

Manejo endoscópico del sangrado variceal

Dr. Ángel Andrés Reyes Dorantes*

* Jefe del Departamento de Endoscopia. Hospital Central Militar. México, D.F.

Correspondencia: Apartado Postal 35-594, Administración de Correos 35, México, D.F. 11642. Correo electrónico: angelreyesd@hotmail.com

Recibido para publicación: 11 de mayo de 2004.

Aceptado para publicación: 1 de febrero de 2005.

RESUMEN. En el sangrado secundario a várices esofágicas los betabloqueadores no selectivos (propranolol o nadolol) continúan siendo la base de la profilaxis primaria, pero cada vez se populariza más el uso profiláctico de las ligaduras endoscópicas. El sangrado variceal agudo ha perdido su carácter de catástrofe irreversible gracias a los métodos actuales de control. El método preferido para el sangrado por várices esofágicas es la ligadura endoscópica y para las várices gástricas, la obliteración con cianoacrilato. La terapia farmacológica con octreótido o con terlipresina parece ser efectiva, fundamentalmente si no se cuenta con disponibilidad inmediata de tratamiento endoscópico. El TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) es una alternativa como procedimiento de rescate en caso de falla del tratamiento médico y endoscópico. El papel de la ligadura endoscópica en la profilaxis secundaria es ahora indisputable, especialmente en comparación con la escleroterapia. La farmacoterapia con drogas que reducen la hipertensión portal es una alternativa al tratamiento endoscópico. Es necesario uniformar la técnica y los criterios de la erradicación endoscópica para disminuir la gran variabilidad que presentan algunos estudios reportados en la literatura.

Palabras clave: hipertensión portal, várices esofágicas, várices gástricas, escleroterapia, ligadura endoscópica, cianoacrilato.

SUMMARY. For the primary prophylaxis of the variceal bleeding, non selective beta-blockers (propranolol, nadolol) are still the mainstay of treatment but endoscopic ligation are becoming more popular. Thanks to modern control procedures the acute bleeding mortality has been reduced. Endoscopic ligation is the preferred method for esophageal varices and the cyanoacrylate injection is the better method for fundic varices. Pharmacological therapy with octreotide or terlipresine seems to be effective, specially if endoscopic treatment is not available. TIPS is a good salvage option in case of endoscopic or pharmacologic failure. Endoscopic ligation seems to be the preferred method for secondary prophylaxis, specially compared with sclerotherapy. Some drugs that reduce portal hypertension are a good alternative. It is still very necessary to define technique and criteria of endoscopic variceal eradication to reduce the great variability reported in published trials.

Key words: Portal hypertension, variceal bleeding, esophageal varices, gastric varices, sclerotherapy, cyanoacrylate.

INTRODUCCIÓN

El sangrado de las várices esofágicas o gástricas secundarias a la hipertensión portal es una de las complicaciones más frecuentes, importantes y potencialmente fatales de la hipertensión portal. El diagnóstico y tratamiento de los pacientes que presentan esta complicación involucra a un equipo multidisciplinario que

incluye al gastroenterólogo, al cirujano, al radiólogo intervencionista y al especialista en endoscopia. Los procedimientos endoscópicos, diagnósticos y terapéuticos para manejar esta alteración han tenido una continua evolución. El presente artículo intenta dar una perspectiva actualizada de dichas técnicas y su aplicación, enumerando los métodos actualmente aceptados y mencionando algunas nuevas ideas y desarrollos.

DETECCIÓN Y VALORACIÓN DEL RIESGO

Iniciaremos partiendo de las guías del III Consenso de Baveno:¹

Se define a la Hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) como el incremento del gradiente de presión portal mayor de 10 mm Hg. La presencia de várices, hemorragia variceal y/o ascitis es indicativa de HPCS, considerando como herramientas apropiadas para el diagnóstico a la medida directa del gradiente de presión venosa y a la endoscopia. Las recomendaciones para la detección y el seguimiento de la HPCS en la actualidad son:

- Todos los pacientes cirróticos, al momento del diagnóstico deben ser evaluados con endoscopia para la detección de la presencia de várices.
- Un paciente con cirrosis compensada y sin várices, debe ser evaluado endoscópicamente cada dos o tres años.
- Con cirrosis compensada y con várices pequeñas, la endoscopia se debe llevar a cabo a intervalos de uno a dos años.
- Con várices grandes no es necesaria la evaluación endoscópica subsecuente.

La evidencia actual sugiere que una tercera parte de los pacientes con várices esofágicas documentadas sangran dentro de los dos años siguientes al diagnóstico, con una mortalidad asociada de 20 a 40% con cada episodio.

Los factores de riesgo del primer episodio de sangrado son la gravedad del deterioro de la función hepatocelular, el tamaño de las várices y la presencia de estigmas rojos en la endoscopia, siendo la combinación de estos factores la base del índice NIEC (North Italian Endoscopic Club).²

Es extremadamente importante contar con criterios reproducibles para estratificar el tamaño de las várices para tener descripciones con una terminología común al evaluar el diagnóstico inicial, el tratamiento y el seguimiento. Se han propuesto diversas clasificaciones, muchas de ellas subjetivas y con importante variabilidad intra e interobservador.³ Propongo el empleo uniforme en nuestro medio de la clasificación de la Japanese Research Society for Portal Hipertensión,⁴ por ser sencilla y reproducible. En esta clasificación se señala la extensión (distancia desde la unión esofagogástrica en cm); el tamaño (F0, sin várices; F1, pequeñas y no tortuosas; F2, tortuosas pero ocupando menos del 50% de la luz

esofágica, y F3, muy grandes y tortuosas); el color (azul o blanco), y la presencia de signos rojos.

Los estigmas rojos son simplemente una pequeña área de la várice con una pared muy delgada y débil que resulta de la máxima distensión del vaso; sin embargo, ésta es una interpretación subjetiva. Para mejorar la confiabilidad en la identificación de los puntos rojos, Ichikawa y cols.⁵ analizaron retrospectivamente las imágenes —guardadas en un disco óptico— de 55 pacientes con várices esofágicas no tratados, con un software que diferenciaba los componentes de color rojo, verde y azul (RGB), encontrando un valor significativamente más alto de rojo en las zonas de puntos rojos. Estos análisis cuantitativos podrán probablemente ayudar en el futuro a valorar estos signos en tiempo real durante la endoscopia.

Otro factor predictivo del riesgo de sangrado variceal es la medida de la presión intravariceal. Miller y cols.⁶ han propuesto un método no invasivo para obtener este dato. El dispositivo consiste en una sonda de ultrasonido de 20 MHz colocada en un catéter con un globo de látex unido a un transductor de presión. Este estudio *in-vitro*, en modelos variceales hechos de tubos de diálisis de nitrocelulosa llenos de agua, mostró un bajo porcentaje de error con poca variabilidad intra e interobservador.

El ultrasonido endoscópico parece estar adquiriendo también un papel en el estudio integral de estos pacientes, pero principalmente para valorar el riesgo de recurrencia de las várices después de ser erradicadas.^{7,8}

PROFILAXIS PRIMARIA

La prevención del primer sangrado variceal es una de las metas más importantes en el tratamiento de la hipertensión portal. La farmacoterapia es actualmente la terapia más aceptada. Han pasado 22 años desde el primer reporte de Lebrec y cols.,⁹ donde mostraban que el propranolol reduce la presión portal y disminuye el riesgo del sangrado variceal. Los betabloqueadores no selectivos (propranolol y nadolol) son las drogas más usadas habiéndose demostrado ampliamente su costo-efectividad y se sugiere su uso en todos los pacientes con várices esofagogástricas que no tengan contraindicación. En la actualidad se considera que la cirugía, la escleroterapia endoscópica y el uso de TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) no deben ser empleados en los pacientes que nunca han sangrado de sus várices esofagogástricas.^{10,11}

Sin embargo, los betabloqueadores no son bien tolerados en aproximadamente un tercio de los pacientes con

cirrosis, debido a sus efectos colaterales que incluyen hipotensión y fatiga severa, y además la meta de disminuir el gradiente de presión portal a menos de 12 mm Hg no se alcanza en todos los pacientes con las drogas más empleadas. Los nitratos, como el mononitrato-5-isosorbide no parece ser una buena alternativa.¹²

La profilaxis primaria con escleroterapia falló por que cualquier beneficio sobre el no-tratamiento se obscurecía a causa de las complicaciones locales que causaba. La ligadura de las várices, con su menor incidencia de complicaciones locales se presenta como una opción lógica.¹³

En un metaanálisis publicado por Imperiale y cols.¹⁴ que incluyó cinco estudios con 601 pacientes contra controles sin tratamiento, y otros cuatro estudios comparativos contra uso de betabloqueadores en 283 pacientes, se concluye que la ligadura profiláctica reduce el riesgo del primer episodio de sangrado variceal comparado con el no-tratamiento y con los betabloqueadores, y disminuye la mortalidad asociada al sangrado y la mortalidad general comparada con el no-tratamiento.

Lui y cols. publicaron un estudio aleatorizado y controlado comparando ligaduras, propanolol y mononitrato de isosorbide en la prevención del primer sangrado variceal que involucró seis centros en Escocia.¹⁵ Se reclutaron 172 pacientes con cirrosis y várices esofágicas grado II y III que nunca habían sangrado; 44 recibieron ligaduras, 66 propanolol y 62 isosorbide, con un promedio de seguimiento de 19.7 meses. El sangrado ocurrió en 7% del grupo de ligaduras, 14% del grupo de propanolol y 23% del grupo de isosorbide. Aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística, el riesgo actuarial a 2 años sí alcanzó significancia entre ligaduras e isosorbide. Un número significativo de pacientes reportaron efectos colaterales con el tratamiento farmacológico (45% en el grupo de propanolol, 42% del grupo de isosorbide y 2% del grupo de ligaduras) que obligaron a suspender el tratamiento (30% del grupo de propanolol y 21% del grupo de isosorbide).

Con base en esta evidencia probablemente se pueda sugerir en la actualidad el uso de ligaduras endoscópicas en la profilaxis primaria de los pacientes que no toleren los efectos secundarios de los betabloqueadores y aquellos que no alcancen la meta de reducir significativamente la presión portal a menos del 25% de la medición basal, tomando en cuenta que los métodos invasivos actuales de medición del gradiente no son aplicables o costo-efectivos en la mayoría de los pacientes con várices grandes.

MANEJO DEL SANGRADO VARICEAL AGUDO

La conducta más aceptada para el manejo del sangrado variceal agudo incluye:¹¹

1. Mejorar las condiciones hemodinámicas del paciente con reposición cuidadosa de sangre y líquidos.
2. Proteger la vía aérea.
3. Iniciar antibióticos profilácticos al momento de la admisión para prevenir complicaciones como la peritonitis bacteriana espontánea.

El taponamiento con sonda de balones pudiera emplearse por un corto tiempo como puente para el manejo definitivo.

Ante la sospecha de sangrado variceal agudo, de manera especial si no se tiene disponibilidad inmediata de procedimientos endoscópicos, deberían iniciarse drogas vasoactivas tan rápido como sea posible y continuarse por cinco días para prevenir el resangrado temprano.

Debe utilizarse terapia endoscópica con ligaduras o con escleroterapia para controlar el sangrado activo. Para el sangrado activo debido a la gastropatía de la hipertensión portal, las drogas vasoactivas deberían utilizarse de primera línea. Para el sangrado de várices gástricas, la inyección de cianoacrilato debe ser la terapia de elección.

En caso de fracaso de los procedimientos endoscópicos para el control del sangrado variceal agudo, el TIPS ofrece una alternativa como procedimiento de rescate. El papel de la cirugía es limitado para el control del sangrado activo.

Muchos estudios han comparado el tratamiento médico contra el tratamiento endoscópico para tratar pacientes con sangrado activo o reciente. Para determinar su efectividad hemostática, Gross y cols.¹⁶ llevaron a cabo un meta-análisis en la que sólo incluyeron estudios aleatorizados en los que se señalaba con precisión el número de pacientes con sangrado activo y su evolución. Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos de MEDLINE de 1964 a 1999. Trece de 461 estudios que tenían que ver con sangrado variceal reunieron los criterios de inclusión. Se encontró que la ligadura fue la modalidad de tratamiento más efectiva (91% de control), en comparación con escleroterapia (81.1%), drogas vasoconstrictivas (vasopresina/terlipresina 68.7%), o drogas vasoactivas (somatostatina/octreótido 75.9%). La diferencia entre ligaduras y terapia farmacológica fue estadísticamente significativa. La diferencia entre ligadura y escleroterapia fue clara pero no alcanzó signifi-

cancia estadística. Lo mismo ocurrió entre la escleroterapia y la terapia con drogas.

El Club Francés para el Estudio de la Hipertensión Portal encontró en un estudio multicéntrico que la administración temprana de vapreotide (un análogo de la somatostatina de acción prolongada) antes del tratamiento endoscópico fue más efectiva que el tratamiento endoscópico solo, para el control del sangrado variceal activo.¹⁷

La inyección de cianoacrilatos para el sangrado de las várices gástricas fue reportada por Soehendra y cols. por primera vez en 1986.¹⁸ Debido a su excelente eficacia,¹⁹⁻²³ el n-butil-2-cianoacrilato (Histoacryl) es considerado actualmente la terapia óptima inicial de las várices gástricas en prácticamente todo el mundo, a excepción de los Estados Unidos de Norteamérica donde no ha sido aprobado por la FDA pero ha generado gran interés entre los expertos. El cianoacrilato fue aprobado en 2002 por la Comunidad Europea para su uso endoscópico.²²

En un intento para demostrar científicamente la superioridad de la inyección de cianoacrilatos para el sangrado de las várices gástricas, que ha tenido una efectividad de casi 100% con un índice de resangrado temprano de 2.2%,²³ se han intentado algunos estudios comparativos contra ligaduras y escleroterapia poniendo de manifiesto el problema ético de que estas modalidades de tratamiento no sólo son inefectivas, sino inclusive peligrosas,^{24,25} ya que al tratar únicamente un segmento de un gran conglomerado variceal que suele tener muchas tributarias, pueden propiciar un sangrado masivo por la ulceración que producen.

En los países en los que aún no ha sido aprobado el cianoacrilato, se han buscado otras alternativas. Lee y cols.,²⁶ en Corea, reportan haber tratado con asas desprendibles (endoloops) y ligaduras a 41 pacientes con várices gástricas mayores de 2 cm aunque la mayoría eran del cardias y sólo tres tenían várices cardiofúndicas. El índice de hemostasis logrado fue de 82.9% con un resangrado temprano de 10.5%.

Nguyen y cols.²⁷ reportan un estudio preliminar en conejos empleando Dermabon (2-octyl-cianoacrilato) que es un agente aprobado por la FDA para el cierre de heridas superficiales y que varía con respecto al Hystoacryl en tener un grupo éster más largo. Administrando 0.5 mL de Dermabon se produjo oclusión vascular efectiva, pero su concentración parece ser menor que la del Hystoacryl y probablemente se requieran dosis mayores para obtener efectos semejantes.

Se reportó un estudio piloto para valorar un compuesto de fibrina humana, factor XIII y trombina humana (Be-

riplast-P) en el sangrado agudo de várices gástricas.²⁸ Se logró hemostasia inicial en 7 de 10 pacientes con una dosis promedio de 6 mL. Los otros tres pacientes murieron de sangrado incontrolable que ocurrió inmediatamente al retirar la aguja que tenía un calibre relativamente grande.

En cuanto al TIPS, cada vez es más unánime el acuerdo de reservar su uso como procedimiento de rescate cuando no se logra el control con métodos endoscópicos y farmacológicos, o como un puente para el trasplante, por que a pesar de su gran efectividad para decomprimir el territorio portal se enfrenta al hecho de la obstrucción de la prótesis a mediano y largo plazo, y a la incidencia relativamente alta de encefalopatía.^{29,30} Azoulay y cols.³¹ reportan control del sangrado variceal en 52 de 58 pacientes (90%) con sangrado persistente en 6 pacientes y recurrente en 4. La mortalidad fue de 29% a 30 días, y de 35% a 60 días, con una sobrevida actuarial de 51.7% a un año después del TIPS de salvamento.

PROFILAXIS SECUNDARIA

Después de un episodio de sangrado variceal agudo, los pacientes presentan un riesgo de resangrado de aproximadamente 50% dentro del siguiente año con una mortalidad asociada de aproximadamente el 20%.³² La terapia farmacológica con betabloqueadores combinada con nitratos³³ y la escleroterapia han demostrado su efectividad para disminuir este riesgo, por lo que en la actualidad no se considera ético dejar a los pacientes sin tratamiento para la profilaxis secundaria.

Las ligaduras endoscópicas han demostrado una superioridad evidente sobre la escleroterapia en términos de índice de erradicación inicial, resangrado, morbilidad y mortalidad; pero parecen asociarse a un mayor índice de recurrencia de las várices.^{34,35}

Con estos datos, aún no se ha definido la mejor estrategia para la profilaxis secundaria. Existen algunos reportes comparando la mejor estrategia farmacológica (propranolol más nitratos) contra la mejor estrategia endoscópica (ligadura).

Un estudio de Patch y cols.³⁶ incluyó 102 pacientes con cirrosis y sangrado variceal reciente, aleatorizados a recibir ligaduras endoscópicas (51 pacientes) o terapia médica (51 pacientes con propranolol 40 mg inicial, dos veces al día, y ajustando la dosis hasta lograr una frecuencia cardiaca de 60/min agregando isosorbide en caso de que el gradiente de presión venosa hepática disminuyera 20% con respecto al basal o tuviera un valor abso-

luto menor de 12 mm Hg). El resangrado se presentó en 53% del grupo de ligadura, y en 37% del grupo de terapia médica. Los autores sugieren que el alto índice de recidiva con ligaduras se debió al alto porcentaje de pacientes Child C en esta muestra, y concluyen que la terapia farmacológica con propranolol-isosorbide es tan efectiva como las ligaduras para prevenir el resangrado de várices esofágicas.

Villanueva y cols.³⁷ llevaron a cabo un estudio aleatorizado comparando la terapia médica empleando nadolol (80 mg diarios por cinco días y después ajustando la dosis hasta reducir la frecuencia cardiaca de reposo en 25%, sin bajar de 55 latidos / minuto) y nitrato de isosorbide (40 mg dos veces al día) contra ligadura endoscópica. Se estudiaron 144 pacientes con cirrosis y sangrado variceal reciente, aleatorizados a recibir 72 pacientes terapia médica y 72 pacientes ligadura. Fueron seguidos por un promedio de 21 meses observando sangrado recurrente en 35/72 pacientes de ligadura y en 24/72 pacientes en terapia farmacológica. Un paciente de cada grupo presentó sangrado por gastropatía congestiva. La probabilidad de un sangrado recurrente fue menor para los pacientes que presentaron una adecuada respuesta hemodinámica a los medicamentos, definida como una disminución del gradiente de presión venosa hepática de más del 20% con respecto a la basal o una disminución de este gradiente por debajo de 12 mm Hg. Sólo se observó esta respuesta en el 51% de los pacientes que recibieron nadolol-isosorbide.

Lo y cols.³⁸ estudiaron 121 pacientes después de haberlos tratado inicialmente con ligaduras para controlar el sangrado activo. Aleatoriamente asignaron 60 para continuar con ligaduras y 61 para recibir tratamiento médico con nadolol e isosorbide. Fueron seguidos con una media de 25 meses. El resangrado se presentó en 20% del grupo de ligaduras y en 42% del grupo con medicamentos ($p = 0.01$). Se observaron complicaciones en 17% y 19% de ambos grupos respectivamente. Los autores concluyen que la ligadura fue más efectiva que la farmacoterapia para prevenir el resangrado con un índice similar de complicaciones en ambos grupos.

¿Existe alguna explicación para estos datos divergentes? Villanueva inició con una dosis de 80 mg y la dosis media en el estudio de Lo fue de 48 mg. La dosis máxima de isosorbide en el estudio de Villanueva fue de 40 mg dos veces al día contra 20 mg dos veces al día en el estudio de Lo. Y lo más importante, Villanueva utilizó mediciones hemodinámicas invasivas para titular los medicamentos y Lo no lo hizo. Ya que Villanueva demostró que la disminución del riesgo de resan-

grado sólo se observó en los pacientes que presentaron disminución demostrada del gradiente de presión venosa portal; probablemente los pacientes de Lo estuvieron subdosificados. Ambos estudios pueden ser correctos: Lo demostró que la ligadura es mejor que la terapia farmacológica a dosis convencionales y Villanueva demostró que la terapia farmacológica es mejor si es agresiva y monitorizada hemodinámicamente.³⁹

El papel anterior, altamente predominante, de la cirugía se ha restringido actualmente a su empleo en pacientes seleccionados con buena reserva funcional hepática y en centros con un alto nivel de interés y experiencia.^{11,40,41}

CONCLUSIONES

Los betabloqueadores no selectivos continúan siendo la base de la profilaxis primaria, pero cada vez se populariza más el uso profiláctico de las ligaduras endoscópicas, especialmente en pacientes con várices grandes, que no toleran los efectos colaterales de los betabloqueadores o que no alcanzan la meta terapéutica de disminuir el gradiente de presión portal a menos de 12 mm Hg.

El sangrado variceal agudo ha perdido su carácter de catástrofe irreversible, gracias a los métodos actuales de control. El método preferido para el sangrado por várices esofágicas es la ligadura endoscópica, y para las várices gástricas la obliteración con cianoacrilato. La terapia farmacológica con octreótido o con terlipresina parece ser efectiva, fundamentalmente si no se cuenta con disponibilidad inmediata de tratamiento endoscópico. El TIPS es una alternativa como procedimiento de rescate en caso de falla del tratamiento médico y endoscópico.

El papel de la ligadura endoscópica en la profilaxis secundaria es ahora indisputable, especialmente en comparación con la escleroterapia. La farmacoterapia con drogas que reducen la hipertensión portal es aún una alternativa al tratamiento endoscópico.

Es necesario uniformar la técnica y los criterios de la erradicación endoscópica para disminuir la gran variabilidad que presentan algunos estudios reportados en la literatura.

REFERENCIAS

1. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-52.
2. 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.
3. Bendsten F, Skovgaard KR, Sorensen TI, Matzen P. Agreement among multiple observers on endoscopic diagnosis of esophageal varices before bleeding. *Hepatology* 1990; 11: 341-7.
 4. Idezuki Y. General rules for recording endoscopic findings of esophago-gastric varices (1991). Japanese Society for Portal Hypertension. *World J Surg* 1995; 19: 420-2.
 5. Ichikawa S, Okamura S, Tujigami K, et al. Quantitative analysis of red color sign in the endoscopic evaluation of esophageal varices. *Endoscopy* 2001; 33: 747-53.
 6. Miller ES, Kim JK, Gandehok J, et al. A new device for measuring esophageal variceal pressure. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 284-91
 7. Irisawa A, Shibikawa G, Obara K, et al. Collateral vessels around the esophageal wall in patients with portal hypertension: comparison of EUS imaging and microscopic findings at autopsy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 249-53.
 8. Konishi Y, Nakamura T, Kida H, et al. Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 197-203.
 9. Lebrech D, Hillon P, Muñoz C, et al. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982; 2: 523-27.
 10. Thuluvath PJ, Krishnan A. Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 558-67.
 11. Mercado M, Orozco H, Plata-Muñoz J. Hipertensión portal. Guía basada en la evidencia. *Rev Gastroenterol Mex* 2004; 69: 102-8.
 12. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genesca J, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001; 121: 908-14.
 13. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-7.
 14. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802-7.
 15. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002; 123: 735-44.
 16. Gross M, Schiemann U, Muhlhofer A, Zoller WG. Meta-analysis: efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding. *Endoscopy* 2001; 33: 737-46.
 17. Cales P, Masliah C, Bernard B, et al. Early administration of vaptotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. French Club for the Study of Portal Hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 23-28.
 18. Soehendra N, Nam VC, Grimm H, et al. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy* 1986; 18: 25-26.
 19. Kind R, Guglielmi A, Rodella L, et al. Bucrylate treatment of bleeding gastric varices: 12 years experience. *Endoscopy* 2000; 52: 168-74.
 20. Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, et al. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 160-67.
 21. Iwase H, Maeda O, Shimada M, et al. Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for insolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 585-92.
 22. Seewald S, Sriram PV, Naga M, et al. Cyanoacrylate glue in gastric variceal bleeding. *Endoscopy* 2002; 34: 926-32.
 23. Soehendra N, Grimm H, Maydeo A, et al. Endoscopic obliteration of fundal varices. *Can J Gastroenterol* 1990; 4: 643-6.
 24. 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.
 25. Sarin SK. Long term follow-up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 8-14.
 26. Lee MS, Cho JY, Cheon YK, et al. Use of detachable snares and elastic bands for endoscopic control of bleeding from large gastric varices. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 83-8.
 27. Nguyen AJ, Baron TH, Bugart LJ, et al. 2-Octyl-cyanoacrylate (Derma-bond), a new glue for variceal injection therapy: results of a preliminary animal study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 572-5.
 28. Heneghan MA, Byrne A, Harrison PM. An open pilot study of the effects of a human fibrin glue for endoscopic treatment of patients with acute bleeding from gastric varices. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 422-6.
 29. Papatheodoritis GV, Goulis J, Leandro G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30: 612-22.
 30. Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 14: 249-52.
 31. Azoulay D, Castaing D, Majno P, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35: 590-7.
 32. El-Serag HB, Everhard JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11 year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3566-73.
 33. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche J. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31: 1239-45.
 34. de la Peña J, Rivero M, Sanchez E, et al. Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 417-23.
 35. 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.
 36. Patch D, Sabin CA, Goulis J, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1013-9.
 37. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345: 647-55.
 38. Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002; 123: 728-34.
 39. Rubenstein J, Inadomi J. Secondary Prophylaxis of Variceal Bleeding: Should we shoot rubber bands or push pills? Evidence-Based *Gastroenterology* 2003; 4: 61-2.
 40. Orozco H, Mercado MA, Chan C, et al. A comparative study of the elective treatment of variceal hemorrhage with beta-blockers, transendoscopic sclerotherapy and surgery: a prospective, controlled and randomized trial during 10 years. *Ann Surg* 2000; 232: 216-9.
 41. Seewald S, Mendoza G, Seitz U, Salem O, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension. *Endoscopy* 2003; 35: 136-44.