



Percorso diagnostico – terapeutico – assistenziale
per il trattamento delle Urgenze Endoscopiche Digestive

Raccomandazioni Regione Sicilia sulle emorragie Digestive superiori varicose

Introduzione:

Al momento della diagnosi di cirrosi, nella malattia compensata sono già presenti varici esofago-gastriche nel 30% dei casi, con un tasso del 60% nei pazienti con compensati e in fase ascitica.

L'incidenza di varici esofagee è di circa l' 8-10% per anno nei primi 5 anni dopo la diagnosi.

La causa principale di emorragia digestiva superiore nei pazienti cirrotici è determinata dalla rottura delle varici esofagee (60% - 70%). Le altre cause più frequenti sono la gastropatia portale ipertensiva (20%) e le varici gastriche (5%) (2).

Il rischio di rottura delle varici con emorragia digestiva superiore è proporzionale alle dimensioni, e alla eventuale presenza di segni del rosso aggiuntive (1,6,7).

Pertanto, le varici sono classificate in base al rischio di emorragia in:

Varici esofagee:

- ▶ Varici F1 (piccole e lineari che occupano il lume per < 30% del suo raggio),
- ▶ Varici F2 (dilatate e tortuose che occupano il lume dal 30 al 60% del suo raggio),
- ▶ Varici F3 (larghe e nodulari che occupano il lume per più del 60% del suo raggio).

Questa classificazione prevede anche la descrizione della sede, del colore e della presenza di segni rossi; esistono quattro tipi di segni rossi.

- ✓ "Red wale marks" che appaiono come strie rosse sulla superficie della varice e rappresentano vene dilatate sulla parete varicosa;
- ✓ "cherry red spot" che sono piccole lesioni circolari di diametro inferiore a 2 mm;
- ✓ "Ematocisti" ovvero lesione circolare in genere singole;
- ✓ "Rosso diffuso" che consiste in un'area rossa al di sopra di una o più varici.
- ✓ Esofagite: assente o presente
- ✓ Localizzazione esofagea: alta, media, bassa

Il rischio di emorragia da varici è maggiore nei pazienti con varici grandi (F3) con segni del rosso e severa compromissione della funzione epatica. La mortalità per episodio di emorragia da varici è circa 20% (4)

Oltre alla presenza/assenza dei segni rossi è importante anche la loro numerosità.

Una volta sviluppatesi, le varici aumentano progressivamente di calibro prima di rompersi e causare l'emorragia: un aumento di calibro da "piccole" a "medie" o "grandi" si verifica in circa 10%-20% per anno dei pazienti dopo la prima osservazione endoscopica delle varici. (1) .

Varici gastriche; per le quali si utilizza la classificazione di Sarin et al. (2), che le classifica in base alla loro localizzazione e al rapporto con le varici esofagee:

- ▶ GOV1: varici gastroesofagee che si prolungano verso la piccola curva,
- ▶ GOV2: varici gastroesofagee che si prolungano in direzione del fondo,
- ▶ IGV1: varici isolate del fondo gastrico,
- ▶ IGV2: varici isolate in altre sedi (dello stomaco o del duodeno).

L'incidenza a 2 anni di sanguinamento da varici gastriche è pari al 78% per le IGV1, al 54% per le GOV2, al 28% per le GOV1 e al 9% per le IGV2. (18). È interessante notare che, anche per le varici gastriche, le variabili predittive del sanguinamento sono le dimensioni delle varici, la presenza di segni rossi e il grado di compromissione della funzione epatica (classificazione di Child-Pugh (3)).

Nella valutazione della prognosi (Baveno VI, unchanged from Baveno V), la classe funzionale di Child-Pugh C, il punteggio MELD score e il fallimento dell'emostasi primaria sono le variabili più rilevanti nel predire la mortalità a 6 settimane.

Raccomandazioni:

- ▶ **Nei pazienti con cirrosi epatica, la rottura delle varici esofagee è la causa del 60% - 70% delle emorragie digestive superiori. Il rischio di emorragia da varici è maggiore nei pazienti con varici di grandi dimensioni (F3) con segni rossi e severa compromissione della funzione epatica.**
- ▶ **La mortalità per episodio di emorragia da varici è circa 20% ed è più rilevante nei pazienti in classe C funzionale di Child-Pugh, con punteggio MELD score aumentato e in caso di fallimento dell'emostasi primaria.**

Definizione del sanguinamento

La rottura di varici esofagee si manifesta con ematemesi o melena e il momento in cui il paziente viene ricoverato nel primo ospedale è considerato il **“tempo zero”** per l'episodio di sanguinamento. Il sanguinamento **attivo da varici**, essendo a volte *intermittente*, può essere osservato con l'endoscopia in emergenza, solamente in circa 20-30% negli altri casi la diagnosi è una diagnosi di presunzione basata sulla **presenza di un coagulo o di un trombo bianco adeso su una varice** e sull'**esclusione di altre sedi di sanguinamento**. Si considera **Durata del sanguinamento acuto, il tempo che intercorre dal “tempo zero”** all'inizio del primo periodo di 24 ore in cui non c'è alcuna evidenza di sanguinamento attivo. Viene definito **Sanguinamento clinicamente rilevante** qualunque sanguinamento che richiede 2 o più unità di sangue in 24 ore dal tempo zero.

Non è facile inoltre determinare quando un sanguinamento si arresta e se una nuova ematemesi o melena indicano un ri-sanguinamento. I **segni clinici** che consentono di stabilire **che non vi è più evidenza di sanguinamento attivo** sono:

- ✓ stabilità emodinamica;
- ✓ assenza di ematemesi, *la melena da sola non è indice di sanguinamento attivo se c'è stabilità dell'emocromo*;
- ✓ stabilità di emocromo.

Viene definito primo episodio di **Ri-sanguinamento** un nuovo episodio di ematemesi e/o melena dopo un periodo di 24 ore di stabilità emodinamica con emoglobina stabile e senza ematemesi (la melena, senza riduzione di emoglobina o modificazioni emodinamiche, non viene considerata evidenza di nuovo sanguinamento).

I primi 5 giorni dopo l'esordio del sanguinamento sono considerati il periodo critico per ogni episodio di sanguinamento, per il rischio elevato di ri-sanguinamento e di morte in questa fase precoce.

L'incidenza di ri-sanguinamento precoce è di circa 20% nelle prime sei settimane; è massima nei primi 5 giorni (20% di tutti i ri-sanguinamenti osservati nelle prime sei settimane), rimane alta nelle prime 2 settimane, e diminuisce poi gradualmente.

La mortalità entro sei settimane è significativamente correlata con il ri-sanguinamento precoce e la sua prevenzione dovrebbe portare ad una riduzione della mortalità.

La mortalità immediata per sanguinamento non controllato è di circa 5% e la durata mediana del sanguinamento attivo, circa 18 ore. Il sanguinamento si arresta spontaneamente in circa 40% dei pazienti ed il trattamento medico con vasoattivi consente il controllo del sanguinamento in 80%-90% in 24 ore. (5)

La gestione del paziente cirrotico sanguinante può essere divisa in 3 fasi:

- a) gestione iniziale, che comprende le misure di rianimazione, la protezione delle vie aeree e la prevenzione di complicanze come le infezioni;
- b) terapia primaria, che comprende l'uso di farmaci vasoattivi e la terapia endoscopica;
- c) Terapia di salvataggio, che si applica ai pazienti in cui la terapia primaria, vasoattiva ed endoscopica, fallisce.

Gestione pre-endoscopica

Il paziente con emorragia da varici esofago-gastriche deve essere gestito in un dipartimento di emergenza in grado di assicurare il monitoraggio delle condizioni cliniche e gli eventuali provvedimenti rianimatori che si rendano necessari.

La gestione iniziale comprende le misure di rianimazione, la protezione delle vie aeree e la prevenzione di complicanze come le infezioni. Se l'emorragia è massiva e/o il paziente è obnubilato o incosciente, è necessario proteggere le vie aeree con l'intubazione tracheale. (6)

La correzione dell'anemia deve avvenire con strategia restrittiva, mirando ad ottenere un valore di emoglobina di 7-8 gr/dl, in quanto ciò determina maggiore probabilità di successo e sopravvivenza rispetto a pazienti trasfusi con strategia liberale (7,8). La somministrazione liberale di emocostrattanti e cristalloidi con mantenimento di valori di Hb > 9 gr/dl, determina l'incremento della pressione portale con aumentato rischio di ri-sanguinamento e/o morte. (9-11)

Non esiste alcuna evidenza che la correzione dei difetti dell'emostasi nei pazienti con cirrosi epatica con plasma fresco congelato o fattori pro-coagulanti sia efficace nel migliorare il tasso di controllo del sanguinamento o nel ridurre il rischio di recidiva emorragica precoce (12).

La terapia antibiotica riduce il tasso di infezioni del 60% e la mortalità del 27%. La profilassi antibiotica è parte integrante della terapia dei cirrotici con emorragia digestiva superiore e deve essere instaurata al momento del ricovero. In considerazione della elevata resistenza ai chinolonici nei pazienti con cirrosi avanzata e in ambiente ospedaliero, il ceftriaxone endovenoso deve essere il trattamento di prima scelta. (13-15). Sebbene il rischio d'infezione batterica sia maggiore per i pazienti con cirrosi avanzata anche quelli con cirrosi Child-Pugh A, per quanto con un rischio molto più basso, dovrebbero essere sottoposti a profilassi con ceftriaxone ev alla dose di 1 g/24 h o con chinolonici ev per 7 gg. .

I farmaci vasoattivi vengono usati con l'obiettivo di ridurre la pressione ed il flusso sanguigno portale, e quindi controllare il sanguinamento e prevenire il ri-sanguinamento precoce.

Nel sospetto di emorragia da varici, i farmaci vasoattivi debbono essere somministrati il prima possibile, prima dell'endoscopia e continuati per 5 giorni.

La terlipressina viene somministrata alla dose di 2 mg e.v. in bolo lento ogni 4 ore; dopo il controllo del sanguinamento la dose viene ridotta a 1 mg ogni 4-6 ore. Poiché nei pazienti sotto trattamento con terlipressina è stata descritta iponatremia, i livelli di Sodio dovrebbero essere monitorati.

La somatostatina viene somministrata con in bolo iniziale di 250 µg, eventualmente ripetibile, seguito da una infusione continua di 250 µg/ora. Un dosaggio doppio di somatostatina (500 µg/ora) può talvolta essere impiegato per ottenere una maggior riduzione della pressione portale e una migliore emostasi.

Octreotide e vaporeotide vengono entrambe somministrate con un bolo di 50 µg seguito da una infusione di 50 µg/ora (12,16,17).

Raccomandazioni:

- ▶ **La gestione iniziale comprende le misure di rianimazione e la protezione delle vie aeree con intubazione oro-tracheale se l'emorragia è massiva e/o il paziente è obnubilato o incosciente.**
- ▶ **La correzione dell'anemia deve avvenire con strategia restrittiva, mirando ad ottenere un valore di emoglobina di 7-8 g/dl.**
- ▶ **La profilassi antibiotica deve essere instaurata al momento del ricovero; il ceftriaxone endovena deve essere il trattamento di prima scelta.**
- ▶ **Nel sospetto di emorragia da varici, i farmaci vasoattivi debbono essere somministrati il prima possibile, prima dell'endoscopia e continuati fino a 5 giorni. I farmaci da utilizzare sono terlipressina, somatostina, octreotide secondo vari schemi posologici.**

Timing della Endoscopia

Nei pazienti con emorragia digestiva superiore e con segni clinici suggestivi per cirrosi epatica, il sanguinamento digestivo deve essere ritenuto sempre grave e l'esofago-gastro-duodeno-scopia deve essere eseguita in:

Urgenza entro 12-24 h dalla comparsa dei sintomi dopo che sono state praticate tutte le manovre per la stabilizzazione emodinamica.

Urgenza precoce entro 12 ore: in presenza di fattori di rischio si severità (18)

- ▶ Paziente emodinamicamente instabile (tachicardia, ipotensione) nonostante I tentativi di ripristino della volemia
- ▶ Sanguinamento attivo con episodio di ematemesi in PS e/o melena con instabilità emodinamica e/o presenza di sangue nel sondino naso-gastrico
- ▶ Controindicazioni alla sospensione della terapia anticoagulante

Raccomandazioni:

- ▶ **In caso sospetta emorragia digestiva nei cirrotici il sanguinamento va classificato sempre grave e l'endoscopia va effettuata in urgenza entro 12-24, o in urgenza precoce entro 6-12 ore se sono presenti segni di alto rischio (ematemesi, melena con instabilità emodinamica, presenza di sangue nel SNG)**

Terapia Endoscopica

In assenza di controindicazioni ECGrafiche, quali prolungamento del QT, dovrebbe essere presa in considerazione l'**infusione pre-endoscopica di eritromicina** alla dose di 250 mg ev 30–120 min prima dell'EGDS (1b;A), dato il suo rilevante effetto procinetico, in grado di svuotare lo stomaco del sangue eventualmente presente.

La terapia endoscopica combinata con i farmaci vasoattivi è risultata più efficace rispetto al solo trattamento endoscopico nel controllo del sanguinamento da varici esofagee.

La **Legatura** è il trattamento endoscopico raccomandato nel sanguinamento acuto da rottura di varici esofagee.

La **scleroterapia con colle adesive tissutali**, come N-butyl- cyanoacrylate, è raccomandata per il sanguinamento acuto da rottura delle varici gastriche isolate, sia del fondo sia di qualunque altra parte dello stomaco (IGV), e per le varici esofago-gastriche che si estendono verso il fondo (GOV 2). (19).

Entrambi i trattamenti endoscopici, sia la Legatura sia la scleroterapia con colle adesive tissutali, possono essere invece utilizzati nel caso di sanguinamento delle varici esofago-gastriche che si estendono oltre il cardias (GOV1).

La scleroterapia con sostanze sclerosanti è inoltre raccomandata in pazienti in cui la Legatura è tecnicamente difficile. Diverse sostanze sclerosanti (sodium tetradecyl sulfate, sodium morrhuate, ethanolamine oleate, polidocanol, and ethanol) sono state usate a varie concentrazioni volumi e intervalli di trattamento. Quando la scleroterapia è stata eseguita a brevi intervalli di tempo si è registrata una più rapida oblitterazione dei vasi ma è stata gravata da una maggiore frequenza di ulcere esofagee. Gli eventi avversi da scleroterapia includono febbre, dolore retrosternale, disfagia, sanguinamento indotto dall'iniezione, ulcere esofagee con sanguinamento tardivo, stenosi e perforazioni esofagee, mediastiniti, fistole bronco-esofagee, syndrome da distress respiratorio acuto e infezioni. (20)

Raccomandazioni:

- ▶ **la legatura è il trattamento endoscopico raccomandato nel sanguinamento acuto da rottura di varici esofagee. La scleroterapia con colle adesive tissutali, come N-butyl- cyanoacrylate, è raccomandata sia nei pazienti in cui la legatura di varici esofagee**

risulta tecnicamente difficile, sia per il sanguinamento acuto da rottura delle varici gastriche IGV e GOV2. Entrambi i trattamenti endoscopici, sia la legatura sia la scleroterapia con colle adesive tissutali, possono essere invece utilizzati nel caso di sanguinamento da varici GOV1.

Terapia di salvataggio

I fattori prognostici più frequentemente identificati come predittivi del fallimento della terapia (mancato arresto del sanguinamento, recidiva emorragica o morte entro la quinta giornata) sono:

- ▶ un gradiente porto-epatico di > 20 mmHg,
- ▶ la classe C di Child e la presenza di sanguinamento in atto al momento dell'endoscopia.
- ▶ Ipotensione,
- ▶ mancato controllo del sanguinamento
- ▶ ri-sanguinamento precoce.

Il Risanguinamento durante i primi 5 giorni, può essere trattato con un secondo tentativo di terapia endoscopica, ma se il ri-sanguinamento è severo la migliore opzione terapeutica di salvataggio è il TIPS e/o BRTO effettuato in urgenza entro 6-12 ore (con eventuale uso temporaneo della Sonda di Sengstaken. Blackmore o di uno stent esofageo rivestito (ad esempio stent di Danis) “a ponte” se sono previsti tempi più lunghi).

In ogni caso, va effettuata una valutazione in tempi brevi per la esecuzione di un Early TIPS nei pazienti con cirrosi epatica avanzata (in tutti i pazienti con classe funzionale di Child-Pugh > C10-C13, oppure in classe funzionale di Child-Pugh B7-9 se vi è riscontro di emorragia attiva nel corso dell'esame endoscopico). (21,22)

In caso di fallimento endoscopico e/o radiologico del controllo della emorragia, il paziente è candidato alla chirurgia; in tale *setting* la identificazione della sede del sanguinamento riduce la morbilità e mortalità della chirurgia.

Per TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) si intende il posizionamento per via transgiugulare di uno *stent* coperto tra sistema sovraepatico-cavale e quello portale creando una fistola tra sovraepatica e un ramo intraepatico della vena porta, al fine di ridurre la pressione portale al di sotto di 12 mmHg. Impiegata in emergenza, la TIPS arresta sempre l'emorragia. Le possibili complicanze includono encefalopatia (nel 25% dei casi), posizionamento non corretto dello *stent*, occlusione e recidiva dell'emorragia per insufficiente riduzione della pressione portale. La mortalità a 30 giorni è di circa il 15-25% . (23-25)

Per BRTO (*Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration*) si intende una tecnica endovascolare aggiuntiva o alternativa al TIPS per il management della varici gastriche; rappresenta inoltre una terapia efficace per la sclerosi de novo degli shunts portositemici complicati da

encefalopatia porto-sistemica. La procedura consiste nella occlusione con palloncino del letto vascolare delle vene dello shunt portosistemico come la vena gastro-renale seguito dalla iniezione di agenti sclerosanti in alta concentrazione con aggiunta di micro-coil direttamente nella varice modulando il flusso dentro la varice in modo che risulti una stagnazione degli sclerosanti nella varice senza reflusso nel sistema portale o sistemico (possibile causa di gravi complicanze); (26)

Le Derivazioni portosistemiche consistono nel creare uno Shunt porta-cava con protesi ad H, con l'obiettivo di derivare il flusso portale verso il flusso cavale, mediante l'interposizione di una protesi di calibro 8 o 10 mm tra i due vasi. Procura un'ottima decompressione portale e una sopravvivenza a 7 anni del 54%, mentre sono modeste le percentuali di ascite e di encefalopatia. (27).

Raccomandazioni:

- ▶ **In caso di fallimento di un primo trattamento endoscopico, si può procedere ad un secondo tentativo di terapia endoscopica, ma se il ri-sanguinamento è severo la migliore opzione terapeutica di salvataggio è il TIPS e/o BRTO (nel caso di varici gastriche) effettuato in urgenza entro 6-12 ore. (L'uso di sonda di SB o di stent esofageo ricoperto svolge solo una funzione di ponte se sono previsti tempi più lunghi).**
- ▶ **Studi clinici recenti raccomandano la Early TIPS nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh > C10 oppure in classe funzionale di Child-Pugh B7-9 se vi è riscontro di emorragia attiva nel corso dell'esame endoscopico.**
- ▶ **In caso di fallimento endoscopico e/o radiologico del controllo della emorragia, il paziente è candidato alla chirurgia.**

Bibliografia

1. De Franchis R, on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015 vol. 63 j 743–752
2. 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;16:1343-349
3. Kim T, Shijo H, Kokawa H et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. Hepatology. 1997;25:307-12.
4. Dell'Era A, de Franchis R, Iannuzzi F. Acute variceal bleeding: pharmacologic treatment and primary-secondary prophylaxis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22:279-294.)
5. D'Amico G, de Franchis R, cooperative study group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology 2003;38:599-612.)

6. Laine L; Abid S, Albillos A, Kamath PS, Vinel JP, Garcia-Pagàn JC. Treatment of acute bleeding, in de Franchis R (Editor) Portal Hypertension V, Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop. Wiley-Blackwell, Oxford 2011;103-115.
7. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-8.
8. Colomo A, Hernandez-Gea V, Muniz-Diaz E, Madoz P, Aracil C, AlvarezUrturi C, Villanueva C. Transfusion strategies in patients with cirrhosis and acute gastrointestinal bleeding. *Hepatology* 2008;48:413
9. Castaneda B, Morales J, Lionetti R, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001;33:821-5
10. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986;90:1232-40.
11. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21
12. Laine L; Abid S, Albillos A, Kamath PS, Vinel JP, Garcia-Pagàn JC. Treatment of acute bleeding, in de Franchis R (Editor) Portal Hypertension V, Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop. Wiley-Blackwell, Oxford 2011;103-115.
13. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs. ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.
14. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.
15. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002907.
16. Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15
17. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-38
18. Granek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47(10): a1-46.
19. Sarin SK, Sachdev G, Nanda R, et al. Comparison of the two time schedules for endoscopic sclerotherapy: a prospective randomized controlled study. *Gut* 1986;27:710-3.
20. Truesdale RA Jr, Wong RK. Complications of esophageal variceal sclerotherapy. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:859-70.

21. Shen, Nicole T. et al. Cost Effectiveness of Early Insertion of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts for Recurrent Ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* , Volume 16 , Issue 9 , 2018, Pages 1503 - 1510.e3
22. Dominique Thabut et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: A large multicentre audit with real-life results, *Journal of Hepatology*, Volume 68, Issue 1, 2018, Pages 73-81
23. Zehetner J, Shamiyeh A, Wayand W, Hubmann R. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc* 2008;22:2149-2152.
24. Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O'Beirne J. A self expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience of a single center. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1-8.
25. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage TIPS for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 2002;37:703-704.
26. . A. Saad, M.D., F.S.I.R.Saher S. Sabri, M.D . Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO): Technique and Intraprocedural Imaging. *Semin Intervent Radiol*. 2011 Sep; 28(3): 303–313.
doi: 10.1055/s-0031-1284457
27. Rosemurgy A Setal.: “A prospective trial of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunts in the treatment of bleeding varices. *Ann Surg* 1996; 224: 378-386.