

Hemorragia digestiva variceal

RECIDIVA HEMORRÁGICA

FISIOPATOLOGÍA *pág. 97*

EPISODIO AGUDO *pág. 103*

VARICES GÁSTRICAS *pág. 113*

ROSA M. MORILLAS
Y RAMON PLANAS
Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Prevención de la recidiva hemorrágica

Puntos clave

La combinación farmacológica de bloqueadores β , con 5-mononitrato de isosorbida podría considerarse como el tratamiento de elección en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas en pacientes con cirrosis.

En los pacientes con intolerancia o contraindicaciones de los bloqueadores β , el tratamiento endoscópico puede ser una alternativa. En la actualidad se considera que la ligadura es el tratamiento endoscópico de elección en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices.

Se ha demostrado que el tratamiento farmacológico combinado es superior a la esclerosis y más efectivo que la ligadura en la prevención de la recidiva.

En la actualidad, la única indicación aceptada para la realización de cirugía derivativa o de una DPPI electiva es en el caso de pacientes en los que la hemorragia recidiva en dos o más ocasiones, a pesar de haber recibido tratamiento farmacológico y endoscópico para la prevención de la recidiva.

Diferentes estudios han demostrado que el riesgo de recidiva hemorrágica de los pacientes con cirrosis y con varices que han presentado el primer episodio hemorrágico, si no se efectúa ningún tratamiento efectivo, se aproxima al 80% dentro de los 2 primeros años¹. El riesgo máximo se concentra dentro de las primeras 6 semanas después de la hemorragia. La mortalidad de cada episodio oscila entre el 30 y el 50%, según las series publicadas^{1,2}. Por tanto, ante estas cifras tan altas de recidiva hemorrágica y de mortalidad existe el consenso general de que todos los pacientes que sobreviven a la primera hemorragia han de recibir tratamiento para prevenir una recidiva y mejorar la supervivencia^{2,3}. En la actualidad hay diferentes opciones terapéuticas para la prevención de la recidiva hemorrágica, que se representan en la tabla 1.

Tratamiento endoscópico

En el pasado, la erradicación endoscópica de las varices esofágicas ha sido el tratamiento más empleado para reducir la elevada incidencia de nueva hemorragia por varices esofágicas. Inicialmente, la erradicación de las varices se llevó a cabo mediante la inyección intravaricosa, perivaricosa o mixta de sustancias esclerosantes (escleroterapia endoscópica), con el fin de inducir una reacción inflamatoria intensa y la trombosis vascular, que al resolverse inducirá la erradicación de las varices. Su eficacia se constató en el metaanálisis de 8 estudios controlados que, en su conjunto, incluyeron a 1.111 pacientes, y que demostró que la esclerosis redujo el riesgo de recidiva (OR = 0,63; IC del 95%, 0,49-0,79) y de mortalidad (OR = 0,77; IC del 95%, 0,61-0,98)⁴. Sin embargo, la esclerosis electiva presenta un número no despreciable de

complicaciones, que son causa de fallecimiento en el 1-2% de los casos.

En el año 1986, Stiegmann et al introdujeron la ligadura endoscópica como un método puramente mecánico para conseguir la erradicación de las varices y evitar las complicaciones locales y sistémicas asociadas a la esclerosis. Consiste en la colocación de bandas elásticas sobre las varices que obliteran la luz vascular por estrangulación, lo que induce una trombosis de la luz variceal y una respuesta inflamatoria perivascular, que conduce a la erradicación de las varices. Hasta la actualidad se ha publicado un total de 13 estudios, que incluyen más de 1.000 pacientes, en los que se compara la esclerosis con la ligadura en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices. El metaanálisis de estos trabajos concluyó que la ligadura reduce significativamente el índice de recidiva hemorrágica⁵. Además, la ligadura ofrece otras ventajas sobre la esclerosis: precisa menos sesiones para lograr la erradicación y se asocia a una menor incidencia de complicaciones graves. Aunque en un metaanálisis anterior⁶ que incluía 7 estudios controlados realizados en 547 pacientes se observó una reducción significativa de la mortalidad en el

Tabla 1. Diferentes opciones terapéuticas en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices

Tratamiento endoscópico
Escleroterapia
Ligadura de bandas elásticas
Tratamiento farmacológico
DPPI
Cirugía electiva
Trasplante hepático

DPPI: derivación portosistémica percutánea intrahepática.

grupo de ligadura, esto no se ha confirmado en el último metaanálisis que incluye más pacientes⁵. A pesar de esto, en la actualidad se considera que la ligadura es el tratamiento endoscópico de elección en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices³.

En un intento de mejorar los resultados logrados con la ligadura se sugirió que la ligadura de varices combinada con escleroterapia de pequeño volumen podría conseguir una erradicación más rápida de las varices que si se empleaba ligadura sola. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar que la combinación de estas dos técnicas endoscópicas aporte beneficio alguno⁷⁻⁹ y, además, las complicaciones fueron significativamente más frecuentes con el tratamiento combinado.

Uno de los inconvenientes de la ligadura respecto a la esclerosis consiste en que tiene una tasa superior de recurrencia de las varices tras su erradicación. Esto se debe, probablemente, a la persistencia de las venas perforantes que comunican las varices con las colaterales paraesofágicas. La esclerosis puede obliterar estas venas comunicantes, lo que no ocurre con la ligadura. En este sentido, diversos estudios han evaluado la utilidad de inyectar pequeñas cantidades de agentes esclerosantes en las varices pequeñas (inaccesibles a la ligadura) después del tratamiento con ligadura de varices¹⁰⁻¹², y se han obtenido resultados dispa-

Tratamiento farmacológico

Hay 12 ensayos que incluyen a 769 pacientes y comparan los bloqueadores β con la ausencia de tratamiento activo. Un metaanálisis de estos ensayos muestra que el propranolol, un bloqueador β no cardioselectivo, reduce de forma significativa el riesgo de recidiva hemorrágica por varices, con un descenso del 20% a los 2 años (del 63% de los grupos control al 43% en los tratados) al compararlo con placebo, lo que se asocia a una mejora de la supervivencia que se aproxima a la significación estadística¹³. En el 17% de los pacientes se produjeron efectos adversos, en general leves, y no se publicaron complicaciones mortales con el tratamiento con bloqueadores β .

Por otro lado, numerosos estudios controlados han comparado la esclerosis con los bloqueadores β en la prevención de la recidiva. El metaanálisis de 9 estudios controlados demuestra que la esclerosis se asocia a una recidiva hemorrágica más baja, pero ningún estudio ha demostrado diferencias en la mortalidad y, además, la incidencia de complicaciones gra-

ves relacionadas con el tratamiento es significativamente superior con la esclerosis^{5,14,15}. Además, el propranolol reduce de forma significativa la incidencia de recidiva hemorrágica por gastropatía de la hipertensión portal, mientras que la prevalencia de gastropatía aumenta con los tratamientos endoscópicos. La combinación de escleroterapia con bloqueadores β ha resultado más efectiva, con menores índices de recidiva, que ambos tratamientos utilizados como monoterapia, aunque no se ha detectado ninguna influencia significativa sobre la supervivencia^{5,14}.

Se ha demostrado que la asociación de 5-mononitrato de isosorbida, un nitrato orgánico de acción prolongada, al propranolol, consigue una mayor reducción de la presión portal que el propranolol solo, y es también efectivo en los pacientes que no han respondido al tratamiento con propranolol solo^{16,17}. El tratamiento farmacológico combinado es superior a la esclerosis en la prevención de la recidiva, pues los pacientes tratados con la combinación de nadolol, otro bloqueador β , y 5-mononitrato de isosorbida tienen una probabilidad significativamente más baja de recidiva hemorrágica por varices y por cualquier otra causa de hipertensión portal, y de complicaciones que los pacientes tratados con esclerosis, así como una marcada tendencia a presentar una menor mortalidad¹⁸. Además, el tratamiento con nadolol y 5-mononitrato de isosorbida también se ha comparado con la ligadura en 3 estudios controlados¹⁹⁻²¹. Los 3 estudios ofrecen resultados diferentes (tabla 2). En uno de ellos se indica que el tratamiento farmacológico combinado es superior a la ligadura¹⁹, ya que el porcentaje de recidiva global, recidiva hemorrágica por varices y de complicaciones es inferior en el grupo de tratamiento farmacológico combinado; en otro se puede observar que la ligadura es superior²⁰, y en el tercero no se establecen diferencias entre los dos tratamientos²¹. Sin embargo, la supervivencia no mejora de forma significativa. A la luz de los resultados de estos últimos estudios, se requieren más datos antes de confirmar que la combinación farmacológica de bloqueadores β con 5-mononitrato de isosorbida debe considerarse como el tratamiento de elección.

El empleo de marcadores hemodinámicos recientemente propuestos para identificar a los pacientes que no responden a la farmacoterapia podría ser una herramienta útil en la planificación del tratamiento de prevención secundaria de la hemorragia por varices. En los pacientes en los que el tratamiento sea inefectivo se podría optar por otras opciones terapéuticas. Diferentes estudios clínicos y he-

Lectura rápida



Existe el consenso general de que todos los pacientes con cirrosis que sobreviven a un primer episodio de hemorragia por varices han de recibir tratamiento electivo con el objeto de reducir la probabilidad de recidiva hemorrágica y así mejorar la supervivencia.

Para la prevención de la recidiva, el tratamiento farmacológico combinado con bloqueadores β y 5-mononitrato de isosorbida es una opción de primera elección.

El tratamiento con nadolol y 5-mononitrato de isosorbida es más efectivo que la escleroterapia y, probablemente, que la ligadura. Sin embargo, la supervivencia no mejora de forma significativa.

El tratamiento farmacológico se tolera mejor, requiere menos reintervenciones, tiene menos complicaciones y, muy probablemente, mucho menos coste que la DPPI y el tratamiento endoscópico.

En los pacientes con intolerancia o contraindicaciones de los bloqueadores β , el tratamiento endoscópico puede ser una alternativa. Si se escoge el tratamiento endoscópico, la ligadura endoscópica es la modalidad de elección.



Lectura rápida



La combinación simultánea de ligadura de las varices y escleroterapia no ofrece beneficio alguno. Sin embargo, en futuros ensayos debería estudiarse el uso de escleroterapia adicional en la erradicación completa de pequeñas varices tras la ligadura de varices de mayor tamaño.

Un estudio reciente sugiere que la asociación de bloqueadores β aumenta la eficacia de la ligadura.

Siempre que sea posible, se debe monitorizar el efecto hemodinámico del tratamiento farmacológico. El riesgo de recidiva hemorrágica desaparece completamente cuando se consigue reducir el gradiente de presión venosa hepática hasta 12 mmHg o menos o es mínimo (de alrededor del 10% a los 2 años de seguimiento) cuando se consigue una reducción del gradiente igual o superior al 20% respecto a los valores basales.



modinámicos han demostrado de forma clara que la eficacia del tratamiento farmacológico se correlaciona con la magnitud de la reducción de la presión portal. Así, el riesgo de recidiva hemorrágica desaparece completamente cuando se consigue reducir el gradiente de

presión venosa hepática hasta 12 mmHg o menos²², o es mínimo (de alrededor del 10% a los 2 años de seguimiento) cuando se consigue una reducción del gradiente igual o superior al 20% respecto a los valores basales²³ (tablas 3 y 4).

Tabla 2. Estudios controlados que comparan el tratamiento farmacológico combinado con la ligadura con bandas elásticas

Estudio	n	Recidiva HDA	Mortalidad
Villanueva (2001)			
Nadolol + 5-mononitrato de isosorbida	72	33%*	32%
Ligadura	72	49%	42%
Lo (2002)			
Nadolol + 5-mononitrato de isosorbida	61	57%*	13%
Ligadura	60	38%	25%
Patch (2002)			
Nadolol + 5-mononitrato de isosorbida	44	37%	33%
Ligadura	47	53%	33%

*Diferencias significativas. HDA: hemorragia por varices esofágicas.

Tabla 3. Probabilidad actuarial de recidiva a 1, 2 y 3 años de seguimiento según respuesta al gradiente de presión venosa hepática (GPVH)²³

	Primer año	Segundo año	Tercer año
Descenso del GPVH \geq 20%	4%	9%	9%
Permanecen en situación de riesgo (n)	20	12	7
Descenso del GPVH < 20%	28%	39%	66%
Permanecen en situación de riesgo (n)	29	18	6

El riesgo de recidiva hemorrágica es mínimo (de alrededor del 10% a los 2 años de seguimiento) cuando se consigue una reducción del gradiente igual o superior al 20% respecto a los valores basales.

Tabla 4. Relación entre reducción del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) después de 3 meses de tratamiento farmacológico continuado y recidiva durante el seguimiento²³

Respuesta GPVH (% de cambio respecto al basal)	N.º de pacientes	N.º de pacientes con recidiva
Sin cambio o aumento	17 (25%)	9 (53%)
Descenso del 0-10%	11 (16%)	6 (54%)
Descenso del 11%-20%	16 (23%)	8 (50%)
Descenso \geq 20%		
GPVH final > 12 mmHg	17 (25%)	2 (12%)
GPVH final \leq 12 mmHg	8 (12%)	0 (0%)
Total	69 (100%)	25 (36%)

$\chi^2 = 13,914$; $p < 0,01$ (4 df).

El riesgo de recidiva hemorrágica desaparece completamente cuando se consigue reducir el gradiente de presión venosa hepática hasta 12 mmHg o menos.

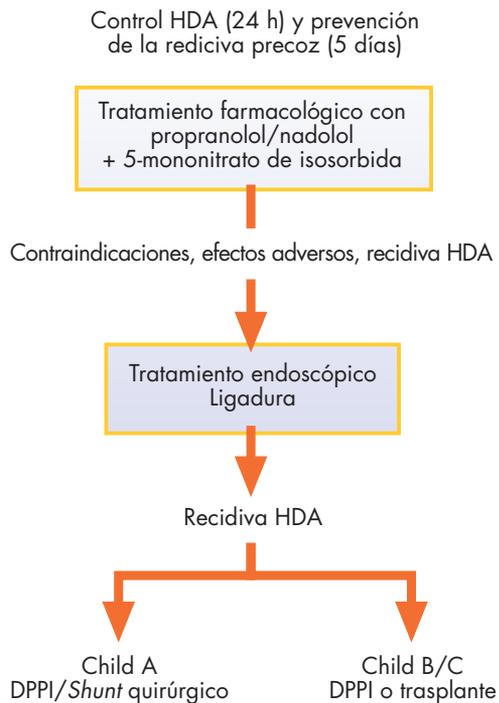


Figura 1. Algoritmo terapéutico en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices.

Tratamiento endoscópico y farmacológico conjunto

La asociación de tratamientos endoscópicos y farmacológicos ofrece el atractivo de que combina métodos terapéuticos que actúan de distintas formas: por un lado, reduciendo la presión portal y, por el otro, erradicando las varices, con el ánimo de evitar no sólo la hemorragia variceal sino todas las relacionadas con la hipertensión portal. Los resultados de un estudio reciente sugieren que la combinación de bloqueadores β con la ligadura endoscópica reduce significativamente la tasa de recidiva hemorrágica observada utilizando sólo ligadura²⁴, aunque aún no se puede considerar que el valor de esta combinación esté bien establecido. Está también por determinar el potencial de otras combinaciones terapéuticas, como la asociación de la ligadura endoscópica al tratamiento farmacológico con bloqueadores β y nitratos.

Técnicas derivativas

Se ha comparado la esclerosis con la cirugía derivativa, la anastomosis esplenorenal distal en 4 estudios aleatorios y la anastomosis portocava en 3⁴. El metaanálisis de estos estudios controlados demuestra claramente que la cirugía derivativa disminuye significativamente la recidiva hemorrágica, pero aumenta el riesgo de encefalopatía crónica o recurrente sin

diferencias significativas en la supervivencia^{4,25}. También se ha comparado la eficacia del tratamiento con propranolol y 5-mononitrato de isosorbida con el tratamiento invasivo (cirugía derivativa en los pacientes de los grupos A y B de la clasificación de Child-Pugh o esclerosis en los del grupo C) en un estudio multicéntrico publicado únicamente en forma de resumen²⁶. La probabilidad actuarial de recidiva hemorrágica y la mortalidad al año y a los 2 años fue similar en ambos grupos. Además, el tratamiento recibido no mostró valor predictivo de recidiva o mortalidad en el análisis multivariado según el modelo de Cox.

La derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) es una nueva alternativa para la prevención de la recidiva hemorrágica. Diversos estudios aleatorizados y controlados han demostrado claramente que la DPPI logra prevenir la recidiva hemorrágica con mayor eficacia que las técnicas endoscópicas, pero se asocia a una mayor incidencia de encefalopatía, afecta a entre un 22 y un 55% de los pacientes y no mejora la supervivencia²⁷. Además, la aparición de disfunción como consecuencia de la obstrucción o estenosis de la DPPI es extraordinariamente frecuente, más del 85% de los pacientes la va a presentar al año de su realización y, a pesar de que se puede corregir mediante angioplastia y/o colocación coaxial de una nueva prótesis, suele recurrir, con lo que el paciente tiene un riesgo periódico de presentar recidiva hemorrágica. Recientemente se ha demostrado que el uso de prótesis recubiertas de politetrafluoroetileno disminuye la aparición de disfunción, el número de recidivas clínicas y el requerimiento de reintervenciones sin aumentar el riesgo de encefalopatía²⁸. También se ha comparado la eficacia, la seguridad y el coste de la DPPI con la asociación de propranolol y 5-mononitrato de isosorbida en 91 pacientes con cirrosis Child B o C y se observó que la DPPI es más efectiva en la prevención de la recidiva, pero no aumenta la supervivencia, ocasiona encefalopatía y presenta peor coste-efectividad que el tratamiento farmacológico²⁹. En la actualidad, la única indicación aceptada para la realización de una DPPI electiva es en el caso de pacientes en los que, a pesar de haber recibido tratamiento farmacológico y endoscópico para la prevención de la recidiva, la hemorragia recidiva en dos o más ocasiones. Sólo está indicado especialmente en el subgrupo de pacientes con mala función hepatocelular, en los que la cirugía derivativa se asocia a una elevada morbimortalidad (fig. 1).

Lectura rápida



La cirugía derivativa disminuye la recidiva hemorrágica, pero aumenta el riesgo de encefalopatía crónica o recurrente sin diferencias significativas en la mortalidad.

Si bien la DPPI logra prevenir la recidiva con mayor eficacia que las técnicas endoscópicas y que el tratamiento farmacológico combinado, esto se asocia a una mayor incidencia de encefalopatía, que llega a ser incapacitante en la mitad de los pacientes, sin que existan diferencias en cuanto a la supervivencia. Además, presenta el inconveniente de una incidencia muy alta de mal funcionamiento como consecuencia de la obstrucción o estenosis de la DPPI (el 70-85% de los pacientes al año de su colocación).

La cirugía derivativa y la DPPI no deben indicarse como primera alternativa en la prevención de la recidiva hemorrágica sino como técnicas de rescate. La DPPI estaría indicada en el subgrupo de pacientes con mala función hepatocelular, en los que la cirugía derivativa se asocia a una elevada morbimortalidad.



Bibliografía recomendada

De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis.* 1999;19:439-55.

Revisión reciente del tratamiento endoscópico de la hipertensión portal, en la que se demuestra que la ligadura es el tratamiento endoscópico de elección en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices.

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999;19:475-505.

Revisión reciente y exhaustiva sobre la eficacia del tratamiento farmacológico de la hipertensión portal y recomendaciones para la práctica clínica.

Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HN, García-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990;99:1401-7.

Primer estudio que plantea la existencia de dinteles de GPVH en la historia natural de la hemorragia por varices y que demuestra que cuando el gradiente de presión portal disminuye por debajo de 12 mmHg desaparece el riesgo de hemorragia y mejora la supervivencia.

Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Lala A, Terés J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacological therapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet.* 1995;346:1056-9.

Estudio que plantea la existencia de objetivos hemodinámicos en el tratamiento de la hipertensión portal, de forma que se puede considerar que existe una adecuada respuesta hemodinámica al tratamiento cuando el gradiente de presión portal disminuye por debajo de 12 mmHg o más de un 20% respecto a su valor basal.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

- Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1981;80:800-9.
- Grace ND, Groszmann RJ, García-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology.* 1998;28:868-80.
- 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.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology.* 1995;22:332-54.
- De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis.* 1999;19:439-55.
- Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995;123:280-7.
- Laine L, Stein C, Sharma V. Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. *Hepatology.* 1996;110:529-33.
- Saeed ZA, Stiegmann G, Ramírez F, Reveille R, Goff J, Hepps K, et al. Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices: a multicenter prospective randomized trial. *Hepatology.* 1997;25:71-5.
- Argonz J, Kravetz D, Suárez A, Romero G, Bidozola M, Pasmonti M, et al. Variceal band ligation and variceal band ligation plus sclerotherapy in the prevention of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients: a randomized, prospective and controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:157-63.
- Bhargava DK, Pokharna R. Endoscopic variceal ligation versus endoscopic variceal ligation and endoscopic sclerotherapy: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:950-3.
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: a prospective, randomized trial. *Hepatology.* 1998;28:391-5.
- Cheng YS, Pan S, Lien GS, Suk FM, Wu MS, Chen JN, et al. Adjuvant sclerotherapy after ligation for the treatment of esophageal varices: a prospective, randomized long-term study. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:566-71.
- Bernard B, Lebrech D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a metaanalysis. *Hepatology.* 1997;25:63-70.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999;19:475-505.
- Bernard B, Lebrech D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol.* 1997;26:312-24.
- García-Pagán JC, Navasa M, Bosch J, Bru C, Pizcueta P, Rodés J. Enhancement of portal pressure reduction by the association of isosorbide-5-mononitrate to propranolol administration in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1990;11:230-8.
- García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodés J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med.* 1991;114:869-73.
- Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, Soriano G, Sainz S, Torras X, et al. Nadolol plus isosorbide-5-mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med.* 1996;334:1624-9.
- Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2001;345:647-55.
- Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology.* 2002;123:728-34.
- Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A randomized, controlled trial for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2002;123:1013-9.
- Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HN, García-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990;99:1401-7.
- Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Lala A, Terés J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacological therapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet.* 1995;346:1056-9.
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Harar MC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology.* 2000;32:461-5.
- Spine GP, Henderson JM, Rikkers LF, Terés J, Burroughs AK, Conn HO, et al. Distal spleno-renal shunt vs endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding. A metaanalysis of 4 randomized clinical trials. *J Hepatol.* 1992;16:338-42.
- Feu F, McCormick PA, Planas R, Burroughs AK, Bosch J. Variceal Rebleeding Study Group. Randomized controlled trial comparing propranolol + isosorbide-5-mononitrate versus shunt surgery/sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding (Abstract). *J Hepatol.* 1996;25 Suppl:69.
- Burroughs AK, Patch D. Tranjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis.* 1999;19:457-73.
- Bureau C, García-Pagán JC, Ota P, Pomier-Layargues GP, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPSS: results of a randomized study. *Gastroenterology.* 2004;126:469-75.
- Escorsell A, Bañares R, García-Pagán JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPSS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2002;35:385-92.