

# Profilaxis primaria de várices esofágicas en pediatría

JUAN CRISTÓBAL GANA A.<sup>1</sup>

1. División de Pediatría, Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Pontificia Universidad Católica de Chile.

## ABSTRACT

### Primary prophylactic treatment of esophageal varices in pediatrics

Children with chronic liver disease or portal vein thrombosis frequently develop portal hypertension. The main complication of the portal hypertension are the development of esophageal varices who are at risk of variceal bleeding, which is associated with significant morbidity and mortality. Guidelines for adults with portal hypertension recommend performing esophagogastroduodenoscopy to identify those with varices that may benefit from prophylactic therapy, however there are no consensus in the pediatric age. This revision includes the incidence, diagnostic and the evidence for primary prophylactic treatment of the esophageal varices in children. (**Key words:** Esophageal varices, portal hypertension, primary prophylaxis, chronic liver disease).

Rev Chil Pediatr 2011; 82 (5): 381-387

## RESUMEN

Pacientes pediátricos con daño hepático crónico o con trombosis de la vena porta frecuentemente desarrollan hipertensión portal. La principal complicación de la hipertensión portal es el desarrollo de várices esofágicas que conlleva riesgo de hemorragia variceal, la cual se asocia a significativa morbimortalidad. Las guías clínicas para adultos recomiendan realizar, en pacientes cirróticos, una endoscopia como screening para el diagnóstico de várices esofágicas y su tratamiento profiláctico, sin embargo, en pacientes pediátricos no existe consenso. En esta revisión se actualiza la incidencia, diagnóstico y evidencia del tratamiento profiláctico primario de várices esofágicas en pediatría.

(**Palabras clave:** Várices esofágicas, hipertensión portal, profilaxis primaria, daño hepático crónico).

Rev Chil Pediatr 2011; 82 (5): 381-387

## Introducción

La historia natural de la enfermedad hepática crónica implica un aumento de la presión portal debido al incremento de la resistencia

del flujo hepático producto de la distorsión hepática por tejido fibroso y nódulos regenerativos. Además de esta resistencia estructural, existe una vasoconstricción intrahepática activa secundaria a una disminución endógena de

Trabajo recibido el 29 de septiembre de 2011, aceptado el 15 de octubre de 2011.

Correspondencia a:  
Juan Cristóbal Gana A.  
E-mail: jcgana@gmail.com

la producción de óxido nítrico<sup>1,2</sup> que incrementa en un 20 a 30% la resistencia intrahepática<sup>3</sup>. Este aumento en la presión portal es el que desencadena la formación de colaterales portosistémicas, lo que implica un aumento del riesgo de complicaciones, incluidas la hemorragia por várices esofágicas y gástricas.

Los objetivos de esta revisión son actualizar la evidencia disponible en la literatura en cuanto a la incidencia, diagnóstico y tratamiento profiláctico primario de várices esofágicas en pediatría.

### Várices esofágicas en hipertensión portal en adultos

La prevalencia de cirrosis en adultos es de 0,4 a 1,1% en países desarrollados<sup>4,5</sup>. Las várices gastroesofágicas se encuentran aproximadamente en el 50% de los pacientes cirróticos. Su presencia se correlaciona con la severidad de la enfermedad hepática; así por ejemplo, solo un 40% de los pacientes Child A presentan várices, a diferencia de pacientes Child C en que la incidencia alcanza un 85%<sup>6</sup>. Adultos cirróticos sin várices esofágicas tienen un riesgo de desarrollar várices esofágicas en un 5% anual<sup>7</sup>, siendo el principal predictor de desarrollo la gradiente de presión venosa hepática<sup>8</sup>. Pacientes con várices pequeñas progresan a grandes a una incidencia anual entre un 5-10%<sup>9</sup>.

Una vez que las várices esofágicas se desarrollan, el riesgo de hemorragia varía entre un 20-35% a los 2 años<sup>10,11</sup>. Los predictores más importantes de hemorragia incluyen la cirrosis descompensada y la presencia endoscópica de várices grandes y signos rojos<sup>12</sup> (figura 1). Aunque la hemorragia por várices esofágicas cede espontáneamente en hasta un 40%, se asocia a una mortalidad de hasta un 20% a las 6 semanas<sup>13-15</sup>.

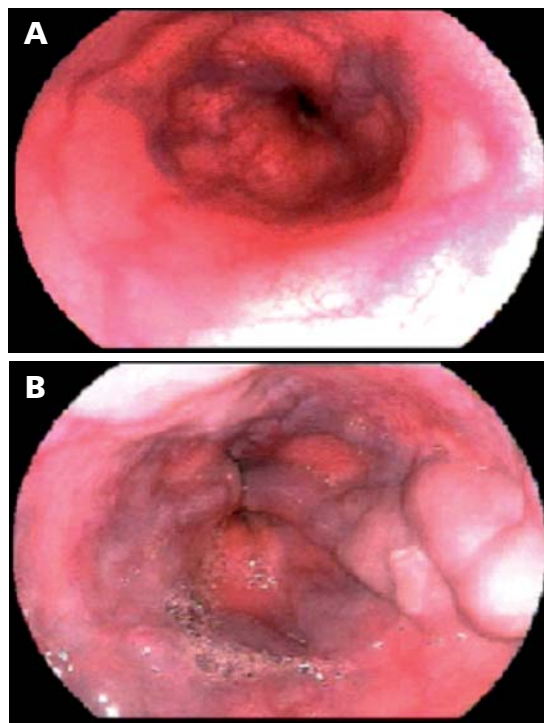
### Várices esofágicas en hipertensión portal en pediatría

Aunque no hay estudios de prevalencia de várices esofágicas en pediatría, estudios en centros de referencia hepatológica sugieren

que más de un 50% de niños con cirrosis hepática presentan várices esofágicas<sup>16,17</sup>.

La hemorragia por várices esofágicas ocurre frecuentemente en niños con cirrosis o trombosis de la vena porta<sup>18-25</sup>. En niños con atresia de las vías biliares, la incidencia de hemorragia por várices esofágicas ocurre en un 17 a 29% en los primeros 5 a 10 años<sup>20-22</sup> y en hasta un 50% en niños que sobreviven más de 10 años en quienes no han requerido un trasplante hepático<sup>23</sup>. Recientemente se publicó un artículo que reporta 125 niños con atresia de vías biliares con signos de hipertensión portal o previa historia de hemorragia digestiva sometidos a endoscopia digestiva alta, en una media de 13 meses (rango 1-14 años) y se identificaron 88 (70%) pacientes con várices esofágicas<sup>26</sup>.

Entre 50 niños con várices esofágicas, principalmente secundario a cirrosis, seguidos en forma prospectiva durante 4,5 años y sin tratamiento profiláctico, un 42% presentó hemorragia gastrointestinal alta<sup>19</sup>. En niños con trombosis de la vena porta hasta en un 50%



**Figura 1.** Várices esofágicas chicas (panel A) y grandes (panel B).

han sufrido una hemorragia digestiva alta a los 16 años de edad<sup>18</sup>.

A diferencia de los adultos, hay pocos datos disponibles para estimar el riesgo de hemorragia variceal. En pacientes con atresia de vías biliares la presencia de signos rojos y várices gástricas resultaron ser los parámetros endoscópicos más importantes de riesgo de hemorragia<sup>27</sup>. En cuanto a factores de riesgo no endoscópicos, solo hay un trabajo caso-control el cual describe a través de una regla de predicción clínica (que incluye el número de plaquetas, la albúmina y el tamaño del bazo) el riesgo de hemorragia por várices esofágicas<sup>28</sup>. Probablemente la combinación de la regla de predicción clínica junto a los hallazgos endoscópicos variceales sean buenos predictores de hemorragia, estudio que está en proceso validación.

La mortalidad por hemorragia de várices esofágicas ha sido descrita entre un 2,5 a 20% de niños con hipertensión portal<sup>19,21,24,25</sup>.

### Diagnóstico

El método usado actualmente para diagnosticar várices esofágicas es la endoscopia digestiva alta. En adultos, la recomendación actual es la realización de endoscopia como screening a todos los pacientes cirróticos. Sin embargo, debido a la falta de evidencia de terapia profiláctica en pediatría, aún no hay consenso en este grupo etáreo. En una reciente encuesta realizada a Gastroenterólogos Pediátricos en Canadá, un 70% considera la realización de screening con endoscopia para várices esofágicas en niños con evidencia de cirrosis o hipertensión portal<sup>29</sup>. Interesantemente, la mayoría de los pacientes con hipertensión portal y sus familias demostraron interés por la realización de endoscopia incluso si se ofrece solo como herramienta diagnóstica y no terapéutica y así conocer su riesgo de hemorragia.

Por otro lado, la endoscopia en un método invasivo, caro, asociado a posibles complicaciones y en niños requiere sedación o incluso en algunos centros anestesia. Por esta razón, se han intentado desarrollar métodos no invasivos de diagnóstico de várices esofágicas.

Estos podrían reemplazar el uso de la endoscopia, o bien ser utilizados para identificar a los niños con mayor riesgo de várices, como screening previo a la endoscopia. La Asociación Americana de Estudios de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) reconocen esta área como una de las más importantes en la investigación relacionada con la hipertensión portal<sup>6</sup>. Debido a la amplia variedad de tests para diagnóstico de várices, que incluyen diversos tests de laboratorio (como recuento plaquetario y albúmina) e imágenes (cápsula endoscópica, elastografía, resonancia magnética y otros), estamos actualmente finalizando cinco revisiones sistemáticas para la colaboración Cochrane que esperamos ayuden en la toma de decisiones futuras<sup>30-34</sup>.

Existen pocos estudios en niños que evalúen tests no invasivos para el diagnóstico de várices esofágicas<sup>35-37</sup>. Un estudio retrospectivo de 51 pacientes con hipertensión portal secundario a enfermedad hepática o trombosis de la vena porta, describió que los mejores parámetros no-invasivos para el diagnóstico de várices esofágicas fueron la relación entre el número de plaquetas y el tamaño del bazo (en valor z) y una regla de predicción clínica que incluye el recuento plaquetario, el tamaño del bazo y el valor de la albúmina, con áreas bajo la curva ROC de 0,91 y 0,93, respectivamente. Estos resultados sugieren que a través de métodos no invasivos, se podría seleccionar pacientes para screening de várices con endoscopia. Estos resultados fueron validados recientemente en un estudio prospectivo multicéntrico<sup>38</sup>.

### Profilaxis primaria

El tratamiento con  $\beta$ -bloqueadores y ligadura endoscópica han demostrado ser eficientes en la prevención de hemorragia por várices esofágicas en adultos<sup>39-42</sup>. A continuación se describe la evidencia publicada en niños.

#### 1) $\beta$ -bloqueadores

Se han publicado seis trabajos en que reportan experiencia clínica con uso de  $\beta$ -bloquea-

**Tabla 1. Estudios de profilaxis primaria en pediatría**

	Diseño	Número	Seguimiento (años)	Hemorragia
<b>β-bloqueadores</b>				
Shashidhar (45)	Series de casos	17	3	35
Ozsoylu (46)	Series de casos	45	5	16
Erkan (48)	Series de casos	10	5,2	10
<b>Ligadura</b>				
Cano (50)	Series de casos	4	No disponible	0
Sasaki (51)	Series de casos	9	2	10
Celinska-Cedro (52)	Series de casos	37	1,5	0
<b>Escleroterapia</b>				
Paquet (53)	Series de casos	2	10	0
Howard (54)	Series de casos	17	2,5	0
Maksoud (55)	Series de casos	26	2,4	42
Goncalves (19)	Randomizado controlado	100	4,5	6
Duché (56)	Series de casos	13	0,7	8

dores no selectivos en niños con hipertensión portal<sup>43-48</sup>, algunas incluyen terapia profiláctica primaria (tabla 1). En total conforman 131 pacientes con distintas etiologías de daño hepático crónico. No hay estudios randomizados controlados, solo existen reportes de series clínicas que evalúan el uso de β-bloqueadores como profilaxis primaria con períodos de seguimiento de hasta 5 años, con una hemorragia reportada entre un 10 y 35%.

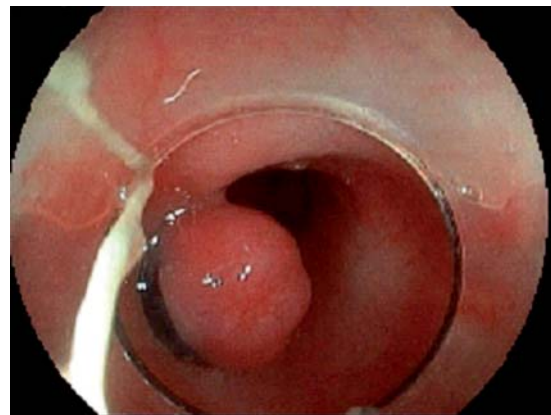
La mayoría de los trabajos reportados en pediatría incluyen la reducción de la frecuencia cardíaca en un 25% como respuesta biológica óptima al uso de β-bloqueadores. Sin embargo, ninguno de estos estudios ha demostrado que este cambio se traduzca en una disminución en la gradiente de presión venosa hepática o que este punto de corte se correlacione con una mejoría clínica. La dosis de propanolol varía en los estudios desde 1 a 8 mg/kg/día.

La eficacia terapéutica de los β-bloqueadores no se puede determinar de los estudios publicados en pacientes pediátricos, especialmente debido a la falta de data de grupos control. Aunque no se han descrito serias complicaciones en pacientes con hemorragia por várices, en este grupo etáreo debe tenerse especial cuidado ya que los niños utilizan el aumento de su frecuencia cardíaca como principal meca-

nismo de compensación hemodinámica frente a la hipovolemia. Son necesarios mayores estudios antes de su recomendación profiláctica universal.

**2) Terapia endoscópica**

La ligadura variceal endoscópica (figura 2) ha reemplazado a la escleroterapia como tratamiento de elección para la profilaxis primaria y secundaria. Se han reportado algunos reportes no randomizados sobre ligadura endoscópica para profilaxis primaria para várices esofágicas en niños (tabla 1). Estos han demostrado



**Figura 2.** Ligadura endoscópica de várice esofágicas.

que la ligadura es bien tolerada en niños con baja tasa de hemorragia y sin mayores complicaciones. Solo hay un trabajo randomizado controlado sobre terapia endoscópica para profilaxis primaria<sup>19</sup>. Este estudio comparó niños con terapia de escleroterapia para sus várices versus control sin tratamiento y demostró una reducción de un 50% en el riesgo de hemorragia en un período de 4 años, pero sin efecto en mortalidad. Solo existe un estudio randomizado controlado pediátrico en que se compara terapia endoscópica de ligadura versus escleroterapia, pero realizado como profilaxis secundaria, el cual demostró una diferencia significativa en la tasa de hemorragia a favor de la ligadura (25 vs 4%)<sup>49</sup>. En encuesta a gastroenterólogos y hepatólogos en Canadá, la mayoría opta por realizar profilaxis primaria, de preferencia la ligadura endoscópica<sup>29</sup>.

Aunque la incorporación de nuevos endoscopios pediátricos de menor calibre ha logrado realizar ligaduras variceales en pre-escolares, aun no es posible en lactantes debido al tamaño, por lo que la única terapia posible endoscópica en este tipo de pacientes es la escleroterapia.

## Conclusiones

Las várices esofágicas son una complicación frecuente en Pediatría en pacientes con atresia de vías biliares y trombosis de la vena porta y presentan una morbimortalidad considerable. Existen nuevos métodos no-invasivos para el diagnóstico de várices esofágicas que podrían seleccionar a los pacientes para la realización ulterior de endoscopia digestiva.

Debido a la escasa evidencia sobre terapia profiláctica para várices esofágicas, aún no hay consenso pediátrico sobre su uso. Sin embargo, en encuestas a gastroenterólogos, la mayoría opta por realizar profilaxis primaria, de preferencia la ligadura endoscópica. No obstante, cada paciente debe ser individualizado de acuerdo a su edad, riesgo endoscópico de hemorragia y según disponibilidad de acceso a un centro especializado al momento de la toma de decisiones, que debe ser tomada en conjunto con el paciente y su familia.

## Agradecimientos

Se agradece especialmente a Margarita Mena por su contribución en el soporte y gráfica de este artículo.

## Referencias

- 1.- Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ: Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28 (4): 926-31.
- 2.- Wiest R, Groszmann RJ: Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (4): 411-26.
- 3.- Bhathal PS, Grossman HJ: Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985; 1 (4): 325-37.
- 4.- Quinn PG, Johnston DE: Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *Gastroenterologist* 1997; 5 (1): 58-77.
- 5.- Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al: Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994; 20 (6): 1442-9.
- 6.- García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W: Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46 (3): 922-38.
- 7.- Garceau AJ, Chalmers TC: The natural history of cirrhosis. I. Survival with esophageal varices. *N Engl J Med* 1963; 268: 469-73.
- 8.- Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J, et al: Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (21): 2254-61.
- 9.- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al: Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38 (3): 266-72.
- 10.- Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988; 319 (15): 983-9.
- 11.- Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A: Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989; 96 (6): 1552-9.

- 12.- Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988; 319 (15): 983-9.
- 13.- *El-Serag HB, Everhart JE*: Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (12): 3566-73.
- 14.- *D'Amico G, de Franchis R*: Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38 (3): 599-612.
- 15.- *Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R*: Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40 (3): 652-9.
- 16.- *Sokal EM, Van HN, Van OL, Otte JB, Buts JP*: Upper gastro-intestinal tract bleeding in cirrhotic children candidates for liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992; 151 (5): 326-8.
- 17.- *Stringer MD, Howard ER, Mowat AP*: Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24 (5): 438-42.
- 18.- *Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O*: Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2000; 136 (6): 805-8.
- 19.- *Goncalves ME, Cardoso SR, Maksoud JG*: Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 2000; 35 (3): 401-5.
- 20.- *Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM*: Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr* 2001; 139 (2): 291-6.
- 21.- *van Heurn LW, Saing H, Tam PK*: Portoenterostomy for biliary atresia: Long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (1): 6-9.
- 22.- *Kobayashi A, Itabashi F, Ohbe Y*: Long-term prognosis in biliary atresia after hepatic portoenterostomy: analysis of 35 patients who survived beyond 5 years of age. *J Pediatr* 1984; 105 (2): 243-6.
- 23.- *Toyosaka A, Okamoto E, Okasora T, Nose K, Tomimoto Y*: Outcome of 21 patients with biliary atresia living more than 10 years. *J Pediatr Surg* 1993; 28 (11): 1498-501.
- 24.- *Mitra SK, Kumar V, Datta DV, et al*: Extrahepatic portal hypertension: a review of 70 cases. *J Pediatr Surg* 1978; 13 (1): 51-7.
- 25.- *Webb LJ, Sherlock S*: The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med* 1979; 48 (192): 627-39.
- 26.- *Duche M, Ducot B, Tournay E, et al*: Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology* 2010; 139 (6): 1952-60.
- 27.- *Duche M, Ducot B, Tournay E, et al*: Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology* 2010; 139 (6): 1952-60.
- 28.- *Gana JC, Turner D, Avitzur Y, Ling SC*: Prediction of esophageal variceal bleeding in children [Abstract]. *Gastroenterology* 2009; 136 (5): A-825.
- 29.- *Gana JC, Valentino PL, Morinville V, O'Connor C, Ling SC*: Variation in care for children with esophageal varices: a study of physicians', patients', and families' approaches and attitudes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52 (6): 751-5.
- 30.- *Gana JC, Turner D, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling SC*: Magnetic resonance imaging, computer tomography scan, and oesophagography for the diagnosis of oesophageal varices in patients with chronic liver disease or portal vein thrombosis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (10): Art. No.: CD008763. DOI: 10.1002/14651858.CD008763.
- 31.- *Gana JC, Turner D, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling SC*: Platelet count, spleen length, and platelet count/spleen length ratio for the diagnosis of oesophageal varices in patients with chronic liver disease or portal vein thrombosis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (10): Art. No.: CD008759. DOI: 10.1002/14651858.CD008759.
- 32.- *Gana JC, Turner D, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling SC*: Transient ultrasound elastography and magnetic resonance elastography for the diagnosis of oesophageal varices in patients with chronic liver disease or portal vein thrombosis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (10): Issue 10. Art. No.: CD008761. DOI: 10.1002/14651858.CD008761.
- 33.- *Gana JC, Turner D, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling SC*: Capsule endoscopy for the diagnosis of oesophageal varices in patients with chronic liver disease or portal vein thrombosis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (10): Art. No.: CD008760. DOI:10.1002/14651858.CD008760.
- 34.- *Gana JC, Turner D, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling SC*: Non-invasive test of liver fibrosis for the diagnosis of oesophageal varices in patients with

- chronic liver disease or portal vein thrombosis (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (10): Art. No.: CD008764. DOI: 10.1002/14651858.CD008764.
- 35.- *Gana JC, Turner D, Roberts EA, Ling SC*: Derivation of a clinical prediction rule for the noninvasive diagnosis of varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (2): 188-93.
- 36.- *Fagundes ED, Ferreira AR, Roquete ML, et al*: Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 (2): 178-83.
- 37.- *Chang HK, Park YJ, Koh H, et al*: Hepatic fibrosis scan for liver stiffness score measurement: a useful preendoscopic screening test for the detection of varices in postoperative patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49 (3): 323-8.
- 38.- *Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, et al*: A Clinical Prediction Rule and Platelet Count Predict Esophageal Varices in Children. *Gastroenterology* 2011 Sep 14.
- 39.- *Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST*: Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (4): 347-61.
- 40.- *García-Pagan JC, Bosch J*: Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2 (11): 526-35.
- 41.- *Triantos CK, Burroughs AK*: Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21 (1): 31-42.
- 42.- *D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J*: Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (4): 475-505.
- 43.- *Ozsoylu S, Kocak N, Yuce A*: Propranolol therapy for portal hypertension in children. *J Pediatr* 1985; 106 (2): 317-21.
- 44.- *de Kolster CC, Rapa de HM, Carvajal A, Castro J, Callegari C, Kolster J*: [Propranolol in children and adolescents with portal hypertension: its dosage and the clinical, cardiovascular and biochemical effects]. *G E N* 1992; 46 (3): 199-207.
- 45.- *Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ*: Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29 (1): 12-7.
- 46.- *Ozsoylu S, Kocak N, Demir H, Yuce A, Gurakan F, Ozen H*: Propranolol for primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in children with cirrhosis. *Turk J Pediatr* 2000; 42 (1): 31-3.
- 47.- *Sokucu S, Suoglu OD, Elkabes B, Saner G*: Long-term outcome after sclerotherapy with or without a beta-blocker for variceal bleeding in children. *Pediatr Int* 2003; 45 (4): 388-94.
- 48.- *Erkan T, Cullu F, Kutlu T, et al*: Management of portal hypertension in children: a retrospective study with long-term follow-up. *Acta Gastroenterol Belg* 2003; 66 (3): 213-7.
- 49.- *Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al*: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002; 36 (3): 666-72.
- 50.- *Cano I, Urruzuno P, Medina E, et al*: Treatment of esophageal varices by endoscopic ligation in children. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5 (5): 299-302.
- 51.- *Sasaki T, Hasegawa T, Nakajima K, et al*: Endoscopic variceal ligation in the management of gastroesophageal varices in postoperative biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1998; 33 (11): 1628-32.
- 52.- *Celinska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J*: Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg* 2003; 38 (7): 1008-11.
- 53.- *Paquet KJ*: Ten years experience with paravariceal injection sclerotherapy of esophageal varices in children. *J Pediatr Surg* 1985; 20 (2): 109-12.
- 54.- *Howard ER, Stringer MD, Mowat AP*: Assessment of injection sclerotherapy in the management of 152 children with oesophageal varices. *Br J Surg* 1988; 75 (5): 404-8.
- 55.- *Maksoud JG, Goncalves ME, Porta G, Miura I, Velhote MC*: The endoscopic and surgical management of portal hypertension in children: analysis of 123 cases. *J Pediatr Surg* 1991; 26 (2): 178-81.
- 56.- *Duche M, Habes D, Roulleau P, Haas V, Jacquemin E, Bernard O*: Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc* 2008; 67 (4): 732-7.