



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Consenso Mexicano de Hipertensión Portal

R.M. Narváez-Rivera^a, C.A. Cortez-Hernández^a, J.A. González-González^a,
J.L. Tamayo-de la Cuesta^b, F. Zamarripa-Dorsey^c, A. Torre-Delgadillo^d,
J.F.J. Rivera-Ramos^e, J.I. Vinageras-Barroso^e, J.E. Muneta-Kishigami^f,
J.M. Blancas-Valencia^g, M. Antonio-Manrique^h, F. Valdovinos-Andracaⁱ, P. Brito-Lugo^e,
A. Hernández-Guerrero^j, R. Bernal-Reyes^k, S. Sobrino-Cossío^j,
G.R. Aceves-Tavares^l, H.M. Huerta-Guerrero^m, N. Moreno-Gómezⁿ
y F.J. Bosques-Padilla^{a,*}

^a Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Monterrey, N.L., México

^b Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital General de Culiacán «Dr. Bernardo J. Gastélum», Culiacán, Sinaloa, México

^c Servicio de Gastroenterología, Hospital Angeles Lomas, Huixquilucan, Edo de México, México

^d Servicio de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

^e Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México, México D.F., México

^f Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital Angeles Lomas, Huixquilucan, Edo de México, México

^g Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital de Especialidades «Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez», Centro Médico Nacional Siglo XXI, México D.F., México

^h Servicio de Endoscopia, Hospital Juárez de México, México D.F., México

ⁱ Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

^j Servicio de Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^k Servicio de Gastroenterología, Hospital General de Pachuca, Pachuca, Hidalgo, México

^l Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital General del Estado de Sonora «Dr. Ernesto Ramos Bours», Hermosillo, Sonora, México

^m Servicio de Urgencias, Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Durango, Durango, México

ⁿ Hospital General Regional No. 1 IMSS, Culiacán, Sinaloa, México

Recibido el 20 de enero de 2012; aceptado el 21 de enero de 2013

Disponible en Internet el 9 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Hipertensión portal;
Profilaxis primaria;
Hemorragia variceal;
México

Resumen El objetivo del Consenso Mexicano de Hipertensión Portal fue desarrollar un documento guía para facilitar la práctica clínica en eventos clave del paciente con hipertensión portal y sangrado variceal. El panel de expertos incluyó gastroenterólogos, hepatólogos y endoscopistas mexicanos distinguidos por su trayectoria profesional. El documento exploró temas de interés en los siguientes módulos: profilaxis preprimaria y primaria, hemorragia variceal aguda y profilaxis secundaria. El manejo del sangrado variceal ha mejorado notablemente en años recientes. La información actual indica que el manejo general del paciente cirrótico

* Autor para correspondencia: Av. Madero y Gonzalitos S/N. Edificio Dr. Rodrigo F. Barragán 2º. piso, Monterrey, Nuevo León, México C.P. 64460. Teléfono: +81 83333664; fax: +81 83486068.

Correo electrónico: fbosques58@hotmail.com (F.J. Bosques-Padilla).

con sangrado variceal se debe realizar por un equipo multidisciplinario, lo que tiene un papel importante en el desenlace final. Se recomienda combinar la terapia farmacológica y endoscópica en el manejo inicial; los fármacos vasoactivos se deben iniciar cuanto antes ante la sospecha de sangrado de origen variceal y mantenerse durante 5 días. Después de estabilizar al paciente, se realizará la endoscopia diagnóstica de urgencia por un endoscopista calificado, y se dará el tratamiento endoscópico variceal correspondiente. La profilaxis con antibiótico se debe considerar como parte integral del tratamiento, iniciarse desde el ingreso hospitalario y mantenerse durante 5 días. En caso de falla terapéutica, las terapias de rescate se deben iniciar de inmediato; tomando en cuenta que las terapias de derivación mediante radiología de intervención son muy efectivas en el control del sangrado variceal refractario. Estas guías están basadas en la mejor evidencia disponible sobre hipertensión portal, y están dirigidas a lograr una mayor eficacia clínica.

© 2012 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Portal hypertension;
Primary prophylaxis;
Variceal hemorrhage;
Mexico

Mexican Consensus on Portal Hypertension

Abstract The aim of the Mexican Consensus on Portal Hypertension was to develop documented guidelines to facilitate clinical practice when dealing with key events of the patient presenting with portal hypertension and variceal bleeding. The panel of experts was made up of Mexican gastroenterologists, hepatologists, and endoscopists, all distinguished professionals. The document analyzes themes of interest in the following modules: preprimary and primary prophylaxis, acute variceal hemorrhage, and secondary prophylaxis. The management of variceal bleeding has improved considerably in recent years. Current information indicates that the general management of the cirrhotic patient presenting with variceal bleeding should be carried out by a multidisciplinary team, with such an approach playing a major role in the final outcome. The combination of drug and endoscopic therapies is recommended for initial management; vasoactive drugs should be started as soon as variceal bleeding is suspected and maintained for 5 days. After the patient is stabilized, urgent diagnostic endoscopy should be carried out by a qualified endoscopist, who then performs the corresponding endoscopic variceal treatment. Antibiotic prophylaxis should be regarded as an integral part of treatment, started upon hospital admittance and continued for 5 days. If there is treatment failure, rescue therapies should be carried out immediately, taking into account that interventional radiology therapies are very effective in controlling refractory variceal bleeding. These guidelines have been developed for the purpose of achieving greater clinical efficacy and are based on the best evidence of portal hypertension that is presently available.

© 2012 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión portal en la actualidad se define como el aumento en el gradiente de presión portosistémica en cualquier segmento del sistema venoso portal. Si bien la hipertensión portal puede resultar de alteraciones prehepáticas (trombosis de la vena porta o la vena esplénica), alteraciones posthepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o por causas intrahepáticas no-cirróticas (esquistosomiasis, síndrome de obstrucción sinusoidal), es la cirrosis hepática la causa más común de hipertensión portal y, por lo tanto, es la más ampliamente investigada. Se ha documentado que un gradiente de presión venoso hepático (GPVH) de 10 mmHg o mayor identifica a un grupo de pacientes con un curso clínico más agresivo como es el desarrollo de várices esofágicas y gástricas, descompensación clínica (desarrollo de ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía), complicaciones

posteriores a la resección hepática (descompensación o muerte) y el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

El sangrado variceal en el paciente cirrótico es la complicación más directa de la hipertensión portal y conlleva una alta morbimortalidad, sin embargo datos recientes sugieren una mejoría en estos indicadores al instituir avances en la profilaxis y tratamiento, al compararse con los estudios previamente reportados¹⁻⁵. No obstante, algunos estudios⁶ demuestran que los clínicos tienen un pobre apego a los lineamientos de manejo del paciente con sangrado variceal agudo. No se cuenta con datos en nuestro sistema de salud, pero se podrían esperar cifras similares o peores, esto parecería estar determinado por la falta de guías asequibles en nuestro idioma.

La información en esta área se ha desplazado en gran medida a través de conferencias de consenso entre expertos donde se han definido los eventos y desenlaces y se ha

revisado cuidadosamente la evidencia existente, dando lugar a recomendaciones prácticas. La primera de estas conferencias tuvo lugar en 1986 en Groningen, Holanda, y desde entonces estas reuniones se han alternado entre Europa (conferencia de Baveno) y EE. UU. (American Association for the Study of Liver Diseases).

Por lo señalado, se considera que existe una creciente necesidad de un Consenso Mexicano con lineamientos basados en la mejor evidencia actual para el manejo de los pacientes con hipertensión portal. Este consenso en idioma castellano pretende favorecer una mejor práctica clínica de esta entidad en nuestro país.

Metodología

En una primera etapa, se integró un comité de trabajo que propuso la metodología del consenso y elaboró un cuestionario base que permitió ser el documento preliminar y que se transformó en el documento final de las «Guías sobre el tratamiento de la hipertensión portal».

Este comité incluía a especialistas de la República Mexicana dedicados a la gastroenterología, endoscopia y hepatología.

El comité de trabajo formuló un cuestionario base de enunciados que exploraba los siguientes 3 módulos de conocimiento: profilaxis preprimaria y primaria, hemorragia aguda y profilaxis secundaria.

Estos enunciados fueron revisados, discutidos y finalmente aprobados durante las reuniones de trabajo, con lo que se obtuvo la base para la redacción de las futuras guías de tratamiento.

Dinámica del consenso tipo panel Delphi

La respuesta a cada enunciado se manifestó de acuerdo a la dinámica tipo panel Delphi que incluye puntaje de grado de acuerdo/desacuerdo en una escala del 1 al 9 con la opción de agregar propuestas de cambio en la redacción del enunciado.

Las respuestas con un valor de 6 o mayor fueron consideradas como «de acuerdo» con el enunciado. Cada una de las respuestas fue sustentada en la evidencia encontrada en publicaciones nacionales y/o internacionales.

El comité organizador recibió las respuestas de los panelistas sobre los enunciados específicos; aquellos para los que no existió consenso (menos del 60% de acuerdo) fueron revalorados para la formulación de un nuevo enunciado sustentado en evidencia científica, el cual se propuso durante la «Reunión presencial de consenso».

Finalmente, se preparó un documento base denominado «Propuestas del consenso mexicano» que se entregó a cada panelista en la reunión-taller que se realizó en abril del 2010 en Hermosillo, Sonora, México. Un grupo de trabajo especial incorporó en el documento final las aportaciones generadas en el Consenso de Baveno v, que fue publicado en octubre de ese mismo año⁷, las cuales fueron aprobadas por todos los autores.

Durante dicha reunión, los coordinadores presentaron los enunciados a evaluar para el consenso final. Aquellos en los que no existió un consenso se definieron como «no acuerdo» en espera de mayor evidencia científica.

A todos los participantes se les pidieron sus niveles de acuerdo por escrito para la publicación de las guías finales en la REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO.

Primer módulo. Profilaxis preprimaria y primaria en hipertensión portal

Introducción

La hipertensión portal, presión por arriba de 5 mmHg, ocasiona el desarrollo de várices esofágicas (VE). Estas son consideradas una de las complicaciones más importantes, formando colaterales portosistémicas y siendo responsables del sangrado variceal^{8,9}. Por este motivo, es una variable que define la progresión de cirrosis compensada a descompensada. Aun con los tratamientos actuales, la morbimortalidad asociada a esta condición es alta, lo cual enfatiza la necesidad de un tratamiento preventivo más efectivo³.

Al ser diagnosticada la cirrosis, las várices están presentes en un 30-40% de los pacientes compensados y en un 60% de los descompensados¹⁰⁻¹². En aquellos cirróticos sin várices en su primera endoscopia la incidencia anual de VE es del 5 al 10%¹³⁻¹⁵.

Fisiopatología

La formación de várices es consecuencia directa del incremento en la presión portal que, en cirrosis, es ocasionado por un aumento de la resistencia al flujo portal y por un incremento de la afluencia venosa portal. El aumento en la resistencia es tanto estructural (distorsión de la arquitectura vascular hepática por fibrosis y nódulos regenerativos) como dinámico (con contracción de miofibroblastos, activación de células estelares lo que ocasiona incremento en el tono vascular debido a disfunción endotelial y disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico e incremento en la actividad de vasoconstrictores endógenos como la endotelina, estímulo alfaadrenérgico, angiotensina, entre otros)^{16,17}. Este incremento de la presión es el factor inicial que conduce a la apertura de canales vasculares embrionarios preexistentes, y adicionalmente, parecería existir una expresión incrementada de factores angiogénicos en la vasculatura esplácnica, como la expresión de VEGF¹⁸⁻²⁰.

Cuando el GPVH se incrementa de manera significativa, se desarrollan colaterales en sitios de comunicación entre las circulaciones portal y sistémica¹⁰. Este proceso es modulado como se mencionó por factores angiogénicos^{21,22}. Concomitantemente, el flujo venoso portal incrementado como resultado de la vasodilatación esplácnica e incremento del gasto cardíaco²³ mantiene e incrementa la hipertensión portal.

El riesgo de sangrado se correlaciona de manera estrecha con el grado de presión portal. Las VE son las más frecuentes y clínicamente relevantes; se forman al excederse los 10 mmHg de GPVH²⁴. Una reducción de este gradiente de al menos un 20% del valor basal o a menos de 12 mmHg, reduce de manera significativa el riesgo de sangrado²⁵, por lo que las intervenciones que ayudan a disminuir esta presión han demostrado prevenir el sangrado.

Curso clínico y pronóstico

El sangrado variceal es el último paso de una serie de eventos que comienzan con un incremento de la presión portal, seguidos del desarrollo y la dilatación progresiva de las várices hasta que estas finalmente se rompen y sangran. La aparición de várices en pacientes compensados indica un cambio de estadio clínico, desde muy bajo de muerte a un año (1%) a un estadio de riesgo intermedio (3.4%). La aparición del sangrado variceal es un evento catastrófico, con un riesgo muy alto de muerte a un año (57%)²⁶.

La clasificación endoscópica de las VE es un tanto subjetiva y presenta variabilidad interobservador²⁷⁻²⁹. De los sistemas de clasificación existentes, el desarrollado por el North Italian Endoscopy Club en 1988 dividía las várices en pequeñas, medianas y grandes, incluyendo además el grado Child-Pugh de la cirrosis y la presencia de manchas rojas de alto riesgo en las várices. Este sistema demostró tener alta especificidad para predecir sangrado variceal, pero no era sensible y tenía un bajo valor predictivo positivo³⁰. A partir del consenso de Baveno I en 1992³¹, se recomendó la clasificación de las várices en pequeñas (< 5 mm) o grandes (> 5 mm), se determinó como el mejor punto de corte para definir entre los 2 tamaños³² y se demostró que los pacientes Child-Pugh clase C, con várices grandes y manchas rojas tienen el riesgo más alto de sangrado dentro del año siguiente a la endoscopia^{33,34}.

Una vez que se desarrollan, el ritmo de avance de várices pequeñas a grandes se sitúa en un 5 a un 18% (media 12%) por año^{15,35}, particularmente en aquellos con enfermedad hepática progresiva. La escala Child-Pugh ha demostrado influir sistemáticamente con la progresión de las VE, sin embargo, el avance de la enfermedad hepática, y consecuentemente de la hipertensión portal, parecerían ser los factores de mayor importancia^{15,36,37}.

La incidencia del primer sangrado es variable; en pacientes sin várices el riesgo es de aproximadamente un 2% por año, se incrementa a un 5% por año en aquellos con várices pequeñas y a un 15% por año en los que desarrollan várices medianas a grandes¹². Por lo tanto, la probabilidad es variable, pero puede ser estimada de acuerdo a algunos indicadores de riesgo (tamaño variceal, clase de Child-Pugh, manchas rojo rubí).

En un estudio se encontró un GPVH significativamente más alto en aquellos pacientes que desarrollaron sangrado variceal (20.4 ± 5.1 vs. 16 ± 5.2 ; $p < 0,001$)³⁸. Todos los pacientes con várices, así como los pacientes con sangrado variceal tenían GPVH mayores a 12 mmHg. Se demostró una correlación estrecha entre el gradiente de presión, la presencia de várices y la probabilidad de sangrado. De igual manera, se ha encontrado que los pacientes con un GPVH < 10 mmHg tienen una probabilidad del 90% de mantenerse compensados después de una mediana de seguimiento de 4 años³⁹. Además, por cada 1 mmHg de incremento en el GPVH, existe un aumento del 11% del riesgo de descompensación clínica. El aumento en el GPVH es por el momento un factor de riesgo muy importante para desarrollar várices.

La presión variceal está en función de la presión portal. Muchos estudios, como el previamente citado, han demostrado que el sangrado variceal no ocurre si el GPVH no alcanza el valor umbral de 12 mmHg^{38,40,41}. Por este motivo, si el GPVH se reduce sustancialmente existe una marcada

disminución del riesgo de sangrado^{40,42}. Esto es importante, debido a que la hipertensión portal es reversible con el tratamiento farmacológico que efectivamente disminuya la presión portal.

Medición del gradiente de presión portal

El método más comúnmente utilizado para medir la presión portal es mediante la determinación del GPVH, el cual es un método indirecto. El GPVH es la diferencia entre la presión venosa hepática en cuña y la presión venosa hepática libre. El GPVH ha sido usado para valorar la presencia de hipertensión portal desde su primera descripción en 1951⁴³, y está validado como el mejor predictor para el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal.

La medición del GPVH consiste en colocar un catéter con balón en una vena hepática grande bajo control radiológico; una vez asegurada esta posición se infla hasta ocluir el flujo obteniendo la presión en cuña, y al desinflar nos permite obtener la presión libre. Esta técnica de oclusión con balón forma una columna de fluido estancado desde la vena hepática hasta los sinusoides hepáticos de un segmento amplio de hígado; es un método fácil, rápido y se convirtió en la técnica habitual desde 1979⁴⁴. Además, en manos experimentadas, la medición del GPVH es altamente reproducible, exacta y segura.

La medición del GPVH ha sido propuesta para las siguientes indicaciones: 1) para monitorizar la presión portal en pacientes que están tomando fármacos usados para prevenir la hemorragia variceal; 2) como un marcador pronóstico³⁹; y 3) en estudios que evalúan los agentes farmacológicos para el tratamiento de la hipertensión portal⁴⁵.

Gastropatía portal hipertensiva

El diagnóstico endoscópico de la gastropatía portal hipertensiva (GPH) se basa en la presencia de un patrón característico tipo mosaico de la mucosa. Este patrón está caracterizado por áreas poligonales pequeñas con un borde deprimido. Superpuestas a este patrón puede haber lesiones rojas puntiformes que usualmente son mayores de 2 mm de diámetro. La GPH es considerada leve cuando solo está presente el patrón de mosaico y grave cuando se superpone el puntillero rojo⁴⁶. La causa y la patogénesis de la GPH son poco entendidas. El desarrollo de la GPH se correlaciona con la duración de la cirrosis, pero no necesariamente al grado de disfunción hepática.

Tamizaje de las várices esofágicas

Aunque algunas pruebas no invasivas se han considerado útiles en la selección de pacientes con alto riesgo de tener VE, particularmente el recuento de plaquetas, la esplenomegalia⁴⁷, datos obtenidos por ultrasonido abdominal (diámetro de la vena porta > 13 mm) y recientemente el fibroscan⁴⁸; ninguna de ellas, solas o combinadas, es lo suficientemente exacta para descartar definitivamente la presencia de VE grandes⁴⁹.

En un simposio de la American Association for the Study of Liver Diseases⁵⁰ se sugirió que los pacientes cirróticos en

clase Child-Pugh A deberían beneficiarse de una endoscopia cuando existieran datos de hipertensión portal (plaquetas < 140 000, diámetro de vena porta > 13 mm y ultrasonido con evidencia de circulación colateral). Los pacientes en clase Child-Pugh B y C deberían tener una endoscopia al momento del diagnóstico. A los pacientes sin várices se les debe realizar una endoscopia superior cada 2 a 3 años si la función hepática es estable, y una vez por año en caso de signos de deterioro. Debido a que las VE se forman al incrementar la presión portal por encima de 10-12 mmHg⁵¹ y a que el desarrollo a várices grandes es más rápido cuando están presentes en la endoscopia inicial, el intervalo deberá disminuirse a cada año en pacientes con várices pequeñas y con signos clínicos de deterioro (desarrollo de ascitis y/o encefalopatía hepática).

Recomendaciones:

- Todo paciente con cirrosis hepática deberá evaluarse por endoscopia superior; las várices deberán clasificarse en pequeñas (menores a 5 mm) o grandes (≥ 5 mm). (Nivel de acuerdo 9).
- Pacientes cirróticos sin várices deberán realizarse una endoscopia superior de control cada 2 a 3 años para evaluar la aparición y/o progresión en su tamaño. (Nivel de acuerdo 9).
- En pacientes cirróticos compensados con várices pequeñas se deberá realizar una endoscopia superior de control cada 2 años y cada año en aquellos con signos de deterioro para evaluar la progresión en su tamaño. (Nivel de acuerdo 9).

Opciones terapéuticas en pacientes con hipertensión portal

Profilaxis preprimaria

La profilaxis preprimaria es el término usado para la prevención en la formación de várices. Estudios experimentales han sugerido beneficio con el uso de betabloqueadores no selectivos (BBNS) al prevenir la formación de colaterales^{52,53}. Los BBNS reducen la cifra total de la presión portal un 15 a 20%, independientemente de la función hepática y la gravedad de la hipertensión portal o los parámetros hemodinámicos sistémicos⁵⁴.

Un estudio que incluyó a 213 pacientes cirróticos con hipertensión portal pero sin várices¹⁰, comparando timolol vs. placebo durante una mediana de 55 meses, no demostró beneficio con el uso de BBNS. No existió diferencia en el desarrollo de VE o sangrado de las mismas; de igual manera, presentaron la misma frecuencia de complicaciones (p. ej., ascitis, encefalopatía o muerte). Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo con timolol. Por otro lado, en este estudio se demostró que un GPVH basal menor a 10 mmHg, o una disminución mayor del 10% del basal o por debajo de los 10 mmHg eran los únicos predictores independientes de mantenerse libre de VE. Esta reducción del GPVH fue obtenida con mayor frecuencia usando timolol, y esto sí fue estadísticamente significativo.

La baja efectividad de los BBNS en prevenir la formación de várices, y la alta frecuencia de efectos secundarios observada en pacientes compensados cuestionó el uso de BBNS sin el tamizaje endoscópico para búsqueda de várices¹⁰.

Un abordaje diferente disponible es prevenir la progresión de la cirrosis de acuerdo a su etiología específica y se deben referir a los pacientes a centros especializados.

Recomendación:

- Los BBNS no son útiles en la prevención de la formación de várices en pacientes con hipertensión portal. (Nivel de acuerdo 9).

Profilaxis primaria

En el pasado, el tratamiento profiláctico del sangrado variceal solo era considerado en pacientes con VE medianas a grandes. Esto se debía a que la mayoría de los estudios con bloqueadores betaadrenérgicos estaban hechos en este tipo de pacientes, mientras que el beneficio era menos claro en pacientes con várices pequeñas⁵⁵. Sin embargo, está bien establecido que las várices pequeñas con signos rojos o en pacientes en clase Child-Pugh C tienen un riesgo de sangrado similar a las várices grandes³³. Un estudio controlado evaluó el rol de los BBNS en la prevención del crecimiento y sangrado de las várices pequeñas. Este estudio¹⁴ incluyó a 161 pacientes cirróticos con várices pequeñas, demostrando una disminución en el ritmo de crecimiento de las várices en pacientes que recibieron nadolol comparado con placebo. Adicionalmente, el riesgo de sangrado al final del seguimiento fue significativamente más bajo en el grupo con nadolol (12%) comparado con el grupo placebo (22%). Basado en esto, el último consenso de la conferencia de Baveno concluyó que el tratamiento profiláctico con BBNS podría ser considerado en pacientes con VE pequeñas (sin factores de riesgo asociados de sangrado) con el fin primario de reducir el crecimiento variceal⁷. Pero, aun faltan más estudios para que esta sugerencia se pueda establecer como recomendación formal.

Recomendaciones:

- No existe evidencia concluyente sobre el beneficio del uso de BBNS en profilaxis primaria en presencia de várices pequeñas sin signos de riesgo e insuficiencia hepática inicial o en clase Child-Pugh A. (Nivel de acuerdo 9).
- Pacientes con várices pequeñas y signos endoscópicos de alto riesgo (puntos rojos) o con insuficiencia hepática avanzada en clase Child-Pugh B y C deben beneficiarse de utilizar BBNS. (Nivel de acuerdo 9).

La profilaxis farmacológica está orientada a prevenir el primer sangrado y mejorar la supervivencia al disminuir la mortalidad relacionada con el sangrado. La eficacia de los BBNS para prevenir el primer sangrado se ha comparado con placebo en 11 estudios controlados aleatorizados (ECA). El metaanálisis de estos estudios demostró que se reducía el riesgo de primer sangrado variceal (del 24% sin tratamiento al 15% con BBNS después de un seguimiento de 2 años)⁵⁵. La mortalidad también fue menor en el grupo con BBNS y esta diferencia demostró ser estadísticamente significativa.

Recomendación:

- La profilaxis primaria en presencia de VE grandes en pacientes sin contraindicaciones deberá iniciarse con BBNS. (Nivel de acuerdo 9).

Es importante notar que los BBNS son de los medicamentos más baratos y seguros. Estos reducen la presión portal al disminuir el gasto cardíaco (efecto β -1) y al producir una vasoconstricción esplácnica reduciendo el flujo sanguíneo portal (efecto β -2)⁵⁶. El propranolol y el nadolol son los 2 BBNS más usados⁵⁵. El nadolol es más fácil de administrar debido a su vida media más larga, permitiendo administrarse una vez al día. Adicionalmente, tiene menor liposolubilidad, no cruza la barrera hematoencefálica y por esta razón tiene menores efectos secundarios en el sistema nervioso central⁵⁷. El propranolol es comúnmente iniciado a una dosis de 20 mg 2 veces al día, mientras que el nadolol se comienza a dosis de 40 mg por día. Algunos estudios sugieren empezar con nadolol 20 mg por día e incrementar la dosis hasta la máxima tolerada sin efectos secundarios o a los 240 mg⁵⁸. Como se mencionó, disminuir el GPVH a < 12 mmHg esencialmente elimina el riesgo de sangrado y mejora la supervivencia⁴⁰, mientras que reducciones > 20% del basal²⁵ disminuyen significativamente el riesgo de primer sangrado variceal. Debido a que el GPVH no está ampliamente disponible, la dosis de BBNS debe titularse para disminuir la frecuencia cardíaca un 25% del basal o a 55 lpm. Pero como la reducción en la frecuencia cardíaca no se correlaciona con la disminución en el GPVH⁵⁶, la dosis de BBNS debe ajustarse a la máxima dosis tolerada o hasta alcanzar las metas previamente mencionadas (frecuencia cardíaca o latidos por minuto), lo que ocurra primero. La dosis se incrementará de manera escalonada hasta alcanzar el límite superior de 160 mg 2 veces al día de propranolol o 240 mg una vez al día con nadolol.

Los efectos colaterales más comunes son cefalea, fatiga, disnea, impotencia y alteraciones del sueño. Aunque usualmente no son graves, puede requerirse una disminución de la dosis u ocasionar poco apego al tratamiento. Alrededor del 10–15% de los efectos secundarios ocasionan discontinuación del tratamiento⁵⁹. Además, aproximadamente el 15% de los pacientes tienen contraindicaciones para usar BBNS⁶⁰. Las contraindicaciones absolutas incluyen insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva grave, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, estenosis aórtica grave, o insuficiencia vascular periférica. Recientemente en un estudio prospectivo se comparó el beneficio de los BBNS entre pacientes con y sin ascitis refractaria⁶¹; incluían grupos sin diferencias significativas (incluyendo el GPVH 20 ± 4.5 vs. 19.1 ± 5), y sorprendentemente se observó una peor supervivencia en cirróticos con ascitis refractaria. Los pacientes con ascitis refractaria y BBNS tuvieron una mediana de supervivencia más corta (5 meses vs. 20 meses, $p < 0.0001$) y la supervivencia a uno y 2 años fue menor (19 vs. 64% y 9 vs. 45%, $p < 0.0001$, respectivamente). Los factores independientes que predecían mortalidad fueron carcinoma hepatocelular, Child-Pugh C, etiología de la ascitis refractaria (falla renal e hiponatremia) y uso de BBNS. Por todo ello, se sugiere evitar estos fármacos en ascitis refractaria. Finalmente, en pacientes con síndrome hepatorenal se ha demostrado una reducción importante del gasto cardíaco, lo que indica una progresión de la disfunción circulatoria en cirrosis⁶², esto determinado por una precarga disminuida, función cronotrópica disminuida y, como se observó en otros estudios, una probable cardiomiopatía con disfunción de ventrículo izquierdo por cirrosis^{63–65}. Esta insuficiencia cardíaca presente solo en etapas avanzadas de

disfunción hepática, con alteración importante de la perfusión renal, ocasiona una enorme controversia sobre uso de BBNS en esta situación clínica⁶⁶.

Cerca del 25% de los pacientes cirróticos con VE medianas o grandes tienen contraindicaciones para usar BBNS o no toleran estos fármacos, y el grado de protección alcanzado (aproximadamente el 40% de reducción del riesgo relativo [RR]) está lejos del ideal. Los nitratos disminuyen la presión portal principalmente a través de una reducción de las resistencias intrahepáticas y portosistémicas³⁵, pero tienen un efecto de hipotensión sistémica y la disminución de la presión portal podría deberse más a hipotensión que a la disminución de las resistencias⁶⁷. El mononitrato de isosorbide (MNIS) es el único en su clase evaluado para la prevención del sangrado variceal. Es ineficaz si es administrado solo⁶⁰, y podría incrementar la morbilidad, especialmente en pacientes con cirrosis avanzada y ascitis⁶⁸.

La combinación de BBNS y MNIS ha demostrado intensificar significativamente la respuesta a largo plazo de los BBNS en el GPVH⁶⁹. En un estudio multicéntrico aleatorizado, el uso de nadolol más MNIS demostró ser significativamente más efectivo en disminuir el primer episodio de sangrado, comparado con el uso de nadolol solo a largo plazo (hasta 7 años) con solo pocos efectos colaterales^{70,71}. Contrario a estos resultados, en otro estudio con 349 pacientes⁵⁹ la probabilidad acumulada de primer sangrado variceal con el uso de propranolol más MNIS fue similar al grupo de propranolol más placebo.

Al estudiar esta combinación⁷², en 56 pacientes cirróticos con VE de alto riesgo (grandes con signos rojos), cuando se usaron BBNS solos a una dosis que disminuía la frecuencia cardíaca a 55 lpm, la respuesta terapéutica en el GPVH fue del 38%. Cuando se agregó el MNIS a los BBNS en no-respondedores, la respuesta global en el GPVH se incrementó al 48% de los pacientes. Esta aproximación basada en la vigilancia estrecha y temprana del GPVH, con adición secuencial de MNIS a los pacientes no-respondedores al BBNS, logró categorizar adecuadamente a los pacientes en su riesgo de sangrado. A 2 años, la probabilidad de primer sangrado variceal en respondedores era de un 4%, incrementándose en no-respondedores a un 22 a 24%. La adición de MNIS ocasionó efectos adversos en un 17% de los pacientes, pero estos eran solo leves y se eliminaban al disminuir la dosis, por lo que la combinación en este estudio se usó de manera segura. Esto sugiere que la combinación de BBNS y MNIS parece efectiva y segura en la profilaxis primaria; sin embargo, podría incrementar la morbilidad en pacientes con cirrosis avanzada. Aun no existe evidencia suficiente para recomendar la combinación, y se espera que nuevos ECA aclaren estos resultados contradictorios.

Un metaanálisis reciente sugiere que en pacientes cirróticos no apegados al uso de BBNS, con contraindicaciones o con pobre tolerancia a ellos, la ligadura endoscópica (LE) de las VE parece ser superior en prevenir el primer sangrado variceal⁷³. En los 19 ECA la tasa de sangrado fue menor con LE (razón de momios: RM 0,48; intervalo de confianza de 95% [IC 95%] 0,36-0,65; $p < 0.0001$); al considerar solo los estudios de alta calidad no se mantuvo este beneficio y no se redujo la mortalidad general o asociada al sangrado. Adicionalmente, los BBNS se asociaron a un mayor número de eventos adversos (RM 2.61; IC 95% 1.6-4.4; $p < 0.0001$). La evidencia actual no podría recomendar la LE como

terapéutica de primera línea sobre los BBNS; estos últimos continúan siendo válidos por su accesibilidad y costo. Sin embargo, la LE es una alternativa razonable en centros con experiencia y en pacientes con las características antes mencionadas.

Recomendaciones:

- La disminución del GPVH a valores inferiores a 12 mmHg o un 20% de descenso con respecto al valor basal reduce el riesgo de hemorragia por VE. (Nivel de acuerdo 9).
- No existen datos que apoyen el empleo de MNIS como terapia única en profilaxis primaria. (Nivel de acuerdo 9).
- No hay evidencia suficiente para recomendar la combinación de BBNS más MNIS en profilaxis primaria. (Nivel de acuerdo 9).

Profilaxis preprimaria y primaria de las vórices gástricas

La prevalencia de las vórices gástricas (VG) en pacientes con hipertensión portal varía del 18 al 70%^{74,75}. La incidencia de sangrado por VG es relativamente poco frecuente, del 10 al 36%⁷⁵, sin embargo, la mortalidad del primer sangrado por VG se mantiene en el 38 al 55% a las 6 semanas^{76,77}. Habitualmente acompañan a las VE, pero pueden presentarse solas. Se han creado diferentes clasificaciones dependiendo de la localización de las vórices^{76,78}; los distintos subtipos tienen historias naturales y respuesta a tratamiento diferentes^{76,79}. Las VG se subdividen en vórices esofagogástricas (VEG) y VG aisladas (VGA), como fue descrito por Sarin⁷⁵. Las VEG tipo 1 son continuación de las VE que se extienden 2 a 5 cm debajo de la unión esofagogástrica, a lo largo de la curvatura menor del estómago, las VEG tipo 2 se extienden por debajo de la unión esofagogástrica hacia el fondo gástrico. Las VGA se dividen en VGA tipo 1, localizadas en el fondo, y VGA tipo 2, localizadas en cualquier otra parte del estómago (fig. 1). Las VEG tipo 1 son las más frecuentes y regularmente desaparecen espontáneamente con la obliteración de las VE. Las VEG tipo 2 son menos comunes, pero se asocian con una incidencia mayor de sangrado, y es menos probable que desaparezcan con la obliteración de las VE. Las VGA que no conectan con las VE usualmente ocurren en el fondo y son las más difíciles de tratar endoscópicamente⁸⁰.

Las VGA en el fondo pueden resultar de la trombosis de la vena esplénica, lo cual se puede verificar por medio de estudios de imagen no invasivos. Estos pacientes frecuentemente requieren de esplenectomía para el control adecuado y la descompresión de las vórices.

Las VG presentan dificultades únicas, a diferencia de las VE. Las terapias endoscópicas tradicionales con LE o con escleroterapia endoscópica (EE) han probado ser significativamente menos efectivas en el control agudo y profilaxis de las vórices gástricas^{77,81}. La gravedad incrementada de las VG se asocia con mayor probabilidad a su anatomía y fisiología distintivas, particularmente con las vórices del fondo. Anatómicamente, las vórices del fondo gástrico se asocian con venas de alto flujo originadas en cortocircuitos gastrorenales, gastrofrénicos o cardiofrénicos, los cuales pueden tener un potencial de sangrado más grave⁸² y más frecuente a 2 años (55% VEG tipo 2 y 78% VGA tipo 1)⁷⁶.

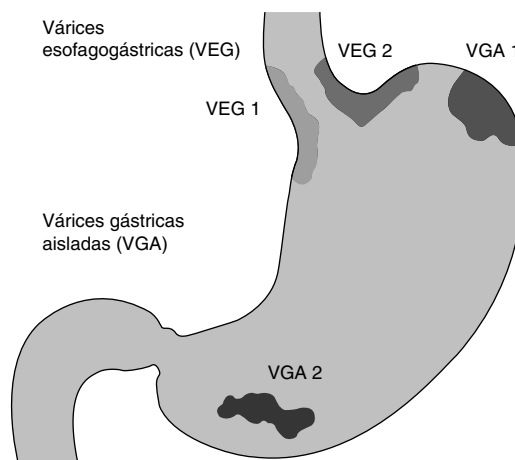


Figura 1 Clasificación de las vórices gástricas. Clasificación descrita por Sarin, las VEG tipo 1 son continuación de las vórices esofágicas extendiéndose hasta 5 cm debajo de la unión esofagogástrica a lo largo de la curvatura menor del estómago, las VEG tipo 2 se extienden por debajo de la unión esofagogástrica hacia el fondo gástrico. Las VGA se dividen en VGA tipo 1, localizadas en el fondo, y VGA tipo 2, localizadas en cualquier otra parte del estómago. VGA: vórices gástricas aisladas; VEG: vórices esofagogástricas.

Hasta el momento no existe evidencia sobre la profilaxis preprimaria en VG y existe un solo estudio evaluando la profilaxis primaria del sangrado por VG. El rol del N-butil-2-cianoacrilato (NBC) fue valorado en un ECA abierto en 89 pacientes⁸³, en donde se comparó NBC vs. BBNS o no tratamiento con seguimiento a 26 meses. Existió sangrado en solo un 10% de los pacientes con NBC comparado con un 38 y un 53% (BBNS y sin tratamiento respectivamente). Demostró diferencia significativa entre NBC y los otros 2 tratamientos ($p=0,001$, $p=0,003$), sin observar este efecto entre estos últimos ($p=0,575$). Se observó mayor eficacia con NBC en prevenir primer sangrado variceal de VG de alto riesgo (tamaño >20 mm, MELD >17 y presencia de gastropatía portal hipertensiva) y reducción de mortalidad con NBC comparado con pacientes sin tratamiento (7 vs. 26%; $p=0,048$). El uso de BBNS en VG no redujo estos desenlaces a pesar de una reducción del GPVH. En este grupo de pacientes los factores que predecían mayor riesgo de sangrado por VG eran: tamaño >20 mm, presencia de GPH y MELD >17 . En conclusión, existe poca información sobre el tratamiento profiláctico en pacientes de alto riesgo con VG. Basados en este estudio, la atención se centraría en el uso de NBC con adecuada seguridad y efectividad. Sin embargo, ante la ausencia de evidencia específica sobre la profilaxis primaria en vórices gástricas, se recomienda el uso de BBNS⁷.

Segundo módulo. Hemorragia variceal aguda: manejo inicial, transfusiones, antibióticos y tratamiento farmacológico

La hemorragia variceal es una de las complicaciones más serias de los pacientes con cirrosis, particularmente en aquellos pacientes que han desarrollado descompensación

clínica (ascitis, encefalopatía, episodio previo de hemorragia o ictericia). El sangrado en este escenario clínico es causado con mayor frecuencia por VE (65-70%) o por VG (10-15%)^{3,84}. La mortalidad a las 6 semanas con cada episodio de hemorragia variceal es de un 15 a un 20%, que va de un 0% para pacientes en clase Child-Pugh A hasta un 30% en pacientes con clasificación Child-Pugh C^{85,86}.

Historia natural y pronóstico de la hemorragia variceal aguda

Los estudios clínicos muestran que el episodio de sangrado remite espontáneamente en un 40 a un 50% de los pacientes⁵⁵. Con los tratamientos disponibles en la actualidad el sangrado se controla en más del 80% de los pacientes³.

La incidencia de resangrado es de un 30 a un 40% en las primeras 6 semanas; el mayor riesgo se presenta en los primeros 5 días, con una disminución al riesgo basal posterior a las 6 semanas¹. Existen predictores de falla a tratamiento en los primeros 5 días como la presencia de infección bacteriana^{87,88}, sangrado activo en la endoscopia de urgencia^{3,87,89}, presencia de trombosis de la vena porta³, y GPVH > 20 mmHg medido al poco tiempo del ingreso⁸⁹⁻⁹¹, algunos de los cuales han modificado el abordaje terapéutico gracias a lo cual se ha logrado reducir la tasa de resangrados en las primeras 6 semanas a un 20%^{3,91,92}. Esto resulta de interés debido a que el resangrado temprano, al igual que la sepsis, son los 2 predictores más importantes de muerte por sangrado variceal⁹³.

La muerte inmediata por sangrado no controlado oscila de un 4 a un 8%^{3,12}. Aproximadamente un 60% de las muertes se relacionan con falla hepática, infección o síndrome hepatorenal³. El consenso es que cualquier muerte que ocurra dentro de las siguientes 6 semanas de la hospitalización por sangrado variceal deberá considerarse una muerte relacionada con sangrado⁹⁴.

Indicadores frecuentemente reportados que aumentan el riesgo de muerte son: la clasificación Child-Pugh, nitrógeno de la urea o creatinina, sangrado activo en la endoscopia, choque hipovolémico y carcinoma hepatocelular^{1,3,88,95}.

El MELD predice significativamente la mortalidad en pacientes con cirrosis y sangrado variceal. En un estudio, la mortalidad a 6 semanas de los pacientes con MELD menor y mayor a 18, fue del 8 vs. 46%, respectivamente⁹⁶. Más aun, los pacientes con un MELD alto (> 18) y sangrado activo tenían un riesgo 10 veces mayor de morir dentro de las 6 semanas posteriores al sangrado variceal.

Por ello, el pronóstico de pacientes con sangrado variceal agudo está determinado por la presión portal⁹⁰ y factores clínicos, como serían la gravedad de la enfermedad hepática, la magnitud del sangrado y el estatus bioquímico.

Tratamiento

El manejo del sangrado variceal continúa siendo un reto clínico por su alta mortalidad. El sangrado variceal agudo debe manejarse en una unidad de terapia intensiva por un equipo médico experimentado, incluyendo enfermeras bien entrenadas, hepatólogos clínicos, gastroenterólogos, endoscopistas, radiólogos intervencionistas y cirujanos. La falta de estas instalaciones de manera específica deberá de ser

suplida por la adecuada comunicación del equipo multidisciplinario de cada institución.

Manejo general

Se debe iniciar una corrección cautelosa del choque hipovolémico y encaminar parte importante de nuestro manejo a prevenir las complicaciones responsables de la gran mortalidad (infecciones bacterianas, descompensación hepática y falla renal).

Se debe comenzar con el ABC (por sus siglas en inglés: *airway, breathing, circulation*) manteniendo una saturación de oxígeno, estado hemodinámico y hemoglobina adecuados. En el paciente encefalópata con sangrado importante (choque hipovolémico, hematemesis roja brillante) se debe asegurar inmediatamente la vía aérea; es un riesgo que potencialmente se puede exacerbar con la sedación durante el procedimiento endoscópico, por lo que se recomienda monitorizar con oximetría de pulso y considerar la intubación en el paciente con sangrado importante.

El manejo adecuado en la resucitación con líquidos, sangre o expansores de volumen se debe realizar de manera cuidadosa en estos pacientes. Se ha de evitar la hipotensión prolongada, para prevenir infección, falla renal y deterioro de la función hepática, los cuales se asocian a un riesgo incrementado de resangrado y muerte⁹⁵. A pesar de que la expansión de volumen puede tener un incremento rebote de la presión portal y secundariamente del resangrado^{97,98}, el uso de agentes vasoactivos disminuye la magnitud del incremento en la presión portal^{99,100}. Se recomienda una hemoglobina de 7 a 8 g/dL⁹⁴, con cifras superiores en pacientes con cardiopatía o sangrado activo. La sobretransfusión se debe evitar debido a que puede resultar en un aumento de la presión portal con el consiguiente riesgo incrementado de resangrado temprano, al igual que la congestión pulmonar^{101,102}.

La colocación de una sonda nasogástrica y la aspiración del contenido gástrico se practica frecuentemente, pero nunca se ha documentado una mejoría en la supervivencia o una disminución de las complicaciones, por lo que aun es controversial.

El tratamiento inicial para el sangrado variceal agudo está basado en la combinación de fármacos vasoactivos con la terapia endoscópica. La endoscopia diagnóstica debe realizarse tan pronto como sea posible después del ingreso (dentro de las primeras 12 h), especialmente en pacientes con sangrado clínicamente importante. Esta recomendación basada en guías clínicas de diferentes países se adopta a partir de la opinión de expertos^{7,103,104}. Una demora más prolongada (hasta 24 h) puede ser aceptable en caso de sangrados menores (pacientes estables con presión sistólica > 100 mmHg y frecuencia cardiaca < 125 lpm) con respuesta completa a los vasoconstrictores o en caso de no disponer de manera inmediata del equipo o de un endoscopista^{105,106}.

Recomendaciones:

- En todos los pacientes cirróticos con hemorragia gastrointestinal superior de probable origen variceal (hematemesis y/o melena), se deberán iniciar medidas de resucitación (abordaje vascular y reposición de volumen), protección de vía aérea (considerar la intubación

en el paciente con sangrado importante y encefalopatía) y administración de fármacos vasoactivos tan pronto como sea posible; aun antes de realizar el estudio endoscópico. (Nivel de acuerdo 8).

- Todos los pacientes cirróticos con sospecha de hemorragia variceal aguda deberán tener una endoscopia superior dentro de sus primeras 12 h de ingreso hospitalario. (Nivel de acuerdo 9).
- En presencia de VE, y sin otras lesiones que expliquen la hemorragia, se considerará como sangrado de origen variceal y se ofrecerá la opción terapéutica correspondiente. (Nivel de acuerdo 9).
- No existe evidencia de la utilidad de la colocación de sonda nasogástrica. (Nivel de acuerdo 9).

Tratamiento y prevención de complicaciones: prevención de infecciones

Las infecciones bacterianas están presentes en un 20% de los pacientes cirróticos con sangrado gastrointestinal alto a su ingreso al hospital y otro 50% está en riesgo de infectarse¹⁰⁷⁻¹¹¹. Se debe buscar y descartar peritonitis bacteriana espontánea, infección de vías urinarias y neumonía, por su alta prevalencia. En este grupo de pacientes los antibióticos reducen resangrado¹⁰⁹ y mortalidad¹¹¹, y por tal motivo se recomienda su empleo desde el momento en que se sospeche y/o realice el diagnóstico de sangrado variceal agudo. Dos metaanálisis^{108,111} mostraron que el uso de profilaxis de corta duración con antibióticos tiene un efecto beneficioso sobre la mortalidad, con una disminución aproximada del 9%.

Las quinolonas son utilizadas frecuentemente debido a su fácil administración, buena absorción oral y bajo costo¹¹². Se usan dosis de quinolonas (norfloxacino) de 400-500 mg 2 veces al día, con una duración de 5 a 7 días. Se observó una reducción del RR para mortalidad en un 29% (IC 95%, 6-46%) y de un 58% (IC 95%, 48-66%) en la incidencia de infecciones, en pacientes que recibían antibiótico profiláctico comparado con placebo.

Recientemente, en pacientes de alto riesgo (con choque hipovolémico, ascitis, ictericia y malnutrición) la ceftriaxona intravenosa (1 g por día) demostró ser superior al norfloxacino oral (400 mg 2 veces al día) para disminuir el desarrollo de infecciones (33 vs. 11%, $p=0,03$)¹¹⁰.

Por último, se debe evitar el uso de aminoglucósidos debido al alto riesgo de nefrotoxicidad¹¹³.

Recomendación:

- Los pacientes con hemorragia variceal aguda deben recibir antibióticos como norfloxacino oral 400 mg cada 12 h o ceftriaxona 1 g parenteral por día en pacientes de alto riesgo (hipovolémico, con ascitis, ictericia y malnutrición) desde el momento en que ingresan en el hospital, con una duración de 5 días. (Nivel de acuerdo 9).

Tratamientos específicos de la hemorragia variceal en hipertensión portal

Fármacos vasoactivos

El objetivo del tratamiento farmacológico es reducir la presión portal, la cual se correlaciona estrechamente

Tabla 1 Fármacos vasoactivos en sangrado variceal por hipertensión portal

	Dosis y vía de administración	Información relevante
Terlipresina	-iv; 2 mg/4 h durante 48 h, luego 1 mg/4 h hasta completar 5 días	- Reducción mortalidad RR 0,66; EC más común dolor abdominal; EC más grave isquemia < 3%; beneficio en SHR
Somatostatina	- iv; bolo inicial 250 mg, luego infusión 250 mg/h manteniendo hasta 24 h después de ceder STD o 5 días - Repetir bolo hasta 3 veces en la primera hora si STD no cedió	- EC leves: náuseas, vómito e hiperglucemia - EC graves raros - No reduce mortalidad
Octreotide	- iv; 50 µg en bolo, luego 25-a 50 µg/h en infusión durante 5 días	- No reduce mortalidad - Equiparable a la terlipresina

EC: efectos colaterales; iv: intravenoso; RR: riesgo relativo; SHR: síndrome hepatorenal; STD: sangrado de tubo digestivo.

con la presión variceal. Esto fue observado en estudios iniciales^{90,114}, los cuales demostraron que una presión portal mayor de 20 mmHg se asociaba a peor pronóstico, y recientemente se confirmó en otro estudio utilizando somatostatina⁹⁹ para reducir la presión portal durante el episodio de hemorragia variceal aguda, mejorando el desenlace. La selección del fármaco dependerá de los recursos locales. La terlipresina deberá ser la primera elección, debido a que es el único fármaco que ha demostrado mejorar la supervivencia^{55,115}. Estos fármacos se administran con facilidad y son bastante seguros. El tratamiento se puede empezar incluso desde el traslado, lo que puede incrementar la supervivencia de los pacientes con sangrado masivo; más aun, pueden facilitar el procedimiento endoscópico¹¹⁵. Se utilizan 2 tipos distintos de medicamentos con mecanismos de acción diferente. Vasopresina y su análogo, la terlipresina, y la somatostatina o sus análogos (tabla 1).

Terlipresina. Fármaco de larga acción derivado de la vasopresina, una triglicil lisina. Ocasiona un menor número de efectos colaterales, principalmente dolor abdominal. Efectos colaterales graves como isquemia periférica o miocárdica ocurren en menos del 3% de los pacientes¹¹⁶. La terlipresina disminuye el gasto cardiaco y aumenta la presión arterial y las resistencias vasculares sistémicas; esto conduce a la disminución de la afluencia vascular esplácnica. Esta disminución aunada a la vasoconstricción de la vasculatura esplácnica disminuye la presión portal aproximadamente un 20% después de la primera dosis¹¹⁷. El efecto se obtiene en los primeros 30 min y permanece significativo

hasta 4 h después de la administración. Ante la sospecha de sangrado de origen variceal se recomienda iniciar a una dosis de 2 mg cada 4 h durante las primeras 48 h y posteriormente disminuir a una dosis de 1 mg cada 4 h hasta 5 días¹¹⁶.

La terlipresina mejora significativamente el control del sangrado y la supervivencia¹¹⁸; es el único fármaco vasoactivo que ha demostrado mejorar el pronóstico del sangrado variceal en ECA^{55,118}. Los metaanálisis recientes indican que la terlipresina se asocia con una reducción estadísticamente significativa en cualquier causa de muerte comparada con placebo (RR 0,66, IC 95%, 0,49-0,88). Por último, tiene una eficacia global en el control del sangrado del 75 al 80% a 48 h¹¹⁵, del 67% a los 5 días¹¹⁶ y un efecto beneficioso en la función renal en pacientes con cirrosis descompensada⁹⁵. **Somatostatina y sus análogos.** *Somatostatina.* A través de la experiencia de más de 3 décadas se conoce el efecto creciente de dosis más altas (500 mg/h) en el GPVH, con mayor eficacia clínica en el subgrupo de pacientes con sangrado activo durante la endoscopia de urgencia¹¹⁹. Se debe iniciar con un bolo de 250 mg seguido de una infusión a 250 mg/h hasta lograr un periodo de 24 h libre de sangrado, o mantener el tratamiento durante 5 días para prevenir resangrado¹²⁰. El bolo inicial se puede repetir en la primera hora hasta 3 veces en caso de sangrado persistente. Los efectos secundarios son leves; hay náuseas, vómito e hiperglucemia en el 30% de los pacientes¹¹⁹⁻¹²¹. A pesar del efecto beneficioso en el control del sangrado, la somatostatina no tiene impacto sobre la mortalidad⁵⁵.

Octeotride. Análogo de la somatostatina con vida media más larga, aunque sin efecto hemodinámico más prolongado¹²². Se recomienda administrar un bolo inicial de 50 µg, seguido de una infusión a una dosis de 25 o 50 µg/h¹²³; igualmente se puede mantener durante 5 días para prevenir el resangrado temprano. Se ha demostrado un perfil de seguridad similar a la somatostatina y un efecto equiparable a la terlipresina, sin embargo, ningún estudio es doble ciego y carecen de poder⁵⁵. La reducción estadísticamente significativa del resangrado temprano usando escleroterapia más octeotride podría deberse a la prevención del incremento posprandial de la presión portal^{123,124}; de igual manera no modifica la mortalidad^{55,124}.

Recomendaciones:

- En casos de hemorragia aguda de origen variceal, la administración de fármacos vasoactivos debe continuarse durante 3 a 5 días, para cubrir el periodo de máximo riesgo de resangrado. (Nivel de acuerdo 9).
- De las diversas opciones de manejo farmacológico durante el episodio agudo de hemorragia variceal, la terlipresina es el único agente vasoactivo que ha demostrado reducir la mortalidad. (Nivel de acuerdo 9).

Terapia endoscópica

La EE consiste en la inyección intravariceal o paravariceal de un agente esclerosante. Se realiza cada 10 a 14 días hasta erradicar las várices, lo cual lleva unas 5 a 6 sesiones. En la LE, se estrangulan las várices con la aplicación de bandas elásticas sobre la várice, habitualmente colocando 5 a 8 bandas por sesión. La LE de las VE se realiza cada 2 a 3 semanas hasta que se obliteran las várices o ya no pueden ser ligadas, usualmente en 3 a 4 sesiones. Sin embargo,

debido a que la tasa de resangrado puede ser tan alta como un 50% después de la EE¹²⁵, esta última ha sido reemplazada casi universalmente por la LE. Un metaanálisis con 7 estudios incluyendo 273 pacientes¹²⁶ demostró una reducción significativa del 50% en resangrados con la LE, incluyendo resangrado variceal e inducido por úlceras.

La terapia endoscópica se recomienda ampliamente en todo paciente con sangrado variceal agudo. La EE ha demostrado ser efectiva en el control del sangrado agudo y en prevenir el resangrado comparada con el tratamiento médico con vasopresina o taponamiento con balón¹²⁷. Sin embargo, el tratamiento endoscópico requiere un endoscopista calificado; y la EE en especial está frecuentemente asociada a eventos adversos^{126,128}. La LE se ha comparado a la escleroterapia en varios ECA y un metaanálisis en la prevención del sangrado variceal a largo plazo, y fue encontrada superior a la escleroterapia¹²⁶. En este metaanálisis, en comparación con la EE, la LE redujo la tasa de resangrado (RM 0,52; IC 95% 0,37-0,74), la mortalidad (RM 0,67; IC 95% 0,46-0,98) y la tasa de muerte asociada al sangrado (RM 0,49; IC 95% 0,24-0,99). Con un número limitado de LE se logra obtener un efecto positivo al evitar un episodio de resangrado (4 LE en lugar de EE evitan un episodio de resangrado) y un episodio de muerte (10 LE en lugar de EE para prevenir una muerte). La LE tiene menos complicaciones, no incrementa la presión portal (en comparación con la escleroterapia)¹²⁹ y requiere menos procedimientos para la erradicación de las VE^{85,125,130}. La LE, en caso de sangrado grave y profuso, puede ser técnicamente difícil debido a que el sangrado disminuye el campo visual; solo en estos casos el tratamiento inicial podría ser la escleroterapia. Por todos estos motivos, la LE debe ser el tratamiento endoscópico de elección en el sangrado variceal agudo.

Recomendaciones:

- Las opciones de manejo endoscópico (EE y/o LE) son útiles en el manejo del episodio agudo de hemorragia variceal. (Nivel de acuerdo 9).
- El manejo endoscópico de primera elección en el episodio de hemorragia aguda de VE es la LE. (Nivel de acuerdo 9).
- La LE variceal tiene menor tasa de complicaciones que la EE. (Nivel de acuerdo 9).

Recomendaciones actuales para el manejo inicial

La recomendación actual es iniciar lo más tempranamente posible el tratamiento farmacológico (idealmente en el traslado al hospital, aunque solo se sospeche un origen variceal) y realizar la LE (o EE si la ligadura es técnicamente difícil) después de la resucitación inicial. Esto se basa en ECA donde se demuestra que el inicio temprano de fármacos vasoactivos facilita la endoscopia, y mejora el control del sangrado y del resangrado de los 5 días^{115,121,131,132}. Al ser evaluada la combinación de tratamiento endoscópico y farmacológico contra la terapia endoscópica sola en el control del sangrado variceal agudo en un metaanálisis de 8 estudios aleatorizados¹³³, se encontró mejoría en el control inicial del sangrado (RR 1.12; IC 95% 1.02-1.23) y la hemostasia de los 5 días iniciales (RR 1.28; IC 95% 1.18-1.39) con un número de pacientes a tratar de 8 y 5, respectivamente. Esta mejoría se obtuvo sin aumentar los eventos adversos;

el beneficio se mantuvo significativo en los estudios con baja proporción de alcohólicos (<40%) o que excluían a cirróticos de alto riesgo (<35%). Sin embargo, la mortalidad no disminuyó significativamente (RR 0,73; IC 95% 0,45-1,18).

La terapia endoscópica y el tratamiento vasoactivo han demostrado tener una eficacia en el control del sangrado en el 80 a 85% de los pacientes. El tratamiento farmacológico mejora los resultados del tratamiento endoscópico si es iniciado justo después de la EE y la LE^{55,124}, por lo que la recomendación actual es mantener los fármacos durante 2 a 5 días para cubrir el periodo de mayor resangrado⁷ (fig. 2).

Recomendación:

- El tratamiento combinado con LE variceal y fármacos vasoactivos es superior al tratamiento endoscópico aislado. (Nivel de acuerdo 9).

Trombocitopenia y coagulopatía en el paciente cirrótico

La administración de plaquetas y plasma fresco congelado no ha sido evaluada de manera adecuada en pacientes con sangrado variceal agudo¹³⁴. Pero en aquellos pacientes con hemorragia variceal aguda y trombocitopenia parecería razonable mantener las plaquetas entre 40.000 y 50.000/mm³. Con relación a la transfusión de plasma, estudios recientes sugieren un estado hipercoagulable en pacientes con cirrosis causado por un desbalance entre factores procoagulantes y anticoagulantes (factor VIII alto y proteína C baja)¹³⁵, debido a que las pruebas de coagulación solamente evalúan la actividad procoagulante (INR), estas podrían tener limitaciones. A esto, se deberán agregar los inconvenientes que tiene la transfusión de plasma y concentrados plaquetarios como serían: el daño pulmonar agudo asociado a transfusiones, sobrecarga de volumen e infecciones, que nos hacen cuestionar su papel en el paciente con hemorragia variceal aguda. Por ello, su empleo se deja a consideración del médico tratante, en espera de estudios bien diseñados que demuestren su utilidad.

El uso de factor VII activado recombinante (rFVIIa), lo cual corrige el tiempo de protrombina en pacientes cirróticos,¹³⁶ se ha evaluado en 2 ECA como un adjunto al tratamiento endoscópico y farmacológico^{137,138}. En el primero de ellos no se observó ningún efecto en el control del sangrado agudo, resangrado y mortalidad. En el segundo estudio, el cual solo incluyó a pacientes cirróticos con un puntaje Child-Pugh < 13, después de administrar rFVIIa se observó una mejoría significativa en el control del sangrado en las primeras 24h, del resangrado entre las 24h y los 5 días, y muerte en los primeros 5 días solo en el subgrupo de pacientes en clase Child-Pugh B y C con sangrado variceal (considerando al menos uno de los desenlaces anteriores: 15 fallas en 64 pacientes con placebo comparado con 5 fallas en 62 pacientes con rFVIIa [p=0,03]; específicamente en control del sangrado en las primeras 24h: 7 fallas en 63 pacientes con placebo comparado con 0 fallas en 62 pacientes con rFVIIa [p=0,01]). También demostraron que el uso del rFVIIa no aumentó el número de eventos trombóticos, por lo que parece seguro su uso en este escenario clínico. Se requieren más

estudios para definir la población específica de pacientes que se beneficiarían del rFVIIa, así como la dosis mínima efectiva del fármaco. Por lo tanto, solo se debe considerar como terapia de rescate cuando todos los otros tratamientos han fallado.

Recomendaciones:

- Para el control de la hemorragia variceal aguda no se ha demostrado la utilidad de la administración de plasma y concentrados plaquetarios (si bien el plasma puede tener otra utilidad). (Nivel de acuerdo 8).
- No existe evidencia para sustentar el uso rutinario del factor VII (Nivel de acuerdo 8).

Gradiente de presión venoso hepático. Papel en la hemorragia secundaria a hipertensión portal

En la práctica clínica su mayor utilidad se relaciona con valorar la respuesta hemodinámica al tratamiento farmacológico, con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento y para predecir el riesgo de resangrado de las VE. Sin embargo, la necesidad de un equipo apropiado, de operadores confiables y los altos costos, han desalentado su uso fuera de las unidades especializadas de hígado dedicadas al manejo de la hipertensión portal.

Estudios previos han demostrado que en pacientes cirróticos admitidos por sangrado variceal agudo, un GPVH mayor a 20 mmHg está asociado a un incremento en la tasa de falla a tratamiento; hasta en un 50% de los pacientes^{90,91}. Con esto se propuso la medición temprana del GPVH en pacientes con sangrado variceal para seleccionar a los que se beneficiarían de un manejo inicial más agresivo. En un estudio con 52 pacientes⁹¹, aquellos con GPVH inicial mayor de 20 mmHg fueron aleatorizados a tratamiento convencional o a la colocación de un cortocircuito transyugular intrahepático portosistémico (TIPS). La tasa de falla en los pacientes con el tratamiento convencional fue de un 50%, comparado con un 12% de falla en pacientes con TIPS. En un segundo estudio⁸⁶ se demostró que la falla a tratamiento en los primeros 5 días era 4 veces mayor en aquellos pacientes con GPVH mayor de 20 mmHg (fig. 2).

Otro estudio de gran interés⁹² demostró mayor control del sangrado y disminución del resangrado con el uso de TIPS temprano, y la probabilidad de mantenerse libre de sangrado a un año fue significativamente mayor en el grupo de TIPS, 97% comparado con 50% (p < 0,001); además se observó mayor supervivencia (86 vs. 61%) a un año sin aumentar el número de eventos adversos. Las diferencias principales con los estudios previos fueron el empleo del TIPS temprano (en las primeras 72 h) en pacientes de alto riesgo (sangrado activo durante la endoscopia diagnóstica a pesar del uso del fármaco vasoactivo) y el uso de stents cubiertos de politetrafluoroetileno (PTFE). En este grupo de pacientes graves, los potenciales efectos adversos de los TIPS recubiertos parecerían equilibrarse con la alta eficacia en el control del sangrado, previniendo el deterioro clínico progresivo.

Es importante mencionar que estos excelentes resultados se corroboraron mediante un estudio de seguimiento y vigilancia, realizado en los mismos centros del ECA inicial¹³⁹.

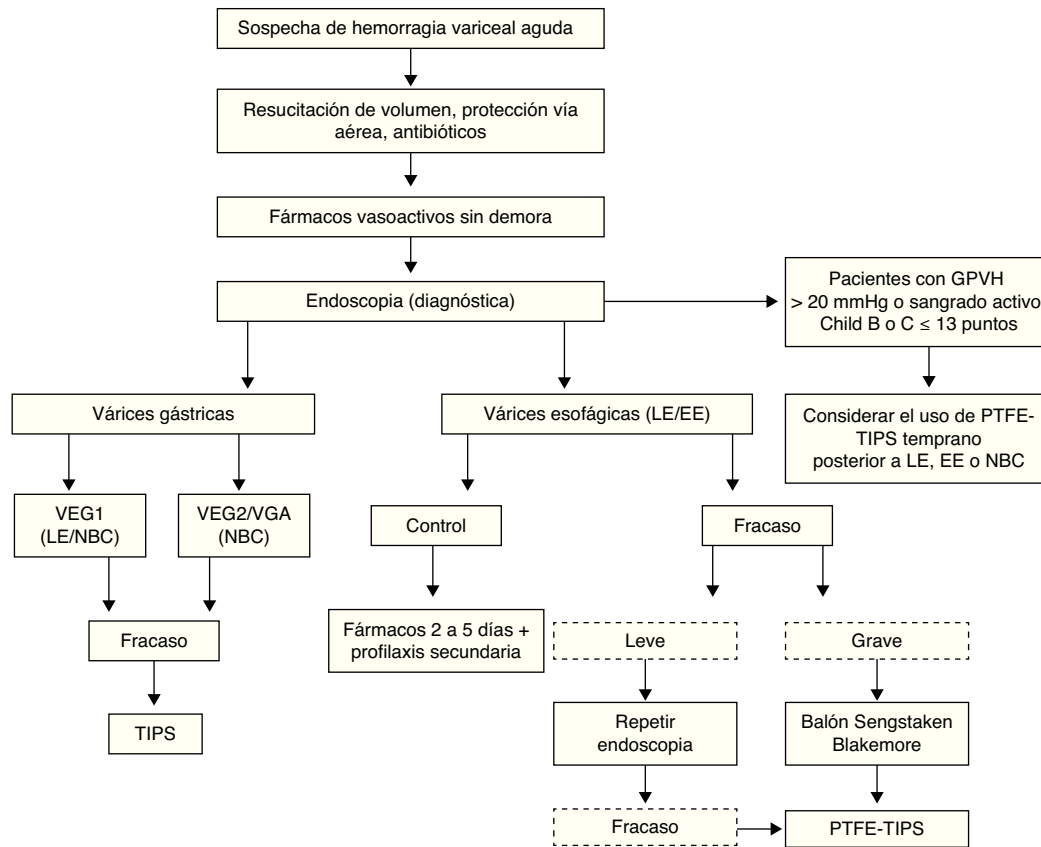


Figura 2 Manejo de la hemorragia variceal aguda. Diagrama de flujo mostrando el manejo del sangrado variceal agudo. En pacientes de alto riesgo (Child-Pugh B o C \leq 13 puntos con GPVH $>$ 20 mmHg) se deberá considerar un TIPS temprano. Ante pacientes con sospecha de hemorragia variceal aguda, se debe iniciar sin demora la resucitación de volumen cuidando mantener la hemoglobina alrededor de 8 g/dL y con una reanimación juiciosa de cristaloides. Protección de vía aérea en pacientes con repercusión hemodinámica y encefalopatía. Se debe además hacer énfasis en medidas que aumentan la tasa de éxito y prevengan el resangrado como los antibióticos profilácticos, los fármacos vasoactivos y los métodos endoscópicos. Para várices esofágicas se prefiere la LE sobre la EE y en pacientes con fracaso en la hemostasia se tiene la opción de la sonda de balones como puente para una medida más eficaz y duradera como el TIPS. En pacientes con sangrado variceal de origen gástricos el tratamiento de primera elección será la aplicación de NBC, dejando la LE solo ante pacientes con sangrado activo en VEG tipo 1 en ausencia de NBC. En caso de tener una medición del GPVH $>$ 20 mmHg o sangrado activo durante la endoscopia diagnóstica a pesar del uso correcto del fármaco vasoactivo en pacientes Child-Pugh B o C \leq 13 puntos se debe considerar el empleo del TIPS temprano (72 h) de PTFE posterior a la LE, EE o NBC. EE: escleroterapia endoscópica; Fracaso grave: paciente inestable con resangrado masivo; GPVH: gradiente de presión venoso hepático; LE: ligadura endoscópica; PTFE-TIPS: cortocircuito transyugular intrahepático portosistémico de politetrafluoroetileno; VEG: várices esofagogástricas; VGA: várices gástricas aisladas; NBC: N-butil-2-cianoacrilato.

Por lo tanto, consideramos de gran utilidad recordar los 2 criterios principales para el empleo de TIPS temprano: el primero de ellos hemodinámico (de difícil acceso) basado en un GPVH mayor de 20 mmHg, y el segundo, endoscópico (más accesible), que consiste en la presencia de sangrado activo durante la endoscopia diagnóstica a pesar del uso correcto del fármaco vasoactivo.

Recomendaciones:

- Se recomienda medir el GPVH en los pacientes cirróticos en los siguientes escenarios: hemorragia variceal no controlada, profilaxis secundaria con sangrado variceal recurrente. (Nivel de acuerdo 9).
- En el manejo de pacientes con hemorragia aguda variceal, la medición del GPVH con cifras superiores a 20 mmHg identifica a pacientes con mayor riesgo de resangrado y mortalidad. (Nivel de acuerdo 9).

Terapias de rescate: taponamiento con balón, stents metálicos autoexpandibles, cortocircuito transyugular intrahepático portosistémico, cortocircuito quirúrgico

En un 10-20% de los pacientes, el sangrado variceal no responde al tratamiento endoscópico y/o farmacológico inicial. Si el sangrado es leve y el paciente se encuentra estable, se debe intentar un segundo procedimiento endoscópico. Si esto falla, o el sangrado es grave, se debe ofrecer un tratamiento derivativo previo a un deterioro mayor del estado clínico del paciente. Las terapias de rescate por falla a tratamiento incluyen el taponamiento con balón y las derivaciones portosistémicas. En casos de sangrado masivo no controlado, se debe considerar la colocación de un balón de Sengstaken-Blakemore.

La colocación de un balón en el esófago tiene como objetivo primordial detener mediante un método mecánico el sangrado de tubo digestivo de origen variceal; los balones más comúnmente utilizados son el de Linton Nachlas y el balón de Sengstaken-Blakemore. La colocación del balón logra detener el sangrado de manera temporal en un 40-90% de los pacientes¹¹, sin embargo, el clínico debe tener presente que este método transitorio tiene una elevada recidiva de resangrado, cercana al 50%, y una elevada tasa de complicaciones como infección y/o perforación^{140,141}. Por ello, se requiere una estrecha monitorización del paciente durante el uso de este método.

Otro método mecánico recientemente reportado en pacientes con hemorragia variceal de difícil control es el uso de stents metálicos autoexpandibles cubiertos¹⁴², con la ventaja sobre el taponamiento con balones de tener menos complicaciones inmediatas.

El TIPS consiste en la creación de un canal a través del parénquima hepático, conectando una rama de la vena portal con una vena hepática. Esta comunicación se logra por medio de técnicas de radiología intervencionista. El canal se mantiene permeable con un stent metálico autoexpandible idealmente cubierto¹⁴³.

Este método, así como la derivación quirúrgica, es efectivo en controlar el sangrado variceal con una tasa cercana al 95%. Debido a que los TIPS han demostrado tener mejor eficacia, simplicidad y mejor costo-efectividad¹⁴⁴, los cortocircuitos quirúrgicos han pasado a ser de segunda elección.

Recientemente, con el advenimiento de los stents recubiertos con PTFE, mejoró significativamente la persistencia de su permeabilidad a largo plazo, disminuyó el número de recaídas clínicas y el número de reintervenciones de un 44 a un 13% por año¹⁴³ sin incrementar significativamente la encefalopatía (tabla 2).

A pesar del excelente efecto hemostático, la colocación del TIPS no ha modificado la supervivencia de estos pacientes a largo plazo, con una mortalidad a 6 semanas del 38%, lo cual refleja la gravedad clínica de estos pacientes y la importancia de la enfermedad de base. Como fue mencionado, el reciente interés se centra en el uso temprano de este método en el subgrupo de pacientes con mayor

morbimorbilidad por resangrado con un GPVH mayor de 20 mmHg, obteniendo una reducción significativa de la falla al tratamiento y la mortalidad⁹¹ (fig. 2).

El uso de TIPS en el escenario de hemorragia aguda secundaria a hipertensión portal está confinado a la categoría de terapia de rescate, y como tal se debe intentar después de que han fallado los tratamientos farmacológicos y endoscópicos. La falla a la terapia endoscópica se define como la persistencia del sangrado después de 2 endoscopias terapéuticas en VE y una sesión para las VG¹⁴⁵. En estos casos la inserción del TIPS no debe retrasarse.

A consecuencia de la disponibilidad de tratamientos no quirúrgicos efectivos, la cirugía de urgencia ha pasado a un segundo plano. Las opciones de derivación quirúrgica en situaciones de urgencia (definición heterogénea entre estudios, presencia de sangrado activo hasta 72 h posterior al sangrado) más utilizadas en el pasado son los cortocircuitos no selectivos y los métodos de desvascularización. Sin embargo, es importante aclarar que la información proviene de series pequeñas y que estos métodos se comparan en su mayoría con escleroterapia¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

Los cortocircuitos no selectivos fueron los más utilizados como procedimientos de urgencia por su eficacia y rapidez en el control del sangrado, limitando el evento hemorrágico incoercible. Consisten en los cortocircuitos portocava (terminolateral y laterolateral) y mesocava con interposición de injerto protésico de 16 a 19 mm. La desventajas son: el número incrementado de episodios de encefalopatía¹⁴⁹ y la oclusión tardía que predispone a resangrado¹⁵⁰. En pacientes candidatos a trasplante se sugiere realizar de primera elección un TIPS; en caso de no contar con este procedimiento o haber contraindicación para el mismo, se recomienda el cortocircuito mesocavo, ya que: 1) evita la disección del hilio hepático y 2) es fácilmente reversible mediante ligadura. En la mayoría de los estudios, que tenían un alto porcentaje de pacientes en clase Child-Pugh C, se presentaron tasas de mortalidad del 30 al 41%^{146,151-153}; en uno de ellos la mortalidad resultó en un 19% al considerar solo pacientes en clase Child-Pugh A y B¹⁵².

La desvascularización gastroesofágica y transección esofágica (procedimiento modificado de Sugiura) fue utilizada ampliamente^{147,148,154,155}; al compararse con la escleroterapia en caso de urgencia, tienen mortalidad temprana similar y en el control del resangrado algunos estudios favorecen a la transección^{147,154,155}. Parecería tener menor control del sangrado, con tasas de resangrado superiores pero menor frecuencia de encefalopatía comparada con el cortocircuito no selectivo¹⁴⁸. Resulta de importancia recordar que no se ha logrado reproducir la serie grande de Sugiura¹⁵⁶, en la cual se obtuvo una mortalidad del 13% y un número bajo de resangrados del 5%.

Con relación a los pacientes con sangrado por várices gástricas, no se han utilizado métodos estadísticamente válidos para evaluar la eficacia de los métodos quirúrgicos como tratamientos de rescate. Algunos estudios lograron un excelente control del sangrado con los cortocircuitos, con alta incidencia de encefalopatía¹⁵⁸. La desvascularización rara vez fue utilizada y presenta una tasa notablemente alta de resangrado, de hasta el 40%.

Por estos motivos, el tratamiento quirúrgico se deberá considerar de rescate cuando hayan fallado los métodos endoscópicos, radiológicos y el tratamiento médico, en

Tabla 2 Cortocircuito transyugular intrahepático portosistémico: indicaciones y contraindicaciones

Indicaciones	Contraindicaciones
- Falla a tratamiento farmacológico y endoscópico	- Previo a un adecuado manejo farmacológico y endoscópico
- Hepatopatía crónica Child-Pugh A, B o C (puntaje Child-Pugh ≥ 5 pero ≤ 13) ¹⁵⁷	- Hepatopatía crónica Child-Pugh C con puntaje ≥ 14 ¹⁵⁷
- Gradiente de presión venoso hepático > 20 mmHg ⁹¹	- Hipertensión portopulmonar, insuficiencia cardíaca
- Sangrado activo en endoscopia diagnóstica a pesar de fármaco vasoactivo ^{92,139}	- Mal apego a tratamiento médico y seguimiento

pacientes con mejor función hepática, recordando que la morbimortalidad postoperatoria se incrementa de manera directa con el tiempo de sangrado persistente. En centros donde no exista experiencia en los cortocircuitos y el TIPS, lo más apropiado sería realizar una transección esofágica. Los mejores candidatos a cirugía son pacientes cirróticos en clase Child-Pugh A. Por el contrario, para los pacientes en clase Child-Pugh C es importante enfatizar que el TIPS constituye la única terapia de rescate disponible, debido a su alta mortalidad quirúrgica.

Recomendaciones:

- El uso de la sonda de balones solo es una medida transitoria en el control del sangrado de tubo digestivo alto por hipertensión portal, al existir falla al tratamiento convencional, ya que si se utiliza durante más de 24 h se asocia a diversas complicaciones potencialmente graves. (Nivel de acuerdo 9).
- Las terapias de rescate para el sangrado variceal son la colocación de TIPS o la derivación quirúrgica, si la condición clínica lo permite. (Nivel de acuerdo 9).
- En pacientes con hemorragia aguda de várices esofágicas con falla a tratamiento médico y endoscópico, deberá intentarse un segundo tratamiento endoscópico antes de buscar otra alternativa como TIPS o derivación quirúrgica. (Nivel de acuerdo 9).
- El uso de TIPS (preferentemente cubiertos con PTFE) se recomienda en pacientes con hemorragia por VE y/o gástricas que han fallado a otros tratamientos. (Nivel de acuerdo 9).
- La derivación quirúrgica se restringe a pacientes con reserva Child-Pugh A. (Nivel de acuerdo 9).
- En los pacientes que no son candidatos quirúrgicos debido al grado avanzado de insuficiencia hepática o a otras comorbilidades, el TIPS es la única alternativa disponible. (Nivel de acuerdo 9).

Tratamiento endoscópico de várices gástricas en la hemorragia variceal aguda

Del total de eventos de sangrado variceal agudo, las VG constituyen aproximadamente un 10 a 20% de los episodios en pacientes con hipertensión portal^{177,159}. El sangrado por VG tiende a ser más grave, requiere mayor número de transfusiones y tiene una mortalidad superior al sangrado por VE⁸¹; después de controlar el episodio agudo, las VG tienen una alta tasa de resangrado, del 34 al 89%⁷⁶.

En la mayoría de los estudios, los pacientes son tratados concomitantemente con terlipresina intravenosa, antibióticos de amplio espectro durante 3 a 5 días y la resucitación inicial, demostrando beneficio similar al observado en sangrado por VE. Con relación a la terapia específica para las várices gástricas, existen 2 opciones primarias: tratamiento endoscópico con la aplicación de adhesivos tisulares o la colocación radiológica del TIPS. El TIPS fue el tratamiento de primera línea en los países (p. ej., EE. UU.) donde existía una disposición limitada de adhesivos tisulares como el NBC, el cual se utiliza ampliamente en otras partes del mundo (fig. 2).

En 1986 se reportó por primera vez que el sangrado por VG podría ser controlado con el uso de la escleroterapia con

un agente adhesivo tisular, el NBC¹⁶⁰. El NBC es el agente más prometedor de todos los estudiados¹⁶¹⁻¹⁶⁷; se polimeriza inmediatamente a un coágulo firme al hacer contacto con el sangre^{168,169}, se inyecta estrictamente dentro de la várice y oblitera várices grandes. Tres a 4 días después ocurre necrosis de la pared variceal y el molde de NBC se desprende lentamente después de semanas o meses. La hemostasia primaria del sangrado agudo por VG con el uso del NBC oscila del 70 al 97%, con una tasa de resangrado temprano entre el 0 y el 28% dentro de las primeras 48 h^{76,160,170}. Como se puede observar, la tasa de resangrado continúa siendo alta, lo cual está lejos de ser ideal. Es posible que las venas de drenaje y tributarias de las VG, las cuales son de especial importancia para reducir el resangrado^{171,172}, no se obliteren adecuadamente con la dosis convencional de NBC. También se ha demostrado la disminución del resangrado con inyecciones repetitivas hasta la obliteración completa (resangrado tardío, 18.5 vs. 44.7%), esto último se comprobó fácilmente al tocar la várice firme¹⁷³. Esta terapia mejora y controla el resangrado, pero la mortalidad elevada refleja primariamente la enfermedad hepática avanzada, que no es modificada con el uso de NBC^{174,175}.

El tromboembolismo se ha reportado en casos raros, es una complicación grave y catastrófica de la escleroterapia con NBC^{159,164,165,168,169,176-179}. El riesgo parecería relacionarse con el tamaño de las várices, el flujo sanguíneo de estas, el volumen del NBC inyectado y la velocidad de inyección^{169,180}. La fiebre se observa frecuentemente con dosis altas, está causada por una reacción de cuerpo extraño extensa, inflamación de la úlcera postescleroterapia o infección bacteriana. La bacteriemia se presenta hasta en el 33% de los pacientes con sangrado agudo por VG después de la aplicación de NBC¹⁸¹.

Diferentes dosis de NBC se han usado por distintos gastroenterólogos^{170,182}, y la relación de dilución del esclerosante a agente lipoidal también es diferente^{173,183}. Existe controversia en la dosis efectiva y la dilución de los agentes esclerosantes. La embolización puede ocurrir si se utiliza una cantidad excesiva de NBC por aplicación o si se sobrediluye el adhesivo con lipiodol. Por este motivo algunos autores recomiendan diluciones de 0,5:0,8 hasta 1:1, con lo que se retrasa el proceso de polimerización (más de 20 s); una sobredilución incrementa el riesgo de embolización y la aplicación sin dilución ocasiona oclusión rápida del catéter inyector^{164,165,168,169,176,178,179,184}. La cantidad máxima por aplicación para evitar esta complicación se debe limitar estrictamente a 1 ml en las várices del fondo gástrico. Si se requieren dosis mayores por el tamaño de la várice, las inyecciones se deberán aplicar de manera secuencial.

Como ya fue mencionado, debido a la mayor tasa de hemostasia y menor tasa de resangrado, la obliteración con NBC de las VEG tipo 2 y VGA se utiliza como terapia de primera línea; esto se basa en el alto porcentaje de resangrado con la LE^{80,165,166,170,178,179}.

Recomendaciones:

- La LE se recomienda para VEG tipo 1, pero no así para las VEG tipo 2 o las VGA tipo 1. (Nivel de acuerdo 9).
- Se recomienda la utilización de fármacos vasoactivos aunado con el tratamiento endoscópico, en el tratamiento de la hemorragia aguda por VG. (Nivel de acuerdo 9).

- La aplicación de NBC es efectiva para el tratamiento de la hemorragia por várices gástricas. (Nivel de acuerdo 9).

Gastropatía portal hipertensiva en hemorragia aguda

La GPH ocasiona menos del 10% de los sangrados agudos por hipertensión portal. Estudios pequeños han sugerido que el uso de octreotide puede ser útil en el control del sangrado agudo¹⁸⁵. En el caso de sangrados importantes por GPH se ha utilizado el TIPS tratando de disminuir los requerimientos de transfusión¹⁸⁶.

Recomendaciones:

- En aquellos pacientes con hemorragia aguda secundaria a GPH que fracasan al tratamiento convencional, deberán utilizarse otras alternativas como TIPS o derivación quirúrgica; esto en función de su reserva hepática. (Nivel de acuerdo 9).
- El tratamiento en pacientes con hemorragia aguda por GPH deberá ser con fármacos vasoactivos. (Nivel de acuerdo 9).

Tercer módulo: profilaxis secundaria

El riesgo del resangrado variceal en los primeros 2 años es del 60%, con una mortalidad del 35%⁵⁵. Por esto, la prevención del resangrado es esencial en el manejo de pacientes con sangrado variceal para evitar resangrado y muerte. La profilaxis secundaria se inicia después de la recuperación del paciente del episodio agudo de hemorragia variceal, habitualmente en el sexto día⁷.

Recomendación:

- En el momento del egreso hospitalario de un paciente con sangrado variceal se debe de iniciar profilaxis secundaria con fármacos, erradicación endoscópica de várices o terapias de rescate (derivación quirúrgica o TIPS). (Nivel de acuerdo 9).

Farmacoterapia

Se ha buscado evaluar el efecto de la terapia farmacológica en la reducción de la presión portal para prevenir el resangrado en hemorragia variceal. Los medicamentos estudiados son los BBNS solos o combinados. Además, se han tratado de utilizar otros medicamentos que no tienen efecto sobre la presión portal como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el sucralfato.

Betabloqueadores no selectivos más mononitrato de isosorbide

Un estudio comparó propranolol frente a propranolol más MNIS en la prevención del resangrado variceal, evidenciando una menor probabilidad de resangrado a 2 años de seguimiento en el grupo de terapia combinada (40.4 vs. 57.4%; $p=0,09$) pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa¹⁸⁷. De igual manera, otros estudios reportaron una tasa de resangrado menor, alrededor del 33-35% con la

terapia combinada en comparación con BBNS solos, pero con mayores efectos adversos (fatiga, disnea, hipotensión postural, retención de líquidos y falla renal)^{9,55,187}.

Otros medicamentos en los que se buscó utilidad para la prevención del resangrado variceal son los IBP y el sucralfato. Al evaluar el uso del sucralfato en la prevención de sangrado posterior a escleroterapia, diversos estudios demostraron una disminución del resangrado durante la erradicación de várices por medio de escleroterapia, encontrando este beneficio sobre la ulceración de la mucosa pero solo en pacientes en clase Child-Pugh A y B, sin incidir en la mortalidad^{188,189}. Otro estudio prospectivo aleatorizado de 122 pacientes con sangrado variceal¹⁹⁰ evaluó el uso de sucralfato más nadolol y LE vs. solo LE en la prevención del resangrado, encontrando que la terapia triple tenía un menor número de resangrado (23 vs. 47%; $p=0,005$) con una media de seguimiento de 21 meses; adicionalmente se obtuvo beneficio en las VEG (12 vs. 29%; $p=0,001$). Sin embargo, este beneficio con terapia triple podría estar dado en mayor medida por la LE y el nadolol.

En cuanto a los IBP, un estudio con pantoprazol 40 mg cada 24 h durante 10 días vs. placebo en pacientes sometidos a LE¹⁹¹ reportó el mismo número de úlceras postligadura en ambos grupos, pero la úlceras del grupo con pantoprazol fueron más pequeñas; además, 3 pacientes en el grupo placebo presentaron resangrado. Estos resultados parecerían estar a favor del uso de pantoprazol, pero se debe de tener en cuenta que fue un estudio pequeño y que los resultados no han sido reproducidos.

Recomendaciones:

- El uso combinado de BBNS más MNIS es efectivo, sin embargo, debe ser individualizado debido a los efectos colaterales y tolerabilidad. (Nivel de acuerdo 9).
- No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de IBP ni de sucralfato para prevención de resangrado variceal. (Nivel de acuerdo 9).

Terapias endoscópicas

Las opciones terapéuticas consisten en EE o LE.

Escleroterapia endoscópica versus ligadura endoscópica

Múltiples ECA comparando la LE con la EE demostraron que hay menor resangrado en el grupo de LE (RR 0,46; IC 95% 0,35-0,60), menos complicaciones y menor número de sesiones endoscópicas, sin diferencias en la recurrencia de várices y en la mortalidad^{127,192}.

Globalmente el riesgo de resangrado en los pacientes sometidos a LE oscila alrededor del 32%⁹.

Tratamiento farmacológico y endoscópico combinado

Escleroterapia endoscópica más tratamiento farmacológico

Los BBNS solos se han comparado con la terapia combinada con EE en 3 ECA con un total de 277 pacientes,

demostrando menor riesgo de resangrado con el tratamiento combinado; sin embargo, no se observaron diferencias en la mortalidad^{31,55,127,193}.

Por otro lado, existen 10 ECA comparando BBNS vs. EE, incluyendo 862 pacientes, y demostraron que no hay diferencia en términos de resangrado y mortalidad (7 vs. 2%), sin embargo, los efectos colaterales son menores en el grupo de BBNS (2 vs. 22%)^{55,127}.

Ligadura endoscópica más tratamiento farmacológico

Dos ECA demuestran la superioridad de la terapia combinada de LE más BBNS cuando se compara con tratamiento farmacológico o LE sola^{190,194}. La frecuencia de resangrado fue del 14% y 23% en el grupo de tratamiento combinado (LE más nadolol) comparado con el 38% y 47% en el grupo de procedimiento aislado. Ante esto, la combinación de LE con BBNS está ampliamente recomendada en la profilaxis secundaria de las várices esofágicas.

La combinación de BBNS más MNIS comparada con LE se ha evaluado en 3 ECA, siendo los resultados contradictorios. Un primer estudio mostró beneficio con la terapia farmacológica combinada¹⁹⁵, otro con la LE¹⁹⁶ y en un tercer estudio no hubo diferencia entre ambos tratamientos¹⁹⁷. Estos resultados demuestran similitud entre ambas estrategias en la prevención de resangrado variceal, con rangos de 30% y 35%.

Recomendaciones:

- La LE es superior a la EE en la profilaxis secundaria del sangrado variceal. (Nivel de acuerdo 9).
- No se recomienda la EE como profilaxis secundaria (Nivel de acuerdo 9).
- El tratamiento con BBNS es superior a la EE en la profilaxis secundaria de sangrado variceal debido al menor porcentaje de efectos colaterales. (Nivel de acuerdo 9).
- El tratamiento combinado de BBNS más EL es la mejor opción en la actualidad para la profilaxis secundaria del sangrado variceal. (Nivel de acuerdo 9).

Otras terapias

Cirugía

El procedimiento quirúrgico es muy efectivo en la prevención del resangrado. Las cirugías derivativas más comunes son la esplenorrenal distal (Warren), así como la desvascularización esofagogástrica (Sugiura). El inconveniente principal en dichos procedimientos es la mayor frecuencia de encefalopatía, pero sin impacto en la supervivencia, siendo los pacientes con cirrosis compensada el grupo que más se beneficia de la derivación quirúrgica, específicamente los Child-Pugh A^{11,198}.

Cortocircuito transyugular intrahepático portosistémico

Como procedimiento derivativo, la realización de TIPS es efectiva para prevenir el resangrado, sin ser la terapia de primera línea, utilizándose en caso de falla al tratamiento médico o endoscópico¹⁹⁹.

El TIPS se ha estudiado extensamente y comparado con otros tratamientos^{11,200,201}; un metaanálisis demostró superioridad sobre la terapia endoscópica en la prevención a largo plazo del resangrado (19% vs. 47%), aunque esta ventaja no se tradujo en una mejor supervivencia (27% vs.

27%). El TIPS se asocia a una tasa significativamente más alta de encefalopatía portosistémica (34% vs. 19%). Resultados similares se obtuvieron cuando se comparó el TIPS con el tratamiento farmacológico, con una ventaja significativa del TIPS para alcanzar una tasa de resangrado más baja²⁰¹. Por el contrario, la encefalopatía portosistémica en el grupo farmacológico es aproximadamente la mitad del presentado por el grupo con TIPS, mientras la tasa de supervivencia no demuestra diferencia entre los grupos.

El TIPS también se ha comparado con la cirugía en el escenario de la profilaxis secundaria^{202,203}. Un ECA multicéntrico publicado recientemente por Henderson, con 140 pacientes cirróticos Child-Pugh clase A o B, con un seguimiento de 2 a 8 años, no se demostró ninguna diferencia en la tasa de resangrado, encefalopatía y supervivencia a 2 y 5 años, con una tasa más alta de trombosis, estenosis y necesidad de reintervención entre el grupo con TIPS (82%) comparado con el grupo con cortocircuito esplenorrenal distal (11%), por lo que se ha concluido que la opción de tratamiento se debe basar en la experiencia local de cada centro, la posibilidad de lograr un adecuado seguimiento y la logística de intervenir inmediatamente si fuera necesario²⁰².

Recomendaciones:

- La derivación quirúrgica y el TIPS son las alternativas terapéuticas de elección ante la falla al tratamiento farmacológico y/o endoscópico en profilaxis secundaria, dependiendo de la reserva hepática. (Nivel de acuerdo 9).
- La derivación quirúrgica puede ser una opción viable en los pacientes cirróticos estables (Child-Pugh A). Para optar por esta maniobra, el centro donde se realice debe contar con la experiencia necesaria para la realización de cualquiera de las 2 cirugías. (Nivel de acuerdo 9).
- El TIPS se utiliza como terapia de rescate para prevenir el resangrado variceal. (Nivel de acuerdo 9).

Pacientes con sangrado por gastropatía portal hipertensiva

La GPH ocasiona aproximadamente un 25% de todos los sangrados (agudos y crónicos) en pacientes con hipertensión portal. La presentación más común es de un sangrado crónico y anemia. La terapia farmacológica no se recomienda en la actualidad para prevenir sangrado agudo (profilaxis primaria) en pacientes con GPH. Sin embargo, los BBNS se han recomendado para prevenir sangrado crónico por GPH^{204,205}.

Recomendación:

- En pacientes con sangrado crónico por GPH se recomienda como primera opción el uso de BBNS y suplementos de hierro. (Nivel de acuerdo 9).

Declaración de fuente de financiamiento

El actual Consenso Mexicano de Hipertensión Portal contó con el apoyo de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, Asociación Mexicana de Hepatología y Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, las cuales participaron en la organización de las reuniones, elaboración de los enunciados y proceso de votación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la redacción del documento final.

Bibliografía

- Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80:800–9.
- Chalasan N, Kahi C, Francois F, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:653–9.
- D'Amico G, de Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38:599–612.
- Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004;40:652–9.
- Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, et al. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis*. 2008;28:3–25.
- Maddur H, Naik S, Siddiqui AA, et al. Adherence and adequacy of therapy for esophageal varices prophylaxis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:3129–36.
- De Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53:762–8.
- Le Moine O, Adler M, Bourgeois N, et al. Factors related to early mortality in cirrhotic patients bleeding from varices and treated by urgent sclerotherapy. *Gut*. 1992;33:1381–5.
- Bosch J, García-Pagán J. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003;361:952–4.
- Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254–61.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995;22:332–54.
- D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1997;11:243–56.
- Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology*. 1981;81:944–52.
- Merkel C, Marin R, Angeli P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;127.
- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003;38:266–72.
- Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002;35:478–91.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol*. 2007;46:927–34.
- Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*. 2004;126:886–94.
- Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol*. 2005;43:98–103.
- Angermayr B, Fernandez M, Mejias M, et al. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut*. 2007;56:560–4.
- Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, et al. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology*. 2009;49:1245–56.
- Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*. 2007;46:1208–17.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43 2 Suppl 1:S121–31.
- Arguedas MR. The critically ill liver patient: the variceal bleeder. *Semin Gastrointest Dis*. 2003;14:34–8.
- Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, et al. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:506–12.
- D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217–31.
- Bendtsen F, Skovgaard LT, Sørensen TI, et al. Agreement among multiple observers on endoscopic diagnosis of esophageal varices before bleeding. *Hepatology*. 1990;11:341–7.
- Cales P, Pascal JP. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis: comparison of intracenter and intercenter observer variability. *Gastroenterology*. 1990;99:1189.
- Sauerbruch T, Kleber G. Upper gastrointestinal endoscopy in patients with portal hypertension. *Endoscopy*. 1992;24:45–51.
- Rigo GP, Merighi A, Chahin NJ, et al. A prospective study of the ability of three endoscopic classifications to predict hemorrhage from esophageal varices. *Gastrointest Endosc*. 1992;38:425–9.
- De Franchis R, Pascal JP, Ancona E, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol*. 1992;15:256–61.
- Calès P, Oberti F, Bernard-Chabert B, et al. Evaluation of Baveno recommendations for grading esophageal varices. *J Hepatol*. 2003;39:657–9.
- North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988;319:983–9.
- Merkel C, Zoli M, Siringo S, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2915–20.
- Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol*. 2003;38:554–68.
- Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:503–8.
- Calès P, Oberti F, Payen JL, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:741–5.
- Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 1985;5:419–24.
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:481–8.

40. Groszmann R, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990;99:1401-7.
41. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*. 1998;114:1296-303.
42. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346:1056-9.
43. Myers JD, Taylor WJ. An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of an hepatic venule. *J Clin Investigation*. 1951;6:662-3.
44. Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT, et al. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology*. 1979;76:253-8.
45. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology*. 2008;47:1764-72.
46. 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;119:181-7.
47. Giannini E, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2003;52:1200-5.
48. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol*. 2006;45:230-5.
49. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. *Hepatology*. 2004;39:30-4.
50. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology*. 1998;28:868-80.
51. Fleig WE. To scope or not to scope: still a question. *Hepatology*. 2001;33:471-2.
52. Lin HC, Soubrane O, Cailmail S, et al. Early chronic administration of propranolol reduces the severity of portal hypertension and portal-systemic shunts in conscious portal vein stenosed rats. *J Hepatol*. 1991;13:213-9.
53. Sarin SK, Groszmann RJ, Mosca PG, et al. Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in a chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. *J Clin Invest*. 1991;87:1032-6.
54. Feu F, Bordas JM, Garcia-Pagán JC, et al. Double-blind investigation of the effects of propranolol and placebo on the pressure of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology*. 1991;13:917-22.
55. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19:475-505.
56. Garcia-Tsao G, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Short-term effects of propranolol on portal venous pressure. *Hepatology*. 1986;6:101-6.
57. Gengo FM, Huntoon L, McHugh WB. Lipid-soluble and water-soluble beta-blockers. Comparison of the central nervous system depressant effect. *Arch Intern Med*. 1987;147:39-43.
58. Berzigotti A, Rinaldi MF, Magalotti D, et al. Primary prophylaxis with nadolol in cirrhotic patients: Doppler patterns of splanchnic hemodynamics in good and poor responders. *J Hepatol*. 2006;44:310-6.
59. García-Pagán JC, Morillas R, Bañares R, et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology*. 2003;37:1260-6.
60. García-Pagán JC, Villanueva C, Vila MC, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology*. 2001;121:908-14.
61. Sersté T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;52:1017-22.
62. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-47.
63. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996;24:451-9.
64. Wong F, Liu P, Lilly L, et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci*. 1999;97:259-67.
65. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26:1131-7.
66. Møller S, Henriksen JH. Review article: pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome-is there scope for prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:31-41.
67. Blei AT, García-Tsao G, Groszmann RJ, et al. Hemodynamic evaluation of isosorbide dinitrate in alcoholic cirrhosis. Pharmacokinetic-hemodynamic interactions. *Gastroenterology*. 1987;93:576-83.
68. Borroni G, Salerno F, Cazzaniga M, et al. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites. *J Hepatol*. 2002;37:315-21.
69. Garcia-Pagán JC, Feu F, Bosch J, et al. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med*. 1991;114:869-73.
70. Merkel C, Marin R, Enzo E, et al. Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Gruppo-Triveneto per L'ipertensione portale (GTIP). *Lancet*. 1996;348:1677-81.
71. Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, et al. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000;31:324-9.
72. Sharma P, Kumar A, Sharma BC, et al. Early identification of haemodynamic response to pharmacotherapy is essential for primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with «high-risk» varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:48-60.
73. Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, et al. Meta-analysis: beta-blockers versus banding ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol*. 2012;11:369-83.
74. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, et al. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology*. 1988;95:434-40.
75. Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1244-9.
76. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992;16:1343-9.
77. Trudeau W, Prindiville T. Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc*. 1986;32:264-8.
78. Hashizume M, Kitano S, Yamaga H, et al. Endoscopic classification of gastric varices. *Gastrointest Endosc*. 1990;36:276-80.

79. Korula J, Chin K, Ko Y, et al. Demonstration of two distinct subsets of gastric varices. *Dig Dis Sci*. 1991;36:303-9.
80. Sarin SK. Long-term follow-up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc*. 1997;46:8-14.
81. Chey WD, Elta GH. Natural history of gastric varices. *Gastroenterology*. 1993;105:599-602.
82. Matsumoto A, Takimoto K. Gastric fundal varices: new aspects of nonsurgical treatment in Japan. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:4-5.
83. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, et al. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2011;54:1161-7.
84. Terés J, Bordas JM, Bru C, et al. Upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: clinical and endoscopic correlations. *Gut*. 1976;17:37-40.
85. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol*. 2006;45:560-7.
86. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008;48:229-36.
87. Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1998;27:1207-12.
88. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology*. 1995;108:1828-34.
89. Abraldes JG, Aracil C, Catalina MV, et al. Value of hypg predicting 5-day treatment failure in acute variceal bleeding. Comparison with clinical variables. *J Hepatol*. 2006;44: S12.
90. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999;117:626-31.
91. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40:793-801.
92. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362:2370-9.
93. Lee SW, Lee TY, Chang CS. Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1128-34.
94. De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43:167-76.
95. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34:671-6.
96. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, et al. Predictors of early rebleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut*. 2008;57:814-20.
97. McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N, et al. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut*. 1995;36:100-3.
98. Castañeda B, Debernardi-Venon W, Bandi JC, et al. The role of portal pressure in the severity of bleeding in portal hypertensive rats. *Hepatology*. 2000;31:581-6.
99. Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2001;121:110-7.
100. Morales J, Moitinho E, Abraldes JG, et al. Effects of the V1a vasopressin agonist F-180 on portal hypertension-related bleeding in portal hypertensive rats. *Hepatology*. 2003;38: 1378-83.
101. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology*. 1986;90:1232-40.
102. Castañeda B, Morales J, Lionetti R, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology*. 2001;33:821-5.
103. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2086-102.
104. Thabut D, Bernard-Chabert B. Management of acute bleeding from portal hypertension. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:19-29.
105. Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1294-9.
106. Cheung J, Soo I, Bastiampillai R, et al. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1125-9.
107. Vivas S, Rodríguez M, Palacio MA, et al. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci*. 2001;46:2752-7.
108. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD002907.
109. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39:746-53.
110. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049-56, quiz 285.
111. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29:1655-61.
112. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*. 2000;32:142-53.
113. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology*. 1982;82:97-105.
114. Vinel JP, Cassigneul J, Levade M, et al. Assessment of short-term prognosis after variceal bleeding in patients with alcoholic cirrhosis by early measurement of portohepatic gradient. *Hepatology*. 1986;6:116-7.
115. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, et al. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet*. 1995;346:865-8.
116. Escorsell A, Ruiz del Arbol L, Planas R, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology*. 2000;32:471-6.
117. Møllerr S, Hansen EF, Becker U, et al. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver*. 2000;20:51-9.

118. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:53–64.
119. Moitinho E, Planas R, Bañares R, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol.* 2001;35:712–8.
120. Escorsell A, Bordas JM, del Arbol LR, et al. Randomized controlled trial of sclerotherapy versus somatostatin infusion in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Variceal Bleeding Study Group. J Hepatol.* 1998;29:779–88.
121. Villanueva C, Ortiz J, Sàbat M, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Hepatology.* 1999;30:384–9.
122. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology.* 2001;120:161–9.
123. Abralde JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology.* 2002;35:1305–12.
124. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2001;120:946–54.
125. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology.* 1997;25:1101–4.
126. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995;123:280–7.
127. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis.* 1999;19:439–55.
128. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003;124:1277–91.
129. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2004;39:1623–30.
130. Krag A, Adamsen S, Bendtsen F. Endoscopic treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 2007;39:373; author reply 4.
131. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, et al. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet.* 1997;350:1495–9.
132. Calés P, Masliah C, Bernard B, et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2001;344:23–8.
133. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002;35:609–15.
134. García-Pagán JC, Reverter E, Abralde JG, et al. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33:46–54.
135. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2009;137:2105–11.
136. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1081–5.
137. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;47:1604–14.
138. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004;127:1123–30.
139. Garcia-Pagan JC, Pascoli MD, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol.* 2012.
140. Panés J, Terés J, Bosch J, et al. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci.* 1988;33:454–9.
141. Cook D, Laine L. Indications, technique, and complications of balloon tamponade for variceal gastrointestinal bleeding. *J Intensive Care Med.* 1992;7:212–8.
142. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy.* 2006;38:896–901.
143. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology.* 2004;126:469–75.
144. Boyer TD, Henderson JM, Heerey AM, et al. Cost of preventing variceal rebleeding with transjugular intrahepatic portal systemic shunt and distal splenorenal shunt. *J Hepatol.* 2008;48:407–14.
145. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2001;120:726–48.
146. Cello JP, Grendell JH, Crass RA, et al. Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt in patient with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage. Long-term follow-up. *N Engl J Med.* 1987;316:11–5.
147. Huizinga WK, Angorn IB, Baker LW. Esophageal transection versus injection sclerotherapy in the management of bleeding esophageal varices in patients at high risk. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;160:539–46.
148. Teres J, Baroni R, Bordas JM, et al. Randomized trial of portacaval shunt, stapling transection and endoscopic sclerotherapy in uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol.* 1987;4:159–67.
149. Rikkers LF, Jin G. Variceal hemorrhage: surgical therapy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22:821–42.
150. Smith 3rd RB, Warren WD, Salam AA, et al. Dacron interposition shunts for portal hypertension. An analysis of morbidity correlates. *Ann Surg.* 1980;192:9–17.
151. Soutter DI, Langer B, Taylor BR, et al. Emergency portasystemic shunting in cirrhotics with bleeding varices—a comparison of portacaval and mesocaval shunts. *HPB Surg.* 1989;1:107–16, discussion 16–8.
152. Villeneuve JP, Pomier-Layrargues G, Duguay L, et al. Emergency portacaval shunt for variceal hemorrhage. A prospective study. *Ann Surg.* 1987;206:48–52.
153. Rikkers LF, Jin G. Surgical management of acute variceal hemorrhage. *World J Surg.* 1994;18:193–9.
154. Cello JP, Crass R, Trunkey DD. Endoscopic sclerotherapy versus esophageal transection of Child's class C patients with variceal hemorrhage. Comparison with results of portacaval shunt: preliminary report. *Surgery.* 1982;91:333–8.
155. Burroughs AK, Hamilton G, Phillips A, et al. A comparison of sclerotherapy with staple transection of the esophagus for the emergency control of bleeding from esophageal varices. *N Engl J Med.* 1989;321:857–62.
156. Sugiura M, Futagawa S. Esophageal transection with paraesophagogastric devascularizations (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices. *World J Surg.* 1984;8:673–9.
157. Patch D, Nikolopoulou V, McCormick A, et al. Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic

- shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding. *J Hepatol.* 1998;28:454-60.
158. Orozco H, Mercado MA. The evolution of portal hypertension surgery: lessons from 1000 operations and 50 Years' experience. *Arch Surg.* 2000;135:1389-93, discussion 94.
 159. Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology.* 2004;126:1175-89.
 160. Soehendra N, Nam VC, Grimm H, et al. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy.* 1986;18:25-6.
 161. Yang WL, Tripathi D, Therapondos G, et al. Endoscopic use of human thrombin in bleeding gastric varices. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1381-5.
 162. Shiha G, El-Sayed SS. Gastric variceal ligation: a new technique. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:437-41.
 163. Rengstorff DS, Binmoeller KF. A pilot study of 2-octyl cyanoacrylate injection for treatment of gastric fundal varices in humans. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:553-8.
 164. Oho K, Iwao T, Sumino M, et al. Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy.* 1995;27:349-54.
 165. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology.* 2001;33:1060-4.
 166. Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, et al. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:160-7.
 167. Chiu KW, Changchien CS, Chuah SK, et al. Endoscopic injection sclerotherapy with 1.5% Sotradecol for bleeding cardiac varices. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24:161-4.
 168. Seewald S, Sriram PV, Naga M, et al. Cyanoacrylate glue in gastric variceal bleeding. *Endoscopy.* 2002;34:926-32.
 169. Binmoeller KF, Soehendra N. Superglue[®]: the answer to variceal bleeding and fundal varices? *Endoscopy.* 1995;27:392-6.
 170. Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R, et al. Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery.* 2002;131:S176-81.
 171. Ninoi T, Nishida N, Kaminou T, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices with gastrorenal shunt: long-term follow-up in 78 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1340-6.
 172. Kiyosue H, Mori H, Matsumoto S, et al. Transcatheter obliteration of gastric varices. Part 1. Anatomic classification. *Radiographics.* 2003;23:911-20.
 173. Lee YT, Chan FK, Ng EK, et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:168-74.
 174. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646-9.
 175. Sarin SK, Agarwal SR. Gastric varices and portal hypertensive gastropathy. *Clin Liver Dis.* 2001;5:727-67, x.
 176. Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology.* 2006;43:690-7.
 177. Hwang SS, Kim HH, Park SH, et al. N-butyl-2-cyanoacrylate pulmonary embolism after endoscopic injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25:16-22.
 178. Sarin SK, Jain AK, Jain M, et al. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1010-5.
 179. Ramond MJ, Valla D, Mosnier JF, et al. Successful endoscopic obturation of gastric varices with butyl cyanoacrylate. *Hepatology.* 1989;10:488-93.
 180. Suga T, Akamatsu T, Kawamura Y, et al. Actual behaviour of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) in a blood vessel: a model of the varix. *Endoscopy.* 2002;34:73-7.
 181. Chen WC, Hou MC, Lin HC, et al. Bacteremia after endoscopic injection of N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2001;54:214-8.
 182. Stanley AJ, Jalan R, Ireland HM, et al. A comparison between gastric and oesophageal variceal haemorrhage treated with transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:171-6.
 183. Miyazaki S, Yoshida T, Harada T, et al. Injection sclerotherapy for gastric varices using N-butyl-2-cyanoacrylate and ethanolamine oleate. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:1155-8.
 184. Greenwald BD, Caldwell SH, Hespeneheide EE, et al. N-2-butyl-cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a United States pilot study and cost analysis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1982-8.
 185. Zhou Y, Qiao L, Wu J, et al. 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.
 186. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, et al. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2000;118:905-11.
 187. Gournay J, Masliah C, Martin T, et al. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology.* 2000;31:1239-45.
 188. Yang WG, Hou MC, Lin HC, et al. Effect of sucralfate granules in suspension on endoscopic variceal sclerotherapy induced ulcer: analysis of the factors determining ulcer healing. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13:225-31.
 189. Polson RJ, Westaby D, Gimson AE, et al. Sucralfate for the prevention of early rebleeding following injection sclerotherapy for esophageal varices. *Hepatology.* 1989;10:279-82.
 190. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology.* 2000;32:461-5.
 191. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2005;41:588-94.
 192. Laine L, el-Newihi HM, Migikovsky B, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med.* 1993;119:1-7.
 193. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology.* 1997;25:63-70.
 194. De la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology.* 2005;41:572-8.
 195. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2001;345:647-55.
 196. Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology.* 2002;123:728-34.
 197. Patch D, Sabin CA, Goulis J, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2002;123:1013-9.

198. Grace ND, Conn HO, Resnick RH, et al. Distal splenorenal vs. portal-systemic shunts after hemorrhage from varices: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1988;8:1475–81.
199. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology*. 2005;41:386–400.
200. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;30:612–22.
201. Escorsell A, Bañares R, García-Pagán JC, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2002;35:385–92.
202. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1643–51.
203. Rosemurgy AS, Bloomston M, Clark WC, et al. H-graft porta-caval shunts versus TIPS: ten-year follow-up of a randomized trial with comparison to predicted survivals. *Ann Surg*. 2005;241:238–46.
204. Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*. 1991;337:1431–4.
205. Panés J, Bordas JM, Piqué JM, et al. Effects of propranolol on gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology*. 1993;17:213–8.