

Manejo de várices gastroesofágicas: Revisión de la evidencia y consenso

Roberto Candia B.¹, Blanca Norero M.¹, Rosa María Pérez-Ayuso¹, Francisco Fuster S.²,
Rodrigo Zapata L.^{3,4}, Fernando Fluxá G.⁵, Guillermo Silva P.⁵, Antonio Rollán R.⁴,
Alberto Espino E.¹, Luis Meneses Q.⁶, Pablo Cortés G.¹ y Arnoldo Riquelme P.¹

¹Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Unidad de Endoscopia, Hospital Naval, Valparaíso.

³Servicio de Gastroenterología, Hospital del Salvador, Universidad de Chile.

⁴Departamento de Enfermedades Digestivas, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago.

⁵Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

⁶Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 8 de noviembre de 2010

Aceptado: 23 de diciembre de 2010

Correspondencia a:

Dr. Roberto Candia Balboa

Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367

Teléfono:
56-2-3543820
Fax: 56-2-6397780

E-mail: roberto.candia@gmail.com

Gastroesophageal varices management: Evidence-based review and consensus

Introduction: There is plenty of scientific evidence regarding the management of esophageal varices, but sometimes it is contradictory. International consensus carried out in America and Europe are evidence-based, however these do not include a comprehensive analysis on the quality of the studies, nor local issues. The purpose of this review is to establish a national consensus, by means of relevant questions regarding the management of gastroesophageal varices, to provide detailed information on related evidence, thus, establishing reasonable recommendations based on the national scenario. **Methodology:** The guidelines are organized following 20 clinically relevant questions on the management of gastroesophageal varices. The recommendation level and quality assessment of the evidence supporting each asseveration will be descriptive and was based mainly in the design of the studies, adapted from the recommendations of the *U.S. Preventive Services Task Force*. Then, the group of experts made a recommendation for each intervention in response to each question. The consensus was achieved by a two-round Delphi technique, the third round was done in the national consensus carried out in June 2010 during the Annual Meeting on Advances in Gastroenterology, with the participation of the audience, using an electronic board. **Results:** The survey included 20 open-questions which were distributed among the 12 experts, who provided responses according to levels/degrees of evidence and recommendations. Most of the questions, 14/20 (70%) had a high level of evidence (type I) and 7/20 questions (35%) had a level of recommendation type A. In the first and second rounds the level of agreement was 95% and 100%, respectively. In the third round, 117 physicians attending the Annual Meeting on Advances in Gastroenterology participated and an 85% of agreement was achieved. **Conclusions:** This consensus methodology allowed to unify criteria, evaluate the evidence and to make a document including levels of recommendations that will have a positive impact on the care provided to patients suffering from gastroesophageal varices.

Key words: Consensus, evidence-based medicine, gastroesophageal varices, variceal bleeding management, cirrhosis, esophageal varices.

Introducción

La hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática induce el desarrollo de circulación colateral. De todos los vasos que se desarrollan, los de mayor importancia clínica son los colaterales, ubicados en la unión gastroesofágica, ya que son los responsables de gran parte de la morbimortalidad de los pacientes cirróticos.

En el momento del diagnóstico de cirrosis hepática, el 50% de los pacientes poseen várices gastroesofágicas (VGE). En los pacientes cirróticos con endoscopia inicial normal, la incidencia anual de aparición de várices es de 8%¹. De los que poseen várices pequeñas,

el 8% desarrolla várices grandes al año de seguimiento². Del total de pacientes con várices, entre 5-15% presenta hemorragia variceal a 1-2 años de seguimiento³, las que se concentran en los pacientes con várices de alto riesgo: várices grandes, várices con signos rojos, o várices de cualquier tamaño (con o sin puntos rojos) en pacientes con cirrosis descompensada. Sólo el 25% de los pacientes cirróticos presenta várices con alto riesgo de hemorragia³.

Una vez desarrollada una hemorragia digestiva de origen variceal, el pronóstico es ominoso, ya que si bien el 40% presenta hemostasia espontánea, la mortalidad alcanza el 20% a las 6 semanas⁴ y el riesgo de recurrencia es de 60% al año.

Estos datos explican la necesidad de intervenir y establecer normas claras en relación al manejo de la hipertensión portal y la hemorragia variceal. Las intervenciones evaluadas en estudios clínicos son múltiples, siendo el beta-bloqueo no selectivo y la terapia endoscópica (ligadura o escleroterapia variceal) las más utilizadas y con mayor grado de evidencia⁵.

La evidencia científica en relación al manejo de las VGE es abundante y muchas veces contradictoria. Como una forma de ordenar este conocimiento y establecer normas claras y precisas para enfrentar este problema, se han llevado a cabo múltiples reuniones de consenso a nivel internacional. Los más importantes son dos el de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD)⁶ y los consensos de Baveno, destacando el IV⁷ y V⁸, principalmente europeo. Estos consensos están basados en la evidencia, sin embargo, el detalle de los estudios que permiten establecer las conductas –incluida la calidad y el tipo de diseño– no está explicitado en los documentos publicados. El objetivo de la presente revisión es establecer un consenso a nivel nacional, a través de preguntas relevantes en el manejo de las VGE, detallar la evidencia relacionada y establecer conductas racionales, considerando la realidad nacional.

Métodos

Organización de las guías

Las guías se iniciaron con una descripción metodológica del consenso en relación a la forma de describir los niveles de evidencia y el grado de recomendación para cada afirmación. Continuaron con las 20 preguntas clínicas, que nos situaron en los distintos escenarios a los que nos enfrentamos con un paciente cirrótico e hipertensión portal. Las preguntas consideraron problemas clínicos relevantes en el manejo de las VGE, que incluyen la profilaxis primaria, tratamiento farmacológico, endoscópico y radiológico intervencional de la hemorragia variceal hasta la profilaxis secundaria. Cada pregunta clínica fue discutida y pre-establecida por consenso por el comité organizador de las guías y, posteriormente, asignada a expertos nacionales. A través de las preguntas clínicas cada experto evaluó el nivel de evidencia y estableció una recomendación de acuerdo con los parámetros metodológicos descritos a continuación.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

La evaluación de la calidad de la evidencia que sustenta cada afirmación se realizó en forma descriptiva, fundamentándose primordialmente en el diseño de los estudios, adaptado de las recomendaciones realizadas por la U.S. Preventive Services Task Force⁹⁻¹⁰.

Tabla 1. Nivel de evidencia según el diseño del estudio

Nivel de evidencia	Descripción
Tipo I	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado* randomizado bien diseñado o una revisión sistemática de estudios clínicos randomizados (aleatorizados)
Tipo II	II-1 Evidencia obtenida de estudios controlados* prospectivos sin randomización (aleatorización) II-2 Evidencia obtenida de estudios observacionales** de tipo cohorte o casos y controles, idealmente de varios centros II-3 Evidencia obtenida de series de casos
Tipo III	Opinión de autoridades en el tema, basada en la experiencia, comités de expertos, reporte de casos, estudios fisiopatológicos o de ciencias básicas

*Se entiende como estudio controlado aquel en que la intervención es manejada por el investigador. **Se entiende como estudio observacional aquel en que la intervención no es controlada por el investigador.

La estratificación de la evidencia se realizó según el tipo de diseño, sin evaluación metodológica, de acuerdo a la Tabla 1, en la que cada estrato representa un nivel de calidad. Cada nivel está jerarquizado en forma decreciente, de esta manera los estudios clínicos controlados corresponden a la evidencia de mayor calidad; los trabajos observacionales corresponden a un nivel de evidencia intermedio; y los estudios fisiopatológicos y la opinión de expertos corresponden al estrato de menor calidad. A su vez, dentro de cada estrato, el tipo de diseño es variable, correspondiendo los estudios clínicos randomizados de gran tamaño muestral y las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos randomizados al nivel más alto de evidencia¹¹⁻¹².

Como se esbozó anteriormente, no se realizó de regla un análisis metodológico de la validez interna de cada estudio, sólo se consideró el diseño y sus resultados (con sus respectivos intervalos de confianza (IC) y/o valor *p*). Se recurrió al análisis metodológico de la validez interna de los artículos de terapia¹³⁻¹⁴ sólo cuando no hubiese concordancia entre los resultados de los estudios que evalúan una misma pregunta y éstos estén ubicados en un mismo nivel de evidencia.

El nivel de recomendación se estableció de acuerdo a la Tabla 2, adaptada de la U.S. Preventive Services Task Force⁹⁻¹⁰.

Se asignaron entre una a tres preguntas por experto con el fin de analizar y fundamentar las repuestas a través de una revisión de la literatura. Mediante la utilización de las herramientas antes expuestas se solicitó establecer un “Nivel de evidencia” y un “Nivel de recomendación” para cada uno de los tópicos revisados y construir así un enunciado final para cada pregunta, a modo de “conclusión o recomendación”.

Artículo Original

Tabla 2. Grados de recomendación para cada escenario clínico

Recomendación	Lenguaje
A	El consenso recomienda fuertemente la intervención o servicio indicado. Esta recomendación se sustenta en evidencia de alta calidad, con beneficio categórico que supera los riesgos
B	El consenso recomienda el uso clínico rutinario de la intervención o servicio indicado. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad moderada, con beneficio que supera los riesgos
C	El consenso no recomienda ni a favor ni en contra de la intervención o servicio. No se realiza una recomendación categórica dado que la evidencia, de calidad al menos moderada, no muestra una relación riesgo/beneficio satisfactoria. Se debe decidir caso a caso
D	El consenso recomienda en contra de la intervención o servicio. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad al menos moderada, que no muestra beneficio, o en que el riesgo o daño supera los beneficios de la intervención
I	El consenso concluye que la evidencia es insuficiente, ya sea por estudios de baja calidad, resultados heterogéneos, o el balance riesgo/beneficio no puede ser determinado

Construcción del consenso

Metodología Delfi

Una vez que cada experto estableció el “nivel de evidencia”, el “nivel de recomendación” y la “conclusión o recomendación” para cada pregunta, se llevó a cabo el proceso de consenso mediante metodología Delfi¹⁵. En una primera etapa, cada experto recibió por vía electrónica el texto resumen inicial y entregó su opinión respecto de todas las preguntas con el objetivo de establecer el “Grado de acuerdo” para cada una de las recomendaciones. Se utilizó como estandarización del “Grado de acuerdo” la escala Likert graduada de 0 a 4.

- 0: Completamente en desacuerdo
- 1: En desacuerdo
- 2: Dudoso o con reparos
- 3: De acuerdo
- 4: Completamente de acuerdo

En caso de que la opinión del experto difiriera del enunciado entregado en el texto, existía la opción de insertar un comentario explicando las razones que motivaron tal desacuerdo:

- Si el grado de acuerdo fue 3 ó 4, la inserción de un “comentario” era opcional.
- Si el grado de acuerdo fue 0, 1 ó 2, la inserción de un “comentario” explicando las razones o proponiendo un nuevo enunciado final para la pregunta en cuestión era obligatorio.

Esta primera etapa fue de sondeo y luego de analizar la información, el comité organizador construyó un documento de retroalimentación. Éste fue reenviado a cada experto para obtener sus respuestas para la reevaluación de cada una de las preguntas en esta segunda ronda de la técnica Delfi, incluyendo las recomendaciones de acuerdo a las opiniones emitidas por cada uno de los integrantes del panel de expertos y así realizar los cambios requeridos.

Durante el consenso presencial, que se realizó el miércoles 2 de junio de 2010, cada experto presentó la postura definitiva en una presentación, con una breve descripción de la literatura, el enunciado final, el nivel de evidencia y de recomendación para que la audiencia votara en tiempo real. De esta manera se generó el consenso definitivo en esta etapa, que correspondió a la tercera ronda y final de la técnica Delfi de consenso.

Resultados

En enero de 2010, se conformó un panel de 12 expertos nacionales, que incluye representatividad de la realidad de regiones, endoscopistas terapéuticos, radiólogos intervencionistas, expertos en terapia profiláctica de hemorragia variceal y un experto en terapia farmacológica de la hemorragia variceal.

La encuesta incluyó 20 preguntas abiertas distribuidas los expertos que evaluaron los artículos relacionados con cada pregunta de acuerdo a la pauta de niveles de evidencia y grados de recomendación. El 70% (14/20) de las preguntas presentó nivel de evidencia tipo I, y 35% (7/20) de las preguntas presentó nivel de recomendación tipo A. En la primera y segunda ronda se alcanzó 95% y 100% de niveles de acuerdo, respectivamente. En la tercera ronda participaron 117 asistentes del Curso de Avances en Gastroenterología, con 85% de acuerdo. En las Tablas 3, 4 y 5 se resumen las 20 preguntas con su recomendación. En la Tabla 6 se resumen los niveles de acuerdo alcanzados en las tres rondas de consenso para cada una de las 20 preguntas.

Sección I: Diagnóstico de várices gastroesofágicas (VGE) y estratificación de riesgo de hemorragia

I.1. ¿Tamizaje de VGE con endoscopia digestiva alta o indicar beta-bloqueo siempre al momento del diagnóstico de cirrosis?

La endoscopia digestiva es un procedimiento de alto costo y de acceso no universal, por lo tanto, parece razonable indicar una droga de bajo costo como profilaxis de hemorragia variceal a todos los pacientes en riesgo potencial, es decir, todos los cirróticos. Existen estudios de costo-efectividad con análisis de

Markov que avalan esta conducta¹⁶⁻¹⁷, sin embargo, existe evidencia de buena calidad que demuestra la ausencia de beneficio del beta-bloqueo en pacientes sin várices o con várices de bajo riesgo¹⁸. Considerando

que sólo el 25% de los cirróticos presentarán várices de alto riesgo y se beneficiarán del uso de beta-bloqueo¹⁹, parece inapropiado someter a los efectos adversos de la droga al 75% restante.

Tabla 3. Sección I: Diagnóstico de várices gastroesofágicas y estratificación de riesgo de hemorragia. Preguntas, recomendaciones, niveles de evidencia y nivel de recomendación

Pregunta y recomendación	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendación
<i>I.1. ¿Tamizaje de várices gastroesofágicas con endoscopia digestiva alta o indicar beta-bloqueo siempre al momento del diagnóstico de cirrosis?</i> El tamizaje con endoscopia digestiva alta se considera de regla al momento del diagnóstico de cirrosis para evaluar la presencia de várices esofágicas	II-2	B
<i>I.2. ¿Todas las várices tienen el mismo riesgo de sangrar?</i> Una várice de alto riesgo es aquella considerada grande (tamaño > 5 mm) o con signos rojos. En contexto de Child-Pugh B alto ó C, cualquier várice, independiente de su tamaño, es considerada de alto riesgo	II	B
<i>I.3. Cirróticos sin várices. ¿El beta-bloqueo no selectivo previene la aparición de várices?</i> No se recomienda el uso de beta-bloqueo como prevención de la aparición de várices gastroesofágicas en pacientes cirróticos con buena función hepatocelular (Child-Pugh A y B) y ausencia de várices esofágicas	I	D

Tabla 4. Sección II: Profilaxis primaria de várices esofágicas. Preguntas, recomendaciones, niveles de evidencia y nivel de recomendación

Pregunta y recomendación	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendación
<i>II.1 ¿El beta-bloqueo no selectivo es útil como profilaxis primaria de HDA variceal en várices de bajo riesgo?</i> El beta-bloqueo no se recomienda de rutina como profilaxis primaria de HDA variceal en várices de bajo riesgo. Várices pequeñas en un paciente Child-Pugh C o con signos rojos son de alto riesgo, por lo que no deben ser consideradas en esta categoría	I	D
<i>II.2 ¿El uso de beta-bloqueo disminuye la progresión de várices pequeñas a grandes?</i> No se recomienda de regla el uso de beta-bloqueo como profilaxis de progresión de várices pequeñas a grandes en pacientes Child-Pugh A/B. La evidencia no es concluyente, por lo que se debe decidir caso a caso	I	A
<i>II.3 ¿El beta-bloqueo no selectivo es efectivo como profilaxis primaria de hemorragia digestiva variceal (HDV) en pacientes con várices de alto riesgo?</i> Se recomienda de regla el uso de beta-bloqueo como profilaxis primaria de HDV en várices de alto riesgo. La dosis de beta-bloqueadores en los distintos estudios es variable, pero en general el objetivo es disminuir la frecuencia cardíaca en un 25% del basal	I	A
<i>II.4 ¿Ligadura endoscópica (LE) o beta-bloqueo como profilaxis primaria?</i> El beta-bloqueo no selectivo es la primera opción como profilaxis primaria de HDA variceal en pacientes con várices de alto riesgo La profilaxis primaria endoscópica (ligadura) es una excelente alternativa en caso de contraindicación o intolerancia a beta-bloqueo en pacientes con várices de alto riesgo	I	A
<i>II.5 Otras alternativas en profilaxis primaria de HDA variceal: nitratos y profilaxis combinada (beta-bloqueo más ligadura)</i> No se recomienda el uso de nitratos ni profilaxis combinada (beta-bloqueo más ligadura) como prevención primaria de HDA en pacientes con várices de alto riesgo	I	D

Artículo Original

Tabla 5. Sección III: Tratamiento agudo y profilaxis secundaria de hemorragia variceal gastroesofágica. Pregunta, recomendación, nivel de evidencia y nivel de recomendación

Pregunta y recomendación	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendación
<p><i>III.1 ¿Terapia endoscópica o fármacos vasoactivos en hemorragia digestiva variceal activa?</i> La terapia con fármacos vasoactivos es más efectiva que el placebo o no tratamiento en el control de la hemorragia variceal activa. No existe diferencia entre terapia endoscópica (escleroterapia) y fármacos vasoactivos</p>	I	A
<p><i>III.2 ¿Terapia combinada (endoscópica más vasoactivos) o terapia endoscópica por sí sola en HDA variceal activa?</i> La terapia combinada de fármacos vasoactivos más terapia endoscópica es más efectiva que cada una por sí sola en el control de la hemorragia digestiva variceal activa. Dado que la mejor evidencia disponible es a favor de la terapia combinada, el panel recomienda esta alternativa como primera opción en HDA variceal activa</p>	I	A
<p><i>III.3 ¿Ligadura endoscópica o escleroterapia en hemorragia digestiva variceal activa?</i> La evidencia actual muestra una tendencia consistente a favor de ligadura versus escleroterapia en términos de riesgo de resangrado. Dado que ligadura endoscópica tiene menos complicaciones y es técnicamente de menor complejidad, se debe preferir por sobre escleroterapia en el manejo de HDA variceal esofágica activa</p>	I	B
<p><i>III.4 ¿Ligadura o escleroterapia con cianoacrilato en várices sangrantes de fondo gástrico?</i> La evidencia disponible apoya el uso de escleroterapia obliterativa con cianoacrilato sobre ligadura endoscópica (menor resangrado) y sobre TIPS (menores complicaciones, disponibilidad y costo) en várices gástricas sangrantes, especialmente várices gástricas aisladas La evidencia disponible no permite analizar por separado los diferentes subtipos de várices gástricas. Los pacientes con várices gástricas en continuidad con várices esofágicas por curva menor (OGV tipo 1 de Sarin), probablemente pueden ser tratados con ligadura endoscópica, al igual que las várices esofágicas</p>	I	C
<p><i>III.5 Si falla la hemostasia, ¿cirugía, TIPS o balón Sengstaken?</i> El taponamiento con balón de Sengstaken debería ser considerado como una medida temporal (máximo 24 horas) en pacientes con hemorragia no controlable, con una posterior terapia definitiva planificada</p>	II-3	B
<p><i>III.6 ¿TIPS de urgencia como salvataje en pacientes con hemorragia no controlado con endoscopia y farmacoterapia?</i> En pacientes cirróticos Child-Pugh A y B con falla en el control de la hemorragia variceal o recurrencia precoz después de endoscopia y fármacos vasoactivos, se debe considerar el uso de TIPS de salvataje lo más rápido posible. En pacientes Child-Pugh C se debe evaluar cuidadosamente la necesidad de la intervención dada la alta mortalidad asociada</p>	II-3	B
<p><i>III.7 ¿TIPS en hemorragia recurrente a pesar de tratamiento endoscópico y con beta-bloqueo?</i> En pacientes Child-Pugh A y B con hemorragia variceal recurrente, a pesar de tratamiento endoscópico y beta-bloqueo (falla de profilaxis secundaria), se debe priorizar el uso de TIPS con <i>stent</i> cubierto. El <i>shunt</i> espleno-renal distal quirúrgico es una alternativa en centros con la experiencia suficiente</p>	I	A
<p><i>III.8 ¿Existe beneficio del uso de antibióticos en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva?</i> Se recomienda el uso de antibióticos profilácticos en todo paciente con cirrosis y hemorragia digestiva activa</p>	I	A
<p><i>III.9 ¿Beta-bloqueo, ligadura o ambas en profilaxis secundaria de hemorragia por várices esofágicas?</i> La combinación de ligadura endoscópica con beta-bloqueo no selectivo es probablemente la terapia de elección para la profilaxis secundaria de hemorragia digestiva por várices esofágicas. En los casos en que por mala tolerancia o contraindicación no se logre un beta-bloqueo adecuado, la ligadura endoscópica es la profilaxis secundaria de elección En los casos en que no se pueda llevar a cabo el tratamiento con ligadura endoscópica, una alternativa es el uso de beta-bloqueo no selectivo asociado a isosorbide mononitrato</p>	I	B
<p><i>III.10 ¿Uso de ligadura versus ligadura más escleroterapia?</i> No se recomienda el uso combinado de ligadura y escleroterapia sobre la ligadura por sí sola, debido a que ambas no ofrecen una ventaja en la prevención de resangrado y reducción de mortalidad</p>	I	D
<p><i>III.11 ¿Uso de TIPS para prevención de resangrado (profilaxis secundaria) comparado con ligadura? ¿Usar "TIPS precoz" en pacientes con alto riesgo de re-sangrado basado en gradiente de presión vena hepática-porta (HVPG)?</i> En pacientes con hemorragia variceal controlada endoscópicamente y de alto riesgo de resangrado, la descompresión precoz (profilaxis secundaria) con TIPS más profilaxis secundaria combinada es una alternativa en los centros con los recursos y disponibilidad de esta tecnología</p>	I	B
<p><i>III.12 ¿Uso de TIPS como rescate en várices gástricas sangrantes?</i> En pacientes con hemorragia variceal gástrica que no responden a terapia combinada inicial puede ser considerada como terapia de rescate tanto el TIPS como la obliteración endovascular retrógrada con balón exclusivamente en los centros donde estos procedimientos estén disponibles</p>	II-3	B

Tabla 6. Grados de acuerdo alcanzado en primera, segunda y tercera ronda

Pregunta y recomendación	Primera ronda	Segunda ronda	Tercera ronda
<i>I.1. ¿Tamizaje de várices gastroesofágicas con endoscopia digestiva alta o indicar beta-bloqueo siempre al momento del diagnóstico de cirrosis?</i> El tamizaje con endoscopia digestiva alta se considera de regla al momento del diagnóstico de cirrosis para evaluar la presencia de várices esofágicas	4	4	3,4
<i>I.2. ¿Todas las várices tienen el mismo riesgo de sangrar?</i> Una várice de alto riesgo es aquella considerada grande (tamaño > 5 mm) o con signos rojos. En contexto de Child-Pugh B alto o C cualquier várice, independiente de su tamaño, es considerada de alto riesgo	3,7	4	3,5
<i>I.3. ¿El beta-bloqueo no selectivo previene la aparición de várices?</i> No se recomienda el uso de beta-bloqueo como prevención de la aparición de várices gastroesofágicas en pacientes cirróticos sin várices y buena función hepatocelular (Child-Pugh A y B)	4	4	3,5
<i>II.1. ¿El beta-bloqueo no selectivo disminuye el riesgo de hemorragia en pacientes con várices de bajo riesgo?</i> El beta-bloqueo no se recomienda de rutina como profilaxis primaria de HDA variceal en várices de bajo riesgo. Várices pequeñas en un paciente Child-Pugh C o con signos rojos son de alto riesgo, por lo que no deben ser consideradas en esta categoría	3,1	4	3,1
<i>II.2. ¿El uso de beta-bloqueo disminuye la progresión de várices pequeñas a grandes?</i> No se recomienda de regla el uso de beta-bloqueo como profilaxis de progresión de várices pequeñas a grandes en pacientes Child-Pugh A/B. La evidencia no es concluyente, por lo que se debe decidir caso a caso	2,6	4	2,8
<i>II.3. ¿El beta-bloqueo no selectivo es efectivo como profilaxis primaria de hemorragia digestiva variceal en pacientes con várices de alto riesgo?</i> Se recomienda de regla el uso de beta-bloqueo no selectivo como profilaxis primaria de HDA variceal en várices de alto riesgo. La dosis de beta-bloqueo en los distintos estudios es variable, pero en general el objetivo es disminuir la frecuencia cardíaca en 25% del basal	4	4	3,7
<i>II.4. ¿Ligadura endoscópica o beta-bloqueo en profilaxis primaria?</i> El beta-bloqueo no selectivo es la primera opción como profilaxis primaria de HDA variceal en pacientes con várices de alto riesgo. La profilaxis primaria endoscópica (ligadura) es una excelente alternativa en caso de contraindicación o intolerancia a beta-bloqueo en pacientes con várices de alto riesgo	3,6	4	3,3
<i>II.5. Otras alternativas: nitratos y profilaxis endoscópica más beta-bloqueo en profilaxis primaria</i> No se recomienda el uso de nitratos ni profilaxis combinada (beta-bloqueo más ligadura) como prevención primaria de HDA variceal en pacientes con várices de alto riesgo	3,6	4	3,4
<i>III.1. ¿Terapia endoscópica o fármacos vasoactivos en hemorragia digestiva variceal activa?</i> La terapia con fármacos vasoactivos es más efectiva que el placebo o no tratamiento en el control de la hemorragia variceal activa. No existe diferencia entre terapia endoscópica (escleroterapia) y fármacos vasoactivos	3	3,7	3,1
<i>III.2. ¿Terapia combinada (endoscópica más vasoactivos) o terapia endoscópica por sí sola en HDA variceal activa?</i> La terapia combinada de fármacos vasoactivos más terapia endoscópica es más efectiva que cada una por sí sola en el control de la hemorragia digestiva variceal activa. Dado que la mejor evidencia disponible es a favor de la terapia combinada, el panel recomienda esta alternativa como primera opción en HDA variceal activa	3,3	3,8	3,5
<i>III.3. ¿Ligadura endoscópica o escleroterapia en hemorragia digestiva variceal activa?</i> La evidencia actual muestra una tendencia consistente a favor de ligadura versus escleroterapia en términos de riesgo de resangrado. Dado que ligadura endoscópica tiene menos complicaciones y es técnicamente de menor complejidad, se debe preferir por sobre escleroterapia en el manejo de HDA variceal esofágica activa	3,1	4	3,8
<i>III.4. ¿Ligadura o escleroterapia con cianoacrilato en várices sangrantes de fondo gástrico?</i> La evidencia disponible apoya el uso de escleroterapia obliterativa con cianoacrilato sobre ligadura endoscópica (menor resangrado) y sobre TIPS (menores complicaciones, disponibilidad y costo) en várices gástricas sangrantes, especialmente várices gástricas aisladas La evidencia disponible no permite analizar por separado los diferentes subtipos de várices gástricas. Los pacientes con várices gástricas en continuidad con várices esofágicas por curva menor (OGV tipo 1 de Sarin) probablemente pueden ser tratados con ligadura endoscópica, al igual que las várices esofágicas	3,3	3,8	3,6

Artículo Original

Tabla 6. Grados de acuerdo alcanzado en primera, segunda y tercera ronda

Pregunta y recomendación	Primera ronda	Segunda ronda	Tercera ronda
<p><i>III.5. Si falla la hemostasia, ¿cirugía, TIPS o balón Sengstaken?</i> El taponamiento con balón de Sengstaken debería ser considerado como una medida temporal (máximo 24 horas) en pacientes con hemorragia no controlable, con una posterior terapia definitiva planificada</p>	3,6	3	3,6
<p><i>III.6. TIPS de urgencia como salvataje en pacientes con hemorragia no controlado con endoscopia y farmacoterapia?</i> En pacientes cirróticos Child-Pugh A y B con falla en el control de la hemorragia variceal o recurrencia precoz después de endoscopia y fármacos vasoactivos se debe considerar el uso de TIPS de salvataje lo más rápido posible. En pacientes con puntaje Child-Pugh C se debe evaluar cuidadosamente la necesidad de la intervención dada la alta mortalidad asociada</p>	3,6	4	3,4
<p><i>III.7. ¿TIPS en hemorragia recurrente a pesar de tratamiento endoscópico y beta-bloqueo (falla de profilaxis secundaria)?</i> En pacientes Child-Pugh A y B con hemorragia variceal recurrente a pesar de tratamiento endoscópico y beta-bloqueo (falla de profilaxis secundaria) se debe priorizar el uso de TIPS con <i>stent</i> cubierto. El <i>shunt</i> espleno-renal distal quirúrgico es una alternativa en centros con la experiencia suficiente</p>	3,6	4	3,1
<p><i>III.8. ¿Existe beneficio del uso de antibióticos en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva?</i> Se recomienda el uso de antibióticos profilácticos en todo paciente con cirrosis y hemorragia digestiva activa</p>	3,8	4	3,6
<p><i>III.9. ¿Beta-bloqueo, ligadura o ambas en profilaxis secundaria de hemorragia por várices esofágicas?</i> La combinación de ligadura endoscópica con beta-bloqueo no selectivo es probablemente la terapia de elección para la profilaxis secundaria de hemorragia digestiva por várices esofágicas En los casos en que por mala tolerancia o contraindicación no se logre un beta-bloqueo adecuado, la ligadura endoscópica es la profilaxis secundaria de elección En los casos en que no se pueda llevar a cabo el tratamiento con ligadura endoscópica, una alternativa es el uso de beta-bloqueo no selectivo asociado a isosorbide mononitrato</p>	3,5	4	3,6
<p><i>III.10. ¿Uso de ligadura versus ligadura más escleroterapia como profilaxis secundaria en hemorragia variceal esofágica?</i> No se recomienda el uso combinado de ligadura y escleroterapia sobre la ligadura por sí sola, debido a que ambas no ofrecen una ventaja en la prevención de resangrado y reducción de mortalidad</p>	4	4	3,5
<p><i>III.11. ¿Uso de TIPS para prevención de resangrado (profilaxis secundaria) comparado con ligadura? ¿Usar "TIPS precoz" en pacientes con alto riesgo de re-sangrado basado en HVPG?</i> En pacientes con hemorragia variceal controlada endoscópicamente y de alto riesgo de resangrado, la descompresión precoz (profilaxis secundaria) con TIPS más profilaxis secundaria combinada es una alternativa en los centros con los recursos y disponibilidad de esta tecnología</p>	3,8	3,5	2,6
<p><i>III.12. ¿Uso de TIPS como rescate en várices gástricas sangrantes?</i> En pacientes con hemorragia variceal gástrica que no responden a terapia combinada inicial, puede ser considerada como terapia de rescate, tanto el TIPS como la obliteración endovascular retrógrada con balón exclusivamente en los centros donde estos procedimientos estén disponibles</p>	3,8	3,5	2,6

En Chile, la espera para endoscopia puede ser larga, en este escenario, el uso de beta-bloqueadores en espera del examen podría ser útil en pacientes con riesgo alto de presentar várices (mayor del 50%), como son los casos de cirrosis avanzada, Child-Pugh B o C, con signos de hipertensión portal (ascitis, esplenomegalia o plaquetopenia), o de etiología alcohólica.

Nivel de evidencia: II-2

Nivel de recomendación: B

Recomendación I.1: "El tamizaje con endoscopia digestiva alta se considera de regla al momento del diagnóstico de cirrosis para evaluar la presencia de várices esofágicas (VE)."

I.2. ¿Todas las várices tienen el mismo riesgo de sangrar?

La estratificación del riesgo de sangrado de VGE se ha determinado a través de múltiples estudios de tipo observacional. Una de las cohortes de mayor tamaño, prospectiva, incluyó 321 pacientes con cirrosis y VE sin antecedente de hemorragia digestiva. El seguimiento promedio fue de 23 meses (rango de 1 a 38 meses), durante el cual el 26,5% (85 pacientes) desarrolló hemorragia variceal. El análisis multivariado demostró que el tamaño de las várices, la presencia de signos rojos longitudinales y la gravedad del daño hepático según *score* Child-Pugh, son los principales factores de riesgo³. Según consensos previos una várice se considera grande si es mayor de 5 mm. Otra forma práctica

de evaluar el tamaño variceal es el aplanamiento de la várice con la insuflación endoscópica. Esta maniobra traduce indirectamente el gradiente de presión portal (GPP), parámetro que es probablemente el mejor indicador pronóstico del riesgo de sangrado variceal. Si una várice no se aplanan con la insuflación debe considerarse de alto riesgo. A pesar de lo práctico de esta apreciación, es la opinión de uno de los expertos del panel, no claramente avalada por evidencia.

Nivel de evidencia: II-2

Nivel de recomendación: B

Recomendación I.2: “Una várice de alto riesgo es aquella considerada grande (tamaño > 5 mm) o con signos rojos. En contexto de Child-Pugh B alto o C, cualquier variz, independiente de su tamaño, es considerada de alto riesgo.”

I.3. ¿El beta-bloqueo no selectivo previene la aparición de vrices?

Dado que el beta-bloqueo ha mostrado claro beneficio en otros escenarios de hipertensión portal, parece atractivo indicarlo como profilaxis preprimaria: prevenir la aparición de vrices. Esta pregunta fue evaluada en un ensayo clínico randomizado donde se incluyeron 231 pacientes cirróticos sin VGE, pero con hipertensión portal (definida como GPP > 5 mmHg). El 88% era Child-Pugh A y 12% Child-Pugh B. No se incluyeron pacientes Child-Pugh C, por lo que estos datos no son extrapolables a este subgrupo. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: timolol (beta-bloqueador no selectivo) y placebo. El objetivo primario fue evaluar el desarrollo de vrices esofágicas o hemorragia digestiva variceal. El seguimiento promedio fue 54,9 meses. El objetivo primario fue alcanzado en 39% de los usuarios de timolol y en 40% del grupo placebo, diferencia no estadísticamente significativa. Los efectos adversos fueron considerablemente más altos en grupo timolol (18% vs 6%, $p = 0,006$)¹⁸.

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: D

Recomendación I.3: “No se recomienda el uso de beta-bloqueo como prevención de la aparición de VGE en pacientes cirróticos sin vrices y buena función hepatocelular (Child-Pugh A y B).”

Sección II: Profilaxis primaria de vrices esofágicas

II.1. ¿El beta-bloqueo no selectivo disminuye el riesgo de hemorragia en pacientes con vrices de bajo riesgo?

Esta pregunta ha sido evaluada en una revisión sistemática de estudios randomizados²⁰. Esta revisión

consideró múltiples escenarios relacionados a hipertensión portal. En lo relacionado a vrices de bajo riesgo, incluyó 3 estudios. La población estudiada corresponde a pacientes cirróticos con vrices pequeñas sin antecedente de hemorragia. Se comparó uso de beta-bloqueo vs placebo. El objetivo primario fue evaluar el desarrollo de hemorragia variceal a 2 años de seguimiento (profilaxis primaria): el grupo placebo presentó hemorragia en 7%, el grupo beta-bloqueo en 2%, diferencia que no alcanzó significancia estadística.

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: D

Recomendación II.1: “El beta-bloqueo no se recomienda de rutina como profilaxis primaria de HDA variceal en vrices de bajo riesgo.”
“Vrices pequeñas en un paciente Child-Pugh C o con signos rojos se consideran de alto riesgo, por lo que no deben ser consideradas en esta categoría.”

II.2. ¿El uso de beta-bloqueo disminuye la progresión de vrices pequeñas a grandes?

Existen 2 estudios clínicos randomizados que evalúan esta pregunta con resultados contradictorios. El primero incluyó 206 pacientes cirróticos con vrices pequeñas o sin vrices, a los cuales se les administró propranolol (160 mg al día) y placebo de manera aleatoria. El objetivo fue evaluar la progresión a vrices grandes. Con un seguimiento de 2 años, el 31% del grupo propranolol y 14% del grupo placebo desarrolló vrices grandes, $p < 0,005$. No se encontraron diferencias en hemorragia digestiva ni en mortalidad²¹. Si bien los resultados muestran que el uso de propranolol aumenta el riesgo de crecimiento variceal, los datos del estudio son de difícil interpretación: primero, se produjo una pérdida de seguimiento de 1/3 de los pacientes, defecto que por sí solo hace que la validez del ensayo sea discutible; segundo, la población estudiada incluye pacientes sin vrices, los que no se benefician del uso de beta-bloqueo, según lo expuesto anteriormente.

El segundo estudio de mejor calidad metodológica, incluyó a 161 pacientes, sólo cirróticos Child-Pugh A o B, con vrices esofágicas pequeñas, que fueron aleatorizados a nadolol (dosis suficiente para reducir la frecuencia cardíaca basal en 25%) o placebo de manera aleatoria. El seguimiento promedio fue de 36 meses. El objetivo primario fue evaluar la progresión a vrices grandes, fenómeno que se produjo en 21% del grupo tratado con nadolol y en 51% de los asignados a placebo ($p < 0,001$). No se observó diferencias en mortalidad²². Este estudio es de buen diseño metodológico y sus resultados son de alta validez, sin embargo, la experiencia no ha sido repetida.

Artículo Original

Nivel de evidencia: I
Nivel de recomendación: C

Recomendación II.2: “No se recomienda de regla el uso de beta-bloqueo como profilaxis de progresión de várices pequeñas a grandes en pacientes Child-Pugh A/B. La evidencia no es concluyente, por lo que se debe decidir caso a caso y esta recomendación puede cambiar a futuro con nuevas investigaciones.”

II.3. ¿El beta-bloqueo no selectivo es efectivo como profilaxis primaria de hemorragia digestiva variceal en pacientes con várices de alto riesgo?

Dos revisiones sistemáticas de estudios clínicos randomizados han evaluado este punto. Ambas revisiones poseen preguntas amplias y no evalúan una sola intervención o comparación. La primera evaluó beta-bloqueo o escleroterapia como profilaxis primaria de hemorragia variceal. En lo que se refiere a beta-bloqueo comparado con placebo, se incluyeron 9 estudios, demostrando un *odds ratio* (OR) de 0,54 (IC 95%, 0,39-0,74) a favor de beta-bloqueo como profilaxis primaria. No se encontraron diferencias en mortalidad²³.

La segunda revisión incluye 11 ensayos clínicos randomizados y también demuestra la efectividad del beta-bloqueo: el desarrollo de hemorragia variceal ocurrió en 30% del grupo placebo y en 14% del grupo beta-bloqueo, diferencia que alcanzó significancia estadística ($p < 0,05$)²⁰.

Nivel de evidencia: I
Nivel de recomendación: A

Recomendación II.3: “Se recomienda de regla el uso de beta-bloqueo no selectivo como profilaxis primaria de hemorragia digestiva alta (HDA) variceal en várices de alto riesgo. La dosis de beta-bloqueo en los distintos estudios es variable, pero en general el objetivo es disminuir la frecuencia cardíaca en 25% del basal.”

II.4. ¿Ligadura endoscópica o beta-bloqueo en profilaxis primaria?

Al menos 16 ensayos clínicos randomizados han evaluado este punto, los que están incluidos en 4 revisiones sistemáticas. Tres de ellas²⁴⁻²⁶, publicadas entre los años 2005 y 2007, muestran beneficio consistente de ligadura variceal sobre beta-bloqueo en términos de desarrollo del primer evento de hemorragia digestiva variceal, pero sin diferencias en mortalidad. Estas revisiones son de calidad metodológica moderada, sin estratificación de los datos por variables con valor pronóstico conocido, por lo tanto, son criticables en

cuanto al riesgo de sesgo en la interpretación de los datos. La cuarta revisión es más reciente y de mejor calidad metodológica, con una búsqueda más amplia y un análisis de los datos relevante para su adecuada interpretación clínica²⁷. Incluyó 16 estudios aleatorizados, con un total de 1.167 pacientes. Se realizó un análisis de metarregresión que permitió clasificar los estudios bajo 2 parámetros: calidad metodológica y tiempo de seguimiento post- intervención. Al analizar los datos según calidad metodológica se pesquisó beneficio para ligadura sólo en los estudios de baja calidad. Asimismo, los estudios con seguimiento mayor de 20 meses no muestran diferencia estadísticamente significativa entre ligadura y beta-bloqueo.

Posterior a la realización del consenso encontramos un estudio randomizado multicéntrico que compara carvedilol vs ligadura, el que muestra beneficio a favor de carvedilol²⁸.

En resumen, si consideramos los estudios de mejor calidad metodológica y de seguimiento a largo plazo, beta-bloqueo no selectivo y ligadura endoscópica son igual de efectivos en prevenir el primer episodio de hemorragia digestiva variceal. Si a lo anterior sumamos que los costos económicos, la dificultad de acceso y los efectos adversos de la ligadura (a veces graves y que pueden asociarse a hospitalización o muerte), es razonable asumir como primera opción el beta-bloqueo en la profilaxis primaria de hemorragia digestiva variceal.

Cabe mencionar que la medición del gradiente de presión portal (GPP) antes y durante el tratamiento con beta-bloqueadores no selectivos permite seleccionar a los pacientes no respondedores para ser sometidos a ligadura endoscópica como profilaxis primaria antes del evento hemorrágico. Un descenso del GPP del 20% con respecto al basal se asocia de forma significativa a una menor incidencia de hemorragia variceal y un descenso del GPP por debajo de 12 mmHg asegura que el paciente no sangrará por hipertensión portal y además mejora la supervivencia²⁹⁻³⁰. Esta conducta no es posible en nuestra práctica clínica diaria, por lo que se reserva para uso en casos seleccionados o en contexto de estudios clínicos.

Nivel de evidencia: I
Nivel de recomendación: A

Recomendación II.4: “El beta-bloqueo no selectivo es la primera opción como profilaxis primaria de HDA variceal en pacientes con várices de alto riesgo.”

“La profilaxis primaria endoscópica (ligadura) es una excelente alternativa en caso de contraindicación o intolerancia a beta-bloqueo en pacientes con várices de alto riesgo.”

II.5. Otras alternativas: nitratos y profilaxis endoscópica más beta-bloqueo en profilaxis primaria

Nitratos:

Estudios fisiopatológicos en animales y humanos demuestran la capacidad de isosorbide mononitrato (ISMN) de descender el GPP. La utilidad clínica de esta observación ha sido evaluada en múltiples estudios:

El primer estudio clínico randomizado³¹ incluyó 146 pacientes cirróticos con várices de alto riesgo sin eventos previos de HDA variceal. Estos fueron randomizados en nadolol más isosorbida mononitrato (ISMN) vs nadolol. No existe una descripción detallada del método ciego. El desarrollo de HDA variceal a 30 meses fue 18% en el grupo nadolol vs 7,5% en el grupo nadolol más ISMN ($p = 0,03$). Un seguimiento posterior de la misma cohorte sigue mostrando beneficio a favor de la terapia combinada³². La tasa de efectos adversos fue mayor en grupo ISMN.

Estudios posteriores no confirman estos hallazgos. Un estudio randomizado posterior³³ comparó propranolol (PPL) vs propranolol más ISMN (PPL+ISMN). Se incluyeron 349 pacientes cirróticos sin eventos previos de HDA variceal, con várices de cualquier tamaño. El estudio es de buena calidad metodológica. No hubo diferencias en el desarrollo de HDA variceal a 2 años de seguimiento. En el subgrupo de várices grandes (196 pacientes) se concentraron 27 de los 30 eventos de HDA variceal. En este subgrupo tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto en HDA variceal como en mortalidad. La tasa de efectos adversos que requirieron retiro de medicamentos fue mayor en grupo ISMN: 12% vs 6%, $p < 0,05$ (especialmente cefalea). Otros estudios randomizados confirman estos hallazgos^{34,35}.

En suma, si bien existe un estudio randomizado de calidad moderada que muestra beneficio de beta-bloqueo más ISMN, la experiencia clínica y estudios randomizados posteriores de mejor calidad metodológica lo descartan; lo que asociado a la mayor tasa de efectos adversos (entre ellos deterioro de función renal), permiten que el comité no recomiende el uso de ISMN en profilaxis de HDA variceal.

Beta-bloqueo más ligadura endoscópica en profilaxis primaria:

Un estudio randomizado evaluó este punto³⁶, el que incluyó 144 pacientes con várices de alto riesgo a ligadura más PPL vs ligadura. A 20 meses, el riesgo de HDA variceal fue 7% y 11% respectivamente, $p = 0,72$. La mortalidad fue 8% y 15%, respectivamente ($p = 0,32$). Considerando esta evidencia no se sustenta el uso de terapia combinada en profilaxis primaria.

La realización de *shunts* quirúrgicos también tiene evidencia negativa en este punto, pero es de tipo observacional (series de casos y cohortes pequeñas).

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: D

Recomendación II.5: “No se recomienda el uso de nitratos ni profilaxis combinada (beta-bloqueo más ligadura) como prevención primaria de HDA variceal en pacientes con várices de alto riesgo.”

Sección III: Tratamiento agudo y profilaxis secundaria de hemorragia variceal gastroesofágica

III.1. ¿Terapia endoscópica o fármacos vasoactivos en hemorragia digestiva variceal activa?

La terapia endoscópica es altamente efectiva en el control de la hemorragia digestiva variceal y se considera una regla en su manejo. El uso de drogas vasoactivas es una alternativa avalada por múltiples estudios. Las drogas más utilizadas con este objetivo son la somatostatina, su análogo octeotride, la vasopresina y su análogo terlipresina.

La primera revisión sistémica comparó terlipresina con múltiples intervenciones en el control de la hemorragia variceal³⁷. En la comparación con placebo se incluyeron 7 estudios (443 pacientes) con resultado estadísticamente significativo a favor de la terlipresina en términos de control de hemorragia y mortalidad.

La somatostatina y su análogo octeotride también han sido evaluados contra placebo en el control de la hemorragia variceal. Existe una revisión sistémica publicada el 2005 y actualizada el 2008³⁸ que incluyó 21 estudios aleatorizados, con un total de 2.588 pacientes demostrándose beneficio estadísticamente significativo a favor de análogos de somatostatina en el control de la hemorragia, pero no en mortalidad.

En resumen, la evidencia demuestra el beneficio de drogas vasoactivas en el control de la hemorragia digestiva variceal al compararlas con placebo.

Para la comparación de fármacos vasoactivos vs terapia endoscópica, la evidencia es abundante. Existen múltiples revisiones sistemáticas que evalúan este punto^{37,39-40}, sin embargo, en la mayoría de los estudios primarios incluidos, la terapia endoscópica utilizada es la escleroterapia. La revisión más reciente⁴¹ incluye 17 estudios randomizados, con 1.817 pacientes y no demuestra diferencias en mortalidad ni en control de hemorragia entre la escleroterapia y las drogas vasoactivas, con una mayor tasa de efectos adversos para la terapia endoscópica. Estos hallazgos son concordantes con los resultados de revisiones sistemáticas publicadas previamente. La evidencia para ligadura endoscópica es escasa y no permite sacar conclusiones precisas en este punto.

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: A

Artículo Original

Recomendación III.1: “La terapia con fármacos vasoactivos es más efectiva que el placebo o no tratamiento en el control de la hemorragia variceal activa.”

“No existe diferencia entre terapia endoscópica (escleroterapia) y fármacos vasoactivos.”

III.2. ¿Terapia combinada (endoscópica más vasoactivos) o terapia endoscópica por sí sola en HDA variceal activa?

Para la comparación entre terapia combinada (fármacos vasoactivos más terapia endoscópica) vs cada una por sí sola, existen 2 revisiones sistemáticas relevantes. La terapia endoscópica más utilizada en los estudios primarios fue la escleroterapia. La primera evaluó terapia combinada vs terapia endoscópica sin hacer diferencias entre los distintos fármacos vasoactivos; incluyó 8 estudios clínicos randomizados y 939 pacientes. Los resultados muestran que la terapia combinada es superior a fármacos vasoactivos por sí solos en términos de control inicial de la hemorragia digestiva y la hemostasia al quinto día⁴². La segunda revisión evalúa terlipresina en distintos escenarios de hipertensión portal. Cuando se compara terlipresina más terapia endoscópica con terapia endoscópica sola, se incluyeron 3 estudios randomizados. El riesgo relativo (RR) para el control de la hemorragia digestiva variceal fue 0,75 (IC 95%; 0,58-0,96) a favor de terapia combinada³⁷. La evidencia para ligadura endoscópica es escasa y no permite sacar conclusiones precisas en este punto. Dado que la ligadura endoscópica es un procedimiento técnicamente más simple que la escleroterapia y con efectividad igual o superior^{43,44}, el panel recomienda extrapolar los datos descritos, a modo de opinión de expertos.

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: A

Recomendación III.2: “La terapia combinada de fármacos vasoactivos más terapia endoscópica es más efectiva que cada una por sí sola en el control de la hemorragia digestiva variceal activa. Dado que la mejor evidencia disponible es a favor de la terapia combinada, el panel recomienda esta alternativa como primera opción en HDA variceal activa.”

III.3. ¿Ligadura endoscópica o escleroterapia en hemorragia digestiva variceal activa?

En lo referente a hemorragia digestiva activa por VE existen al menos 10 estudios clínicos randomizados y 2 revisiones sistemáticas. La primera revisión,

publicada en 1995, incluye 5 ensayos clínicos randomizados con sólo 106 pacientes, no demostrando diferencias entre ambas terapias⁴³. La revisión posterior, publicada en 1999 y actualizada el año 2005, incluyó 10 estudios randomizados, todos de tamaño muestral pequeño, con 404 pacientes en total; tampoco demuestra diferencias, pero sí una tendencia a favor de ligadura que casi alcanza la significancia estadística^{25,44}. Es importante considerar que uno de los estudios incluidos en el meta-análisis demostró que aunque el GPP se incrementaba significativamente inmediatamente después en ambas terapias (ligadura endoscópica y escleroterapia), éste permanecía elevado por la duración del estudio (5 días) en el grupo escleroterapia, mientras que el GPP disminuía al nivel basal a las 48 horas después de ligadura endoscópica⁴⁵.

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: B

Recomendación III.3: “La evidencia actual muestra una tendencia consistente a favor de ligadura vs escleroterapia en términos de riesgo de resangrado. Dado que ligadura endoscópica tiene menos complicaciones y es técnicamente de menor complejidad, se debe preferir por sobre escleroterapia en el manejo de HDA variceal esofágica activa.”

III.4. ¿Ligadura o escleroterapia con cianoacrilato en várices sangrantes de fondo gástrico?

El análisis de esta pregunta debe considerar los subtipos de várices gástricas (VG), dado que su fisiopatología y el resultado de la terapia es probablemente diferente. Las VGE que se proyectan por la curva menor (OGV tipo 1)⁴⁶ son las más frecuentes (75-80% de las VG), su fisiopatología es idéntica a las VE y su tratamiento debiera ser el mismo. Las VGE que se proyectan por la curva mayor (OGV tipo 2) corresponden al 15-20% de las VG. Desde el punto de vista fisiopatológico probablemente constituyen una sobreposición entre las VE y las VG aisladas. Las VG aisladas ocurren en ausencia de VE y fisiopatológicamente tienen un comportamiento distinto: se presentan con mayor frecuencia en contexto de *shunt* espleno-renales espontáneos y su riesgo de sangrado depende de la tensión parietal más que de la presión portal. Las VG aisladas también se dividen en dos grupos, las ubicadas en el fondo gástrico (IGV 1), que equivalen al 8% del total, y las ectópicas (IGV 2), generalmente ubicadas en el antro, píloro y duodeno (2%).

Frente a una hemorragia variceal de VG, las opciones terapéuticas incluyen la escleroterapia obliteratoria con cianoacrilato (EVO), la ligadura endoscópica (LVE) y el *shunt* postsistémico transhepático percutáneo (TIPS). Dos estudios clínicos randomizados

(RCT) han comparado EVO con LVE⁴⁷⁻⁴⁸. Ambos estudios muestran que la EVO es más efectiva que la LVE para controlar la hemorragia aguda y la recurrencia del sangrado en pacientes con VG. Sólo un RCT hasta la fecha ha comparado EVO con TIPS⁴⁹. En este estudio el TIPS fue más efectivo que la EVO para prevenir la recurrencia del sangrado, pero a costa de mayores complicaciones como la encefalopatía. Aunque la hemorragia por VG fue la causa de la hemorragia en menos de la mitad de los pacientes incluidos en esos estudios, los datos sugieren que la EVO es la mejor técnica endoscópica para controlar la hemorragia aguda y que el TIPS es mejor que la EVO para prevenir la recurrencia del sangrado, pero con mayores complicaciones.

Después del control del sangrado agudo, las VG tienen una alta tasa de resangrado (34-89%), incluso con las terapias señaladas previamente. Las opciones terapéuticas para prevenir este resangrado aún no han sido establecidas. Recientemente se publicó un estudio randomizado⁵⁰ que comparó EVO con el uso de beta-bloqueadores como profilaxis secundaria de sangrado por VG. En este estudio la probabilidad de resangrado por VG fue significativamente menor en los pacientes tratados con EVO vs los tratados con beta-bloqueadores (15 vs 55%, $p = 0,004$), también con beneficio en términos de mortalidad (3 vs 25%, $p = 0,026$).

A pesar de que los estudios son de buen nivel metodológico, éstos no permiten establecer con certeza el beneficio de cada terapia para los distintos subtipos de VG, por lo tanto, la conducta se debe decidir caso a caso.

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: C

Recomendación III.4: “La evidencia disponible apoya el uso de escleroterapia obliterativa con cianoacrilato sobre ligadura endoscópica (menor resangrado) y sobre TIPS (menores complicaciones, disponibilidad y costo) en VG sangrantes, especialmente VG aisladas.”

“La evidencia disponible no permite analizar por separado los diferentes subtipos de VG. Los pacientes con VG en continuidad con VE por curva menor (OGV tipo 1 de Sarin) probablemente pueden ser tratados con ligadura endoscópica, al igual que las VE.”

III.5. Si falla la hemostasia, ¿cirugía, TIPS o balón de Sengstaken?

Para responder a esta pregunta primero analizaremos la evidencia respecto al uso del balón de Sengstaken. Es importante precisar que la falla de la

hemostasia puede ser en contexto de una hemorragia variceal no controlada en forma aguda o una recurrencia a pesar de tratamiento farmacológico y endoscópico. Esta diferencia es relevante al analizar la evidencia disponible respecto al uso de TIPS. Se utiliza el balón de Sengstaken como terapia aguda y como puente a una terapia más definitiva.

La evidencia disponible para la utilización del balón es sólo de tipo observacional (casos clínicos y series de casos). El taponamiento con balón es muy eficaz para controlar la hemorragia temporalmente de forma inmediata en más del 80%⁵¹⁻⁵² de los pacientes, pero con alta tasa de resangrado al desinflar el balón⁵³. Su uso se asocia a complicaciones como la aspiración, migración, y necrosis/perforación del esófago con una tasa de mortalidad cercana al 20%. La protección de la vía aérea está fuertemente recomendada cuando éste es usado. Actualmente es considerado como una medida puente en el manejo agudo de la hemorragia variceal⁵⁴.

Nivel de evidencia: II-3

Nivel de recomendación: B

Recomendación III.5: “El taponamiento con balón de Sengstaken debería ser considerado como una medida temporal (máximo 24 horas) en pacientes con hemorragia no controlable, con una posterior terapia definitiva planificada.”

III.6. ¿TIPS de urgencia como salvataje en pacientes con hemorragia no controlada con endoscopia y farmacoterapia?

En 1998 se publicó una serie de 56 pacientes sometidos a TIPS de urgencia como terapia de rescate ante falla de terapia endoscópica y farmacológica⁵⁵. Se logró control de la hemorragia en el 95% de estos casos, la mortalidad a 30 días fue 30%, siendo el principal factor de riesgo el puntaje Child-Pugh C. En el año 2001 se publicó un trabajo prospectivo no randomizado cuyo objetivo fue evaluar el uso de TIPS en hemorragia aguda no controlada con tratamiento estándar⁵⁶. Se logró el control de la hemorragia en 90% de los pacientes incluidos. La mortalidad a 60 días fue de 35%. El análisis multivariado mostró tres factores predictores independientes para mortalidad dentro de 60 días: sepsis, uso de catecolaminas, uso de balón de taponamiento. En el 2005 otro trabajo similar obtuvo control de hemorragia en 83% y mortalidad de 36% a 30 días⁵⁷.

Cabe señalar que el éxito de la cirugía de derivación porto-sistémica en el contexto de urgencia por hemorragia no controlada alcanza hasta el 50%⁵⁸. Estos datos son confirmados en un estudio publicado el año 1995⁵⁹ que comparó transección esofágica vs

Artículo Original

TIPS en pacientes con hemorragia refractaria a tratamiento endoscópico y farmacológico. La mortalidad fue de 42% en el grupo TIPS vs 79% en los pacientes sometidos a cirugía ($p < 0,05$), el resangrado fue de 15% en los pacientes sometidos a TIPS vs 26% en el grupo quirúrgico, por lo que los autores concluyen que el TIPS debiese ser considerado el tratamiento de elección en pacientes con hemorragia no posible de controlar con medidas farmacológicas. Cabe señalar que aún no se realizan trabajos randomizados que comparen ambas alternativas en este contexto en particular.

Nivel de evidencia: II-3
Nivel de recomendación: B

Recomendación III.6: “En pacientes cirróticos Child-Pugh A y B con falla en el control de la hemorragia variceal o recurrencia precoz después de endoscopia y fármacos vasoactivos, se debe considerar el uso de TIPS de salvataje lo más rápido posible. En pacientes con Child-Pugh C se debe evaluar cuidadosamente la necesidad de la intervención dada la alta mortalidad asociada.”

III.7 ¿TIPS en hemorragia recurrente a pesar de tratamiento endoscópico y beta-bloqueo (falla de profilaxis secundaria)?

Recientemente fue publicado un estudio randomizado⁶⁰ que incluyó 140 pacientes cirróticos Child-Pugh A y B que comparó el *shunt* quirúrgico espleno-renal distal (*Surgical distal splenorenal shunt-DSRS*) vs TIPS en el manejo de pacientes con hemorragia recurrente. El seguimiento promedio fue 46 meses. No se observó diferencia estadísticamente significativa en resangrado (DSRS = 5,5% TIPS = 10% $p = 0,29$) ni en la sobrevida a 5 años (DSRS = 62% TIPS = 61%). La encefalopatía tampoco fue diferente en ambos grupos. El número de re-intervenciones fue significativamente mayor en el grupo TIPS que DSRS ($p < 0,001$), aunque en este estudio se incluyeron pacientes en que se realizó TIPS con *stent* tanto cubiertos como descubiertos. Los autores concluyen que ambas técnicas presentan resultados similares en el control de hemorragia por várices recurrentes a tratamiento endoscópico y beta-bloqueo.

Posteriormente fue publicado un análisis de costo-efectividad utilizando los datos obtenidos en el trabajo antes mencionado⁶¹. Los costos directos (incluyendo procedimiento inicial, hospitalización, control ambulatorio, re-intervenciones, etc) fueron mayores para TIPS que para DSRS, sin embargo, los datos analizados mezclaron *stent* cubiertos y descubiertos.

Al considerar sólo *stent* cubierto se estimó una mejor relación costo-efectividad para el uso de TIPS.

En junio de 2010 se publicó un estudio randomizado que evalúa el uso de TIPS precoz vs terapia habitual en pacientes con sangrado variceal activo a la visualización endoscópica o con alto riesgo de resangrado (pacientes con Child-Pugh B y C)⁶². En este estudio la instalación de TIPS recubierto precoz (72 h) se asoció a un menor riesgo de resangrado y mayor sobrevida al plazo de un año.

Nivel de evidencia: I
Nivel de recomendación: A

Recomendación III.7: “En pacientes Child-Pugh A y B con hemorragia variceal recurrente, a pesar de tratamiento endoscópico y beta-bloqueo (falla de profilaxis secundaria), se debe priorizar el uso de TIPS con *stent* cubierto. El *shunt* espleno-renal distal quirúrgico es una alternativa en centros con la experiencia suficiente.”

III.8. ¿Existe beneficio del uso de antibióticos en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva?

El desarrollo de infección y su asociación con recidiva hemorrágica y mortalidad en cirróticos con hemorragia digestiva fue sugerido por 2 cohortes prospectivas^{63,64}, de 63 y 137 pacientes cada una, independiente del origen de la hemorragia. Fundamentados en estos datos se han realizado al menos 9 estudios clínicos randomizados, resumidos en 2 revisiones sistemáticas, con resultados consistentes⁶⁵⁻⁶⁶. La revisión más reciente incluyó 8 estudios randomizados, con 864 pacientes. La comparación evaluada fue: antibióticos profilácticos vs placebo o no tratamiento en cirróticos con hemorragia digestiva. En términos de desarrollo de infección bacteriana y mortalidad, el beneficio se inclinó a favor de antibióticos profilácticos. De los esquemas antibióticos utilizados, 5 estudios evaluaron quinolonas (norfloxacino y ciprofloxacino). Un estudio randomizado posterior, que incluyó 111 pacientes, evaluó norfloxacino vs ceftriaxona. En términos de desarrollo de infección bacteriana (33% vs 11%, $p = 0,003$) y bacteremia o peritonitis bacteriana espontánea (12 vs 2%, $p = 0,03$), ceftriaxona fue superior a norfloxacino. No hubo diferencias en mortalidad⁶⁷.

Nivel de evidencia: I
Nivel de recomendación: A

Recomendación III.8: “Se recomienda el uso de antibióticos profilácticos en todo paciente con cirrosis y hemorragia digestiva activa.”
¿Existen mejores resultados con el uso de ceftriaxona comparado con norfloxacino?

III.9. ¿Beta-bloqueo, ligadura o ambas en profilaxis secundaria de hemorragia por VE?

Los pacientes que presentan un primer episodio de sangrado variceal tienen un riesgo de recurrencia de sangrado de 60% a 1-2 años, con mortalidad de 30% por cada episodio. Por esto, todo paciente que presenta un primer episodio de sangrado variceal debe recibir un tratamiento para evitar las recurrencias o profilaxis secundaria. La profilaxis secundaria debe iniciarse lo antes posible después de completado el tratamiento farmacológico del episodio agudo (cinco días)⁶⁸. Las opciones de profilaxis secundaria son: endoscópica (ligadura o escleroterapia), farmacológica con beta-bloqueo no selectivo, ambas combinadas y otras como TIPS o *shunts* quirúrgicos. En cuanto a la profilaxis endoscópica, existen 3 revisiones sistemáticas que demuestran la superioridad de la ligadura por sobre la escleroterapia, en términos de disminución del riesgo de recidiva de sangrado (OR 0,52, IC 95%: 0,37-0,74) y mortalidad (OR 0,67, IC 95% 0,46-0,98)^{43-44,69}. Respecto a si la profilaxis endoscópica supera a la profilaxis farmacológica con beta-bloqueo no selectivo existen distintos estudios randomizados controlados que no lograron demostrar resultados consistentes⁷⁰⁻⁷³, mostrando beneficio en ambos sentidos. Una revisión sistémica de 6 estudios clínicos randomizados (698 pacientes) publicada recientemente⁷⁴ no logró demostrar diferencia respecto a mortalidad ni resangrado entre profilaxis farmacológica y ligadura, por lo tanto, ambas opciones se consideran comparables.

Respecto al uso de profilaxis combinada (ligadura o escleroterapia endoscópica más beta-bloqueo no selectivo) vs cada una por sí sola, existen tres revisiones sistémicas de estudios clínicos randomizados. La mayor de ellas con 25 estudios y más de 1.800 pacientes, que demuestran la superioridad de la profilaxis combinada, con beneficio estadísticamente significativo en términos de riesgo de resangrado (RR: 0,68; IC 95%: 0,52-0,89), sin diferencias en mortalidad⁷⁴⁻⁷⁶. Una revisión sistemática incluyó 12 estudios randomizados que evaluaron profilaxis combinada sólo con ligadura endoscópica. Tanto para la comparación profilaxis combinada vs ligadura por sí sola como vs beta-bloqueo no selectivo sólo se observaron tendencias no significativas a favor de terapia combinada en términos de resangrado (RR 0,57, 95% IC 0,31-1,08 y RR 0,76, 95% IC 0,56-1,03, respectivamente), sin diferencias en mortalidad⁷⁴. Posterior a esta revisión se han publicado dos estudios randomizados de diseño similar. En el primero se comparó terapia farmacológica con beta-bloqueo no selectivo más nitratos vs su combinación con ligadura endoscópica⁷⁷. En el segundo estudio se evaluó la profilaxis endoscópica con ligadura vs su combinación con beta-bloqueo no selectivo más nitratos⁷⁸. En ambos estudios no se

observaron diferencias estadísticamente significativas. A pesar de estos datos no concluyentes. La recomendación del consenso apoya el uso de profilaxis combinada con ligadura como el procedimiento endoscópico de elección, dado que es un procedimiento técnicamente más simple que la escleroterapia y con efectividad superior en términos de profilaxis secundaria al compararlas como técnicas aisladas^{43,44}.

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: B

Recomendación III.9: “La combinación de ligadura endoscópica con beta-bloqueo no selectivo es probablemente la terapia de elección para la profilaxis secundaria de hemorragia digestiva por VE.”
 “En los casos en que por mala tolerancia o contraindicación no se logre un beta-bloqueo adecuado, la ligadura endoscópica es la profilaxis secundaria de elección.”
 “En los casos en que no se pueda llevar a cabo el tratamiento con ligadura endoscópica, una alternativa es el uso de beta-bloqueo no selectivo asociado a isosorbide mononitrato.”

III.10. Otras alternativas en profilaxis secundaria. ¿Uso de ligadura vs ligadura más escleroterapia como profilaxis secundaria en hemorragia variceal esofágica?

Existen 2 revisiones sistemáticas de estudios clínicos randomizados que demuestran que la combinación de ligadura y escleroterapia no ofrece una ventaja sobre la ligadura por sí sola en la prevención de resangrado y reducción de mortalidad⁷⁹⁻⁸⁰. La escleroterapia estaría asociada a una mayor tasa de estenosis esofágica (9 vs 21%).

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: D

Recomendación III.10: “No se recomienda el uso combinado de ligadura y escleroterapia sobre la ligadura por sí sola, debido a que ambas utilizadas en conjunto no ofrecen una ventaja en la prevención de resangrado y reducción de mortalidad.”

III.11. ¿Uso de TIPS para prevención de resangrado (profilaxis secundaria) comparado con ligadura? ¿Usar “TIPS precoz” en pacientes con alto riesgo de resangrado?

Existen 2 revisiones sistemáticas de estudios clínicos randomizados que muestran beneficio de TIPS sobre ligadura en términos de recidiva hemorrágica (OR 3,8, IC 95%: 2,8-5,2)⁸¹⁻⁸²; sin embargo, no existen

Artículo Original

diferencias en mortalidad (OR 0,97, IC 95%; 0,71-1,34) y la tasa de encefalopatía se triplica en el grupo manejado con TIPS, por lo que este último se considera una alternativa en caso de falla de profilaxis con el tratamiento combinado beta-bloqueo más ligadura.

Posterior a estas dos revisiones existe un trabajo randomizado que compara profilaxis secundaria de sangrado variceal esofágico con TIPS vs ligadura endoscópica en pacientes Child-Pugh B y C⁸³. Los resultados mostraron disminución significativa de resangrado en los pacientes con TIPS ($p < 0,001$), sin diferencias en el desarrollo de encefalopatía entre ambos grupos (44% vs 47%). También existe la experiencia de un centro único, en un período de 11 años, en que los pacientes Child-Pugh C sometidos a profilaxis secundaria con TIPS presentaron una menor tasa de resangrado (16%) al comparar con los pacientes Child-Pugh C sometidos a profilaxis secundaria con escleroterapia (75%) o ligadura endoscópica (40%). También describen una menor mortalidad en el grupo sometido a TIPS ($p < 0,002$). Estos resultados apoyarían el uso de TIPS como profilaxis secundaria de sangrado variceal esofágico en pacientes de mayor riesgo según su grado de disfunción hepática, pero no se trata de un estudio randomizado⁸⁴.

En respuesta a la segunda parte de la pregunta, existe un trabajo randomizado en que los pacientes con sangrado variceal esofágico activo fueron tratados en forma aguda con una sesión de escleroterapia y luego fueron clasificados según su GPP en pacientes de “alto riesgo de resangrado” ($GPP \geq 20$ mmHg) y de “bajo riesgo” ($GPP < 20$ mmHg). De 116 pacientes, 52 fueron considerados de alto riesgo ($GPP \geq 20$ mmHg) y fueron randomizados a tratamiento con TIPS ($n = 26$) o estándar ($n = 26$). El grupo tratado con TIPS redujo la falla de tratamiento (12 vs 50%; $p = 0,0001$) y mortalidad al año (11% vs 31%; $p < 0,05$)⁸⁵. El grupo de alto riesgo fue randomizado a profilaxis con TIPS vs profilaxis habitual con beta-bloqueo (quedando un grupo de “alto riesgo con TIPS” y otro de “alto riesgo sin TIPS”) al igual que el grupo de bajo riesgo. Al comparar los pacientes de “bajo riesgo” y los de “alto riesgo sin TIPS” existió mayor riesgo de falla de tratamiento en este último grupo (OR 7,00; 95% IC 2,4-20,3). Esto permite concluir que un GPP mayor o igual a 20 mmHg es un factor de riesgo significativo para falla de tratamiento. Además, la mortalidad fue mayor en pacientes de “alto-riesgo sin TIPS” vs aquellos de “bajo riesgo”, siendo 65 vs 17% respectivamente a 1 año ($p < 0,001$). La falla a tratamiento fue menor en el grupo de “alto-riesgo con TIPS” al compararla con el grupo de “alto-riesgo sin TIPS”, siendo 12 vs 50% respectivamente ($p = 0,007$). La mortalidad a 1 año en el grupo de “alto-riesgo con TIPS” fue significativamente menor que en el grupo de “alto-riesgo sin TIPS”, siendo 31 vs 65% ($p =$

0,01). Un estudio randomizado reciente⁶² evaluó una forma menos invasiva para determinar el alto riesgo de resangrado y la indicación de TIPS precoz, utilizando sólo variables clínicas. Este estudio incluyó 63 cirróticos con HDA variceal tratados con terapia combinada y alto riesgo de resangrado, definidos como aquellos con Child-Pugh C (máximo 13 pts) o Child-Pugh B más hemorragia activa al momento de realizar la terapia endoscópica, los que fueron randomizados a profilaxis secundaria combinada vs profilaxis combinada más TIPS recubierto precoz. El grupo con uso de TIPS precoz tuvo menor riesgo de resangrado y mortalidad que el grupo con profilaxis secundaria habitual, sin diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos. Ambos estudios apoyan el uso de TIPS precoz como profilaxis secundaria en pacientes con alto riesgo, sin embargo, son estudios aislados con criterios no unificados para definir el riesgo de resangrado. Dado que este procedimiento es de escasa disponibilidad en los centros de nuestro país, sólo debe ser considerado como una alternativa en los centros que cuentan con los recursos y la tecnología implementada.

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: B

Recomendación III.11: “En pacientes con hemorragia variceal controlada endoscópicamente y de alto riesgo de resangrado, la descompresión precoz (profilaxis secundaria) con TIPS más profilaxis secundaria combinada es una alternativa en los centros con los recursos y disponibilidad de esta tecnología.”

III.12. ¿Uso de TIPS como rescate en VG sangrantes?

En el caso de las VG y uso de TIPS para prevenir resangrado existen sólo series de casos en que se compara TIPS y escleroterapia con cianocrilato⁸⁶; y no se detectó diferencias significativas en proporción de resangrado ni mortalidad a corto ni largo plazo. Sin embargo, existió mayor morbilidad entre pacientes sometidos a TIPS que a escleroterapia, por lo que en este contexto la recomendación favorecería al uso de tratamiento endoscópico por sobre TIPS.

En caso de hemorragia variceal gástrica, múltiples series de casos demuestran adecuado control con uso de TIPS como terapia de rescate en casos refractarios a tratamiento endoscópico con resultados similares a los obtenidos en VE.

Por las características anatómicas de este territorio, también aparece como opción el uso de “obliteración retrógrada con balón” (BRTO, por su sigla en inglés). La BRTO se ha comparado con escleroterapia para

control de hemorragia variceal gástrica en un trabajo prospectivo no randomizado⁸⁷. Los grupos fueron de 14 y 13 pacientes respectivamente. Fue más frecuente el resangrado en pacientes con escleroterapia (71%) vs aquellos con BRTO (15%) ($p < 0,001$) No existió diferencia significativa en mortalidad entre ambos grupos. De los 10 pacientes con resangrado en el grupo tratado inicialmente con escleroterapia, 2 murieron por resangrado masivo, 2 fueron tratados con nueva endoscopia de rescate, y en 6 se realizó BRTO de rescate. De los dos pacientes sometidos a endoscopia de rescate uno murió por resangrado masivo a pesar del tratamiento de rescate. De los pacientes tratados con BRTO de rescate ninguno presentó una nueva hemorragia luego de 17 meses de seguimiento. Al comparar la sobrevida, ésta fue mayor en el grupo de tratamiento endoscópico y BRTO de rescate vs aquellos pacientes que sólo fueron tratados con escleroterapia.

De esta manera los autores concluyen que BRTO sería una adecuada terapia de rescate para pacientes con VG con hemorragia recurrente luego de escleroterapia.

Sólo existe un trabajo comparativo en este contexto entre TIPS y BRTO publicado⁸⁸. Esta publicación es una serie de 21 casos, y no demostró diferencias en mortalidad ni en control de la hemorragia, sólo un empeoramiento en el estadio Child-Plugh en los pacientes tratados con TIPS ($p = 0,02$). Dado que estos procedimientos son de escasa disponibilidad en los centros de nuestro país y de alto costo, sólo deben ser considerados como una alternativa en los centros que cuentan con los recursos y la tecnología implementada.

Nivel de evidencia: II-3

Nivel de recomendación: B

Recomendación III.12: “En pacientes con hemorragia variceal gástrica que no responden a terapia combinada inicial, puede ser considerada como terapia de rescate tanto el TIPS como la obliteración endovascular retrógrada con balón, exclusivamente en los centros donde estos procedimientos estén disponibles”.

Discusión

El presente consenso ha sido una iniciativa de la Sociedad Chilena de Gastroenterología y de las Asociaciones de Hepatología y Endoscopia Digestiva, que ha permitido convocar a múltiples expertos nacionales e internacionales con el objetivo de estandarizar y adaptar a nuestra realidad el manejo de un problema frecuente y de alta relevancia en la población con ci-

rrrosis hepática. Las tres rondas de votación lograron un alto nivel de acuerdo, especialmente las 2 iniciales, en donde el universo votante sólo incluyó a expertos. La tercera ronda de votación alcanzó un nivel de acuerdo menor, fenómeno probablemente dado porque el universo votante correspondió a los asistentes al curso de avances en gastroenterología, cuyo tamaño es mayor y con experiencia variable en relación con el tema. A pesar de lo anterior, esta reunión de consenso ha permitido establecer las siguientes recomendaciones en relación al manejo de várices gastroesofágicas:

- Todo paciente con diagnóstico reciente de cirrosis hepática requiere una endoscopia digestiva alta como tamizaje de várices gastroesofágicas para así definir su riesgo futuro de sangrado.
- Si el paciente no tiene várices o éstas son de bajo riesgo, requiere seguimiento regular a intervalos variables según la intensidad del daño hepático.
- No se recomienda ningún tipo de profilaxis de hemorragia digestiva variceal en cirróticos sin várices o con várices de bajo riesgo.
- En aquéllos con várices de bajo riesgo, la indicación de beta-bloqueo no selectivo para disminuir el riesgo de progresión se debe decidir caso a caso, ya que no existe beneficio clínico categórico de tal intervención.
- En pacientes con várices de alto riesgo, el beta-bloqueo no selectivo es la profilaxis primaria de hemorragia digestiva variceal de elección, siendo la ligadura endoscópica una alternativa en caso de contraindicación o intolerancia.
- En cirróticos con hemorragia digestiva variceal activa se recomienda la terapia combinada para el control de la hemorragia: drogas vasoactivas específicas más terapia endoscópica, de preferencia ligadura.
- Lo anterior asociado a profilaxis antibiótica parenteral.
- En términos de prevención secundaria de hemorragia digestiva variceal la mejor alternativa corresponde a la profilaxis combinada de beta-bloqueo no selectivo más ligadura endoscópica.
- En caso de falla de la profilaxis secundaria, se debe priorizar el uso de TIPS recubiertos en aquellos cirróticos con buena función hepatocelular. En centros donde esta tecnología está disponible.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Sociedad Chilena de Gastroenterología, Asociación Chilena de Hepatología y Asociación de Endoscopia Digestiva por el apoyo brindado en la ejecución de este proyecto incluyendo el espacio dentro del programa del XXXI Curso de Avances en Gastroenterología para la realización de

Artículo Original

la tercera ronda de consenso y la divulgación de los recomendaciones alcanzadas a los asistentes de dicho evento. Este proyecto fue parcialmente financiado por la Sociedad Chilena de Gastroenterología y por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT) proyecto N° 1100436 (A.R.).

Resumen

Introducción: La evidencia científica en relación al manejo de las várices gastroesofágicas es abundante y muchas veces contradictoria. Los consensos internacionales realizados en América y Europa se basan en la evidencia, sin embargo, no incluyen un análisis detallado de los estudios incluidos ni consideraciones locales. El objetivo del presente trabajo es establecer un consenso a nivel nacional, a través de preguntas relevantes en el manejo de las várices gastroesofágicas, detallando la evidencia encontrada y estableciendo recomendaciones adaptadas a nuestra realidad. **Metodología:** Las guías están organizadas con relación a 20 preguntas clínicas relevantes en el manejo de las várices gastroesofágicas. El nivel de recomendación y la determinación de la calidad de la evidencia se realizaron en base al diseño de los estudios y las pautas publicadas por la *U.S. Preventive Services Task Force*.

Luego, el panel de expertos realizó una recomendación para cada pregunta clínica. El nivel de acuerdo del consenso se realizó mediante una técnica Delfi de 2 rondas y una tercera ronda de socialización de los resultados con participación de la audiencia mediante el uso de teclado electrónico durante el Curso Chileno de Avances en Gastroenterología, realizado en junio de 2010. **Resultados:** La encuesta incluyó 20 preguntas abiertas distribuidas entre el panel de 12 expertos nacionales que evaluaron los artículos relacionados con cada pregunta de acuerdo a la pauta de niveles de evidencia y grados de recomendación. El 70% (14/20) de las preguntas presentó niveles de evidencia tipo I y el 35% (7/20) presentó niveles de recomendación tipo A. En la primera y segunda ronda el consenso alcanzó un nivel de acuerdo de 95% y 100%, respectivamente. En la tercera ronda participaron 117 asistentes del Curso de Avances en Gastroenterología, alcanzando un 85% de acuerdo. **Conclusión:** Esta metodología de consenso logró unificar criterios, revisar en forma exhaustiva la evidencia y generar un documento con niveles de recomendación que benefician en definitiva el cuidado de los pacientes cirróticos portadores de várices gastroesofágicas.

Palabras clave: Consenso, medicina basada en la evidencia, várices gastroesofágicas, manejo de hemorragia variceal, cirrosis, várices esofágicas.

Referencias

- 1.- 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.
- 2.- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-72.
- 3.- 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.
- 4.- D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
- 5.- Dite P, Labrecque D, Fried M, Gangl A, Khan AG, Bjorkman D, et al. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Esophageal varices, June 2008. Disponible en http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/18_treatment_e_varices_es.pdf. [Consultado el 21 de diciembre de 2011].
- 6.- García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
- 7.- 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.
- 8.- 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.
- 9.- Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001; 20: 21-35.
- 10.- Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: estimating certainty and magnitude of net benefit. *Ann Intern Med* 2007; 147: 871-5.
- 11.- Letelier LM, Moore P. La medicina basada en evidencia: Visión después de una década. *Rev Med Chile* 2003; 131: 939-46.
- 12.- Evidence-Based Medicine Working Group, American Medical Association. Guyatt G, Rennie D, eds. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. Chicago, IL, AMA Press; 2002. pp. 706.
- 13.- Guyatt GH, Rennie D. Users' guides to the medical literature. *JAMA* 1993; 270: 2096-7.

- 14.- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, eds. Evidence-based medicine : how to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh & New York. Churchill Livingstone; 2000.
- 15.- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000; 32: 1008-15.
- 16.- Saab S, Weston SR, Ly D, Brezina M, Yee HF Jr, Han SH, et al. Comparison of the cost and effectiveness of two strategies for maintaining hepatitis B immunity in hemodialysis patients. *Vaccine* 2002; 20: 3230-5.
- 17.- Arguedas MR, Heudebert GR, Eloubeidi MA, Abrams GA, Fallon MB. Cost-effectiveness of screening, surveillance, and primary prophylaxis strategies for esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2441-52.
- 18.- Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, P Lanas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-61.
- 19.- Pagliaro L, D'Amico G, Luca A, Pasta L, Politi F, Aragona E, et al. Portal hypertension: diagnosis and treatment. *J Hepatol* 1995; 23 Suppl 1: 36-44.
- 20.- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
- 21.- Calés P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 741-5.
- 22.- Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 476-84.
- 23.- Pagliaro L, D'Amico G, Sørensen TI, Lebrech D, Burroughs AK, Morabito A, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992; 117: 59-70.
- 24.- Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-61.
- 25.- García-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 526-35.
- 26.- Tripathi D, Graham C, Hayes PC. Variceal band ligation *versus* beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 835-45.
- 27.- Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation *versus* beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2842-8.
- 28.- Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol *versus* variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825-33.
- 29.- Abruales JG, Tarantino I, Turnes J, García-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902-8.
- 30.- D'Amico G, García-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611-24.
- 31.- Merkel C, Marin R, Enzo E, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, et al. Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Gruppo-Triveneto per L'ipertensione portale (GTIP). *Lancet* 1996; 348: 1677-81.
- 32.- Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, 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.
- 33.- García-Pagán JC, Morillas R, Bañares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, 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.
- 34.- Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31: 1239-45.
- 35.- Borroni G, Salerno F, Cazzaniga M, Bissoli F, Lorenzano E, Maggi A, 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.
- 36.- Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol *versus* endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 797-804.
- 37.- Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 53-64.
- 38.- Göttsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000193.
- 39.- D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy *versus* vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277-91.
- 40.- Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002147.
- 41.- D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy *versus* vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD002233.
- 42.- Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment *versus* endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609-15.

Artículo Original

- 43.- 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.
- 44.- De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 439-55.
- 45.- Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, Kougiomtzi A, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1623-30.
- 46.- Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1244-9.
- 47.- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection *versus* band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33: 1060-4.
- 48.- Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection *versus* band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690-7.
- 49.- Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt *versus* cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007; 39: 679-85.
- 50.- Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection *versus* beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010; 59: 729-35.
- 51.- Avgerinos A, Klonis C, Rekoumis G, Gouma P, Papadimitriou N, Raptis S. A prospective randomized trial comparing somatostatin, balloon tamponade and the combination of both methods in the management of acute variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1991; 13: 78-83.
- 52.- Jaramillo JL, de la Mata M, Mino G, Costan G, Gómez-Camacho F. Somatostatin *versus* Sengstaken balloon tamponade for primary haemostasia of bleeding esophageal varices. A randomized pilot study. *J Hepatol* 1991; 12: 100-5.
- 53.- Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 207: 11-6.
- 54.- García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086-102.
- 55.- Bañares R, Casado M, Rodríguez-Láiz JM, Camúñez F, Matilla A, et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 75-9.
- 56.- Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35: 590-7.
- 57.- Abujudeh H, Parikh D, Baker S. Emergency transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding. *Emerg Radiol* 2005; 11: 183-5.
- 58.- Orloff MJ, Duguay LR, Kosta LD. Criteria for selection of patients for emergency portacaval shunt. *Am J Surg* 1977; 134: 146-52.
- 59.- Jalan R, John TG, Redhead DN, Garden, Simpson KJ, Finlayson ND, et al. A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1932-7.
- 60.- Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt *versus* transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1643-51.
- 61.- Boyer TD, Henderson JM, Heerey AM, Arrigain S, König V, Connor J, et al. Cost of preventing variceal rebleeding with transjugular intrahepatic portal systemic shunt and distal splenorenal shunt. *J Hepatol* 2008; 48: 407-14.
- 62.- García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-9.
- 63.- Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-34.
- 64.- Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207-12.
- 65.- Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-61.
- 66.- Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002907.
- 67.- Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarnier C, et al. Norfloxacin *vs* ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131: 1049-56.
- 68.- De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-8.
- 69.- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-54.
- 70.- Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345: 647-55.
- 71.- Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, et al. Banding ligation *versus* nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002; 123: 728-34.
- 72.- Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A

- randomized, controlled trial of medical therapy *versus* endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1013-9.
- 73.- Romero G, Kravetz D, Argonz J, Vulcano C, Suárez A, Fassio E, et al. Comparative study between nadolol and 5-isosorbide mononitrate *vs* endoscopic band ligation plus sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 601-11.
- 74.- Cheung J, Zeman M, van Zanten SV, Tandon P. Systematic review: secondary prevention with band ligation, pharmacotherapy or combination therapy after bleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 577-88.
- 75.- González R, Zamora J, Gómez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 109-22.
- 76.- Ravipati M, Katragadda S, Swaminathan PD, Molnar J, Zarling E. Pharmacotherapy plus endoscopic intervention is more effective than pharmacotherapy or endoscopy alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 658-64.
- 77.- García-Pagán JC, Villanueva C, Albillos A, Bañares R, Morillas R, Abraldes JG, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding: a multicentre randomised controlled trial. *Gut* 2009; 58: 1144-50.
- 78.- Kumar A, Jha SK, Sharma P, Dubey S, Tyagi P, Sharma BC, et al. Addition of propranolol and isosorbide mononitrate to endoscopic variceal ligation does not reduce variceal rebleeding incidence. *Gastroenterology* 2009; 137: 892-901.
- 79.- Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy *versus* ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 623-9.
- 80.- Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttrop MJ, Edelstein MA, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 399-406.
- 81.- Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999; 212: 411-21.
- 82.- Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30: 612-22.
- 83.- Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Deschenes M, Bui B, Perreault P, Fenyses D, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) *versus* endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial. *Gut* 2001; 48: 390-6.
- 84.- Jalan R, Bzeizi KI, Tripathi D, Lui HF, Redhead DN, Hayes PC. Impact of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for secondary prophylaxis of oesophageal variceal haemorrhage: a single-centre study over an 11-year period. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 615-26.
- 85.- Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40: 793-801.
- 86.- Procaccini NJ, Al-Osaimi AM, Northup P, Argo C, Caldwell SH. Endoscopic cyanoacrylate *versus* transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 881-7.
- 87.- Hong CH, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, et al. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection *versus* balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 372-8.
- 88.- Choi YH, Yoon CJ, Park JH, Chung JW, Kwon JW, Choi GM. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric variceal bleeding: its feasibility compared with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Korean J Radiol* 2003; 4: 109-16.