distribución difusa o lineal. Los pacientes con CH tienden a presentar una distribución difusa, mientras que en los pacientes sin CH es habitual la distribución lineal en el antro convergiendo hacia el píloro, una imagen característica que se ha denominado «estómago en sandía»^{73,83}. La EVA se distingue de la GHP porque generalmente tiene mayor afectación antral. Sin embargo, pueden observarse lesiones compatibles con ectasia vascular en otras áreas del estómago, duodeno y yeyuno^{73,82,84}. Según el Consenso de Baveno III, el diagnóstico de EVA requiere la observación de agregados de manchas rojas formando un patrón lineal o difuso en el antro gástrico y confirmación por biopsia³⁸.

A menudo, es necesaria la biopsia para distinguir la EVA de la GHP⁴². La EVA presenta una histología característica, con dilatación o ectasia vascular, trombos de fibrina, hiperplasia fibromuscular de la lámina propia, proliferación de células fusiformes y fibrohialinosis —depósito de una sustancia homogénea alrededor de los capilares ectásicos de la lámina propia—, sin signos inflamatorios subyacentes^{72,85}. La presencia de proliferación de células fusiformes y fibrohialinosis en la biopsia tiene una precisión del 85% para diagnosticar EVA frente a GHP⁷². Sin embargo, hay una alta tasa de falsos negativos si las lesiones de EVA son focales. Por ello, una biopsia negativa no excluye la presencia de EVA⁸⁶.

Tratamiento

Es fundamental diferenciar la EVA de la GHP, ya que el tratamiento es distinto.

En primer lugar, y como medida general, es importante corregir la anemia mediante suplementos de hierro; un 60-70% de los pacientes requerirán además transfusión^{73,74}.

La EVA no responde a las terapias que disminuyen la presión portal, como los betabloqueantes⁷⁸, la TIPS^{63,78} o la cirugía derivativa^{78,84}. (Calidad de la evidencia: alta. Nivel de recomendación: débil).

El tratamiento más efectivo es el endoscópico. Se recomienda la ablación endoscópica con Heater Probe, láser YAG o coagulación con argón-plasma. Aunque no existen estudios aleatorizados que comparen estos tratamientos, la coagulación con argón es más sencilla, más barata y tiene un menor riesgo de perforación gástrica^{52,80,87,88}. El tratamiento endoscópico disminuye la recidiva hemorrágica y puede eliminar las lesiones. En general, la media de sesiones con estos tratamientos es de 3 o 4 por paciente. No parece haber diferencias en cuanto a respuesta al tratamiento entre pacientes cirróticos y no cirróticos⁸². (Calidad de la evidencia: baja. Nivel de recomendación: fuerte).

En los casos donde la EVA se presenta de forma difusa, no queda claro cuál es el tratamiento endoscópico más adecuado. Hay estudios con series de pacientes donde se ha

probado la crioterapia con óxido nítrico^{89,90} (calidad de la evidencia: muy baja; nivel de recomendación: débil) y otro donde se ha tratado con ligadura con bandas⁹¹, con resultados prometedores.

A nivel farmacológico, los estrógenos y los progestágenos pueden controlar la hemorragia y reducir los requerimientos transfusionales o de hierro, pero sin conseguir erradicar las lesiones^{86,92,93}. Sin embargo, no se recomienda el tratamiento hormonal a largo plazo porque puede tener efectos secundarios graves⁹⁴. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que parece útil en los casos en que hay pocas lesiones de EVA. Disminuye los requerimientos de hierro o transfusionales pero sin mejoría endoscópica de las lesiones^{95,96}. A pesar de ello, el uso del ácido tranexámico quedaría restringido a casos refractarios, dado que aumenta el riesgo de eventos isquémicos y embolias pulmonares^{86,97}. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

Se han publicado series de casos realizadas con 11 pacientes en total en las que en 6 de ellos la terapia con corticoides resolvió el sangrado crónico a los 3 años^{83,98-101}, en 4 pacientes no se obtuvo respuesta^{74,84,102} y en un caso se suspendió el tratamiento por hiperglucemia⁹³. Estos escasos datos no permiten recomendar en la actualidad la terapia con corticoides. (Calidad de la evidencia: muy baja. Nivel de recomendación: débil).

La antrectomía puede ser curativa, pero la alta mortalidad quirúrgica en pacientes cirróticos aconseja limitar su uso en pacientes seleccionados sin respuesta al tratamiento farmacológico ni endoscópico y sin HTP^{80,83,86}. Antes de someter a un paciente a cirugía es necesario descartar otras causas de sangrado gastrointestinal. (Calidad de la evidencia: baja. Nivel de recomendación: débil).

Se ha sugerido que el trasplante hepático podría mejorar la EVA en pacientes cirróticos: existen 3 casos en la literatura donde se observó la completa desaparición de estas lesiones tras el trasplante. Estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que la EVA no estaría directamente relacionada con la HTP pero sí podría estar influida por el grado de funcionalismo hepático^{103,104}.

En la actualidad, se han propuesto nuevas moléculas como inhibidores de la angiogénesis (aminaftona)¹⁰⁵ o inmunosupresores (ciclosporina A)¹⁰⁶, que podrían regular la vía del EGF o las células progenitoras endoteliales, respectivamente, pero están pendientes de estudio.

Conclusiones

La GHP es una entidad frecuente en la CH, cuya fisiopatología es poco conocida, y todavía no existe un consenso respecto a la clasificación endoscópica. Para poder diferenciarla de otras entidades, es necesario recurrir a una biopsia gástrica. No hay un tratamiento establecido, excepto en los casos de hemorragia digestiva, en los que se puede iniciar tratamiento con vasoconstrictores espláncnicos (como la somatostatina), asociado o no a terapéutica endoscópica, aunque no hay estudios aleatorizados que demuestren la eficacia de esta última. En casos refractarios, puede plantearse la colocación de una TIPS o el trasplante hepático. Por otra parte, la EVA solo se puede diferenciar de la GHP mediante

la anatomía patológica, dado que su imagen endoscópica es muy similar. Las lesiones aparecen predominantemente en el antro y su etiopatogenia es aún menos conocida que la de la GHP. Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre EVA y GHP, ya que la EVA no responde a las terapias que disminuyen la presión portal y el tratamiento más efectivo es el endoscópico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Anexo 1. Criterios de búsqueda bibliográfica

portal AND hypertensive AND gastropathy AND (porta*[ti] OR hypertensi*[ti] OR gastropat*[ti]) «gastric antral vascular ectasia»[ti]

Bibliografía

- McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, et al. Gastric lesions in portal hypertension: Inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut*. 1985;26:1226–32.
- 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.
- Sarin SK, Sreenivas DV, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology*. 1992;102:994–9.
- D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spanò C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology*. 1990;99:1558–64.
- Iwao T, Toyonaga A, Sumino M, Takagi K, Oho K, Nishizono M, et al. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;102:2060–5.
- De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001;5:645–63.
- Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2973–8.
- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1959–65.
- Kumar A, Mishra SR, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical, laboratory, and hemodynamic parameters in portal hypertensive gastropathy: A study of 254 cirrhotics. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:294–300.
- Gupta R, Saraswat VA, Kumar M, Naik SR, Pandey R. Frequency and factors influencing portal hypertensive gastropathy and duodenopathy in cirrhotic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11:728–33.
- Bellis L, Nicodemo S, Galossi A, Guarisco R, Spilabotti L, Durolo L, et al. Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and the severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16:273–7.
- Ohta M, Hashizume M, Higashi H, Ueno K, Tomikawa M, Kishihara F, et al. Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology*. 1994;20:1432–6.
- Quintero E, Pique JM, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, Elena M, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology*. 1987;93:1054–61.
- Papazian A, Braillon A, Dupas JL, Sevenet F, Capron JP. Portal hypertensive gastric mucosa: An endoscopic study. *Gut*. 1986;27:1199–203.
- Calès P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology*. 1990;98:156–62.
- Curvêlo LA, Brabosa W, Rhor R, Lanzoni V, Parise ER, Ferrari AP, et al. Underlying mechanism of portal hypertensive gastropathy in cirrhosis: A hemodynamic and morphological approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1541–6.
- Merkel C, Schipilliti M, Bighin R, Bellini B, Angeli P, Bolognesi M, et al. Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis: A haemodynamic study. *Dig Liver Dis*. 2003;35:269–74.
- Yoshikawa I, Murata I, Nakano S, Otsuki M. Effects of endoscopic variceal ligation on portal hypertensive gastropathy and gastric mucosal blood flow. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:71–4.
- Kim MY, Choi H, Baik SK, Yea CJ, Won CS, Byun JW, et al. Portal hypertensive gastropathy: Correlation with portal hypertension and prognosis in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:3561–7.
- Sarin SK, Misra SP, Singal A, Thorat V, Broor SL. Evaluation of the incidence and significance of the mosaic pattern in patients with cirrhosis, noncirrhotic portal fibrosis, and extrahepatic obstruction. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:1235–9.
- DeWeert TM, Gostout CJ, Wiesner RH. Congestive gastropathy and other upper endoscopic findings in 81 consecutive patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:573–6.
- Lin WJ, Lee FY, Lin HC, Tsai YT, Lee SD, Lai KH, et al. Snake skin pattern gastropathy in cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:145–9.
- Tanoue K, Hashizume M, Wada H, Ohta M, Kitano S, Sugimachi K. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: A prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1992;38:582–5.
- Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Agarwal SK, Gupta R, Gupta SC, et al. Endoscopic and histologic appearance of the gastric mucosa in patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc*. 1990;36:575–9.
- Bayraktar Y, Balkanci F, Uzunalioglu B, Gokoz A, Koseoglu T, Batman F, et al. Is portal hypertension due to liver cirrhosis a major factor in the development of portal hypertensive gastropathy? *Am J Gastroenterol*. 1996;91:554–8.
- Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: A review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:944–54.
- Toyonaga A, Iwao T. Portal-hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:865–77.
- Balan KK, Jones AT, Roberts NB, Pearson JP, Critchley M, Jenkins SA. The effects of *Helicobacter pylori* colonization on gastric function and the incidence of portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1400–6.
- Ohta M, Yamaguchi S, Gotoh N, Tomikawa M. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: A clinical and experimental review. *Surgery*. 2002;131 1 Suppl:S165–70.
- Tsugawa K, Hashizume M, Migou S, Kishihara F, Kawanaka H, Tomikawa M, et al. Role of vascular endothelial growth factor in portal hypertensive gastropathy. *Digestion*. 2000;61:98–106.
- Tsugawa K, Hashizume M, Tomikawa M, Migou S, Kawanaka H, Shiraishi S, et al. Immunohistochemical localization of vascular

- endothelial growth factor in the rat portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:429–37.
32. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, Jain AK, Issar SK, Murthy NS. The natural history of portal hypertensive gastropathy: Influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2888–93.
 33. Bernstein DE, Phillips RS. Portal hypertensive gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1996;6:697–708.
 34. Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: A review. *Liver Int.* 2010;30:1094–102.
 35. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2010;14:281–95.
 36. Panés J, Bordas JM, Piqué JM, Bosch J, García-Pagán JC, Feu F, et al. Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology.* 1992;103:1875–82.
 37. Yoo HY, Eustace JA, Verma S, Zhang L, Harris M, Kantsevov S, et al. Accuracy and reliability of the endoscopic classification of portal hypertensive gastropathy. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:675–80.
 38. 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.
 39. Aoyama T, Oka S, Aikata H, Nakano M, Watari I, Naeshiro N, et al. Is small-bowel capsule endoscopy effective for diagnosis of esophagogastric lesions related to portal hypertension? *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:511–6.
 40. 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.
 41. Ripoll C, Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Dig Liver Dis.* 2011;43:345–51.
 42. Saperas E, Pigué JM, Perez-Ayuso R, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, et al. Comparison of snare and large forceps biopsies in the histologic diagnosis of gastric vascular ectasia in cirrhosis. *Endoscopy.* 1989;21:165–7.
 43. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, Aracil C, Bañares R, Berzigotti A, et al. Portal hypertension: Recommendations for evaluation and treatment: Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEL) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd). *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:421–50.
 44. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11–21.
 45. 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.
 46. Kouroumalis EA, Koutroubakis IE, Manousos ON. Somatostatin for acute severe bleeding from portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:509–12.
 47. Panés J, Piqué JM, Bordas JM, Casadevall M, Terés 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.
 48. Pizcueta MP, García-Pagán JC, Fernández M, Casamitjana R, Bosch J, Rodés J. Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. A study in rats with partial portal vein ligation. *Gastroenterology.* 1991;101:1710–5.
 49. 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.
 50. Bruha R, Marecek Z, Spicak J, Hulek P, Lata J, Petryl J, et al. Double-blind randomized, comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepato-gastroenterology.* 2002;49:1161–6.
 51. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Diseases PGCoAAfSoL, Gastroenterology PPCoACo Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2086–102.
 52. Herrera S, Bordas JM, Llach J, Ginès A, Pellisé M, Fernández-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.
 53. Smith LA, Morris AJ, Stanley AJ. The use of hemospray in portal hypertensive bleeding; a case series. *J Hepatol.* 2014;60:457–60.
 54. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A controlled study. *N Engl J Med.* 1981;305:1371–4.
 55. Hosking SW. Congestive gastropathy in portal hypertension: Variations in prevalence. *Hepatology.* 1989;10:257–8.
 56. Lebrec D, Hillon P, Muñoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: A hemodynamic study. *Hepatology.* 1982;2:523–7.
 57. Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology.* 1987;7:437–41.
 58. Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, Panés J, González A, Pérez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet.* 1991;337:1431–4.
 59. Trevino HH, Brady CE, Schenker S. Portal hypertensive gastropathy. *Dig Dis.* 1996;14:258–70.
 60. Zhang R, Liu XY. Effect of losartan on portal hypertensive gastropathy in rats. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2007;32:494–7.
 61. Wagatsuma Y, Naritaka Y, Shimakawa T, Kanako H, Keiichiro I, Shunichi S, et al. Clinical usefulness of the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatogastroenterology.* 2006;53:171–4.
 62. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: A randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;136:1651–8.
 63. 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.
 64. Urata J, Yamashita Y, Tsuchigame T, Hatanaka Y, Matsukawa T, Sumi S, et al. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13:1061–7.
 65. Mezawa S, Homma H, Ohta H, Masuko E, Doi T, Miyayoshi K, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1155–9.
 66. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, Haynes KS. Treatment of bleeding from portal hypertensive gastropathy by portacaval shunt. *Hepatology.* 1995;21:1011–7.
 67. Piqué JM. Portal hypertensive gastropathy. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1997;11:257–70.
 68. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology.* 2009;49:1245–56.

69. Reiberger T, Angermayr B, Schwabl P, Rohr-Udilova N, Mitterhauser M, Gangl A, et al. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. *J Hepatol.* 2009;51:865–73.
70. Pinter M, Sieghart W, Reiberger T, Rohr-Udilova N, Ferlitsch A, Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma —a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:83–91.
71. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO, Gralnek IM, Jutabha R. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy.* 2004;36:68–72.
72. Payen JL, Calès 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.
73. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, Wang KK, Larson MV, Balm R. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol.* 1992;15:256–63.
74. Liberski SM, McGarrity TJ, Hartle RJ, Varano V, Reynolds D. The watermelon stomach: Long-term outcome in patients treated with Nd:YAG laser therapy. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:584–7.
75. Tobin RW, Hackman RC, Kimmey MB, Durtschi MB, Hayashi A, Malik R, et al. Bleeding from gastric antral vascular ectasia in marrow transplant patients. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:223–9.
76. Sebastian S, O'Morain CA, Buckley MJ. Review article: Current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:157–65.
77. Payen JL, Calès P. [Gastric modifications in cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1991;15:285–95.
78. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, Tassé D, Bui B, Willems B, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: Absence of relation with portal hypertension. *Gut.* 1999;44:739–42.
79. Ikeda M, Hayashi N, Imamura E, Kaneko A, Michida T, Yamamoto K, et al. Endoscopic follow-up study of development of gastric antral vascular ectasia associated with liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 1997;32:587–92.
80. Garcia N, Sanyal AJ. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2001;4:163–71.
81. Lecleire S, Ben-Soussan E, Antonietti M, Gorla O, Riachi G, Lerebours E, et al. Bleeding gastric vascular ectasia treated by argon plasma coagulation: A comparison between patients with and without cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:219–25.
82. Ito M, Uchida Y, Kamano S, Kawabata H, Nishioka M. Clinical comparisons between two subsets of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:764–70.
83. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Kinnear DG, Goresky CA. Gastric antral vascular ectasia: The watermelon stomach. *Gastroenterology.* 1984;87:1165–70.
84. Calès P, Voigt JJ, Payen JL, Bloom E, Berg P, Vinel JP, et al. Diffuse vascular ectasia of the antrum, duodenum, and jejunum in a patient with nodular regenerative hyperplasia. Lack of response to portosystemic shunt or gastrectomy. *Gut.* 1993;34:558–61.
85. Suit PF, Petras RE, Bauer TW, Petrini JL. Gastric antral vascular ectasia. A histologic and morphometric study of the watermelon stomach. *Am J Surg Pathol.* 1987;11:750–7.
86. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut.* 2001;49:866–72.
87. Bjorkman DJ, Buchi KN. Endoscopic laser therapy of the watermelon stomach. *Lasers Surg Med.* 1992;12:478–81.
88. Yusoff I, Brennan F, Ormonde D, Laurence B. Argon plasma coagulation for treatment of watermelon stomach. *Endoscopy.* 2002;34:407–10.
89. Kantsevov SV, Cruz-Correa MR, Vaughn CA, Jagannath SB, Pasricha PJ, Kalloo AN. Endoscopic cryotherapy for the treatment of bleeding mucosal vascular lesions of the GI tract: A pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:403–6.
90. Cho S, Zanati S, Yong E, Cirocco M, Kandel G, Kortan P, et al. Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:895–902.
91. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR, Crowell MD, Byrne TJ, Depetris G, et al. Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:231–6.
92. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, Willems B, Marleau D, Fenyves D, et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: An open pilot study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2909–11.
93. Moss SF, Ghosh P, Thomas DM, Jackson JE, Calam J. Gastric antral vascular ectasia: Maintenance treatment with oestrogen-progesterone. *Gut.* 1992;33:715–7.
94. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992;117:1016–37.
95. Khan S, Vaishnavi A. Pharmacotherapy for gastric antral vascular ectasia: Dramatic response to tranexamic acid. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:191 [author reply 191-2].
96. McCormick PA, Ooi H, Crosbie O. Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Gut.* 1998;42:750–2.
97. Woo KS, Tse LK, Woo JL, Vallance-Owen J. Massive pulmonary thromboembolism after tranexamic acid antifibrinolytic therapy. *Br J Clin Pract.* 1989;43:465–6.
98. Calam J, Walker RJ. Antral vascular lesion, achlorhydria, and chronic gastrointestinal blood loss: Response to steroids. *Dig Dis Sci.* 1980;25:236–9.
99. Bhowmick BK. Watermelon stomach treated with oral corticosteroid. *J R Soc Med.* 1993;86:52.
100. Kruger R, Ryan ME, Dickson KB, Nunez JF. Diffuse vascular ectasia of the gastric antrum. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:421–6.
101. Kishi K, Kinoshita Y, Kitajima N, Itoh T, Watanabe M, Kawanami C, et al. Two cases of gastric antral vascular ectasia —response to medical treatment. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26:757–62.
102. Rawlinson WD, Barr GD, Lin BP. Antral vascular ectasia —the watermelon stomach. *Med J Aust.* 1986;144:709–11.
103. Ward EM, Raimondo M, Rosser BG, Wallace MB, Dickson RD. Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:898–900.
104. Vincent C, Pomier-Layrargues G, Dagenais M, Lapointe R, Létourneau R, Roy A, et al. Cure of gastric antral vascular ectasia by liver transplantation despite persistent portal hypertension: A clue for pathogenesis. *Liver Transpl.* 2002;8:717–20.
105. Scorza R, Santaniello A, Salazar G, Lenna S, Della Bella S, Antonioli R, et al. Effects of aminaftone 75 mg TID on soluble adhesion molecules: A 12-week, randomized, open-label pilot study in patients with systemic sclerosis. *Clin Ther.* 2008;30:924–9.
106. Yang L, Yang XC, Yang JK, Guo YH, Yi FF, Fan Q, et al. Cyclosporin A suppresses proliferation of endothelial progenitor cells: Involvement of nitric oxide synthase inhibition. *Intern Med.* 2008;47:1457–64.

ANEXO 1

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

PREVALENCIA DE LA ENTEROPATIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL Y EVALUACIÓN DEL PAPEL DE LOS FACTORES ANGIOGÉNICOS

CONFIDENCIAL

Estimado Sr. /Sra.:

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica del hígado que puede producir algunas complicaciones. Una de ellas es la presencia de varices en el esófago, motivo por el cual se realiza eventualmente una gastroscopia. Hay otro tipo de lesiones vasculares, menos estudiadas, que pueden aparecer en el estómago y/o el intestino delgado como consecuencia de la cirrosis, y que pueden ser causa de anemia crónica o hemorragia digestiva.

En nuestro Servicio hemos diseñado un estudio para estimar cuantos pacientes con cirrosis tienen estas lesiones, y averiguar si existen factores predictivos para su aparición.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA

- Determinar la prevalencia, localización y características de las lesiones vasculares gastrointestinales en pacientes con cirrosis hepática mediante endoscopia.
- Averiguar si existe relación entre la aparición de estas lesiones con factores demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes.
- Estudiar la presencia de factores de crecimiento vascular en sangre y muestras intestinales como posibles factores implicados en la aparición de estas lesiones.
- En los pacientes que presenten anemia se realizará además, el estudio completo habitual con endoscopia digestiva alta, baja y cápsula endoscópica.

Queremos desarrollar esta actividad con el máximo respeto de los derechos individuales, según los postulados aceptados internacionalmente por las Naciones Unidas y la Comisión Europea (Acta de Helsinki de 1975 revisada en 1983) y Convenio de Oviedo de 1997). Por ello, la investigación cuenta con la supervisión del Comité de Ética del Hospital Parc Taulí, que vela por el cumplimiento de los postulados anteriormente citados y cuyos informes son públicos. Por este motivo, le pedimos que conscientemente decida colaborar con nosotros.

¿QUIÉN PUEDE PARTICIPAR?

Todos los pacientes con edad superior a los 18 años y que deban realizarse una endoscopia digestiva alta en cualquier momento de su enfermedad.

¿EN QUÉ CONSISTE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Con estos fines, le pedimos su consentimiento para poder extraer una muestra de 10 cc de sangre, lo cual no supone ninguna complicación añadida a la de cualquier extracción de sangre, y congelar parte del suero para el estudio de factores de crecimiento vascular. La obtención de la muestra se realizaría aprovechando el momento de colocación de la vía para la sedación de la endoscopia. En ningún momento se realizarán estudios genéticos, dado que se trata de una muestra de suero.

Además, cuando su médico le indique la realización de una endoscopia digestiva alta por cualquier causa (control de varices, estudio de anemia, reflujo, etc.) se realizará su gastroscopia habitual utilizando un tubo de endoscopia un poco más largo del estándar, para poder explorar una pequeña parte del intestino delgado y así observar la presencia o no de las lesiones vasculares. Para tolerar mejor la exploración podrá realizarla bajo sedación consciente. La exploración será grabada para obtener un consenso entre diferentes médicos, sobre las características de las lesiones, en ningún momento aparecerán sus datos identificativos durante la grabación.

Durante la gastroscopia se tomarían una serie de biopsias de estómago e intestino para el estudio, que no supondrían ningún tipo de dolor ni molestia añadida, y que serán procesadas y almacenadas de la forma habitual en Anatomía Patológica, y no serán utilizadas para ningún otro estudio.

Si usted padece anemia se realizará el estudio completo de anemia que consistiría en la endoscopia digestiva alta (gastroscopia), baja (colonoscopia), y la realización de cápsula endoscópica, para observar si existen lesiones vasculares y cuál es su extensión. Ambas exploraciones dentro de la práctica rutinaria habitual.

El desarrollo del estudio conlleva la creación de un registro anónimo con los datos personales de los participantes y los resultados de los análisis y pruebas. Los datos que quedarían registrados para el estudio son los siguientes:

- Datos de carácter personal: fecha de nacimiento, edad
- Datos clínicos: nº de historia clínica, antecedentes médicos (enfermedades previas, medicación habitual), antecedentes relacionados con la cirrosis (causa, año y método de diagnóstico, complicaciones relacionadas). Además los resultados de la analítica, las biopsias y la localización y características de las lesiones observadas en la endoscopia.

El estudio no supone de más visitas, analíticas ni exploraciones de las habituales, la única diferencia con la práctica clínica habitual es la extracción de una muestra de sangre en el momento de la realización de la endoscopia, que la misma explorará un tramo más largo de intestino de lo habitual y que se

realizarán biopsias. Aun así, un médico del equipo especialista estará a su disposición para atender cualquier consulta o duda que desee realizar sobre este estudio.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS POTENCIALES DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Los que entraña la realización de la endoscopia tal y como se detalla en el consentimiento informado de la gastroscopia y tal y como le informará su médico.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE SU PARTICIPACIÓN?

En la actualidad, todavía se desconoce el porqué de la aparición de las lesiones vasculares intestinales, porqué aparecen en unas zonas u otras del intestino y con qué intensidad. También se desconoce por qué algunos pacientes tienen anemia secundaria y otros no. La idea del estudio es averiguar estas cuestiones de cara a intentar prevenirlas o intentar ofrecer un tratamiento adecuado.

¿SE MANTENDRÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de sus datos y siempre respetando la ley de protección de datos vigente en España. Según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del promotor. Los resultados del estudio podrán ser publicados, pero no se hará referencia a su nombre ni tampoco se le identificará y los datos referenciados no permitirán remontar hasta usted. Su nombre no podrá ser desvelado fuera del consultorio médico.

¿QUIÉN HA REVISADO EL ESTUDIO?

El estudio ha sido revisado por representantes del Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) del Hospital Parc Taulí (Sabadell, Barcelona).

BENEFICIOS Y COMPENSACIONES

El interés clínico de los resultados de los análisis y pruebas que haremos podría repercutir directamente sobre las exploraciones complementarias realizadas durante la evolución de su enfermedad, sobre todo en los casos en que se padeciera anemia, y ofrecer un tratamiento específico en los casos que fuera posible.

Si lo desea, tiene derecho a rechazar conocer los resultados de las pruebas.

DERECHO A REHUSAR O A ABANDONAR

La participación en este proyecto es enteramente voluntaria, usted tiene derecho a entregar sus muestras de forma anónima, si así lo desea, y por otra parte, si en algún momento desea retirarse podrá hacerlo, sin tener que dar explicación alguna.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PACIENTE

ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA ENTEROPATIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL Y EVALUACIÓN DEL PAPEL DE LOS FACTORES ANGIOGÉNICOS

Yo, D/Dña.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado y he comprendido su contenido.

He podido hacer preguntas sobre ello.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el/la Dr. /Dra.....

Comprendo que mi participación es totalmente voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- En cualquier momento y cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....
(Nombre del paciente)

.....
(Firma)

.....
(Nombre del investigador)

.....
(Firma)

Sabadell, a.....de..... de 201..

Información para la cesión y almacenamiento de muestras biológicas obtenidas en procedimientos diagnóstico-terapéuticos para destinarlas a la investigación

En su intervención/exploración está prevista la recogida de muestras biológicas de células y tejidos lo cual es necesario para un adecuado diagnóstico y tratamiento. Las muestras sobrantes de células y tejidos se pueden conservar con finalidad investigadora. Este documento informativo desea informarle de esta posibilidad.

¿Es necesario este tipo de investigación?

Cada vez son más notorios los avances en el conocimiento de la influencia de los factores genéticos o de otro tipo en la aparición, desarrollo y tratamiento de diversas enfermedades. La posibilidad de congelar estas muestras es una oportunidad excelente de realizar investigación, dado que para extraer conclusiones adecuadas es necesario un volumen importante de muestras.

¿En qué tipo de investigación?

Sólo en la investigación relacionada con la enfermedad por la que usted se realiza la intervención/exploración prevista.

¿Puede ser beneficioso para usted?

Es improbable que de la cesión de las muestras se pueda beneficiar usted directamente para el tratamiento de su enfermedad, aunque en alguna situación puede ser posible. En todo caso su colaboración puede ser muy valiosa en el avance del conocimiento del tratamiento de la enfermedad que padece.

¿Qué compromiso de confidencialidad existe?

Es necesario que las muestras puedan ser relacionadas con sus datos personales a los cuales sólo podrán acceder los profesionales que custodian las muestras, los profesionales investigadores y los presidentes del Comité de Ética de Investigación Clínica y del Comité de Ética Asistencial. Si las muestras son facilitadas a terceros, por motivos de investigación, las muestras serían anónimas, es decir, no se podrían relacionar con sus datos personales. La custodia de las muestras se hará de acuerdo a la legislación vigente y usted podrá solicitar en cualquier momento su destrucción.

Voluntariedad de la cesión

La cesión de las muestras que no se utilizan para el diagnóstico/tratamiento es un acto totalmente voluntario. Si no accede a la cesión, su atención en este centro no se verá influida por este hecho.

Si finalmente desea ceder las muestras, le rogamos que a continuación firme el documento conforme autoriza la cesión de las muestras.

Si necesita más información, no dude en solicitarla. Muchas gracias por su colaboración.

Información sobre la ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Descripción del procedimiento

La endoscopia digestiva alta consiste en la introducción de un tubo flexible por la boca que permite ver el interior del esófago, estómago y duodeno para poder diagnosticar, y en ocasiones tratar, diferentes enfermedades digestivas.

Para realizar la prueba, usted estará acostado sobre su lado izquierdo, se le administrará un spray de anestesia local en la garganta y se le colocará un protector en la boca. En función de los hallazgos, es posible que durante la prueba deban tomarse algunas muestras (biopsias) y también realizar diversos tratamientos como cortar lesiones (polipectomía), quemarlas (coagulación), colocar lazos (ligadura con bandas) o inyectar algunas sustancias (esclerosis).

Deberá estar en AYUNAS DURANTE AL MENOS 8 HORAS (además, si usted está operado del estómago es recomendable que el día anterior tome exclusivamente una dieta líquida). La prueba tiene una duración variable, entre 3 y 5 minutos. Es algo molesta, pero NO es dolorosa. En ocasiones puede ser recomendable o necesaria la sedación o la anestesia en función de la tolerancia o complejidad de la prueba. Por ello, ES RECOMENDABLE QUE USTED VENGA ACOMPAÑADO.

Si usted toma Sintrom o ácido acetil salicílico (aspirina) consulte con su médico antes de hacerse la prueba.

Si es preciso, el anestesiólogo le informará de la técnica anestésica que se va a emplear en su caso, la medicación preoperatoria, así como de sus posibles riesgos y complicaciones.

Riesgos generales y específicos del procedimiento

A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables:

Riesgos frecuentes:

Náuseas, distensión y dolor abdominal.

Riesgos poco frecuentes:

La hemorragia es infrecuente y la perforación del intestino es muy infrecuente.

Estas complicaciones pueden requerir ingreso en el hospital o prolongar su estancia, e incluso puede llegar a ser necesaria una transfusión o una intervención quirúrgica.

De todas formas, ante cualquier complicación disponemos de los medios adecuados para intentar solucionarla.

A pesar de la realización adecuada de la técnica, podría no conseguirse el diagnóstico o el tratamiento previstos, lo cual ocurre en un porcentaje muy pequeño de pacientes.

La realización de la prueba es voluntaria y el médico le puede informar de posibles técnicas o procedimientos alternativos existentes. Si desea información más detallada no dude en pedirla a su médico o cuando venga a realizar la prueba.

Si usted no manifiesta lo contrario al firmar el consentimiento, la intervención puede ser filmada por su interés científico o didáctico. Le garantizamos la confidencialidad de su identidad para que no pueda ser reconocido.

A continuación le rogamos que firme el consentimiento para la realización de la exploración.

ANEXO 2

La declaración STROBE: lista de comprobación de puntos esenciales

	Punto nº	Estudios de cohortes	Estudios de casos y controles	Estudios transversales
Título y resumen	1	(a) Identifique el artículo como un estudio de cohortes en el título o en el resumen (b) El resumen debería ser una síntesis estructurada y muy informativa del artículo, teniendo en cuenta los puntos desarrollados en la lista de comprobación que sigue	(a) Identifique el artículo como un estudio de casos y controles en el título o en el resumen	(a) Identifique el artículo como un estudio transversal en el título o en el resumen
Introducción				
Antecedentes/fundamentos	2	Explique los antecedentes científicos y los fundamentos del estudio		
Objetivos	3	Consigne los objetivos específicos y cualquier hipótesis pre-especificada		
Métodos				
Diseño del estudio	4	Presente los elementos clave del diseño del estudio. Declare el objetivo general del estudio original, si el artículo es uno de varios de un estudio en curso		
Marco	5	Describa el marco, lugares y fechas, definiendo los períodos de recogida de datos		
Participantes	6	(a) Explique los criterios de inclusión y exclusión, la fuente y los métodos de selección de los participantes. (b) Describa los períodos y los métodos de seguimiento	(a) Para los casos y los controles por separado, explique los criterios de inclusión y exclusión, la fuente y los métodos de selección. (b) Dé criterios diagnósticos precisos de los casos y motivos para escoger a los controles	Explique los criterios de inclusión y exclusión, la fuente y los métodos de selección de los participantes
Variables de interés	7	Proporcione una lista y defina claramente todas las variables de interés, indicando cuáles son tratadas como medidas de efecto o de exposición y cuáles son potenciales predictoras, variables de confusión o modificadoras		
Medidas	8*	(a) Proporcione detalles de los métodos de determinación para cada variable de interés (b) Si procede, describa la comparabilidad de los procedimientos en los diferentes grupos		
Sesgos	9	Describa cualquier tipo de medida utilizada para afrontar las potenciales fuentes de sesgo		
Tamaño de la muestra	10	Describa la justificación del tamaño del estudio, incluidas tanto las razones prácticas como las estadísticas		
Métodos estadísticos	11	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluyendo aquellos para el control de la confusión (b) Describa cómo se trataron las pérdidas en el seguimiento y los datos faltantes o perdidos (c) Si procede, describa los métodos para los análisis de subgrupos y los análisis de sensibilidad	(b) Describa cómo se trataron el emparejamiento y los datos faltantes o perdidos	(b) Describa cómo se trataron los efectos del diseño y los datos faltantes o perdidos
Exposiciones cuantitativas	12	(a) Explique cómo se analizaron las exposiciones cuantitativas; por ejemplo, qué se escogieron y por qué (b) Si está indicado, presente los resultados de los análisis conjuntos o continuos y de los análisis agrupados		
Financiación	13	Explique la fuente de financiación y el papel de los financiadores en el presente estudio y, si fuera necesario, del estudio original en el que se basa		
Resultados				
Participantes	14*	(a) Para cada fase del estudio, informe del número de individuos: potencialmente elegibles, examinados para ser elegidos (si se conoce), incluidos en el estudio, que han acabado el seguimiento y analizados (b) Explique las razones de no participación en cada etapa del proceso. (c) Se recomienda la inclusión de un diagrama de flujo (d) Proporcione las fechas que definen el periodo de reclutamiento (e) En estudios apareados proporcione el número de controles por caso		
Datos descriptivos	15*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., datos demográficos, clínicos o sociales) e información sobre las exposiciones y los potenciales confusores (b) Indique, para cada variable de interés del estudio, la exhaustividad de los datos (c) Proporcione la media, la duración total y las fechas del seguimiento		
Datos de resultados	16*	Proporcione el número de sucesos del evento o tasas temporales	Informe del número de casos y controles en cada categoría de exposición	Informe el número de sucesos del evento o de medidas resumen para cada grupo en comparación
Principales resultados	17	(a) Proporcione medidas de asociación directas («crudas») o sin ajustar, así como ajustadas por las variables de confusión y su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Deje claro por qué variables de confusión se ajustó y la justificación para incluir esas variables de ajuste y otras no (b) Para comparaciones que usen categorías derivadas de variables cuantitativas, indique el rango de valores o el valor mediano para cada grupo (c) Transforme las medidas relativas en diferencias absolutas de riesgo para periodos de tiempo significativos que no se extiendan más allá del rango de los datos (d) Proporcione los resultados ajustados por las variables de confusión para poblaciones objetivo realistas		
Otros análisis	18	Informe de otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos y análisis de sensibilidad		
Discusión				
Hallazgos clave	19	Resuma los hallazgos más importantes en relación con las hipótesis del estudio		
Limitaciones	20	(a) Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes potenciales de sesgo o de falta de precisión, y los problemas que pudieran derivarse por la multiplicidad de análisis, exposiciones y resultados estudiados. Discuta tanto la dirección como la magnitud de los potenciales sesgos (b) La discusión de las limitaciones no puede ser un sustituto de análisis cuantitativos de sensibilidad		
Generalización	21	Discuta la generalización (validez externa) de los resultados del estudio		
Interpretación	22	Aporte una interpretación global cauta de los resultados en el contexto de la evidencia disponible y las limitaciones del estudio, con especial atención a las interpretaciones alternativas		

Check-list de la declaración de Strobe: Estudios 1 y 4.

Punto nº	Estudio 1 (página)	Estudio 4 (página)
1	93	153
2	17	17
3	93 y 85	153 y 85
4	94	154
5	94	154
6	94	154
7	95	154
8	97	154
9	99	99
10	99	99
11	99	155
12	-	-
13	-	-
14	101	156
15	101	156
16	105	157
17	105	157
18	-	-
19	114	161
20	117	162
21	117	162
22	117	162

BIBLIOGRAFÍA

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31(5):395-414.
2. Gran Colección de la salud, Enfermedades y tratamientos 3.; 2003.
3. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371(9615):838-51.
4. Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985;5(4):643-8.
5. Sandblom P. The history of portal hypertension. *J R Soc Med* 1993;86(9):544-6.
6. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21(1):1-14.
7. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(3):313-22.
8. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985;1(4):325-37.
9. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999;19(4):397-410.
10. Abraldes JG, García-Pagán JC, Bosch J. [Functional component of portal hypertension]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(6):377-87.

11. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984;87(5):1120-6.
12. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(2):353-72.
13. Silva G, Navasa M, Bosch J, et al. Hemodynamic effects of glucagon in portal hypertension. *Hepatology* 1990;11(4):668-73.
14. Pizcueta MP, Casamitjana R, Bosch J, Rodés J. Decreased systemic vascular sensitivity to norepinephrine in portal hypertensive rats: role of hyperglucagonism. *Am J Physiol* 1990;258(2 Pt 1):G191-5.
15. Benoit JN, Zimmerman B, Premen AJ, Go VL, Granger DN. Role of glucagon in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1986;251(5 Pt 1):G674-7.
16. Sikuler E, Groszmann RJ. Hemodynamic studies in long- and short-term portal hypertensive rats: the relation to systemic glucagon levels. *Hepatology* 1986;6(3):414-8.
17. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994;31(3):131-43.
18. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;126(3):749-55.
19. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136(5):1651-8.

20. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999;19(4):411-26.
21. Lopez-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995;108(3):761-7.
22. Sogni P, Moreau R, Gadano A, Lebrec D. The role of nitric oxide in the hyperdynamic circulatory syndrome associated with portal hypertension. *J Hepatol* 1995;23(2):218-24.
23. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18(5):1139-43.
24. Bruix J, Bosch J, Kravetz D, Mastai R, Rodés J. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1985;88(2):430-5.
25. Bataller R, Ginès P, Nicolás JM, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118(6):1149-56.
26. Rockey DC. Vasoactive agents in intrahepatic portal hypertension and fibrogenesis: implications for therapy. *Gastroenterology* 2000;118(6):1261-5.
27. Guth PH, Smith E. The effect of gastrointestinal hormones on the gastric microcirculation. *Gastroenterology* 1976;71(3):435-8.
28. Roberts LR, Kamath PS. Pathophysiology of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999;9(2):167-74.

29. García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. The role of vasoactive mediators in portal hypertension. *Semin Gastrointest Dis* 1995;6(3):140-7.
30. Boyer TD. Portal hypertensive hemorrhage: pathogenesis and risk factors. *Semin Gastrointest Dis* 1995;6(3):125-33.
31. Medina J, Arroyo AG, Sánchez-Madrid F, Moreno-Otero R. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology* 2004;39(5):1185-95.
32. Tsugawa K, Hashizume M, Tomikawa M, et al. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in the rat portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(4):429-37.
33. Horowitz JR, Rivard A, van der Zee R, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide-dependent hypotension. Evidence for a maintenance role in quiescent adult endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):2793-800.
34. Salcedo Mora X, Sanz-Cameno P, Medina J, et al. Association between angiogenesis soluble factors and disease progression markers in chronic hepatitis C patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97(10):699-706.
35. Salcedo X, Medina J, Sanz-Cameno P, et al. The potential of angiogenesis soluble markers in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42(3):696-701.
36. Li CP, Lee FY, Hwang SJ, et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *World J Gastroenterol* 2003;9(12):2832-5.
37. Assy N, Paizi M, Gaitini D, Baruch Y, Spira G. Clinical implication of VEGF serum levels in cirrhotic patients with or without portal hypertension. *World J Gastroenterol* 1999;5(4):296-300.

38. Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 1996;87(7):1153-5.
39. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986;46(2):155-69.
40. Ikura Y, Morimoto H, Ogami M, Jomura H, Ikeoka N, Sakurai M. Expression of platelet-derived growth factor and its receptor in livers of patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol* 1997;32(4):496-501.
41. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology* 2007;46(4):1208-17.
42. Van Steenkiste C, Geerts A, Vanheule E, et al. Role of placental growth factor in mesenteric neoangiogenesis in a mouse model of portal hypertension. *Gastroenterology* 2009;137(6):2112-24.e1-6.
43. Taura K, De Minicis S, Seki E, et al. Hepatic stellate cells secrete angiopoietin 1 that induces angiogenesis in liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135(5):1729-38.
44. Stratmann A, Risau W, Plate KH. Cell type-specific expression of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 suggests a role in glioblastoma angiogenesis. *Am J Pathol* 1998;153(5):1459-66.
45. Thurston G, Suri C, Smith K, et al. Leakage-resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1. *Science* 1999;286(5449):2511-4.
46. Papapetropoulos A, Fulton D, Mahboubi K, et al. Angiopoietin-1 inhibits endothelial cell apoptosis via the Akt/survivin pathway. *J Biol Chem* 2000;275(13):9102-5.

47. Koblizek TI, Weiss C, Yancopoulos GD, Deutsch U, Risau W. Angiopoietin-1 induces sprouting angiogenesis in vitro. *Curr Biol* 1998;8(9):529-32.
48. Scholz A, Rehm VA, Rieke S, et al. Angiopoietin-2 serum levels are elevated in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007;102(11):2471-81.
49. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology* 2009;49(4):1245-56.
50. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004;126(3):886-94.
51. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005;43(1):98-103.
52. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985;26(11):1226-32.
53. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, 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(1):181-7.
54. Sarin SK, Sreenivas DV, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102(3):994-9.

55. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology* 1990;99(6):1558-64.
56. Iwao T, Toyonaga A, Sumino M, et al. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102(6):2060-5.
57. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5(3):645-63.
58. Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal Hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(12):2973-8.
59. Piqué JM. Portal Hypertensive gastropathy. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11(2):257-70.
60. Fontana RJ, Sanyal AJ, Mehta S, et al. Portal hypertensive gastropathy in chronic hepatitis C patients with bridging fibrosis and compensated cirrhosis: results from the HALT-C trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):983-92.
61. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):1959-65.
62. Kumar A, Mishra SR, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical, laboratory, and hemodynamic parameters in portal hypertensive gastropathy: a study of 254 cirrhotics. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(4):294-300.
63. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, et al. Portal-hypertensive gastropathy develops less in patients with cirrhosis and fundal varices. *J Hepatol* 1997;26(6):1235-41.

64. Kim MY, Choi H, Baik SK, et al. Portal hypertensive gastropathy: correlation with portal hypertension and prognosis in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2010;55(12):3561-7.
65. Gupta R, Saraswat VA, Kumar M, Naik SR, Pandey R. Frequency and factors influencing portal hypertensive gastropathy and duodenopathy in cirrhotic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11(8):728-33.
66. Bellis L, Nicodemo S, Galossi A, et al. Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and the severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007;16(3):273-7.
67. Ohta M, Hashizume M, Higashi H, et al. Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1994;20(6):1432-6.
68. Quintero E, Pique JM, Bombi JA, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology* 1987;93(5):1054-61.
69. Papazian A, Braillon A, Dupas JL, Sevenet F, Capron JP. Portal hypertensive gastric mucosa: an endoscopic study. *Gut* 1986;27(10):1199-203.
70. Calès P, Zabotto B, Meskens C, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990;98(1):156-62.
71. Curvêlo LA, Brabosa W, Rhor R, et al. Underlying mechanism of portal hypertensive gastropathy in cirrhosis: a hemodynamic and morphological approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(9):1541-6.

72. Merkel C, Schipilliti M, Bighin R, et al. Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis: a haemodynamic study. *Dig Liver Dis* 2003;35(4):269-74.
73. Yoshikawa I, Murata I, Nakano S, Otsuki M. Effects of endoscopic variceal ligation on portal hypertensive gastropathy and gastric mucosal blood flow. *Am J Gastroenterol* 1998;93(1):71-4.
74. 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(2):434-40.
75. Toyonaga A, Iwao T. Portal-hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(9):865-77.
76. 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(5):905-11.
77. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, Haynes KS. Treatment of bleeding from portal hypertensive gastropathy by portacaval shunt. *Hepatology* 1995;21(4):1011-7.
78. Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, et al. Portal vein hemodynamics in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy: an echo-Doppler study. *Hepatogastroenterology* 1994;41(3):230-4.
79. Sarin SK, Misra SP, Singal A, Thorat V, Broor SL. Evaluation of the incidence and significance of the "mosaic pattern" in patients with cirrhosis, noncirrhotic portal fibrosis, and extrahepatic obstruction. *Am J Gastroenterol* 1988;83(11):1235-9.

80. DeWeert TM, Gostout CJ, Wiesner RH. Congestive gastropathy and other upper endoscopic findings in 81 consecutive patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1990;85(5):573-6.
81. Lin WJ, Lee FY, Lin HC, et al. Snake skin pattern gastropathy in cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6(2):145-9.
82. Tanoue K, Hashizume M, Wada H, Ohta M, Kitano S, Sugimachi K. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1992;38(5):582-5.
83. Kotzampassi K, Eleftheriadis E, Aletras H. The 'mosaic-like' pattern of portal hypertensive gastric mucosa after variceal eradication by sclerotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5(6):659-63.
84. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. The effects of endoscopic variceal ligation and propranolol on portal hypertensive gastropathy: a prospective, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53(6):579-84.
85. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, Jain AK, Issar SK, Murthy NS. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2888-93.
86. Sarin SK, Govil A, Jain AK, et al. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol* 1997;26(4):826-32.
87. de la Peña J, Rivero M, Sanchez E, Fábrega E, Crespo J, Pons-Romero F. Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1999;49(4 Pt 1):417-23.

88. Hou MC, Lin HC, Chen CH, et al. Changes in portal hypertensive gastropathy after endoscopic variceal sclerotherapy or ligation: an endoscopic observation. *Gastrointest Endosc* 1995;42(2):139-44.
89. Tayama C, Iwao T, Oho K, Toyonaga A, Tanikawa K. Effect of large fundal varices on changes in gastric mucosal hemodynamics after endoscopic variceal ligation. *Endoscopy* 1998;30(1):25-31.
90. Yüksel O, Köklü S, Arhan M, et al. Effects of esophageal varice eradication on portal hypertensive gastropathy and fundal varices: a retrospective and comparative study. *Dig Dis Sci* 2006;51(1):27-30.
91. Yamamoto Y, Sezai S, Sakurabayashi S, Hirano M, Oka H. Effect of hepatic collateral hemodynamics on gastric mucosal blood flow in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1992;37(9):1319-23.
92. Nakayama M, Iwao T, Oho K, Toyonaga A, Tanikawa K. Role of extravariceal collateral channels in the development of portal-hypertensive gastropathy before and after sclerotherapy. *J Gastroenterol* 1998;33(2):142-6.
93. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, et al. Endoscopic and histologic appearance of the gastric mucosa in patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 1990;36(6):575-9.
94. Bayraktar Y, Balkanci F, Uzunalimoglu B, et al. Is portal hypertension due to liver cirrhosis a major factor in the development of portal hypertensive gastropathy? *Am J Gastroenterol* 1996;91(3):554-8.
95. Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: a review. *Liver Int* 2010;30(8):1094-102.
96. Fontana RJ, Sanyal AJ, Ghany MG, et al. Development and progression of portal hypertensive gastropathy in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106(5):884-93.

97. Pan WD, Xun RY, Chen YM. Correlations of portal hypertensive gastropathy of hepatitis B cirrhosis with other factors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1(4):527-31.
98. Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features. *Am J Gastroenterol* 1992;87(8):944-54.
99. Balan KK, Jones AT, Roberts NB, Pearson JP, Critchley M, Jenkins SA. The effects of *Helicobacter pylori* colonization on gastric function and the incidence of portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1996;91(7):1400-6.
100. Dong L, Zhang ZN, Fang P, Ma SY. Portal hypertensive gastropathy and its interrelated factors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2(2):226-9.
101. Ohta M, Yamaguchi S, Gotoh N, Tomikawa M. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: a clinical and experimental review. *Surgery* 2002;131(1 Suppl):S165-70.
102. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001;49(6):866-72.
103. Hashizume M, Tanaka K, Inokuchi K. Morphology of gastric microcirculation in cirrhosis. *Hepatology* 1983;3(6):1008-12.
104. Albillos A, Colombato LA, Enriquez R, Ng OC, Sikuler E, Groszmann RJ. Sequence of morphological and hemodynamic changes of gastric microvessels in portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102(6):2066-70.
105. Chung RS, Bruch D, Dearlove J. Endoscopic measurement of gastric mucosal blood flow by laser Doppler velocimetry: effect of chronic esophageal variceal sclerosis. *Am Surg* 1988;54(2):116-20.

106. Panés J, Bordas JM, Piqué JM, et al. Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology* 1992;103(6):1875-82.
107. Casadevall M, Panés J, Piqué JM, Bosch J, Terés J, Rodés J. Limitations of laser-Doppler velocimetry and reflectance spectrophotometry in estimating gastric mucosal blood flow. *Am J Physiol* 1992;263(5 Pt 1):G810-5.
108. Pizcueta P, Piqué JM, Fernández M, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992;103(6):1909-15.
109. Sarfeh IJ, Soliman H, Waxman K, et al. Impaired oxygenation of gastric mucosa in portal hypertension. The basis for increased susceptibility to injury. *Dig Dis Sci* 1989;34(2):225-8.
110. Guslandi M, Foppa L, Sorghi M, Pellegrini A, Fanti L, Tittobello A. Breakdown of mucosal defences in congestive gastropathy in cirrhotics. *Liver* 1992;12(5):303-5.
111. Tanoue K, Tarnawski AS, Kishihara F, et al. Effect of teprenone on portal hypertensive gastric mucosa. *Digestion* 1996;57(1):35-40.
112. Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Saperas E, et al. Gastric vascular ectasias in cirrhosis: association with hypoacidity not related to gastric atrophy. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(9):1073-8.
113. Agnihotri N, Kaur S, Dilawari JB, Bhusnurmath SR, Kaur U. Diminution in parietal cell number in experimental portal hypertensive gastropathy. *Dig Dis Sci* 1997;42(2):431-9.
114. Perini RF, Camara PR, Ferraz JG. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: translating basic research into clinical practice. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6(3):150-8.

115. Ferraz JG, Wallace JL. Underlying mechanisms of portal hypertensive gastropathy. *J Clin Gastroenterol* 1997;25 Suppl 1:S73-8.
116. Camara PR, Ferraz GJ, Franco-Penteado CF, et al. Ablation of primary afferent neurons by neonatal capsaicin treatment reduces the susceptibility of the portal hypertensive gastric mucosa to ethanol-induced injury in cirrhotic rats. *Eur J Pharmacol* 2008;589(1-3):245-50.
117. Beck PL, McKnight W, Lee SS, Wallace JL. Prostaglandin modulation of the gastric vasculature and mucosal integrity in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1993;265(3 Pt 1):G453-8.
118. Masuko E, Homma H, Ohta H, Nojiri S, Koyama R, Niitsu Y. Rheologic analysis of gastric mucosal hemodynamics in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1999;49(3 Pt 1):371-9.
119. Sarfeh IJ, Tarnawski A. Gastric mucosal vasculopathy in portal hypertension. *Gastroenterology* 1987;93(5):1129-31.
120. Payen JL, Cales P, Pienkowski P, et al. Weakness of mucosal barrier in portal hypertensive gastropathy of alcoholic cirrhosis. Effects of propranolol and enprostil. *J Hepatol* 1995;23(6):689-96.
121. Muñoz J, Albillos A, Pérez-Páramo M, Rossi I, Alvarez-Mon M. Factors mediating the hemodynamic effects of tumor necrosis factor-alpha in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;276(3 Pt 1):G687-93.
122. Ohta M, Tarnawski AS, Itani R, et al. Tumor necrosis factor alpha regulates nitric oxide synthase expression in portal hypertensive gastric mucosa of rats. *Hepatology* 1998;27(4):906-13.
123. Marsden PA, Brenner BM. Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF-alpha. *Am J Physiol* 1992;262(4 Pt 1):C854-61.

124. Lopez-Talavera JC, Cadelina G, Olchowski J, Merrill W, Groszmann RJ. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 1996;23(6):1616-21.
125. Lopez-Belmonte J, Whittle BJ, Moncada S. The actions of nitric oxide donors in the prevention or induction of injury to the rat gastric mucosa. *Br J Pharmacol* 1993;108(1):73-8.
126. Casadevall M, Panés J, Piqué JM, Marroni N, Bosch J, Whittle BJ. Involvement of nitric oxide and prostaglandins in gastric mucosal hyperemia of portal-hypertensive anesthetized rats. *Hepatology* 1993;18(3):628-34.
127. Ohta M, Tanoue K, Tarnawski AS, et al. Overexpressed nitric oxide synthase in portal-hypertensive stomach of rat: a key to increased susceptibility to damage? *Gastroenterology* 1997;112(6):1920-30.
128. El-Newihi HM, Kanji VK, Mihas AA. Activity of gastric mucosal nitric oxide synthase in portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 1996;91(3):535-8.
129. Lee FY, Wang SS, Tsai YT, et al. Aminoguanidine corrects hyperdynamic circulation without ameliorating portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in anesthetized portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1997;26(3):687-93.
130. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333(6):356-63.
131. Isobe H, Satoh M, Sakai H, Nawata H. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with cirrhosis and esophageal varices. *J Clin Gastroenterol* 1993;17(3):227-30.

132. Cahill PA, Hou MC, Hendrickson R, et al. Increased expression of endothelin receptors in the vasculature of portal hypertensive rats: role in splanchnic hemodynamics. *Hepatology* 1998;28(2):396-403.
133. Lazaratos S, Kashimura H, Nakahara A, et al. Gastric ulcer induced by submucosal injection of ET-1: role of potent vasoconstriction and intraluminal acid. *Am J Physiol* 1993;265(3 Pt 1):G491-8.
134. Filep JG, Sirois MG, Földes-Filep E, et al. Enhancement by endothelin-1 of microvascular permeability via the activation of ETA receptors. *Br J Pharmacol* 1993;109(3):880-6.
135. Tsugawa K, Hashizume M, Migou S, et al. Role of nitric oxide and endothelin-1 in a portal hypertensive rat model. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(10):1097-105.
136. Kamath PS, Tyce GM, Miller VM, Edwards BS, Rorie DK. Endothelin-1 modulates intrahepatic resistance in a rat model of noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 1999;30(2):401-7.
137. Wu B, Zeng L, Lin Y, et al. Downregulation of cyclooxygenase-1 is involved in gastric mucosal apoptosis via death signaling in portal hypertensive rats. *Cell Res* 2009;19(11):1269-78.
138. Ferraz JG, McKnight W, Sharkey KA, Wallace JL. Impaired vasodilatory responses in the gastric microcirculation of anesthetized rats with secondary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;108(4):1183-91.
139. Wu CX, Shi YJ, Liu CA, Gong JP, Li SW. [The role of cyclooxygenase 2 and prostaglandin I₂ in the development of portal hypertensive gastropathy]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2003;11(9):536-8.

140. Kishihara F, Hashizume M, Ohta M, et al. The effect of prostacyclin on the gastric mucosa in portal-hypertensive rats. *Hepatogastroenterology* 2002;49(43):279-84.
141. Geraldo J, Ferraz P, Wallace JL. Prostaglandins modulate the responsiveness of the gastric microcirculation of sodium nitroprusside in cirrhotic rats. *Hepatology* 1996;23(1):123-9.
142. Pique JM, Leung FW, Kitahora T, Sarfeh IJ, Tarnawski A, Guth PH. Gastric mucosal blood flow and acid secretion in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1988;95(3):727-33.
143. Lam SK. Hypergastrinaemia in cirrhosis of liver. *Gut* 1976;17(9):700-8.
144. Vigneri S, Termini R, Piraino A, Scialabba A, Pisciotta G, Fontana N. The stomach in liver cirrhosis. Endoscopic, morphological, and clinical correlations. *Gastroenterology* 1991;101(2):472-8.
145. Payen JL, Calès P, Voigt JJ, et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;108(1):138-44.
146. Saperas E, Perez Ayuso RM, Poca E, Bordas JM, Gaya J, Pique JM. Increased gastric PGE₂ biosynthesis in cirrhotic patients with gastric vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1990;85(2):138-44.
147. Tsugawa K, Hashizume M, Migou S, et al. Role of vascular endothelial growth factor in portal hypertensive gastropathy. *Digestion* 2000;61(2):98-106.
148. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(5):G980-7.

149. Ichikawa Y, Tarnawski A, Sarfeh IJ, Ishikawa T, Shimada H. Distorted microangioarchitecture and impaired angiogenesis in gastric mucosa of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1994;106(3):702-8.
150. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J, Dembinski A, Slomiany A, Slomiany BL. Transforming growth factor alpha and epidermal growth factor in protection and healing of gastric mucosal injury. *Scand J Gastroenterol* 1992;27(8):649-55.
151. Wright NA, Pike C, Elia G. Induction of a novel epidermal growth factor-secreting cell lineage by mucosal ulceration in human gastrointestinal stem cells. *Nature* 1990;343(6253):82-5.
152. Wang JY, Hsieh JS, Huang TJ. The effect of portal hypertension on transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in the gastric mucosa of rats. *Int Surg* 1998;83(3):220-3.
153. Romano M, Meise KS, Suozzo R, Sessa G, Persico M, Coffey RJ. Regional distribution of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor in normal and portal hypertensive gastric mucosa in humans. *Dig Dis Sci* 1995;40(2):263-7.
154. Kawanaka H, Tomikawa M, Jones MK, et al. Defective mitogen-activated protein kinase (ERK2) signaling in gastric mucosa of portal hypertensive rats: potential therapeutic implications. *Hepatology* 2001;34(5):990-9.
155. Minami T. Bleeding in portal hypertensive gastropathy evaluated in terms of gastric mucosal microcirculation and coagulation-fibrinolysis system. *Kurume Med J* 1997;44(4):241-51.
156. Bernstein DE, Phillips RS. Portal hypertensive gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6(4):697-708.

157. Gostout CJ, Viggiano TR, Balm RK. Acute gastrointestinal bleeding from portal hypertensive gastropathy: prevalence and clinical features. *Am J Gastroenterol* 1993;88(12):2030-3.
158. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2010;14(2):281-95.
159. R DF. Portal hypertension II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology, and Therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science; 1996.
160. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol* 1994;21(3):461-7.
161. Yoo HY, Eustace JA, Verma S, et al. Accuracy and reliability of the endoscopic classification of portal hypertensive gastropathy. *Gastrointest Endosc* 2002;56(5):675-80.
162. Carpinelli L, Primignani M, Preatoni P, et al. Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicentre study. New Italian Endoscopic Club. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29(6):533-40.
163. 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(5):846-52.
164. de Macedo GF, Ferreira FG, Ribeiro MA, Szutan LA, Assef MS, Rossini LG. Reliability in endoscopic diagnosis of portal hypertensive gastropathy. *World J Gastrointest Endosc* 2013;5(7):323-31.

165. Oberti F, Burtin P, Maïga M, Valsesia E, Pilette C, Calès P. Gastroesophageal endoscopic signs of cirrhosis: independent diagnostic accuracy, interassociation, and relationship to etiology and hepatic dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1998;48(2):148-57.
166. Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, et al. McCormack's endoscopic signs for diagnosing portal hypertension: comparison with gastroesophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1994;40(4):470-3.
167. Ishihara K, Ishida R, Saito T, Teramoto K, Hosomura Y, Shibuya H. Computed tomography features of portal hypertensive gastropathy. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(6):832-5.
168. Kim TU, Kim S, Woo SK, et al. Dynamic CT of portal hypertensive gastropathy: significance of transient gastric perfusion defect sign. *Clin Radiol* 2008;63(7):783-90.
169. Erden A, Idilman R, Erden I, Ozden A. Veins around the esophagus and the stomach: do their calibrations provide a diagnostic clue for portal hypertensive gastropathy? *Clin Imaging* 2009;33(1):22-4.
170. Chang D, Levine MS, Ginsberg GG, Rubesin SE, Laufer I. Portal hypertensive gastropathy: radiographic findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(6):1609-12.
171. Goulas S, Triantafyllidou K, Karagiannis S, et al. Capsule endoscopy in the investigation of patients with portal hypertension and anemia. *Can J Gastroenterol* 2008;22(5):469-74.
172. de Franchis R, Eisen GM, Laine L, et al. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008;47(5):1595-603.

173. Canlas KR, Dobozi BM, Lin S, et al. Using capsule endoscopy to identify GI tract lesions in cirrhotic patients with portal hypertension and chronic anemia. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(7):844-8.
174. Aoyama T, Oka S, Aikata H, et al. Is small-bowel capsule endoscopy effective for diagnosis of esophagogastric lesions related to portal hypertension? *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(3):511-6.
175. Iwao T, Toyonaga A, Tanikawa K. Gastric red spots in patients with cirrhosis: subclinical condition of gastric mucosal hemorrhage? *Gastroenterol Jpn* 1990;25(6):685-92.
176. Ripoll C, Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Dig Liver Dis* 2011;43(5):345-51.
177. Saperas E, Pigué JM, Perez-Ayuso R, et al. Comparison of snare and large forceps biopsies in the histologic diagnosis of gastric vascular ectasia in cirrhosis. *Endoscopy* 1989;21(4):165-7.
178. Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology* 1987;7(3):437-41.
179. Corbishley CM, Saverymuttu SH, Maxwell JD. Use of endoscopic biopsy for diagnosing congestive gastropathy. *J Clin Pathol* 1988;41(11):1187-90.
180. Westerhoff M, Tretiakova M, Hovan L, Miller J, Noffsinger A, Hart J. CD61, CD31, and CD34 improve diagnostic accuracy in gastric antral vascular ectasia and portal hypertensive gastropathy: An immunohistochemical and digital morphometric study. *Am J Surg Pathol* 2010;34(4):494-501.
181. Li MK, Sung JJ, Woo KS, 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(12):2440-6.

182. Bruha R, Marecek Z, Spicak J, et al. Double-blind randomized, comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepatogastroenterology* 2002;49(46):1161-6.
183. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD, Diseases PGC0AAfSoL, Gastroenterology PPG0ACo. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2086-102.
184. Morgan JS, Groszmann RJ. Somatostatin in portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1989;34(3 Suppl):40S-47S.
185. Panés J, Piqué JM, Bordas JM, et al. Effect of bolus injection and continuous infusion of somatostatin on gastric perfusion in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1994;20(2):336-41.
186. Sieber CC, Mosca PG, Groszmann RJ. Effect of somatostatin on mesenteric vascular resistance in normal and portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1992;262(2 Pt 1):G274-7.
187. Blei AT, Groszmann RJ, Gusberg R, Conn HO. Comparison of vasopressin and triglycyl-lysine vasopressin on splanchnic and systemic hemodynamics in dogs. *Dig Dis Sci* 1980;25(9):688-94.
188. Le Q, Zhang X, Zhang J. [Effects of sandostatin on gastric mucosal perfusion in rats with portal hypertensive gastropathy]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2000;8(1):21-3.
189. Herrera S, Bordas JM, Llach J, 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(3):440-6.

190. Lebrech D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med* 1981;305(23):1371-4.
191. Lebrech D, Hillon P, Muñoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982;2(5):523-7.
192. Piqué JM, Pizcueta P, Pérez Ayuso RM, Bosch J. Effects of propranolol on gastric microcirculation and acid secretion in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1990;12(3 Pt 1):476-80.
193. Panés J, Bordas JM, Piqué JM, et al. Effects of propranolol on gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1993;17(2):213-8.
194. Hosking SW. Congestive gastropathy in portal hypertension: variations in prevalence. *Hepatology* 1989;10(2):257-8.
195. Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337(8755):1431-4.
196. Trevino HH, Brady CE, Schenker S. Portal hypertensive gastropathy. *Dig Dis* 1996;14(4):258-70.
197. 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(9):973-9.
198. Panés J, Casadevall M, Fernández M, et al. Gastric microcirculatory changes of portal-hypertensive rats can be attenuated by long-term estrogen-progestagen treatment. *Hepatology* 1994;20(5):1261-70.

199. Zhang R, Liu XY. [Effect of losartan on portal hypertensive gastropathy in rats]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007;32(3):494-7.
200. Wagatsuma Y, Naritaka Y, Shimakawa T, et al. Clinical usefulness of the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatogastroenterology* 2006;53(68):171-4.
201. Urata J, Yamashita Y, Tsuchigame T, et al. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(10):1061-7.
202. Mezawa S, Homma H, Ohta H, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1155-9.
203. Bureau C, Pagan JC, Layrargues GP, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int* 2007;27(6):742-7.
204. Reiberger T, Angermayr B, Schwabl P, et al. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. *J Hepatol* 2009;51(5):865-73.
205. Pinter M, Sieghart W, Reiberger T, Rohr-Udilova N, Ferlitsch A, Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma--a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(1):83-91.
206. Thiruvengadam R, Gostout CJ. Congestive gastroenteropathy--an extension of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 1989;35(6):504-7.

207. Vigneri S, Termini R, Piraino A, et al. The duodenum in liver cirrhosis: endoscopic, morphological and clinical findings. *Endoscopy* 1991;23(4):210-2.
208. Boroń-Kaczmarzka A, Hryniewicz A, Kemon A, Sokolewicz-Bobrowska E, Miegoć H. Morphologic changes of small intestine epithelium in the course of post-alcoholic liver cirrhosis. *Drug Alcohol Depend* 1990;25(3):299-303.
209. Menchén L, Ripoll C, Marín-Jiménez I, et al. Prevalence of portal hypertensive duodenopathy in cirrhosis: clinical and haemodynamic features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(6):649-53.
210. Figueiredo P, Almeida N, Lérias C, et al. Effect of portal hypertension in the small bowel: an endoscopic approach. *Dig Dis Sci* 2008;53(8):2144-50.
211. De Palma GD, Rega M, Masone S, et al. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc* 2005;62(4):529-34.
212. Desai N, Desai D, Pethe V, Deodhar KP, Sawant P, Nanivadekar S. Portal hypertensive jejunopathy: a case control study. *Indian J Gastroenterol* 2004;23(3):99-101.
213. Shudo R, Yazaki Y, Sakurai S, Uenishi H, Yamada H, Sugawara K. Duodenal erosions, a common and distinctive feature of portal hypertensive duodenopathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):867-73.
214. Gostout CJ. Portal hypertensive gastropathy: much ado about nothing? *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2682-4.
215. Rondonotti E, Villa F, Signorelli C, de Franchis R. Portal hypertensive enteropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16(2):277-86.

216. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Gupta M. Ileal varices and portal hypertensive ileopathy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 2004;60(5):778-83.
217. Nagral AS, Joshi AS, Bhatia SJ, Abraham P, Mistry FP, Vora IM. Congestive jejunoscopy in portal hypertension. *Gut* 1993;34(5):694-7.
218. Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Gupta SC. Histomorphometric study of portal hypertensive enteropathy. *Am J Clin Pathol* 1997;108(6):652-7.
219. Barakat M, Mostafa M, Mahran Z, Soliman AG. Portal hypertensive duodenopathy: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2793-802.
220. Kodama M, Uto H, Numata M, et al. Endoscopic characterization of the small bowel in patients with portal hypertension evaluated by double balloon endoscopy. *J Gastroenterol* 2008;43(8):589-96.
221. El-Khayat HR, El Khattib A, Nosseir M, Ezz MA, El-Amin H, Fouad YM. Portal hypertensive enteropathy before and after variceal obliteration: an endoscopic, histopathologic and immunohistochemical study. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19(2):175-9.
222. Tanaka M, Inatsuchi S, Terasaki T, et al. Duodenal mucosal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 1990;44(5):273-7.
223. Santoro GA, Aiello C, Galloro G, Savino N, Bucci L. Massive lower gastrointestinal hemorrhage in patients with portal hypertensive enteropathy: a report of two cases. *Hepatogastroenterology* 1997;44(16):1029-32.
224. Higaki N, Matsui H, Imaoka H, et al. Characteristic endoscopic features of portal hypertensive enteropathy. *J Gastroenterol* 2008;43(5):327-31.

225. Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology* 1953;24(1):118-23.
226. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Kinnear DG, Goresky CA. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984;87(5):1165-70.
227. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO, Gralnek IM, Jutabha R. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy* 2004;36(1):68-72.
228. Ward EM, Raimondo M, Rosser BG, Wallace MB, Dickson RD. Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10):898-900.
229. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, Wang KK, Larson MV, Balm R. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol* 1992;15(3):256-63.
230. Liberski SM, McGarrity TJ, Hartle RJ, Varano V, Reynolds D. The watermelon stomach: long-term outcome in patients treated with Nd:YAG laser therapy. *Gastrointest Endosc* 1994;40(5):584-7.
231. Tobin RW, Hackman RC, Kimmey MB, et al. Bleeding from gastric antral vascular ectasia in marrow transplant patients. *Gastrointest Endosc* 1996;44(3):223-9.
232. Sebastian S, O'Morain CA, Buckley MJ. Review article: current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(2):157-65.
233. Payen JL, Calès P. [Gastric modifications in cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15(4):285-95.

234. Ito M, Uchida Y, Kamano S, Kawabata H, Nishioka M. Clinical comparisons between two subsets of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc* 2001;53(7):764-70.
235. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. *Gut* 1999;44(5):739-42.
236. Ikeda M, Hayashi N, Imamura E, et al. Endoscopic follow-up study of development of gastric antral vascular ectasia associated with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1997;32(5):587-92.
237. Charneau J, Petit R, Calès P, Dauver A, Boyer J. Antral motility in patients with cirrhosis with or without gastric antral vascular ectasia. *Gut* 1995;37(4):488-92.
238. Lowes JR, Rode J. Neuroendocrine cell proliferations in gastric antral vascular ectasia. *Gastroenterology* 1989;97(1):207-12.
239. Arakawa T, Satoh H, Fukuda T, Nakamura H, Kobayashi K. Endogenous prostaglandin E2 in gastric mucosa of patients with alcoholic cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1987;93(1):135-40.
240. Weiler H, Weiler CH, Gerok W. Decreased prostaglandin E2 immunoactivity of gastric mucosa in portal hypertension. *Neth J Med* 1991;38(1-2):4-12.
241. Sugawara K, Isaza J, Woodward ER. Effect of gastrin on gastrin motor activity. *Gastroenterology* 1969;57(6):649-58.
242. Garcia N, Sanyal AJ. Portal Hypertensive Gastropathy and Gastric Antral Vascular Ectasia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001;4(2):163-171.

243. Leclaire S, Ben-Soussan E, Antonietti M, et al. Bleeding gastric vascular ectasia treated by argon plasma coagulation: a comparison between patients with and without cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2008;67(2):219-25.
244. Calès P, Voigt JJ, Payen JL, et al. Diffuse vascular ectasia of the antrum, duodenum, and jejunum in a patient with nodular regenerative hyperplasia. Lack of response to portosystemic shunt or gastrectomy. *Gut* 1993;34(4):558-61.
245. Gilliam JH, Geisinger KR, Wu WC, Weidner N, Richter JE. Endoscopic biopsy is diagnostic in gastric antral vascular ectasia. The "watermelon stomach". *Dig Dis Sci* 1989;34(6):885-8.
246. Parente F, Petrillo M, Vago L, Bianchi Porro G. The watermelon stomach: clinical, endoscopic, endosonographic, and therapeutic aspects in three cases. *Endoscopy* 1995;27(2):203-6.
247. Suit PF, Petras RE, Bauer TW, Petrini JL. Gastric antral vascular ectasia. A histologic and morphometric study of "the watermelon stomach". *Am J Surg Pathol* 1987;11(10):750-7.
248. Bjorkman DJ, Buchi KN. Endoscopic laser therapy of the watermelon stomach. *Lasers Surg Med* 1992;12(5):478-81.
249. Yusoff I, Brennan F, Ormonde D, Laurence B. Argon plasma coagulation for treatment of watermelon stomach. *Endoscopy* 2002;34(5):407-10.
250. Roman S, Saurin JC, Dumortier J, Perreira A, Bernard G, Ponchon T. Tolerance and efficacy of argon plasma coagulation for controlling bleeding in patients with typical and atypical manifestations of watermelon stomach. *Endoscopy* 2003;35(12):1024-8.
251. Potamiano S, Carter CR, Anderson JR. Endoscopic laser treatment of diffuse gastric antral vascular ectasia. *Gut* 1994;35(4):461-3.

252. Gostout CJ, Ahlquist DA, Radford CM, Viggiano TR, Bowyer BA, Balm RK. Endoscopic laser therapy for watermelon stomach. *Gastroenterology* 1989;96(6):1462-5.
253. Kantsevov SV, Cruz-Correa MR, Vaughn CA, Jagannath SB, Pasricha PJ, Kalloo AN. Endoscopic cryotherapy for the treatment of bleeding mucosal vascular lesions of the GI tract: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2003;57(3):403-6.
254. Cho S, Zanati S, Yong E, et al. Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc* 2008;68(5):895-902.
255. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Treatment of gastropathy and gastric antral vascular ectasia in patients with portal hypertension. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10(6):483-94.
256. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR, et al. Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 2008;68(2):231-6.
257. Sato T, Yamazaki K, Akaike J. Endoscopic band ligation versus argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia associated with liver diseases. *Dig Endosc* 2012;24(4):237-42.
258. Becq A, Camus M, Rahmi G, de Parades V, Marteau P, Dray X. Emerging indications of endoscopic radiofrequency ablation. *United European Gastroenterol J* 2015;3(4):313-24.
259. Gross SA, Al-Haddad M, Gill KR, Schore AN, Wallace MB. Endoscopic mucosal ablation for the treatment of gastric antral vascular ectasia with the HALO90 system: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2008;67(2):324-7.

260. McGorisk T, Krishnan K, Keefer L, Komanduri S. Radiofrequency ablation for refractory gastric antral vascular ectasia (with video). *Gastrointest Endosc* 2013;78(4):584-8.
261. Dray X, Repici A, Gonzalez P, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of gastric antral vascular ectasia. *Endoscopy* 2014;46(11):963-9.
262. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):2909-11.
263. Moss SF, Ghosh P, Thomas DM, Jackson JE, Calam J. Gastric antral vascular ectasia: maintenance treatment with oestrogen-progesterone. *Gut* 1992;33(5):715-7.
264. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117(12):1016-37.
265. Khan S, Vaishnavi A. Pharmacotherapy for gastric antral vascular ectasia: dramatic response to tranexamic acid. *Gastrointest Endosc* 2009;70(1):191; author reply 191-2.
266. McCormick PA, Ooi H, Crosbie O. Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Gut* 1998;42(5):750-2.
267. Woo KS, Tse LK, Woo JL, Vallance-Owen J. Massive pulmonary thromboembolism after tranexamic acid antifibrinolytic therapy. *Br J Clin Pract* 1989;43(12):465-6.
268. Calam J, Walker RJ. Antral vascular lesion, achlorhydria, and chronic gastrointestinal blood loss: response to steroids. *Dig Dis Sci* 1980;25(3):236-9.

269. Lee FI, Costello F, Flanagan N, Vasudev KS. Diffuse antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc* 1984;30(2):87-90.
270. Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(11):1429-36.
271. Barbara G, De Giorgio R, Salvioli B, Stanghellini V, Corinaldesi R. Unsuccessful octreotide treatment of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol* 1998;26(4):345-6.
272. Kishi K, Kinoshita Y, Kitajima N, et al. Two cases of gastric antral vascular ectasia--response to medical treatment. *Gastroenterol Jpn* 1991;26(6):757-62.
273. Dunne KA, Hill J, Dillon JF. Treatment of chronic transfusion-dependent gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with thalidomide. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4):455-6.
274. Vincent C, Pomier-Layrargues G, Dagenais M, et al. Cure of gastric antral vascular ectasia by liver transplantation despite persistent portal hypertension: a clue for pathogenesis. *Liver Transpl* 2002;8(8):717-20.
275. Scorza R, Santaniello A, Salazar G, et al. Effects of aminaftone 75 mg TID on soluble adhesion molecules: a 12-week, randomized, open-label pilot study in patients with systemic sclerosis. *Clin Ther* 2008;30(5):924-9.
276. Yang L, Yang XC, Yang JK, et al. Cyclosporin A suppresses proliferation of endothelial progenitor cells: involvement of nitric oxide synthase inhibition. *Intern Med* 2008;47(16):1457-64.
277. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370(9596):1453-7.

278. Hess CF, Schmiedl U, Koelbel G, Knecht R, Kurtz B. Diagnosis of liver cirrhosis with US: receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes. *Radiology* 1989;171(2):349-51.
279. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989;172(2):389-92.
280. Child C, Turcotte J. The liver and portal hypertension. Philadelphia, USA; 1964.
281. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-70.
282. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-38.
283. Misra V, Misra SP, Dwivedi M. Thickened gastric mucosal capillary wall: a histological marker for portal hypertension. *Pathology* 1998;30(1):10-3.
284. Khomeriki SG, Zhukov AG. [Morphological features of the gastric mucosa capillary network in patients with portal hypertension]. *Arkh Patol* 2011;73(4):43-7.