

GUÍA CLÍNICA V

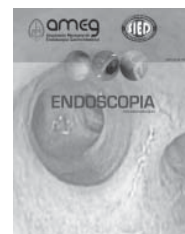
Abordaje y manejo endoscópico de la hemorragia de tubo digestivo alto variceal asociada a hipertensión portal en pacientes con cirrosis

2017



ameg
Asociación Mexicana de
Endoscopia Gastrointestinal

Todos los Derechos de Autor Reservados



Guía de abordaje y manejo endoscópico de la hemorragia de tubo digestivo alto variceal asociada a hipertensión portal en pacientes con cirrosis♦ Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal

Clinical guidelines for diagnosis and endoscopic management of variceal bleeding in patients with cirrhosis *Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal*

Claudia Isabel **Blanco-Vela**,¹ Mario **Peláez-Luna**,² Angélica I. **Hernández-Guerrero**,³
Clara Luz **Martínez-García**,⁴ Luis Eduardo **Zamora-Nava**,⁵ Jony **Cerna-Cardona**,⁶
Edgardo Eric **López-Méndez**,⁷ Gerardo **Blanco-Velasco**,⁸ Diego **Angulo-Molina**,⁹ Xochiquetzal **Sánchez-Chávez**,¹⁰
Enrique **Murcio-Pérez**,⁸ Juan Octavio **Alonso-Lárraga**,³ Rodrigo **Soto-Solís**,¹¹ Eduardo **Torices-Escalante**,¹²
Graciela **Castro-Narro**,⁷ Claudia **Martínez-Camacho**,¹³ Jorge Luis **Poo-Ramírez**,¹⁴ María Teresa **Rizo-Robles**,¹⁵
Ángel Mario **Zárate-Guzmán**,¹⁶ Armando **Hernández-Cendejas**¹⁷

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital San Ángel Inn Universidad, Hospital Central Militar.

² División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM.

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

³ Servicio de Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología.

⁴ Servicio de Endoscopia, Hospital San Ángel Inn Universidad.

⁵ Servicio de Endoscopia, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

⁶ Servicio de Endoscopia, Hospital Juárez de México.

⁷ Clínica de Hígado. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

⁸ Servicio Endoscopia, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

⁹ Unidad de Endoscopia Avanzada, Centro Médico ABC.

¹⁰ Servicio de Endoscopia, Hospital Ángeles Pedregal.

¹¹ Servicio de Endoscopia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

¹² Servicio de Cirugía General, Hospital 1° de Octubre, ISSSTE.

¹³ Servicio de Endoscopia, Hospital General Regional Núm. 1. "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro", IMSS.

¹⁴ Fundación Médica Sur.

¹⁵ Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

¹⁶ Servicio de Endoscopia, Hospital General de México.

¹⁷ Endoscopia Gastrointestinal, Clínica 32, IMSS.

Recibido el 01 de julio de 2017.
Aceptado el 10 de noviembre de 2017.

♦ El manuscrito fue impreso previamente a manera de folleto informativo para su distribución durante la Reunión Anual el pasado mes de septiembre de 2017, mas no ha sido sometido para publicación a ninguna revista.

Autor de correspondencia: Dr. Mario Peláez-Luna
Profesor Asociado de Medicina. División de Investigación. Facultad de Medicina. UNAM.
Departamento de Gastroenterología. INCMNSZ
Vasco de Quiroga, Núm. 15. Col. Belisario Domínguez Sección XVI. Deleg. Tlalpan. C.P. 14080, Ciudad de México.
Tel. 5573-3418. Correo electrónico: mariopl@prodigy.net.mx

INTRODUCCIÓN

La hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA) se clasifica en hemorragia no variceal (HTANV) y hemorragia variceal (HTDAV). Esta última representa un tercio de las hospitalizaciones por HTDA y se asocia a una mortalidad de hasta 20%, así como al desarrollo de complicaciones graves.^{1,2} Los pacientes que sobreviven a una HTDAV tienen un riesgo de hasta 70% de presentar recurrencia de la hemorragia; cuando esto sucede, la mortalidad asociada se estima entre 25-50% en los próximos dos años.³⁻⁵

Aunque existen etiologías no hepáticas de hipertensión portal (HTP), aquella asociada a enfermedad hepática terminal es la principal causa de HTDAV.⁶ La descompensación de la enfermedad hepática se asocia a disfunción circulatoria hiperdinámica que conduce a vasodilatación, remodelado vascular y neovascularización a nivel de la circulación esplácnica, así como a disminución de la presión arterial media y de las resistencias vasculares periféricas a nivel de la circulación sistémica; estos cambios provocan HTP clínicamente significativa (HTPCS) y la subsecuente aparición de gastropatía hipertensiva portal, várices esofágicas (VE), gástricas (VG) y/o ectópicas.⁷

El consenso de Baveno VI sugiere que el tratamiento de la HTDA asociado a HTP debe incluir administración de antibióticos y análogos de somatostatina antes de la endoscopia, la cual debe realizarse de manera oportuna (≤ 12 h) junto con técnicas hemostáticas apropiadas (ej. ligadura como terapia primaria para las várices esofágicas).^{8,9} Existe poca adherencia a éstas y otras guías de manejo por causas diversas como disponibilidad tecnológica, políticas de salud y limitaciones propias de cada país e institución. Aun y cuando el cumplimiento de las guías y la adhesión a las métricas de calidad puede no reducir el riesgo de mortalidad, sí mejora otros desenlaces de la HTDA asociado a HTP.¹⁰⁻¹²

En junio de 2017 la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal (AMEG) convocó a un grupo de gastroenterólogos, hepatólogos y endoscopistas para revisar los avances en el manejo de la HTDA asociada a HTP, con la finalidad de evaluar de manera crítica la evidencia científica y proponer estrategias de diagnóstico y tratamiento mediante un consenso y establecer guías de manejo. La presente guía se enfoca en el origen, abordaje, tratamiento y seguimiento de la HTDA asociada a HTP en pacientes

con cirrosis de acuerdo con lineamientos internacionales y a la disponibilidad de recursos humanos y tecnológicos en nuestro país, basándose en la evidencia científica disponible en la actualidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para preparar y realizar la elaboración de las presentes guías se utilizó el método Delphi.¹³ Se crearon cuatro mesas de trabajo y a cada una se le asignó un tema específico que representa cada una de las secciones de la presente guía. Se realizó una búsqueda en la base de datos Pub Med de artículos publicados a manera de resumen o artículo completo en los idiomas inglés y español. Se dio preferencia a revisiones sistemáticas, metaanálisis, consensos, ensayos clínicos controlados y cohortes, aunque no se limitó a este tipo de manuscritos.

Una vez concluida la búsqueda, la bibliografía se envió a los coordinadores de cada mesa quienes elaboraron enunciados sobre el tema asignado. Posteriormente en una reunión presencial en las oficinas de la AMEG los coordinadores de mesa y de las guías revisaron el contenido, pertinencia y relevancia de cada uno de los enunciados. Los coordinadores asignaron de manera aleatoria uno o más de estos enunciados a cada uno de los participantes para que, de acuerdo con el tipo de evidencia que los apoya, fueran calificados, además de desarrollar el texto que lo sustenta. Este material fue enviado al coordinador de mesa previo a la reunión presencial.

Para calificar la evidencia se utilizó el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) modificado para calificar la calidad de la evidencia publicada y seleccionar los artículos más relevantes sin importar si los resultados eran positivos o negativos.¹⁴

Con la finalidad de homogeneizar la forma de evaluación y que cada participante conociera el método, se les pidió y envió un enlace electrónico para concluir el curso en línea gratuito Up to Date del sistema GRADE. Este sistema tiene el objetivo de mejorar la evaluación de la calidad de la evidencia y la fuerza con la que ésta se recomienda. En este sistema, la graduación de la calidad no se basa en el tipo de estudio (diseño y metodología), se consideran también los desenlaces (pertinencia, relevancia, etc.), así como las preguntas elaboradas para estudiar dicho desenlace.

Tabla 1. Evaluación GRADE.

Niveles de calidad	Definición
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado.
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado.
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado.
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero probablemente sea diferente del estimado.

De tal forma que, aun y cuando la evidencia de mayor calidad se origina en revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, etc., el sistema GRADE clasifica la calidad tanto con base en el diseño y métodos utilizados para evaluar los desenlaces preseleccionados o responder una pregunta tipo PICO (Población o Pacientes, Intervención o Indicador, Control o Comparación y O de desenlace por su traducción de *Outcome*) elaborada con anterioridad y con fines específicos. Esto permite que evidencia de menor calidad (ej. casos y controles, estudios transversales, series de casos) pueda ser considerada.¹⁵

La calidad de la evidencia puede ser ALTA cuando la seguridad o confianza en los desenlaces o efectos estimados no puede o no podría ser modificada por investigaciones subsecuentes. Se considera MODERADA cuando investigaciones posteriores podrían modificar los efectos o desenlaces y, por lo tanto, nuestra confianza en la información actual disminuye. La calidad es BAJA cuando es muy probable que la información actual se modifique con estudios ulteriores, y MUY BAJA cuando los desenlaces o efectos en estudio conocidos en la actualidad son extremadamente inciertos (*Tabla 1*).

La calidad y fuerza de recomendación (débil o fuerte) se expresan como letras mayúsculas de la A a la D (que indican la calidad de evidencia; A para muy alta calidad y D para muy baja calidad) y números (que indican la fuerza de recomendación a favor o en contra; 1 Fuerte y 2 Débil) (*Tabla 2*).

Durante la reunión presencial a la que asistieron todos los autores, los enunciados junto con la calificación y grado de recomendación GRADE, así como el texto que los apoya fueron presentados por los coordinadores a los miembros de sus mesas, quienes nuevamente revisaron el contenido y redacción de los mismos, efectuando modificaciones en conjunto, además de discutir la pertinencia o necesidad de eliminar o agregar otros enunciados. Los enunciados finales fueron presentados por cada coordinador al total de participantes de la guía. Se votó en acuerdo o en desacuerdo para cada enunciado. Cuando el acuerdo era mayor a 75% se concluyó que el enunciado permanecería sin modificaciones, y cuando el acuerdo era menor a 75% se realizaron modificaciones en contenido y redacción, sometiéndose nuevamente a votación y así sucesivamente hasta llegar a un acuerdo mayor a 75%. Aquellos enunciados con desacuerdo mayor de 75%, repetidos o redundantes fueron eliminados del proceso. Posterior a la reunión cada coordinador y los miembros de cada mesa desarrollaron y editaron los comentarios y consideraciones finales a cada enunciado, además de revisar y determinar el nivel y calidad de evidencia que lo apoya, así como la fortaleza de la recomendación, basados en el sistema modificado de GRADE antes mencionado (*Tabla 3*).

I. GENERALIDADES DE LA HEMORRAGIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL EN CIRRÓTICOS

I.1. Definición y Epidemiología

I.1.a. La HTDA asociada a HTP se define como la pérdida sanguínea proximal al ámpula de Váter secundaria a hipertensión portal en el paciente cirrótico.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Bajo (GRADE 1C).

En el paciente con cirrosis, el incremento progresivo de la presión portal da lugar a la formación de colaterales venosas entre la circulación portal y la sistémica denominadas colaterales porto-sistémicas, las cuales se pueden desarrollar en cualquier porción del sistema venoso portal. Las colaterales más relevantes clínicamente son las que se desarrollan a través de la vena coronaria y/o las venas gástricas cortas que dan lugar a las várices esofagogástricas.^{16,17} Al momento del diagnóstico, aproximadamente 50% de los pacientes cirróticos tienen várices esofágicas (VE) y a lo largo de la enfermedad las desarrollan hasta 90%, mientras que 25% de pacientes tendrán várices gástricas (VG) y 18% várices esofagogástricas (VEG). Una minoría de pacientes puede presentar várices ectópicas en duodeno.¹⁸ Aproximadamente 30% de los pacientes con VE presentará hemorragia con una mortalidad estimada entre 7-20%. Los pacientes que sobreviven a un evento de hemorragia tienen riesgo alto de recurrencia de la hemorragia y muerte.¹⁹ La incidencia de hemorragia por VG se estima entre 10 a 30%, y representa un evento grave con alta mortalidad; 25% de las hemorragias ocurre dentro de los dos años después de haberse documentado su presencia, teniendo mayor riesgo las VG fúndicas.^{20,21}

I.1.b. La probabilidad de hemorragia por várices esofagogástricas depende de la gravedad de la enfermedad hepática, etiología activa, tamaño de las várices y presencia de puntos rojos.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una etapa compensada seguida de una etapa descompensada. La descompensación inicia cuando se presenta cualquiera de las siguientes complicaciones: Hemorragia por várices, ascitis, encefalopatía e ictericia.²² Se han identificado cuatro estadios de cirrosis, cada uno con características clínicas y pronóstico distintos. Cada etapa se define por la presencia o ausencia de complicaciones. El estadio 1 incluye pacientes compensados, sin várices, con una mortalidad a un año de 1%. El estadio 2 comprende pacientes compensados con várices (sin hemorragia), con una mortalidad de 3% al año. El estadio 3 conjunta pacientes con ascitis (con o sin várices), pero sin hemorragia variceal, en quienes la mortalidad a un año aumenta a 20%. El estadio 4 agrupa a pacientes con hemorragia por várices, con una mortalidad alta de 57% a un año.^{23,24} Las etapas 1 y 2 corresponden a pacientes con cirrosis compensada mientras que las etapas 3 y 4 se refieren a cirrosis descompensada. De acuerdo con la clasificación de Child Pugh, los pacientes en estadio Child A se consideran compensados y los Child B-C descompensados.

Los pacientes con cirrosis compensada desarrollan várices a una tasa de 7 a 8% por año y la progresión de pequeñas a grandes ocurre a una tasa de 10 a 12% por año.²⁵ De acuerdo con el consenso de Baveno, las VE se clasifican en grandes (> 5 mm) y pequeñas (< 5 mm). La hemorragia va-

Tabla 2. Recomendaciones GRADE.

Grado de recomendación	Claridad del riesgo / beneficio	Calidad de la evidencia de apoyo	Implicaciones
1A Recomendación fuerte/ Calidad de evidencia alto	Los beneficios claramente superan los riesgos o viceversa.	Evidencia consistente proveniente de ensayos controlados y aleatorizados, o bien, evidencia convincente de alguna otra forma. Estudios posteriores difícilmente impactarán, nuestra confianza y cambiarán el estimado de los riesgos y beneficios.	Las recomendaciones fuertes pueden aplicarse a todos los casos en casi todas las circunstancias.
1B Recomendación fuerte/ Calidad de evidencia moderado	Los beneficios claramente superan los riesgos o viceversa. Existe incertidumbre en los estimados de riesgo y beneficio.	Evidencia de ensayos clínicos controlados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, fallas metodológicas o imprecisiones), o evidencia muy fuerte de estudios con otro diseño. Investigaciones futuras (si se realizan) pueden impactar la confianza y modificar los beneficios y riesgos estimados.	Recomendación fuerte que podría aplicarse a todos los casos en casi todas las circunstancias a menos que existan una alternativa clara congruente y racional.
1C Recomendación fuerte/ Calidad de evidencia bajo	Los beneficios aparentemente superan los riesgos o viceversa.	Evidencia de estudios observacionales, experiencia clínica no sistematizada o de ensayos clínicos controlados con errores serios. Cualquier estimación de riesgo o beneficio es incierto.	La recomendación fuerte puede aplicarse a casi todos los pacientes, pero la evidencia que la apoya es de baja calidad.

<p>2A Recomendación débil/ Calidad de evidencia alto</p>	<p>Los beneficios están balanceados o son similares a los riesgos.</p>	<p>Evidencia consistente proveniente de ensayos controlados y aleatorizados, o bien, evidencia convincente de alguna otra forma. Estudios posteriores difícilmente impactarán, nuestra confianza y cambiarán el estimado de los riesgos y beneficios.</p>	<p>La recomendación débil implica que la mejor acción o estrategia puede cambiar dependiendo de las circunstancias clínicas y sociales de cada caso.</p>
<p>2B Recomendación débil/ Calidad de evidencia moderado</p>	<p>Los beneficios están balanceados o son similares a los riesgos. Existe incertidumbre en los estimados de riesgo y beneficio.</p>	<p>Evidencia de ensayos clínicos controlados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, fallas metodológicas o imprecisiones), o evidencia muy fuerte de estudios con otro diseño. Investigaciones futuras (si se realizan) pueden impactar la confianza y modificar los beneficios y riesgos estimados.</p>	<p>Recomendación débil. Manejos alternativos pueden considerarse mejores en algunos pacientes y bajo ciertas circunstancias.</p>
<p>2C Recomendación débil/ Calidad de evidencia bajo</p>	<p>Incertidumbre en los estimados de riesgo y beneficio. Los beneficios posiblemente están balanceados o son similares a los riesgos.</p>	<p>Evidencia de estudios observacionales, experiencia clínica no sistematizada o de ensayos clínicos controlados con errores serios. Cualquier estimación de riesgo o beneficio es incierto.</p>	<p>Recomendación muy débil. Otras alternativas pudieran ser igualmente razonables.</p>

Tabla 3. Síntesis de las recomendaciones.**I. GENERALIDADES DE LA HEMORRAGIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL EN CIRRÓTICOS.****I.1.** Definición y epidemiología.

- **I.1.a.** La HTDA asociada a HTP se define como la pérdida sanguínea proximal al ámpula de Váter secundaria a hipertensión portal en el paciente cirrótico **(GRADE 1C)**.
- **I.1.b.** La probabilidad de hemorragia por várices esofagogástricas depende de la gravedad de la enfermedad hepática, etiología activa, tamaño de las várices y presencia de puntos rojos **(GRADE 1B)**.

I.2. Bases anatómicas y papel de la medición del gradiente de presión portal en venas suprahepáticas.

- **I.2.a.** El gradiente de presión en venas suprahepáticas (GPSH = presión enclavada menos presión libre) debe ser utilizado para definir hipertensión portal (HTP = GPSH > 5 mmHg) y estratificar el riesgo de desarrollo y sangrado variceal **(GRADE 1A)**.
- **I.2.b.** La medición del GPSH tiene valor pronóstico y evalúa la eficacia de la profilaxis secundaria **(GRADE 1A)**.
- **I.2.c.** En la evaluación inicial de paciente con hipertensión portal se recomienda la utilización de métodos no invasivos (parámetros clínicos, laboratorio, imagen y endoscópicos) **(GRADE 1A)**.

I.3. Detección de várices.

- **I.3.a.** La esófago-gastro-duodenoscopia (EGD) debe realizarse en todo paciente con diagnóstico reciente de cirrosis para identificación de várices **(GRADE 1B)**.

I.4. Manejo inicial de la hemorragia aguda secundaria a hipertensión portal (HAHP): Restitución de volumen, transfusión e intubación orotraqueal.

- **I.4.a.** El primer paso en el manejo de la HTDA aguda asociada a HTP es evaluar el estado hemodinámico, la restitución adecuada de volumen con soluciones cristaloides balanceadas y la protección de la vía aérea **(GRADE 1B)**.
- **I.4.b.** En pacientes con hemorragia variceal aguda se recomienda una conducta de transfusión restrictiva (nivel meta de hemoglobina de 7-8 g/dL) **(GRADE 1B)**.

I.5. Manejo médico inicial de la HAHP aguda asociada a HTP: Terlipresina, octreótida y antibióticos profilácticos.

- **I.5.a.** La administración intravenosa de fármacos vasoactivos (somatostatina, terlipresina, octreótida) en todos los pacientes con sospecha de HTDA aguda asociada a HTP se asocia a una reducción de la mortalidad y requerimientos transfusionales **(GRADE 1A)**.
- **I.5.b.** En pacientes con cirrosis y HTDA aguda asociada a HTP se recomienda la administración rutinaria de antibióticos profilácticos para disminuir el desarrollo de infecciones, recurrencia de la hemorragia y mortalidad **(GRADE 1A)**.

II. DIAGNÓSTICO Y MANEJO ENDOSCÓPICO DE LA HEMORRAGIA AGUDA DE TUBO DIGESTIVO SECUNDARIA A VÁRICES ESOFÁGICAS (HAVE).

- II.1.** Todo paciente con cirrosis debe someterse a vigilancia endoscópica para detección de várices esofágicas (VE) y profilaxis primaria. La periodicidad e inicio de tratamiento depende de las características endoscópicas de las VE **(GRADE 1B)**.
- II.2.** La ligadura y/o beta-bloqueadores no selectivos son el tratamiento de elección en la prevención de hemorragia por VE **(GRADE 1A)**.
- II.3.** El riesgo de hemorragia por VE depende de la gravedad de hepatopatía y presencia de datos endoscópicos de mal pronóstico (ej. puntos rojos, tamaño mediano/grande) **(GRADE 1B)**.
- II.4.** El tratamiento de elección del sangrado agudo por VE es la ligadura **(GRADE 1A)**.
- II.5.** Durante una hemorragia por VE, la EGD debe realizarse durante las primeras 12 h de ingreso hospitalario, una vez que el paciente esté hemodinámicamente estable **(GRADE 1A)**.
- II.6.** La recurrencia de hemorragia de VE durante los primeros cinco días puede tratarse endoscópicamente y en caso de falla se recomienda la realización de una derivación transyugular porto-sistémica (TIPS) **(GRADE 2B)**.

-
- II.7.** La escleroterapia, sonda de balones, endoprótesis metálicas autoexpandibles (SEMS) y otras técnicas hemostáticas durante la hemorragia refractaria por VE deben considerarse terapia de rescate y puente para TIPS **(GRADE 2B)**.
 - II.8.** Todos los pacientes con hemorragia por VE deben recibir profilaxis secundaria. La combinación de ligadura y BBNS es la estrategia de elección **(GRADE 1A)**.
-

III. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HEMORRAGIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL NO ESOFÁGICA.

- III.1.** La clasificación de Sarin debe emplearse para describir la localización y seleccionar el tratamiento de las várices gástricas **(GRADE 1A)**.
 - III.2.** En várices gástricas la profilaxis primaria con beta-bloqueadores no selectivos puede ser empleada **(GRADE 2B)**.
 - III.3.** Los adhesivos tisulares (cianoacrilato) son la terapia endoscópica de elección en la hemorragia aguda por várices gástricas **(GRADE 1B)**.
 - III.4.** La terapia endovascular guiada por ultrasonido endoscópico es una alternativa efectiva y segura en el manejo de hemorragia aguda por várices gástricas fúndicas **(GRADE 1B)**.
 - III.5.** El uso de adhesivos tisulares y beta-bloqueadores son los tratamientos recomendados en profilaxis secundaria de várices gástricas fúndicas **(GRADE 1B)**.
 - III.6.** La gastropatía hipertensiva debe ser diagnosticada y clasificada por EGD **(GRADE 1A)**.
 - III.7.** En caso de hemorragia activa asociada a gastropatía hipertensiva portal son útiles los fármacos que disminuyen la hipertensión portal, así como los procedimientos endoscópicos (profilaxis secundaria) **(GRADE 1A)**.
 - III.8.** En el manejo de várices ectópicas es necesario conocer la localización anatómica y el tratamiento debe ser multidisciplinario **(GRADE 2C)**.
-

IV. OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO.

- IV.1.** Un valor de gradiente de GPSH > 20 mmHg en el episodio de hemorragia aguda es un factor de mal pronóstico **(GRADE 1B)**.
 - IV.2.** La medición del GPSH tiene valor pronóstico en profilaxis secundaria **(GRADE 1A)**.
 - IV.3.** En pacientes con hemorragia aguda refractaria la sonda de balones de Sengstaken-Blakemore es una medida transitoria útil previo a la colocación de TIPS **(GRADE 1C)**.
 - IV.4.** En hemorragia variceal refractaria, la SEMS esofágica totalmente cubierta es más eficaz y segura que la sonda de balones **(GRADE 1B)**.
 - IV.5.** La colocación de TIPS temprano (< 72 h) se recomienda en pacientes con Child-Pugh B con hemorragia variceal activa o Child-Pugh C (< 14 puntos) **(GRADE 1A)**.
 - IV.6.** Comparado con otras terapias de profilaxis secundaria el TIPS disminuye el riesgo de recurrencia de la hemorragia en VE y mejora la supervivencia a largo plazo **(GRADE 1A)**.
 - IV.7.** El TIPS es la mejor opción en la hemorragia variceal refractaria dentro de los primeros cinco días **(GRADE 1A)**.
 - IV.8.** En el tratamiento de la hemorragia recurrente de várices fúndicas o ectópicas asociadas a derivación esplenoportal no candidatos a TIPS está indicada la embolización retrógrada transvenosa con balón (ERTB) **(GRADE 1C)**.
 - IV.9.** El trasplante hepático debe considerarse en la hemorragia variceal, asociada a otras complicaciones y MELD > 15, así como en la hemorragia variceal refractaria **(GRADE 1A)**.
-

riceal ocurre alrededor de 10 a 15% por año y está directamente relacionada con el tamaño de la várice, por lo que la presencia de várices grandes es un predictor del primer evento de hemorragia, mientras que el aumento de la presión dentro de la várice y el adelgazamiento de su pared son los principales determinantes de su ruptura.²⁵⁻²⁷

Las várices pequeñas no se consideran de alto riesgo de hemorragia salvo que presenten los signos clásicos como: Puntos rojos, hematoquistes y manchas rojo cereza. La obesidad y el consumo de alcohol son condiciones asociadas a peor pronóstico, pues incrementan la fibrosis y el riesgo de descompensación independientemente de la etiología de la hepatopatía.^{28,29}

I.2. Bases anatómicas y papel de la medición del gradiente de presión portal en venas suprahepáticas.

I.2.a. El gradiente de presión en venas suprahepáticas (GPSH = presión enclavada menos presión libre) debe ser utilizado para definir hipertensión portal (HTP = GPSH > 5 mmHg) y estratificar el riesgo de desarrollo y sangrado variceal.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

La hemorragia variceal masiva es la complicación más importante de la hipertensión portal (HTP). El diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) con gradiente de presión de venas suprahepáticas (GPSH) se considera el método estándar de oro y los mejores resultados se obtienen cuando se realiza en centros especializados; sin embargo, su disponibilidad y aplicabilidad son limitadas, por lo que se recomienda que los centros de atención dispongan de otros métodos confiables que permitan realizar un escrutinio de HTP a la población en riesgo.³⁰⁻³⁵

Un GPSH \geq 10 mmHg se asocia a descompensación hepática (ascitis, encefalopatía y hemorragia variceal). Los pacientes sin HPCS no tienen VE y a cinco años tienen bajo riesgo de desarrollarlas. En pacientes con cirrosis hepática descompensada, los valores de GPSH > 20 mmHg son predictores de mal pronóstico.

El GPSH se ha asociado con diferentes desenlaces de la hemorragia variceal (HV). En un grupo de pacientes con cirrosis hepática y HV a quienes se les midió el GPSH se encontró que la presión \geq 20 mmHg se asocia con mayor número de días de estancia en UTI, hospitalizaciones prolongadas, requerimientos transfusionales y menor sobrevida.^{36,37} En otro estudio de pacientes con cirrosis hepática se observó que a mayor GPSH el tamaño de las várices, el riesgo de hemorragia de VE, la presencia de ascitis, así como la gravedad de la enfermedad hepática, de acuerdo con el estadio de Child-Pugh era mayor.³⁸

Estos hallazgos sugieren que un GPSH \geq 20mmHG en pacientes ingresados por HV aguda identifica aquellos con peor pronóstico, y que requerirán un manejo más agresivo como colocación de un TIPS temprano que en diversos estudios ha demostrado incrementar la sobrevida y tener menos fallas terapéuticas en comparación con tratamiento farmacológico y/o endoscópico.³⁹

Se ha identificado un subgrupo de pacientes con enfermedad hepática avanzada sin HV, pero con un GPSH > 20 mmHg en quienes la estrategia de tratamiento y prevención no está bien definida.

I.2.b. La medición del GPSH tiene valor pronóstico y evalúa la eficacia de la profilaxis secundaria.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

Un estudio mostró que la medición del GPSH en los pacientes con profilaxis secundaria puede identificar a los pacientes con buena respuesta a la administración de beta bloqueadores no selectivos (BBNS), que se define como una disminución del GPSH > 20% del valor basal, o bien, un GPSH < 12 mmHg después de iniciado el tratamiento. Un estudio reportó que aquellos pacientes vigilados mediante GPSH presentan menos recurrencia de la hemorragia en comparación a aquellos en que el GPSH no se utiliza; asimismo, el GPSH identificó adecuadamente a los no respondedores a quienes se les realizó tratamiento endoscópico mediante ligadura.

Esta estrategia demostró ser costo-efectiva, útil y segura en la evaluación de la respuesta hemodinámica farmacológica y el riesgo de recurrencia de la hemorragia.^{40,41}

I.2.c. En la evaluación inicial de paciente con hipertensión portal se recomienda la utilización de métodos no invasivos (parámetros clínicos, laboratorio, imagen y endoscópicos).

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

La medición de la rigidez hepática mediante elastografía es un método no invasivo y de fácil aplicación en pacientes con enfermedad hepática avanzada y compensada (EHA-C). La elastografía hepática permite la identificación temprana de pacientes con riesgo de HPCS. Los valores < 10 kPa descartan EHA-C, mientras que aquellos entre 10 y 15 kPa sugieren EHA-C, pero requieren pruebas de confirmación. Los valores > 15 kPa son indicativos de EHA-C.

Los pacientes con una elastografía hepática con valores < 20 kPa y cuenta plaquetaria > 150,000 x mm³ tienen un riesgo bajo de presentar VE con criterios de tratamiento, mientras que los valores > 20-25 kPa se asocian a HPCS y son estos pacientes los candidatos a revisión endoscópica, pues tienen riesgo elevado de presentar várices con datos de mal pronóstico tributarios a tratamiento.⁴²⁻⁴⁷

I.3. Detección de várices.

I.3.a. La esófago-gastro-duodenoscopia (EGD) debe realizarse en todo paciente con diagnóstico reciente de cirrosis para identificación de várices (Figura 1).

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

La EGD es el estándar de oro para el diagnóstico de várices gastrointestinales y debe realizarse en todo paciente con cirrosis de reciente diagnóstico. Las várices esofagogástricas (VEG) están presentes en 50% de los pacientes con cirrosis, con una tasa de progresión de crecimiento anual de 8-10%. La EGD inicial permite establecer la conducta de tratamiento y seguimiento endoscópico.^{18,27,37}

La EGD permite la observación directa de las várices así como la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia.

Los factores asociados con un alto riesgo de hemorragia variceal y no variceal son: Várices de localización intragástrica (IGV1) > gastroesofágica (GOV2) > GOV 1; tamaño > 2 cm, grado de insuficiencia hepática (las VG están presentes en 85% de los pacientes que son Child C > B >), la presencia de puntos rojos (mancha rojo cereza, puntos rojos, hematoquiste), hemorragia activa o reciente (signo de pezón blanco, coágulo superpuesto), así como la presencia de várices esofágicas, enfermedad concomitante como carcinoma hepatocelular, presencia de gastropatía hipertensiva portal.⁴⁸⁻⁵²

Se debe puntualizar que el tratamiento profiláctico con BBNS no es necesario en el paciente cirrótico sin várices, pero el seguimiento endoscópico es obligatorio.^{27,37,53,54} Un estudio aleatorizado controlado de pacientes con cirrosis e hipertensión portal mínima (GPVH 6 mmHg) y seguimiento de 54.9 meses no encontró diferencias en la frecuencia de desarrollo de várices entre timolol y placebo (39 vs. 40%, respectivamente; $p = 0.89$); sin embargo, se reportaron más eventos adversos en el grupo de Timolol (18 vs. 6%, $p = 0.06$). Así, aunque los BBNS disminuyen la presión portal, parecen no tener efecto alguno sobre el desarrollo de várices.⁵⁵ El tratamiento de la causa de la cirrosis debe iniciarse con prontitud, pues puede prevenir el desarrollo de HTP o reducir la gravedad de ésta, lo que puede retrasar el desarrollo de várices y descompensación de la cirrosis.^{53,54,56}

I.4. Manejo inicial de la hemorragia aguda secundaria a hipertensión portal (HAHP): Restitución de volumen, transfusión e intubación orotraqueal.

I.4.a. El primer paso en el manejo de la HTDA aguda asociada a HTP es evaluar el estado hemodinámico, la restitución adecuada de volumen con soluciones cristaloides balanceadas y la protección de la vía aérea.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

La HTDA aguda asociada a HTP es una emergencia médica que requiere manejo multidisciplinario. La reanimación hemodinámica debe iniciarse inmediatamente después de garantizar una vía aérea protegida y estimar la pérdida sanguínea. La intubación endotraqueal puede ser considerada en pacientes con choque, alteración del estado mental, hemorragia masiva continua y compromiso ventilatorio. La estabilización hemodinámica del paciente con HTDA aguda asociada a HTP, corrige la hipovolemia, restaura la perfusión a tejidos y previene la falla múltiple de órganos.⁵⁷⁻⁶²

En el 2004, un estudio en 72 pacientes evaluó los resultados de la resucitación intensiva con cristaloides en pacientes con HTDA comparados con un grupo control (36 en cada grupo). Se observó que el grupo que recibió resucitación hídrica intensiva temprana tuvo menos días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), menor frecuencia de infarto de miocardio, menor necesidad de intervención quirúrgica y mortalidad. Aunque no se identificaron diferencias en la cantidad total de días hospitalarios, las unidades de sangre transfundidas y recurrencia de hemorragia.⁶³

Los cristaloides balanceados (solución Hartmann o Lactato Ringer [no disponible en México]) se prefieren sobre la solución salina. Un análisis retrospectivo de 50,000 pacientes en UCI demostró una menor mortalidad hospitalaria (19.6 vs. 22.8%, $p < 0.01$) en aquellos que recibieron cristaloides balanceados comparado con los que recibieron solución salina; esta última se ha asociado a lesión renal y mayor mortalidad.⁶⁴

I.4.b. En pacientes con hemorragia variceal aguda se recomienda una conducta de transfusión restrictiva (nivel meta de hemoglobina de 7-8 g/dL).

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

La transfusión sanguínea en pacientes con HTDA aguda asociada a HTP está indicada en pacientes con hemorragia activa y datos de inestabilidad hemodinámica, pero conservadora. Diversos estudios sugieren una estrategia restrictiva con una meta de hemoglobina entre 7-8 g/dL, dependiendo de las comorbilidades, edad, estado hemodinámico y gravedad y estado de la hemorragia.⁶⁵⁻⁶⁷

Un metaanálisis reciente y diversos estudios han reportado que la estrategia de transfusión restrictiva se asocia a menor mortalidad (RR 0.65, IC 95%: 0.44-0.97, $p = 0.03$) y menor riesgo de recurrencia de la hemorragia (RR 0.58, IC 95%: 0.40-0.84, $p = 0.004$) sin que se identifiquen diferencias significativas en la presencia de eventos isquémicos en la estrategia restrictiva y no restrictiva.⁶⁸ La supervivencia a seis semanas es mayor en la estrategia restrictiva que en la estrategia liberal (95 vs. 91%, HR 0.55, IC 95%: 0.33 a 0.92, $p = 0.02$), y la cantidad de efectos adversos es mayor en la estrategia liberal 48 vs. 40% ($p = 0.02$).^{69,70}

La transfusión liberal parece favorecer el incremento de la presión portal y el riesgo de hemorragia, por lo que la estrategia de transfusión restrictiva parece ser superior a la estrategia liberal, además de ser costo-efectiva.^{27,52,65,67}

I.5. Manejo médico inicial de la HTDA aguda asociada a HTP: Terlipresina, octreótida y antibióticos profilácticos.

I.5.a. La administración intravenosa de fármacos vasoactivos (somatostatina, terlipresina, octreótida) en todos los pacientes con sospecha de HTDA aguda asociada a HTP se asocia a una reducción de la mortalidad y requerimientos transfusionales.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

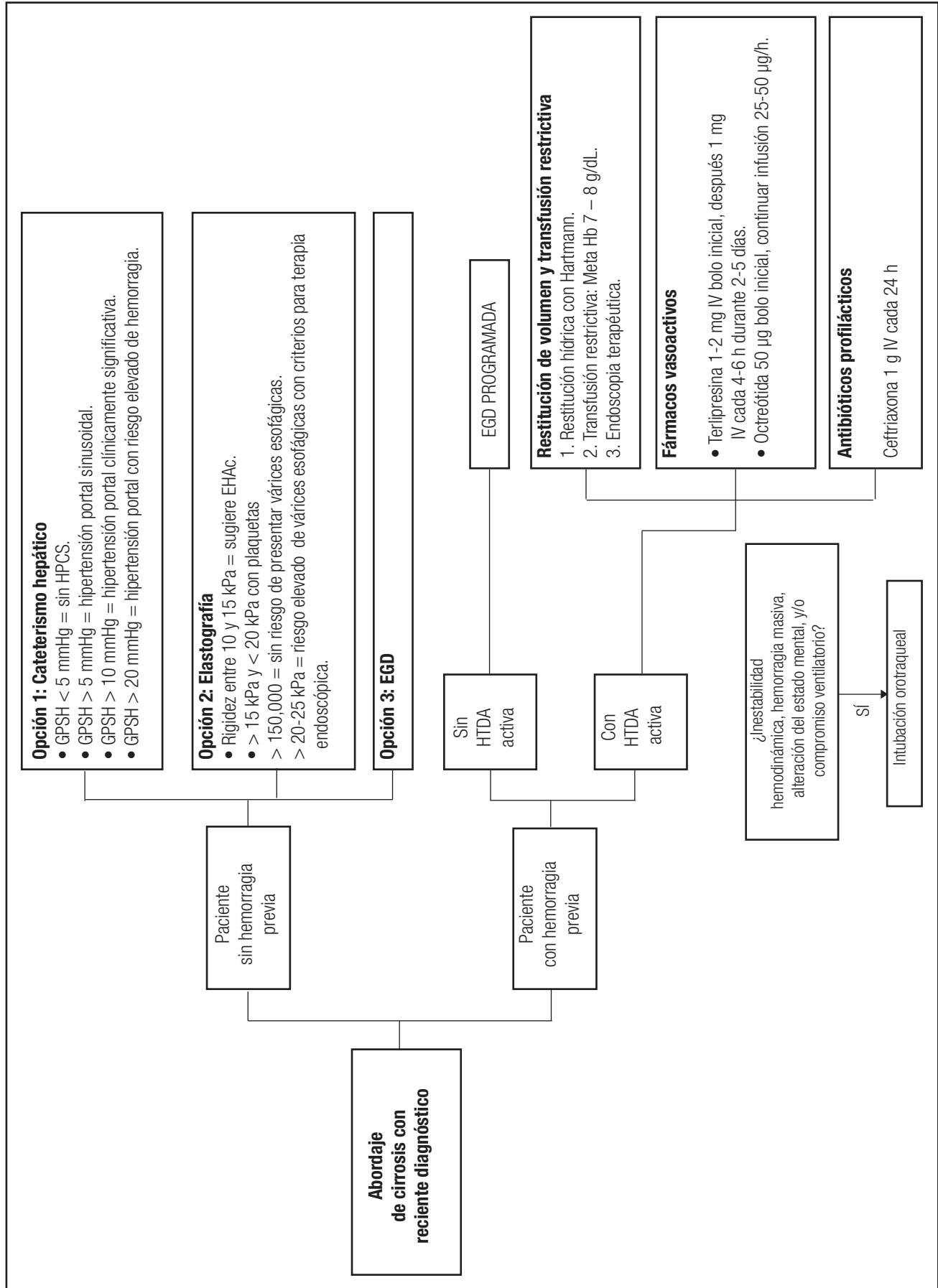


Figura 1. Abordaje de cirrosis con reciente diagnóstico.

La hemorragia aguda por VEG se asocia a una mortalidad de 15 a 20% a las seis semanas. Aunque 40-50% de las hemorragias variceales se detienen espontáneamente, las terapias disponibles actualmente incrementan el control de la hemorragia en más de 80% de los casos; sin embargo, hasta 40% de los casos presenta recurrencia de la hemorragia en los primeros cinco días (recurrencia temprana) y otro porcentaje significativo lo presentará en las primeras seis semanas.^{49,54}

Los objetivos del tratamiento son controlar la hemorragia, reducir el riesgo de recurrencia temprana, prevenir complicaciones relacionadas con la hemorragia (infección, encefalopatía hepática y lesión renal aguda) y prevenir la mortalidad a las seis semanas (mortalidad temprana).^{27,52}

Los fármacos vasoactivos (ej. vasopresina, terlipresina, octreótida) logran hemostasia al disminuir la presión y el flujo sanguíneo dentro de las várices. La recomendación actual es iniciar fármacos vasoactivos tan pronto como sea posible (en el traslado del paciente al hospital, al momento de admisión o antes de la EGD) ante la sospecha de hemorragia variceal o en el paciente cirrótico con hemorragia digestiva alta.

Los fármacos disponibles y efectivos son terlipresina (análogo de vasopresina), somatostatina y sus análogos, como la octreótida.^{37,52,54}

La vasopresina está en desuso debido a sus efectos secundarios significativos como infarto al miocardio o isquemia mesentérica. La terlipresina presenta menos efectos secundarios y su vida media es mayor. Ésta se administra en bolos intravenosos, causa vasoconstricción sistémica, reduciendo el flujo sanguíneo portal, el flujo colateral porto-sistémico y la presión de las várices, logrando controlar la hemorragia, además de reducir los requerimientos transfusionales y la mortalidad a seis semanas. La somatostatina y octreótida causan vasoconstricción esplácnica selectiva y reducen el flujo portal, por lo que controlan la HTDA aguda asociada a HTP en más de 80% de los pacientes; adicionalmente, la somatostatina bloquea el aumento posprandial del flujo sanguíneo portal y la presión portal. Éstas se administran inicialmente en bolo intravenoso y posteriormente en infusión continua, que debe mantenerse por cinco días para prevenir la recurrencia temprana de la hemorragia.^{49,52,54,71}

Aunque inicialmente se pensó que la terlipresina era superior a la somatostatina y octreótida, un metaanálisis demostró que los tres fármacos son igualmente eficaces en el control de la hemorragia variceal aguda, los tres disminuyen significativamente la recurrencia temprana, la mortalidad a siete días y los requerimientos transfusionales.^{72,73}

Existen factores predictivos de falla al tratamiento a los cinco días: Presión arterial sistólica < 100 mmHg, creatinina sérica elevada, hemorragia activa al momento de la EGD, hemorragia de várices gástricas y estadio Child Pugh C.⁷⁴

Así, el manejo de la HTDA aguda asociada a HTP puede ser con octreótida o terlipresina a las dosis y duración comentadas en combinación con tratamiento endoscópico^{27,32,72} (Tabla 4). Los BBNS no deben ser utilizados durante la HTDA aguda asociada a HTP y deben suspenderse en aquellos pacientes que los tomaban.

I.5.b. En pacientes con cirrosis y HTDA aguda asociada a HTP se recomienda la administración rutinaria de antibióticos profilácticos para disminuir el desarrollo de infecciones, recurrencia de la hemorragia y mortalidad.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

Las alteraciones en la integridad de la barrera del colon, el sobrecrecimiento bacteriano y la translocación bacteriana presentes en pacientes cirróticos son responsables hasta de 35% de infecciones nosocomiales, porcentaje que incrementa durante los eventos de hemorragia.⁷⁵⁻⁷⁷

El uso de uso de antibióticos profilácticos comparado con placebo reduce la mortalidad total (RR 0.79, IC del 95%: 0.63-0.98), la mortalidad por infección bacteriana (RR 0.43, IC del 95%: 0.19-0.97), las infecciones bacterianas (RR 0.35, IC del 95%: 0.26-0.47), la recurrencia de la hemorragia (RR 0.53, IC del 95% 0.38-0.74) y los días de hospitalización (días menos: -1.91, IC del 95% -3.80 - 0.02).^{78,79}

Los antibióticos con mejores resultados son las cefalosporinas de tercera generación sobre las quinolonas. Aun y cuando se ha reportado que la norfloxacina induce efectos inmunomoduladores que implican la reducción de la síntesis de óxido nítrico inducible proinflamatoria, la ciclooxigenasa-2 y NF- κ B, así como la regulación positiva de la expresión de heme-oxigenasa 1 e IL-10, se ha detectado un mayor número de infecciones bacterianas con resistencia a quinolonas, por lo que se han buscado otras alternativas terapéuticas.⁷⁷ La probabilidad de desarrollar infecciones, bacteriemia o peritonitis bacteriana espontánea, parece ser mayor en pacientes que han recibido norfloxacina comparados con aquellos que reciben ceftriaxona (33 vs. 11%, $p = 0.003$; 26 vs. 11%, $p = 0.03$; 12% vs. 2%, $p = 0.03$, respectivamente).

Además del uso de norfloxacina, los requerimientos transfusionales elevados y falla en el control de la hemorragia son predictores independientes de infección, mientras que la puntuación de Rockall y la recurrencia de hemorragia son factores predictivos de la mortalidad hospitalaria (la supervivencia parece reducirse significativamente en los pacientes descompensados).

II. DIAGNÓSTICO Y MANEJO ENDOSCÓPICO DE LA HEMORRAGIA AGUDA DE TUBO DIGESTIVO SECUNDARIA A VÁRICES ESOFÁGICAS (HAVE)

II.1. Todo paciente con cirrosis debe someterse a vigilancia endoscópica para detección de várices esofágicas (VE) y profilaxis primaria. La periodicidad e inicio de tratamiento depende de las características endoscópicas de las VE.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

La aparición de VE en pacientes con cirrosis hepática suele ocurrir en etapas avanzadas; su presencia confie-

Tabla 4. Fármacos vasoactivos en el manejo de HAHP.^{37,49,52,54,71}

Fármaco	Dosis	Duración
Terlipresina	Bolo inicial 1-2 mg, Mantenimiento: 1 mg iv cada 4-6 horas	2 a 5 días
Octreótida	Bolo inicial de 50 µg iv y continuar con infusión continua a 25-50 µg/hora	4 días
Somatostatina	Bolo inicial de 250 µg iv y continuar con infusión continua a 250-500 µg/hora	5 días

re un riesgo de hemorragia de 20 a 35% en los siguientes dos años de su aparición y un riesgo de muerte asociado a hemorragia variceal de hasta 50%.^{80,81} Su identificación y tratamiento oportunos son de suma importancia, por lo que se recomienda realizar una EGD de tubo digestivo alto como escrutinio para VE y gástricas a todos los pacientes al momento del diagnóstico de cirrosis hepática.

La periodicidad de la vigilancia endoscópica es determinado por el tamaño de las várices, así como la evolución de la enfermedad. En pacientes sin VE durante la primera EGD y con cirrosis compensada, se debe realizar vigilancia endoscópica cada 2-3 años y en aquellos casos con cirrosis descompensada debe ser anual.

En pacientes con várices pequeñas se recomienda el uso de BBNS; no se recomienda la profilaxis primaria con ligadura variceal (LVE) y la vigilancia endoscópica debe ser anual. En pacientes con várices medianas a grandes se debe realizar profilaxis primaria con BBNS y/o LVE.⁸²

II.2. La ligadura y/o beta-bloqueadores no selectivo son el tratamiento de elección en la prevención de hemorragia por VE.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

El uso de BBNS o la LVE en la prevención primaria de sangrado variceal debe considerar la experiencia, recursos, preferencia del paciente, características clínicas, así como las contraindicaciones y los posibles efectos adversos.⁸³

Los BBNS son los únicos fármacos que han demostrado reducir el riesgo de sangrado variceal, tanto como profilaxis primaria y secundaria.

Las dosis efectivas de beta-bloqueador reducen el gasto cardiaco, el flujo a la vena porta y el gradiente de presión de la vena hepática. Al disminuir el gradiente de presión de la vena hepática a ≤ 12 mmHg, o bien, lograr una reducción global $\geq 20\%$ de los valores basales se disminuye el riesgo de sangrado, así como la mortalidad. No todos los pacientes se benefician de los efectos hemodinámicos de los BBNS, pues un porcentaje significativo presenta sangrado variceal a pesar de estar con dosis adecuadas.⁸⁴

La LVE puede realizarse al mismo tiempo que se realiza la EGD de escrutinio y sus contraindicaciones, riesgo y complicaciones asociadas son pocas. La comparación del uso de BBNS y LVE en pacientes con várices de alto riesgo

demonstró que la LVE es significativamente mejor que los BBNS al disminuir la incidencia del primer sangrado variceal, pero sin que existan diferencias en la mortalidad. Aunque la LVE ofrece menos eventos adversos (4 vs. 13%), éstos son de mayor importancia clínica (ej. úlceras por ligadura).^{85,86}

II.3. El riesgo de hemorragia por VE depende de la gravedad de hepatopatía y presencia de datos endoscópicos de mal pronóstico (ej. puntos rojos, tamaño mediano/grande).

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

Se han identificado datos clínicos y morfológicos de las várices asociados a mayor riesgo de hemorragia como: coloración violácea o rojiza de las várices ($P < 0.001$), puntos rojos ($P < 0.0001$), hematoquistes ($P < 0.001$) e incremento en el tamaño de las várices ($P < 0.0001$).^{87,88} El riesgo de progresión o incremento de tamaño de las VE es mayor en sujetos con hepatopatía crónica de origen alcohólico ($P = 0.00002$), estadio Child-Pugh B o C ($P = 0.002$) y en aquellos con presencia de puntos rojos en las VE ($P = 0.001$).

II.4. El tratamiento de elección del sangrado agudo por VE es la ligadura.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alta (GRADE 1A).

Existen diferentes opciones de tratamiento para la HTDA asociado a VE, como LVE, inyección endoscópica de esclerosantes (etanol o polidocanol) o adhesivos tisulares (ej. cianoacrilato). Un ensayo clínico aleatorizado que comparó la LVE y la inyección con cianoacrilato (IC) no encontró diferencias en la frecuencia de erradicación variceal (90 vs. 72%, $P = 0.39$), mortalidad (55 vs. 56%, $P = 0.52$) y complicaciones mayores (5 vs. 17%, $P = 0.32$); sin embargo, la IC se asoció a mayor dolor torácico con disfagia (55.6% vs. 10%, $P = 0.004$) y mayor recurrencia variceal (33 vs. 57%, $P = 0.04$).⁸⁹

Similar a estos resultados, la comparación de inyección endoscópica de esclerosantes (IEE) y LVE reportó que ambas técnicas son igualmente efectivas en la erradicación variceal (91.7 vs. 94.6%, respectivamente; $P = 0.67$), aun-

que la LVE requiere menor número de sesiones para lograrla (3.7 vs. 7.7; $P < 0.0001$), además de asociarse a menor recurrencia de hemorragia (2.7 vs. 19.4%; $P = 0.028$) y menor porcentaje de complicaciones mayores (2.7 vs. 22.2%; $P = 0.014$) comparada con la IEE, respectivamente.⁹⁰ Tanto la LVE y la IEE elevan significativamente el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) (de 18.1 mm Hg \pm 4.5 DS pretratamiento a 20.7 mmHg \pm 4.4 post-tratamiento) pero este efecto parece ser transitorio en la LVE y persistente en la IEE; mediciones 48 h después del tratamiento han demostrado que el GPVH regresa a niveles basales en pacientes tratados con LVE y no en aquellos con IEE, manteniéndose elevado al menos 120 días ($P < 0.0001$).

Esta elevación transitoria del GPVH en la LVE puede explicar la menor frecuencia de recurrencia de hemorragia (RR = 0.68, IC 95%: 0.57 - 0.81), mayor erradicación (RR = 1.06, IC 95%: 1.01 - 1.12) y menor número de complicaciones (RR = 0.28, IC 95%: 0.13 - 0.58) observado en comparación con la IEE que provoca una elevación persistente del GPVH, aunque la mortalidad en ambas técnicas es similar (RR 0.95, IC 95% 0.77 - 1.17).^{91,92}

II.5. Durante una hemorragia por VE, la EGD debe realizarse durante las primeras 12 h de ingreso hospitalario, una vez que el paciente esté hemodinámicamente estable.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

El tiempo óptimo de una EGD son las primeras 12 h de ingreso hospitalario, posterior a una reanimación y terapia farmacológica adecuadas. Los pacientes con hemorragia variceal aguda deben de hospitalizarse preferentemente en unidades monitorizadas (ej. terapia intensiva).⁹³ El diagnóstico de hemorragia variceal se establece al encontrar una o más várices sangrando o estigmas de sangrado reciente. En aquellos pacientes que se presenten con alteración neurológica debe realizarse intubación endotraqueal previo a la EGD.³⁷

II.6. La recurrencia de hemorragia de VE durante los primeros cinco días puede tratarse endoscópicamente y en caso de falla se recomienda la realización de una derivación transyugular portosistémica (TIPS).

Recomendación Débil. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 2B).

Aun y cuando más de 20% de las hemorragias variceales pueden ser refractarias al tratamiento estándar y se asocian a una mayor mortalidad, los eventos de sangrado recurrente pueden manejarse con una nueva sesión de terapia endoscópica. Las derivaciones transyugulares portosistémicas (TIPS) se recomiendan como terapia de rescate en aquellos pacientes con hemorragia recurrente a pesar de la combinación de LVE y BBNS,³⁹ aunque existe evidencia que apoya su uso temprano (menos de 72 h) en pacientes seleccionados (ej. aquellos con alto riesgo de falla al tratamiento estándar, Child-Pugh B con sangrado activo en la EGD, Child-Pugh C 1 con niveles plasmáticos de creatinina al ingreso $\geq 1\text{mg/dL}$, MELD ≥ 19).^{27,94}

II.7. La escleroterapia, sonda de balones, endoprótesis metálicas autoexpandibles (SEMS) y otras técnicas hemostáticas durante la hemorragia refractaria por VE deben considerarse terapia de rescate y puente para TIPS.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 2B).

Debido a las complicaciones asociadas y baja disponibilidad de material, el uso de escleroterapia y la sonda de balones ha disminuido considerablemente; han dejado de ser tratamientos primarios o de elección del sangrado por VE, siendo reemplazados por la LVE y agentes vasoactivos (ej. octreotide y vasopresina). En situaciones de urgencia cuando técnicamente no se logra realizar LVE, la escleroterapia y/o colocación de sonda de balones por menos de 24 h son métodos hemostáticos eficaces, pero considerados de rescate.

El uso de sonda de balones en hemorragia severa y refractaria ha reportado una sobrevida de 59% en el evento agudo y de 41% durante el primer año, permitiendo la realización de TIPS hasta en 70% de los pacientes.⁹⁵

Las SEMS se han utilizado en hemorragia como puente para TIPS. Un metaanálisis sobre el uso de SEMS reportó complicaciones como recurrencia de hemorragia al retirar la prótesis de 0.16% y migración de 0.28%, mientras que la mortalidad a un mes en pacientes que fueron llevados a TIPS fue de 40%; sin embargo, es necesario identificar factores que ayuden a seleccionar tempranamente aquellos casos que se beneficiaran de la realización de TIPS.^{96,97}

II.8. Todos los pacientes con hemorragia por VE deben recibir profilaxis secundaria. La combinación de ligadura y BBNS es la estrategia de elección.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

Considerando que la mortalidad a un año de los pacientes que no reciben profilaxis secundaria después de un evento de hemorragia llega a ser de 30-50%, la profilaxis secundaria deberá de iniciarse como máximo seis días posteriores al evento inicial.^{98,99} Un metaanálisis reportó índices de hemorragia por VE de 39 y 42% en pacientes sometidos a monoterapia con LVE o BBNS, respectivamente;^{1,100} la combinación de LVE y BBNS ha demostrado ser la mejor elección en el manejo de la profilaxis secundaria para evitar la recurrencia de la hemorragia, aunque no reduce la mortalidad.¹⁰¹ Agregar nitrato de isosorbide al BBNS a reducir la recurrencia de hemorragia y efectos secundarios.¹⁰²

III. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HEMORRAGIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL NO ESOFÁGICA

III.1. La clasificación de Sarin debe emplearse para describir la localización y seleccionar el tratamiento de las várices gástricas.

Recomendación Fuerte. Nivel de la evidencia Alto (GRADE 1A).

La clasificación de Sarin ayuda a estratificar el riesgo y seleccionar el tratamiento de las várices gástricas (VG).²⁰ Este sistema ha sido recomendado por diferentes asociaciones internacionales, ya que es fácil de usar, tiene una buena correlación con la fisiopatología y guía la terapéutica.

De acuerdo con su ubicación y asociación con VE, las VG se denominan várices gastroesofágicas (GOV) y várices gástricas aisladas (IGV).

Las GOV pueden ser GOV1, cuando se extienden 2-5 cm por debajo de la unión gastroesofágica a lo largo de la curvatura menor y GOV2 cuando se extienden por debajo de la unión esofagogástrica hacia el fórnix gástrico y curvatura mayor.

Las IGV se presentan en ausencia de VE y se clasifican en IGV1 cuando se localizan en el fundus e IGV2 cuando se localizan fuera del fundus como el cuerpo y/o antrogastricos, piloro y duodeno (Figura 2).

Las GOV1 son las más frecuentes, representan 75% de todas las VG y tienen un bajo riesgo de hemorragia. Las várices cardiofúndicas (GOV2 e IGV1) tienen un riesgo mucho mayor de hemorragia y están asociadas con una mayor mortalidad.¹⁰³ El tratamiento endoscópico de las várices GOV1 suele ser con ligadura, aunque algunos investigadores recomiendan el uso de adhesivos tisulares.¹⁰⁴ Expertos coinciden en que la terapia endoscópica con adhesivos tisulares, principalmente cianoacrilato, es la terapia de elección para el sangrado agudo de IGV1 y GOV2. Si el adhesivo tisular no está disponible, la ligadura parece ser benéfica y útil en las várices GOV2.¹⁰⁵

III.2. En várices gástricas la profilaxis primaria con beta-bloqueadores no selectivos puede ser empleada.

Recomendación Débil. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 2B).

Son pocos los estudios con adecuada metodología que hayan estudiado el perfil de seguridad, efectividad a largo plazo y que justifiquen el tratamiento preventivo de la hemorragia (profilaxis primaria) de várices fúndicas.

Un estudio prospectivo, aleatorizado comparó tres grupos de tratamiento (I = escleroterapia con cianoacrilato, II = beta-bloqueadores, y III = no tratamiento) en várices gástricas GOV2 (con erradicación de VE) e IGV1.¹⁰⁶

Posterior a una mediana de seguimiento de 26 meses las frecuencias de hemorragia fueron de 10, 38 y 53%, respectivamente. En el grupo I, el éxito técnico fue de 100%, el cual se asoció con reducción en el tamaño de las várices en 100% de los casos comparado con un incremento en 38 y 43% en los grupos II y III. El GPVH no mejoró en los grupos I y III, mientras que en el grupo II (BBNS) sólo en 34% se observó reducción del GPVH $\geq 20\%$ o < 12 mmHg (respondedores), de los cuales, 40% presentó hemorragia secundaria a GOV2 y una mediana de disminución del GPVH 21%. La tasa de supervivencia actuarial a 26 meses fue de 90, 85 y 72% (grupo I, II y III, respectivamente), encontrando que la puntuación MELD ≥ 17 (IC 95% 0.010-0.499, $P = 0.008$) y hemorragia por VG (IC 95% 0.006-0.783, $P = 0.031$) son factores asociados independientemente a mortalidad.¹⁰⁶

Un par de estudios analizaron el perfil de seguridad y efectividad a largo plazo de la erradicación con cianoacrilato. Éstos reportaron un éxito técnico de 100% con tasas de erradicación entre 95-100%, recurrencia 10-14% y hemorragia de la várice índice de 5-8% durante el seguimiento. La mayoría de las complicaciones observadas fueron menores (dolor epigástrico), presentándose en aproximadamente 15% de los casos con una sola fatalidad, atribuible a bacteriemia.^{107,108}

Así, la profilaxis primaria de VG aún es motivo de controversia; sin embargo, en casos seleccionados de várices cardiofúndicas (GOV2 con VE erradicadas y várices IGV1)

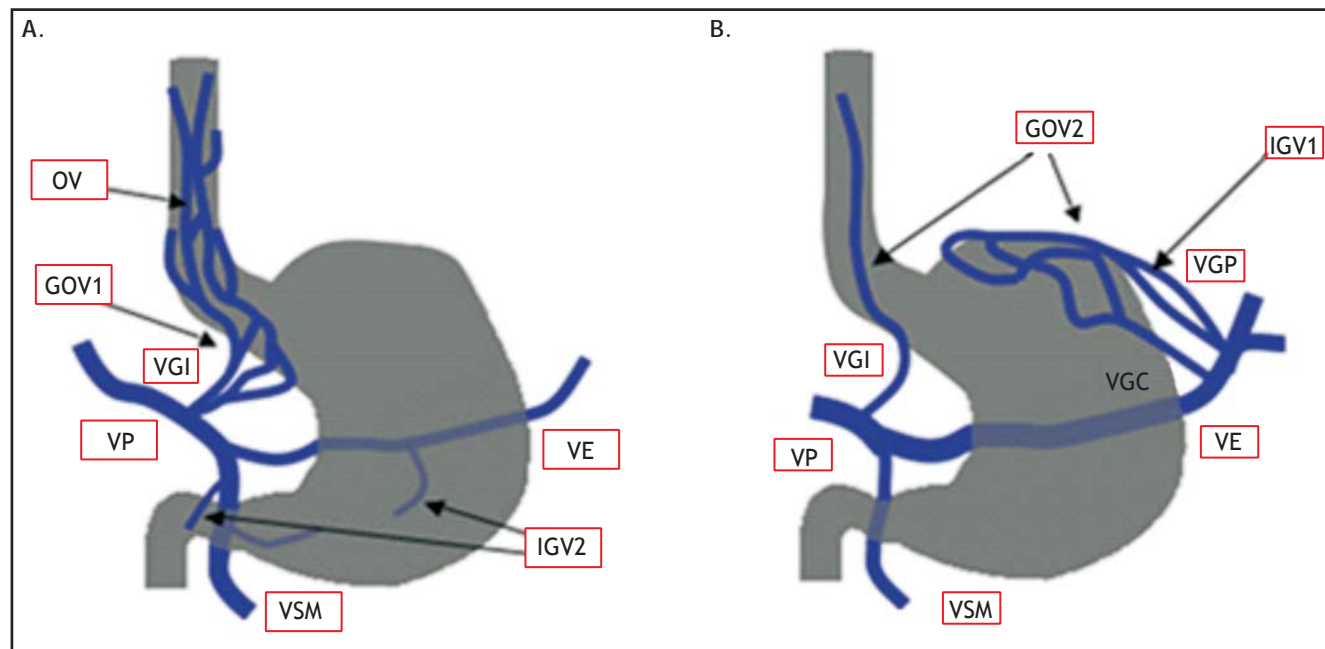


Figura 2. Localización de várices gástricas. VP: vena porta. VSM: vena superior mesentérica. VE: vena esplénica. VGI: vena gástrica izquierda. VGP: vena gástrica posterior. VGC: vena gástrica corta.

con datos de mal pronóstico si se dispone de material y experiencia, la profilaxis primaria con cianoacrilato es una opción adecuada. Por otra parte, el uso de BBNS ha demostrado ser eficaz y su uso en casos de VG y coexistencia de VE está justificado. El tipo de profilaxis primaria en VG deberá ser individualizado considerando disponibilidad de recursos, experiencia y preferencia del paciente.

III.3. Los adhesivos tisulares (cianoacrilato) son la terapia endoscópica de elección en la hemorragia aguda por várices gástricas.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

El uso de cianoacrilato ha mejorado significativamente los desenlaces de la hemorragia por VG, observándose porcentajes de éxito en hemostasia de 89-100%, así como reducción en recurrencia de hemorragia a tasas < 30%.¹⁰⁸

El cianoacrilato comparado con escleroterapia con alcohol en pacientes con várices gástricas (IGV1 75% y GOV2 con VE erradicadas 25%) ha demostrado mejores tasas de obliteración con (100 vs. 44%, $p < 0.05$) y control de hemorragia (89 vs. 62%).¹⁰⁹ Resultados similares se han obtenido al comparar la inyección de cianoacrilato con la ligadura en hemorragia por VG siendo el cianoacrilato más efectivo en lograr hemostasia inicial (87 - 100% vs. 45 - 100%) y asociarse a menos recurrencia de hemorragia (22 - 31% vs. 44 - 72%), incluso el tratamiento con la ligadura endoscópica se ha considerado un factor de riesgo independiente para recurrencia de hemorragia (RR 2.660, IC 95% 1.167-6.061, $p = 0.020$).¹¹⁰⁻¹¹²

La comparación de diferentes tratamientos (cianoacrilato, alcohol y ligadura) en casos de hemorragia por VG encontró que la terapia con cianoacrilato es superior a la ligadura en términos de prevención de recurrencia de hemorragia (18% vs. 29.9%), observando diferencias estadísticamente significativas entre grupos (RR 0.60; IC 95% 0.41-0.88). No obstante, debido a la calidad de los estudios analizados, el reducido número de pacientes, heterogeneidad de las muestras e inclusión de todo tipo de várices gástricas hacen que las conclusiones emitidas por este estudio no cuenten con un sustento metodológico adecuado.¹¹³

En el único metaanálisis que compara cianoacrilato vs. ligadura en hemorragia por várices gástricas reportó mejor control de hemorragia (93.9 vs. 79.5%, $p = 0.032$; OR 4.44, IC 95% 1.14-17.30) en el grupo de cianoacrilato. En relación con la recurrencia de hemorragia, no hubo diferencias entre cianoacrilato y ligadura en caso de várices GOV2 (35.7 vs. 34.8%, $p = 0.895$) y fue menor con el uso de cianoacrilato en casos de várices GOV1 e IGV1 (26.1 vs. 47.7%, $p = 0.035$ y 17.6% vs. 85.7%, $p = 0.015$ respectivamente); con respecto a la recurrencia de várices gástricas el cianoacrilato fue mejor que la ligadura (36.0 vs. 66.0%, $p = 0.002$).¹¹⁴

Por lo tanto, debido a la elevada tasa de hemostasia primaria, baja de recurrencia de hemorragia y baja frecuencia de complicaciones mayores mediante el empleo de una técnica estandarizada y personal capacitado, la terapia mediante escleroterapia con cianoacrilato se recomienda como primera línea de tratamiento endoscópico en caso de hemorragia por várices cardíofúndicas.¹¹⁵

III.4. La terapia endovascular guiada por ultrasonido endoscópico es una alternativa efectiva y segura en el manejo de hemorragia aguda por várices gástricas fúndicas.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

Ya se ha comentado que la inyección de cianoacrilato es la terapia endoscópica de primera línea en la hemorragia aguda por várices gástricas, logrando una alta tasa de hemostasia (> 90%) y baja tasa de recurrencia de hemorragia (~10%).^{21,116} El ultrasonido endoscópico (USE) mediante la utilización de Doppler color concede una mejor visualización de las várices gástricas (incluso en casos con mala visión endoscópica por la presencia de restos hemáticos y/o alimentarios), y permite una aplicación dirigida de cianoacrilato al interior de la várice, así como confirmación de la ausencia de flujo vascular.¹¹⁷

Un estudio retrospectivo comparó la aplicación de cianoacrilato con inyección por EGD convencional con la inyección guiada por USE. La tasa de recurrencia de hemorragia tardía (> 48 h) fue significativamente menor en el grupo de USE (19 vs. 45% $p = 0.005$).¹¹⁸ Además de la inyección de cianoacrilato, el USE permite la aplicación de espirales metálicas (coils) dentro de las várices, generando disminución del flujo vascular y trombosis.¹¹⁹ Un estudio multicéntrico comparó la aplicación de cianoacrilato por USE con la aplicación de coils por USE. No se encontraron diferencias en la tasa de obliteración de las várices gástricas (coils 91 vs. cianoacrilato 95%), pero sí una tendencia hacia un menor número de sesiones para lograr obliteración de las várices gástricas con el uso de coils. La tasa de complicaciones fue mayor con el uso de cianoacrilato, particularmente embolismo pulmonar.¹²⁰ El uso combinado de coils y cianoacrilato parece ser mejor; tiene una tasa de éxito de 96% y la cantidad de cianoacrilato utilizado suele ser menor.^{121,122} A pesar de no contar con ensayos clínicos aleatorizados, los datos actuales sugieren que la terapia endovascular guiada por USE es segura y efectiva en el tratamiento de la hemorragia aguda por várices gástricas, por lo que puede ser una herramienta adicional cuando el tratamiento endoscópico convencional falla.

III.5. El uso de adhesivos tisulares y beta-bloqueadores son los tratamientos recomendados en profilaxis secundaria de várices gástricas fúndicas.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

La tasa de recurrencia después de un evento de hemorragia aguda por VG fúndicas (VGF) es de hasta 53%, por lo que se recomienda profilaxis secundaria endoscópica y/o farmacológica.¹²³

Debido a la elevada tasa de recurrencia de hemorragia la escleroterapia y ligadura endoscópicas han sido abandonadas dejando a la inyección con cianoacrilato como la terapia de primera línea.^{111,113,124-126}

El protocolo utilizado para erradicación de las VGF con cianoacrilato consiste en revisión periódica cada dos a cuatro semanas e inyección de 1 a 2 mL de cianoacrilato por sesión hasta lograr la obliteración de las mismas.¹²⁷

La inyección con cianoacrilato comparada con el uso de BBNS como profilaxis secundaria ha demostrado tener menores tasas de recurrencia de hemorragia (15 vs. 55%, $p = 0.004$) y menor mortalidad a largo plazo (3 vs. 25%, $p = 0.026$).¹²⁸ No existen diferencias en recurrencia de hemorragia ni en mortalidad cuando se compara la profilaxis secundaria con inyección de cianoacrilato sola con terapia combinada (cianoacrilato asociado a beta bloqueador).¹²⁹

A pesar de la efectividad y superioridad de la inyección de cianoacrilato sobre los BBNS en profilaxis secundaria de VGF, se sigue recomendando el uso de estos últimos debido a beneficios adicionales como disminución de translocación bacteriana, peritonitis bacteriana espontánea; un grupo especial que se beneficia de profilaxis secundaria combinada son los pacientes con cirrosis y coexistencia de VE y VG.¹³⁰

III.6. La gastropatía hipertensiva debe ser diagnosticada y clasificada por EGD.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

Aunque el desarrollo de gastropatía hipertensiva portal (GHP) se correlaciona con la duración de la enfermedad, gravedad de la HTP, presencia y tamaño de las várices y antecedentes de escleroterapia, ésta puede presentarse a cualquier edad, con una frecuencia variable entre 20-80%. De acuerdo con un estudio con seguimiento de 18 meses, la GHP puede seguir un curso estable (29%), agravarse (23%), presentar hemorragia aguda (2.5%) o crónica (11%) con una mortalidad asociada a recurrencia de hemorragia de hasta 12.5%.¹³¹

El diagnóstico suele realizarse durante la endoscopia de tamizaje en pacientes asintomáticos con cirrosis o durante la evaluación de hemorragia; el aspecto endoscópico incluye un patrón en mosaico o eritema difuso y reticular o piel de serpiente en la mucosa gástrica del fondo y cuerpo gástricos (rara vez en el antro); otras características incluyen un aspecto reticular en empedrado o pseudopólipos con centro blanco deprimido > 2 mm.^{132,133}

Un metaanálisis reportó que el patrón en mosaico tiene una sensibilidad de 98% (93 - 100%) y especificidad 38% (7 - 94%) con una precisión diagnóstica de 78% (63 - 98%).¹³⁴ La clasificación de la GHP considera la presencia de eritema, congestión o patrón mosaico y la severidad de los cambios, pudiendo ser leve o grave de acuerdo con la intensidad de los mismos. Las calcificaciones más recomendadas son la de NIEC y la de McCormack^{135,136} (Tabla 5).

III.7. En caso de hemorragia activa asociada a gastropatía hipertensiva portal son útiles los fármacos que disminuyen la hipertensión portal, así como los procedimientos endoscópicos (profilaxis secundaria).

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

El tratamiento de la GHP debe dirigirse a reducir la presión portal y reducir el gradiente de presión < 12 mmHg o en 20% del basal, pues esto se ha asociado con disminución de recurrencia de hemorragia y mortalidad.¹³⁷

La profilaxis secundaria con BBNS ha demostrado disminuir significativamente la recurrencia a los 12 y 30 meses de seguimiento comparados con placebo, y se considera la primera línea de tratamiento especialmente en aquellos con hemorragia crónica.¹³⁸

En los casos de hemorragia aguda el manejo inicial es similar al de todos los pacientes con hemorragia, siendo importante descartar otras causas de hemorragia como hemorragia originada en VE o VG. Es primordial lograr la estabilidad hemodinámica, posteriormente pueden usarse medicamentos vasoactivos como terlipresina, que ha demostrado lograr control de la hemorragia en más de 80% de los casos u octreótida, el cual logra hemostasia en 100% de los pacientes.^{139,140}

La endoscopia terapéutica tiene un papel limitado debido a que la hemorragia es en capa o difusa. Se recomienda termo coagulación o aplicación de polvos hemostáticos. Estos últimos son fáciles de usar, cubren áreas grandes de la mucosa y como monoterapia en hemorragia aguda logran detener la hemorragia en un porcentaje elevado de pacientes.^{141,142} Algunas series de casos han utilizado crioterapia como medida alternativa durante la hemorragia aguda con control del sangrado en 100% de los casos.¹⁴³

Los TIPS pueden considerarse en pacientes con sangrado crónico y con dependencia de terapia transfusional, en quienes los BBNS y/o terapia endoscópica ha fallado; los TIPS mejoran la apariencia de la mucosa a las dos semanas de su colocación.¹⁴⁴

En el tratamiento de la GHP, el objetivo principal es reducir la presión portal con el uso de BBNS y la EGD queda limitada a pacientes con hemorragia aguda; los resultados de los métodos provienen de series de casos utilizando crioblación o polvos hemostáticos.

III.8. En el manejo de várices ectópicas es necesario conocer la localización anatómica y el tratamiento debe ser multidisciplinario.

Recomendación Débil. Nivel de evidencia Bajo (GRADE 2C).

Las várices ectópicas tienen dos etiologías generales, hipertensión portal global y oclusión venosa esplácnica (mesocaval). Los mecanismos son diversos: Trombosis de la vena esplénica, cortocircuito gastrorrenal espontáneo (posterior a obliteración transvenosa retrógrada con balón o alteraciones anatómicas condicionadas por intervenciones quirúrgicas y adherencias (gastrectomía o ileostomía).

Las várices ectópicas pueden localizarse en cualquier sitio del tracto gastrointestinal, siendo la ubicación duodenal (en la primera y segunda porción) la más frecuente; éstas se consideran porto-portales o porto-sistémicas e involucran a las venas pancreático-duodenales, císticas, mesentérica superior, gastroduodenal y pilórica.¹⁴⁵

Las várices ectópicas suelen diagnosticarse mediante endoscopia; son responsables de 2 a 5% de sangrados por HTP y tienen cuatro veces más riesgo de sangrado comparadas con las VE y se asocian a una mortalidad de 40%.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

Tabla 5. Clasificación de la gastropatía hipertensiva portal.

Categoría	Consenso de Baveno VI	McCormarck	NIEC	TANOUE
Leve	Patrón en mosaico	Patrón escarlatiforme Hiperemia superficial Patrón de piel de serpiente.	Patrón en mosaico. Leve: areola difusa. Moderado: punto rojo plano en el centro. Severa: areola roja.	Grado 1. Hiperemia leve. Mucosa congestiva. Grado 2. Hiperemia severa con patrón reticular con áreas de mucosa sobre-elevada.
Severa	Patrón en mosaico con signos rojos o manchas negras.	Manchas rojo-cereza confluentes o no Hemorragia difusa.	Marcas rojas, lesiones rojas de tamaño variable, planas, elevadas, discretas	Grado 3. Lo anterior más puntos sangrantes.

La tomografía computarizada (TAC) con medio de contraste es crucial para planear el manejo de várices ectópicas, pues informa sobre la permeabilidad de las venas porta, esplénica, mesentérica y sus tributarias, identificando las colaterales.^{146,147}

Como tratamiento inicial se recomienda el uso de octreótide o terlipresina; éstos ayudan a obliterar o disminuir el flujo sanguíneo. En casos de hemorragia, el tratamiento endoscópico mediante inyección directa de trombina, N-butil-cianoacrilato, ligadura y/o escleroterapia es útil, aunque la tasa de recurrencia de la hemorragia es alta.¹⁴⁹ El manejo quirúrgico en casos de refractariedad a tratamiento médico y endoscópico consiste en la resección y devascularización del segmento involucrado y ligadura de plexos venosos.

La obliteración transvenosa (OTV) con esclerosante es exitosa en la mitad de los casos. Ofrece una alternativa en pacientes con VG, particularmente aquellos con encefalopatía concomitante, pues han demostrado resolverla o disminuir su gravedad hasta en 100% de los casos, además de redireccionar el flujo sanguíneo hacia el hígado y mejorar la función hepática, lo que le da ventaja sobre los TIPS que están contraindicados en disfunción hepática.¹⁵⁰⁻¹⁵⁵

El éxito de estos sistemas de descompresión porto sistémica (quirúrgica o transyugular) depende del gradiente de presión y si se acompañan o no de embolización selectiva.¹⁵⁶

IV. OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Gradiente de presión de vena suprahepática (GPSH)

Limitaciones técnicas, así como su naturaleza invasiva, han hecho que el gradiente de presión de vena suprahepática (GPSH) no se determine de manera rutinaria; sin embargo, éste ha demostrado ser capaz de identificar, estratificar los riesgos, además de asociarse a diferentes desenlaces clínicos en la hemorragia asociada a HTTP.⁴⁰

IV.1. Un valor de gradiente de GPSH > 20 mmHg en el episodio de hemorragia aguda es un factor de mal pronóstico.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

La hemorragia variceal masiva es la complicación más importante de la HTP. Ya fue comentado que un valor de GPSH > 20 mmHg en pacientes con cirrosis hepática se asocia a más días de estancia en UTI, hospitalizaciones prolongadas, mayor requerimiento transfusional y menor sobrevida,³⁶ además de tener una relación directamente proporcional con el tamaño de las VE y la gravedad e intensidad de la hemorragia, así como con la presencia de ascitis y un mayor puntaje en la escala de Child-Pugh.³⁸

Lamentablemente, en la práctica clínica la medición del GPSH no se realiza rutinariamente, pero aquellos casos en los que se ha medido durante la HV aguda, un valor \geq 20 mmHG puede seleccionar aquellos que se beneficiarán de un abordaje y tratamiento más agresivo como colocación de TIPS temprano.³⁹ La utilidad y valor del GPSH > 20 mmHg en enfermedad hepática avanzada y sin hemorragia variceal es incierto.

IV.2. La medición del GPSH tiene valor pronóstico en profilaxis secundaria.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

El GPSH en los pacientes con profilaxis secundaria ha demostrado ser capaz de identificar a los pacientes con una buena respuesta, la cual se define como una disminución del GPVH > 20% de su valor basal o un valor total < 12 mmHG después de iniciado el tratamiento con BBNS. Estos valores se asocian a menor recurrencia de la hemorragia y ayudan a identificar a los no respondedores que se beneficiarán de LVE, mejorando así la utilización de recursos.¹⁵⁷

IV.3. En pacientes con hemorragia aguda refractaria la sonda de balones de Sengstaken-Blakemore es una medida transitoria útil previo a la colocación de TIPS.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Bajo (GRADE 1C).

En casos de hemorragia incontrolable se puede colocar la sonda de balones hasta por 24 h como medida temporal en espera de un tratamiento definitivo como la colocación de TIPS.⁴¹

La colocación de la sonda de balones se realiza sin guía radiológica en la sala de Urgencias o de Terapia Intensiva. El balón gástrico se infla con 150 a 200 mL de agua y se tracciona suavemente de forma continua; el balón esofágico se infla con aire a una presión de 40 a 50 mmHg. La presión del balón se revisa cada 2 h y debe desinflarse a las 24 h.¹⁵⁸ Se recomienda la realización de una radiografía de tórax para corroborar la posición de la sonda previo a la insuflación de los balones.

La efectividad del taponamiento de la sonda de balones para mantener la hemostasia oscila entre 80 y 91%; sin embargo, el desarrollo de nuevos tratamientos y los riesgos asociados a su colocación (ej. erosión y perforación esofágica) han disminuido su uso, convirtiéndola en una medida de salvamento.³⁷

IV.4. En hemorragia variceal refractaria, la SEMS esofágica totalmente cubierta es más eficaz y segura que la sonda de balones.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Moderado (GRADE 1B).

Aunque el taponamiento con sonda de balones es altamente efectivo en el control temporal de la hemorragia, se asocia a complicaciones graves y sólo se puede mantener colocada durante 24 h, además de que se asocia a una elevada incidencia de recurrencia de la hemorragia al momento de su retiro.⁵¹

Las SEMS totalmente cubiertas representan una alternativa que permite el control de la hemorragia con una baja incidencia de complicaciones graves en pacientes con sangrado variceal refractario. Al comparar las SEMS esofágicas con la sonda de balones en hemorragia de VE refractaria el éxito terapéutico definido como sobrevida al día 15, con control del sangrado y sin complicaciones serias, las SEMS esofágica fue más exitosa (66 vs. 20%; $p = 0.025$), logró con mayor frecuencia el control de la hemorragia (85 - 100% vs. 47%; $p = 0.037$), con un menor número de paquetes globulares transfundidos (2 vs. 6; $p = 0.08$), menor número de complicaciones (15 vs. 47%; $p = 0.077$) y menor recurrencia (13%) con una incidencia de migración de 21 - 63%. Otra ventaja de los SEMS es que se pueden mantener colocados por más de 24 h (media de cinco días, intervalo 0 a 12). A pesar de la superioridad de los SEMS, no se ha observado una diferencia significativa en la sobrevida a seis semanas (54 vs. 40%; $p = 0.46$).¹⁵⁰⁻¹⁶²

IV.5. La colocación de TIPS temprano (< 72 h) se recomienda en pacientes con Child-Pugh B con hemorragia variceal activa o Child-Pugh C (< 14 puntos).

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

Se estima que hasta 10 a 20% de los pacientes con hemorragia variceal activa no se logrará control hemostático mediante la EGD inicial.^{82,163} La colocación de un TIPS en pacientes con hemorragia variceal no controlada o con recurrencia de la misma se ha evaluado en varios estudios clínicos.^{164,165}

La colocación de TIPS temprano (dentro de las primeras 72 h) en pacientes con hemorragia variceal y alto riesgo de falla al tratamiento (Child-Pugh B con hemorragia activa durante la EGD o Child-Pugh C < 14 puntos) después de tratamiento farmacológico y endoscópico comparado con aquellos que recibieron tratamiento endoscópico y farmacológico únicos se asoció a menor recurrencia de la hemorragia, así como una mayor supervivencia a un año. Estos resultados se replicaron cuando analizaron los casos de la práctica clínica habitual.^{39,166}

IV.6. Comparado con otras terapias de profilaxis secundaria el TIPS disminuye el riesgo de recurrencia de la hemorragia en VE y mejora la sobrevida a largo plazo.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

La profilaxis secundaria en pacientes con hemorragia variceal esofágica se realiza habitualmente con ligadura endoscópica y terapia farmacológica; sin embargo, la colocación de TIPS ha demostrado ser una terapia alternativa eficaz.¹⁶⁷

En un estudio multicéntrico y dos metaanálisis se encontró que la colocación de un TIPS durante los cinco días posteriores al evento de hemorragia variceal esofágica fue superior al tratamiento endoscópico para reducir el riesgo de recurrencia de la hemorragia a un año (RR 0.28; 95%CI 0.-0.4; $p < 0.001$). Asimismo, se encontró mejor sobrevida global a un año (RR 0.68; 95% CI 0.46-0.96; $p = 0.03$) sin que se encontraran diferencias en mortalidad, pero con resultados opuestos en relación con la incidencia de encefalopatía hepática, durante el primer año de seguimiento.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

El TIPS ha demostrado ser superior a terapia farmacológica, LVE endoscópica o terapia combinada en reducir mortalidad asociada a hemorragia y disminuir recurrencia de la misma; sin embargo, el grado de invasión, costos y disponibilidad limitan su uso.

IV.7. El TIPS es la mejor opción en la hemorragia variceal refractaria dentro de los primeros cinco días.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

El tratamiento farmacológico y endoscópico falla en 10 a 20% de los pacientes con hemorragia variceal aun y cuando un segundo intento de tratamiento endoscó-

pico puede considerarse, cuando hay persistencia de la hemorragia después de 2 EGD terapéuticas en HTDA por VE o después de una sesión terapéutica para VG, la inserción de TIPS debe considerarse,^{58,170} así como en pacientes con contraindicación de BBNS que tienen hemorragia a pesar de recibir ligadura y en aquellos con trombosis no tumoral de la vena porta.

El TIPS no debe aplicarse en pacientes con hipertensión porto pulmonar, insuficiencia cardíaca y mal apego al tratamiento médico.³⁸ El uso de TIPS en la hemorragia refractaria secundaria a hipertensión portal está limitado a la categoría de terapia de rescate, y debe llevarse a cabo después que han fallado los tratamientos farmacológicos y endoscópicos habituales.

IV.8. En el tratamiento de la hemorragia recurrente de várices fúndicas o ectópicas asociadas a derivación esplenorrenal no candidatos a TIPS está indicada la embolización retrógrada transvenosa con balón (ERTB).

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Baja (GRADE 1C).

La ERTB es una terapia a considerar en la hemorragia recurrente de várices fúndicas o ectópicas que realiza el radiólogo intervencionista en casos no candidatos a TIPS y en que los vasos sean accesibles a través de un derivación esplenorrenal. En pacientes con función hepática muy deteriorada o inaccesibilidad al territorio de la vena porta, esta modalidad es muy efectiva en el control de la hemorragia, pero no existen estudios controlados y la información disponible proviene de series de casos.^{152,171,172} La potencial y deletérea complicación del ERTB es la redistribución del flujo portal y aumento de flujo hacia várices esofágicas. Algunos grupos sugieren colocar TIPS si el GPSH post ERTB es > 12 mmHg.

IV.9. El trasplante hepático debe considerarse en la hemorragia variceal, asociada a otras complicaciones y MELD > 15, así como en la hemorragia variceal refractaria.

Recomendación Fuerte. Nivel de evidencia Alto (GRADE 1A).

Un paciente con cirrosis que presenta hemorragia variceal, generalmente se acompañará de otras complicaciones de la cirrosis que disminuyen la sobrevida, lo cual es considerado una indicación para iniciar la evaluación de trasplante hepático.¹⁷³ En algunos casos el TIPS se ha utilizado como puente. Los pacientes que se benefician de trasplante hepático son aquellos que presentan MELD de 15 o más.^{22,174}

CONCLUSIONES

Esta guía puede y deberá ser revisada y editada periódicamente de acuerdo con la necesidad de incorporar cambios y avances tecnológicos, así como información nueva y relevante. Las recomendaciones presentadas y fuerza de las mismas se basan en la revisión de la evidencia científica

disponible al momento de su elaboración, así como en la discusión y evaluación de los riesgos y beneficios hecha por los participantes de la guía. Es importante recordar que ésta como todas las guías, presenta información que pretende ayudar a los involucrados en el cuidado de pacientes y no deben considerarse reglas ni estándares de cuidado inmodificables, puesto que las decisiones clínicas deben individualizarse y suelen ser resultado de un análisis detallado de la situación clínica del paciente y recursos disponibles que pudieran o no estar en acuerdo con este documento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim JJ, Sheibani S, Park S, Buxbaum J, Laine L. Causes of bleeding and outcomes in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(2): 113-8.
2. Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining shortterm prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(12): 1872-8.
3. Mustafa MZ, Stanley A. Variceal rebleeding: use of drug therapy and endoscopic band ligation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8(2): 179-83.
4. Stanley AJ, Dickson S, Hayes PC, Forrest EH, Mills PR, Tripathi D, et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. *J Hepatol* 2014; 61(5): 1014-9.
5. Kumar S, Asrani SK, Kamath PS. Epidemiology, diagnosis and early patient management of esophagogastric hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43(4): 765-82.
6. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014; 12: 145.
7. Ho HL, Huang HC. Molecular mechanisms of circulatory dysfunction in cirrhotic portal hypertension. *J Chin Med Assoc* 2015; 78(4): 195-203.
8. Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Hansen EF, Møller S, Bendtsen F. Effect of terlipressin on blood volume distribution in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(5): 486-92.
9. Mukhtar A, Dabbous H. Modulation of splanchnic circulation: Role in perioperative management of liver transplant patients. *World J Gastroenterol* 2016; 28; 22(4): 1582-92
10. Satapathy SK, Sanyal AJ. Nonendoscopic management strategies for acute esophagogastric variceal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43(4): 819-33.
11. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80(2): 221-7.
12. Tapper EB, Friderici J, Borman ZA, Alexander J, Bonder A, Nuruzzaman N, et al. A Multicenter Evaluation of Adherence to 4 Major Elements of the Baveno Guidelines and Outcomes for Patients With Acute Variceal Hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 2017. Doi: 10.1097/MCG.0000000000000820 [Epub ahead of print].
13. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984; 74: 979-83.
14. Disponible en: <http://www.uptodate.com/home/grading-tutorial> (consultado en línea 15 de marzo 2017).
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
16. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrhosis (natural history). In: Bosch J, Groszmann RJ (eds.).

- Portal hypertension. Pathophysiology and treatment. *Oxford (UK): Blackwell Scientific; 1994*, p. 72-92.
17. Bosch J, Abraldes JG, Fernandez M, et al. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 558-67.
 18. Gulamhusein A and Kamalath P. The epidemiology and pathogenesis of gastrointestinal varices. *Tech Gastrointest Endosc* 2017; 19(2): 62-8.
 19. Carbonell A, Pauwels L, Serfaty, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with syndrome over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40(3): 652-9.
 20. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-9.
 21. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R, Choudhury A. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. *J Res Med Sci* 2015; 20: 1200-7.
 22. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-2.
 23. 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.
 24. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; 47: 1764-72.
 25. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, DeSantis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-72.
 26. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-32.
 27. Garcia Tsao G, Abraldes J, Berzigotti A, Bosch J. Portal Hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis and management: 2016 Practice Guidance by the AASLD. *Hepatology* 2017; 65(1): 310-34.
 28. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 555-61.
 29. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1150-9.
 30. Lebrech D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 79: 1139-44.
 31. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-24.
 32. Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol* 1992; 16: 249-50.
 33. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481-8.
 34. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39: 280-2.
 35. Burroughs AK, Thalheimer U. Hepatic venous pressure gradient in 2010: optimal measurement is key. *Hepatology* 2010; 51: 1894-6.
 36. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117: 626-31.
 37. De Franchis R, et al. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-52.
 38. Ramanathan S, Khandelwal N, Kalra N, Bhatia A, Dhiman RK, Duseja AK, Chawla YK. Correlation of HVPG with CTP score, MELD Score, Ascites, Size of Varices, and Etiology in Cirrhotic. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22(2): 109-15.
 39. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau Ch, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, et al. Early Use of Tips in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-9.
 40. Thalheimer U, Bellis L, Puoti C, Burroughs AK. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as a guide for prophylaxis and therapy of bleeding and rebleeding? No. *Eur J Inter Med* 2011; 22: 5-7.
 41. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liv Inter* 2017; 37(Suppl. 1): 104-15.
 42. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.
 43. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-8.
 44. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *Hepatology* 2006; 45: 230-5.
 45. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-7.
 46. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(12): 1791-8.
 47. You MW, Kim KW, Pyo J, Huh J, Kim HJ, Lee SJ, et al. A meta-analysis for the diagnostic performance of transient elastography for clinically significant portal hypertension. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43: 59-68.
 48. Triantos C, Kalafateli M. Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2014; 6(6): 363-9.
 49. Augustin S, et al. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010; 2(7): 261-74.
 50. Kovalak M, et al. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 82-8.
 51. Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: Diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2013; 19(31): 5035-50.
 52. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterol Rep* 2017; 5(2): 113-26.
 53. Tripathi D, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 0: 1-25.
 54. Iqbal J, et al. Clinical practice guidelines on the management of variceal bleeding. *J College Phys Surg Pakistan* 2016; 26(1): 63-5.
 55. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-61.
 56. Cyriac A, Amrsh S. Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. *Gastroenterol Report* 2016; 4(3):186-95.
 57. Rudolph SJ, Landsverk BK, Freeman ML. Endotracheal intubation for airway protection during endoscopy for severe upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(1): 58-61. 59.

58. Narvaez Rivera RM, Cortez Hernández CA, González-González JA, et al. Consenso Mexicano de hipertensión portal. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78: 92-113.
59. Rajoriya N, et al. Historical overview and review of current day treatment in the management of acute variceal haemorrhage. *World J Gastroenterol* 2014; 20(21): 6481-94.
60. O'Brien J, et al. Management of varices in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 402-12.
61. Habib A, Sanyal A. Acute Variceal Hemorrhage. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2007; 17: 223-52.
62. Sass D, et al. Portal Hypertension and Variceal Hemorrhage. *Med Clin N Am* 2009; 93: 837-53.
63. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 619-22.
64. Semler M, Rice T. Saline Is Not the First Choice for Crystalloid Resuscitation Fluids. *Crit Care Med* 2016; 44: 1541-4.
65. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; 36: 2667-74.
66. Gregersen M, Damsgaard E. Comparison of liberal and restrictive blood transfusion: current insights into clinical outcomes. *Inter J Clin Transf Med* 2016; 4: 99-108.
67. Hearnshaw SA, Logan RF, Palmer KR, et al. Outcomes following early red blood cell transfusion in acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 215-24.
68. Odutayo A, Desborough M, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood syndrome for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 354-60.
69. Villanueva C, Colomo A, Bosch A. Transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 1362-3.
70. Wang J, Bao YX, Bai M, et al. Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6919-27.
71. Hackworth WA, Sanyal AJ. Vasoconstrictors for the treatment of portal hypertension. *Ther Adv Gastroenterol* 2009; 2: 119-31.
72. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Systematic review: Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 53-64.
73. Wells M, Chande N, Admas P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1267-78.
74. Yeon SS, Soo YP, Moon YK, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; 60: 954-63.
75. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-8.
76. Zapater P, González-Navajas JM, Such J, Francés R. Immunomodulating effects of antibiotics used in the prophylaxis of bacterial infections in advanced cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(41): 11493-501.
77. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs. ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131(4): 1049-56; quiz 1285.
78. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(5): 509-18.
79. Kuo MT, Yang SC, Lu LS, Hsu CN, Kuo YH, Kuo CH, Liang CM, et al. Predicting risk factors for rebleeding, infections, mortality following peptic ulcer bleeding in patients with cirrhosis and the impact of antibiotics prophylaxis at different clinical stages of the disease. *BMC Gastroenterol* 2015; 20: 15:61.
80. Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaut A, Gerin P, Brouet P, et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 31: 1298-302.
81. The 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.
82. Garcia-Tsao G, Sanyal A, et al. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
83. Garcia-Tsao, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clinical Gastroenterol and Hepatol* 2015; 13: 2109-17.
84. Ribeiro de Souza A, La Maura V, et al. Prognosis of Acute Variceal Bleeding: Is Being on Beta-Blockers an Aggravating Factor? A short Term Survival Analysis. *Hepatology* 2015; 62: 1840-6.
85. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dhab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-61.
86. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 526-35.
87. Sarin SK, Sundaram KR, Ahuja RK. Predictors of variceal bleeding: an analysis of clinical, endoscopic, and haemodynamic variables, with special reference to intravariceal pressure. *Gut* 1989; 30: 1757-64.
88. Siringo S, Bolondi L, Gaiani S, Sofia S, Zironi G, et al. Timing of the first variceal hemorrhage in cirrhotic patients: prospective evaluation of Doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters. *Hepatology* 1994; 20: 66-73.
89. Santos MM, Tolentino LH, Rodrigues RA, Nakao FS, Rohr MR, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 60-5.
90. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Shah OJ, Yattoo GN, et al. Endoscopic ligation vs. Sclerotherapy in adults with extrahepatic portal venous obstruction: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 58-66.
91. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1623-30.
92. Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2534-41.
93. Cheung J, et al. Urgent vs. Non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(5): 1125-9.
94. Conejo I, Guardascione MA, Tandon P, Cachero A, Castellote J, Abalde JG, Amitrano L, et al. Multicenter External Validation of Risk Stratification Criteria for Patients With Variceal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 May 10. pii: S1542-3565(17)30552-9.
95. Nadler J, Stankovic N, Uber A, Holmberg MJ, Sánchez LD, Wolfe RE, et al. Outcomes in variceal hemorrhage following the use of balloon tamponade device. *Am J Emerg Med* 2017 Apr; S0737-6757(17)30300-5.
96. Marot A, Trépo E, Doering C, Moreno C, Moradpour D, Deltre P. Systematic review with meta-analysis: self-expanding metal stents in patients with cirrhosis and severe or refractory oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(11-12): 1250-60.

97. Bañares R, Casado M, Rodríguez-Láiz JM, Camúñez F, Matilla A, Echenagusía A, et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(1): 75-9.
98. Ge PS, Runyon. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *BA J Hepatol* 2014; 60: 643-53.
99. Lo GH, Chen WCH, Lin CK, Tsai WL, et al. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Hepatology* 2008; 48(2): 80-7.
100. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, Gallego A, et al. Endoscopic Ligation Compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 647-55.
101. Li L, Yu Ch, Li Y. Endoscopic Band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis. A meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2011; 25(3): 147-54.
102. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud L. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention or rebleeding from esophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 115-65.
103. Gautam Mehta, Juan G Abraldes, et al. Developments and controversies in the management of oesophageal and gastric varices. *Gut* 2010; 59: 701-53.
104. Park SJ, Kim YK, Seo YS, et al. Cyanoacrylate injection versus band ligation for bleeding from cardiac varices along the lesser curvature of the stomach. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22: 487-94.
105. Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of Gastric Varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(6): 919-28.
106. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, et al. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011; 54: 1161-7.
107. Chang YJ, Park JJ, Joo MK, et al. Long-term outcomes of prophylactic endoscopic histoacryl injection for gastric varices with a high risk of bleeding. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2391-7.
108. Franco MC, Gomes GF, Nakao FS, et al. Efficacy and safety of endoscopic prophylactic treatment with undiluted cyanoacrylate for gastric varices. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 254-9.
109. Sarin SK, Jain AK, Jain M, et al. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1010-5.
110. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33: 1060-4.
111. Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690-7.
112. Tantau M, Crisan D, Popa D, et al. Band ligation vs. N-Butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. *Ann Hepatol* 2013; 13: 75-83.
113. Rios Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, et al. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: Cd010180.
114. Qiao W, Ren Y, Bai Y, et al. Cyanoacrylate Injection Versus Band Ligation in the Endoscopic Management of Acute Gastric Variceal Bleeding: Meta-Analysis of Randomized, Controlled Studies Based of the PRISMA Statement. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1725.
115. Seewald S, Ang TL, Imazu H, et al. A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 447-54.
116. Al-Hillawi L, Wong T, Tritto G. et al. Pitfalls in histoacryl glue injection therapy for oesophageal, gastric and ectopic varices: a review. *World J Gastrointest Sugar* 2016; 8: 729-34.
117. Weilert F, Binmoeller KF. New endoscopic technologies a procedural advance for endoscopic hemostasis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1234-44.
118. Choudhuri G, Dhiman RK, Agarwal DK. Endosonographic evaluation of the venous anatomy around the gastro-esophageal junction in patients with portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1250-5.
119. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista F, Giovannini M, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil embolization therapy in gastric varices. *Endoscopy* 2010; 42(Suppl. 2): E35-E36.
120. Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, et al. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 711-21.
121. Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, et al. EUS-guided transeophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1019-25.
122. Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, et al. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1164-72.
123. Sarin SK. Long-term follow up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven year experience. *Gastrointest Endosc* 1997; 46(1): 8-14.
124. Choudhuri G, Chetri K, Bhat G, et al. Long term efficacy and safety of N-butylcyanoacrylate in endoscopic treatment of gastric varices. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 155-64.
125. Belletrutti PJ, Romagnuolo J, Hilsden RJ, et al. Endoscopic management of gastric varices: efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 931-6.
126. Rajoriya N, Forrest EH, Graye J, et al. Long-term follow-up endoscopic Histoacryl glue injection for the management of gastric variceal bleeding. *QJM* 2011; 104: 41-7.
127. Fujii-Lau L, Law R, Wong Kee Song, et al. Novel techniques for gastric variceal obliteration. *Digestive Endoscopy* 2015; 27: 189-96.
128. Mishra SR, Chander SB, Kumar A, et al. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised control trial. *Gut* 2010; 59: 729-35.
129. Hung HH, Chang CJ, Hou MC, et al. Efficacy of non-selective beta-blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012; 56: 1025-32.
130. Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liv Int* 2014; 34(5): 665-7.
131. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, et al. Natural History of Portal Hypertensive Gastropathy in Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 119: 181-7.
132. Gjeorgjievski M, Capell. Portal hypertensive gastropathy: A Systematic review of the pathophysiology, clinical presentation, natural history and therapy. *World J Hepatol* 2016; 8: 231-62.
133. McCormack TT, Sims J, Eyre-Book, et al. Gastric lesions in portal hypertension inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985; 26: 1226-32.
134. Toyonaga A, Iwao T. Portal-hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 865-77.
135. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-52.
136. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus

- conference. Mylan, Italy. September 19, 1992. *J Hepatol* 1994; 21: 461-7.
137. Urrunga N, Rockey D. Portal Hypertensive Gastropathy and Colopathy. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 389-406.
 138. Perez-Ayuso R, Pique J, Bosch J, et al. Propanolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991; 337: 1431-49.
 139. Bruha R, Marreck Z, Spicak J, et al. Double-blind randomized comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepatogastroenterol* 2002; 49: 1161-6.
 140. Zhou Y, Qiao L, Wu J, et al. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 973-9.
 141. De Franchis R, Faculty BV. 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.
 142. Smith LA, Morris AJ and Stanley AJ. The use of hemospray in portal hypertensive bleeding; a case series. *J Hepatol* 2014; 60: 457-60.
 143. Patel J, Parra V, Prashant K, et al. Salvage cryotherapy in portal hypertensive gastropathy. *GIE* 2015; 81: 1003.
 144. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, et al. Gastric mucosal response to intrahepatic portosystemic shunting in patients with syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 905-11.
 145. Saad WE, Lippert A, Saad NE, Caldwell S. Ectopic varices: anatomical classification, hemodynamic classification, and hemodynamic-based management. *Tech Vasc Interv Radiol* 2013; 16(2): 158-75.
 146. Norton ID, Andrews JC, Kamath PS. Management of ectopic varices. *Hepatology* 1998; 28(4): 1154-8.
 147. Hashimoto N, Akhoshi T, Yoshida D, et al: The efficacy of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration on small intestine vatical bleeding. *Surgery* 2010; 148: 145-50.
 148. Onozato Y, Kakisaki S, Lizuka H, et al: Ectopic varices rupture in the gastroduodenal anastomosis successfully treated with N-Butyl-2-cyanoacrylate injection. *Acta Med* 2007; 61: 361-5
 149. Ramesh J, Limdi JK, Sharma V, Makin AJ. The use of thrombin injections in the management of bleeding gastric varices: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 877-82.
 150. Hong CH, Kim HJ, Park JH, 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.
 151. Kumamoto M, Toyonaga A, Inoue H, et al. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices: hepatic deterioration links to portosystemic shunt syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1129-35.
 152. Fukuda T, Hirota S, Sugimura K. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices and hepatic encephalopathy. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 327-36.
 153. Ninoi T, Nishida N, Kaminou T, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices with gastrosplenic shunt: long-term follow-up in 78 patients. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 1340-6.
 154. Chikamori F, Kuniyoshi N, Shibuya S, Takase Y. Combination treatment of transjugular retrograde obliteration and endoscopic embolization for portosystemic encephalopathy with esophageal varices. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1379-81.
 155. Saad WE, Darcy MD. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) versus Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for the Management of Gastric Varices. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28: 339-49.
 156. Sabri SS, Swee W, Turba UC, et al. Bleeding gastric varices obliteration with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration using sodium tetradecyl sulfate foam. *J Vascular Inter Radiol* 2011; 22: 309-316; quiz 16.
 157. Amorós A, Palazón M, Zapater P, de Madaria E, Pérez-Mateo M. A cost-effectiveness study of hepatic venous pressure gradient measurement in the secondary prevention of variceal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 416-22.
 158. Terés J, Cecilia A, Bordas JM, Rimola A, Bru C, Rodes J. Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sengstaken-Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology* 1978; 75: 566-9.
 159. Escorsell À, Pavel O, Cardenas A, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: a multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016; 63: 1957-67.
 160. Xiao-Dong X, Xing-Shung Q, Xiao-Zhong G. Esophageal Stent for refractory Variceal Bleeding A systemia Review and Meta-Analysis. *Biomed Research International* 2016; 1-10.
 161. Müller M, Seufferlein T, Perkhofer L, et al. Self-Expandable Metal Stents for Persisting Esophageal Variceal Bleeding after Band Ligation or Injection-Therapy: A Retrospective Study. *Plos One* 2015; DOI:10.1371/Journal.pone.0126525
 162. McCarty TR, Njei B. Self-expanding metal stents for acute refractory esophageal variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2016; 28(5): 539-47.
 163. Luigiano C, Labichino G, Judica A, et al. Role of endoscopy in management of gastrointestinal complications of portal hypertension. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7(1): 1-12.
 164. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichaï P, Smail A, Delvart V, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35: 590-7.
 165. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 2002; 37: 703-4.
 166. Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013; 58: 45-50.
 167. Holster IL, Tjwa E TTL, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2016; 63: 581-9.
 168. Halabi SA, Sawas T, Sadat B, et al. Early TIPS versus endoscopic therapy for secondary prophylaxis after management of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(9): 1519-26.
 169. Lin LL, Du SM, Fu Y, et al. Combination therapy versus pharmacotherapy, endoscopic variceal ligation, or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017. Doi: 10.18632/oncotarget.18143 [Epub ahead of print].
 170. Kimer N, Wiese S, Mo S, Møller S, Bendtsen F. Advances in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10(8): 961-9.
 171. Saad WE. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices: concept, basic techniques, and outcomes. *Semin Intervent Radiol* 2012; 29: 118-28.
 172. Gwon DI, Kim YH, Ko GY, Kim JW, Ko HK, Kim JH, et al. Vascular plug-assisted retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices and hepatic encephalopathy: a prospective multicenter study. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 1589-95.
 173. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver diseases and the American Society of Transplantation 2014; 59: 1144-65.
 174. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2006; 2: 307-13.