ACTA GASTROENTEROL LATINOAM - MARZO 20078;VOL 38:Nº1

Várices esofágicas sangrantes, su tratamiento integral

Julio D Vorobioff

Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:11-15

Correspondiente al trabajo: "Predictores de mortalidad hospitalaria en la hemorragia digestiva alta variceal por hepatopatía crónica tratada endoscópicamentes".
Julio Berreta, Daniel Kociak, Rodolfo Corti, Guillermo Morales, Mercedes Ortiz, María Laplacette, Fernando Bellido, Gustavo Romero, Pablo Salgado, Omar Tumilasci
Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:43-50

La hemorragia digestiva por ruptura variceal es la complicación más dramática que puede afectar al paciente hipertenso portal, particularmente a aquel portador de una cirrosis hepática. La evolución desfavorable de este episodio (falla en el control del sangrado, re-sangrado temprano y muerte) ha sido asociada a los siguientes parámetros: severidad del sangrado inicial, insuficiencia renal, infección bacteriana, sangrado activo durante la endoscopía, insuficiencia hepática, presión portal, complicaciones del tratamiento endoscópico, etiología alcohólica de la cirrosis, trombosis portal y presencia de hepatocarcinoma.[1] Sin embargo, no obstante la gravedad del cuadro y la presencia casi invariable de alguno de estos parámetros predictivos, la mortalidad ha disminuido notablemente en las últimas décadas: desde un 42% reportado por Graham & Smith en 1981 hasta el 15-20% observado actualmente.[2-7] Esta mejoría es consecuencia de estudios de investigación clínica y experimental que, racionalmente aplicados al área terapéutica, explican el incremento de la sobrevida y justifican la consideración de ciertas pautas terapéuticas como normas insoslayables.

El sangrado variceal agudo debe ser tratado en una Unidad de Cuidados Intensivos por un equipo médico experimentado que incluya personal de enfermería capacitado, hepatólogos clínicos, endoscopistas, radiólogos intervencionistas y cirujanos. La carencia de esta infraestructura en recursos humanos exige la inmediata derivación del paciente.[8]

Correspondencia: *Julio D Vorobioff*
Morrison 8750, 2000 Rosario. Argentina
E-mail: vorodiez@fibertel.com.ar

Los aspectos generales del tratamiento están dirigidos a corregir la hipovolemia y a prevenir las complicaciones asociadas al sangrado (infecciones bacterianas, descompensación hepática e insuficiencia renal). La resucitación inicial debe seguir el esquema clásico (*A, B y C* correspondientes a *Airway, Breathing* and *Circulation*).[9] El objetivo principal de este esquema es mantener el metabolismo aeróbico, asegurando una oferta apropiada de O_2 a nivel tisular. La vía aérea debe asegurarse de inicio, especialmente en presencia de encefalopatía porto-sistémica, debido al riesgo de bronco-aspiración que está exacerbado por los procedimientos endoscópicos. El paciente deberá ser intubado ante la menor duda acerca de la seguridad de la vía aérea.

Es importante disponer de una vía periférica y otra central. La corrección de la volemia debe comenzar precozmente con expansores plasmáticos para mantener una presión arterial sistólica de alrededor de 100 mmHg. La hipotensión prolongada predispone a infecciones, al desarrollo de insuficiencia renal y al deterioro de la función hepática, los cuales a su vez condicionan un mayor riesgo de re-sangrado y muerte.[10] El volumen a administrar es importante, dado que la expansión puede causar un rebote en la presión portal, con potencial riesgo de re-sangrado.[11-13] Un objetivo razonable es mantener el hematocrito entre 21% y 24% (Hb de 7 a 8 g/L). Se ha observado que la administración de drogas vasoactivas (análogas a la vasopresina/somatostatina) bloquean el incremento de la presión portal inducido por la expansión de volemia.[14,15] En consecuencia, su administración (ver más adelante) justificaría una actitud más flexible con la reposición. Las trans-

fusiones de plaquetas son necesarias para mejorar la hemostasia primaria y pueden utilizarse ocasionalmente.[1] Además, los pacientes cirróticos presentan con frecuencia trastornos en la cascada coagulatoria, siendo el déficit de factor VII el más pronunciado. Sin embargo, 2 estudios que analizaron los efectos de la administración de factor VIIa recombinante a cirróticos sangrantes no mostraron resultados que aconsejen su utilización formal.[16,17]

La infección es un parámetro predictivo trascendental en la hemorragia variceal. El 20% de los pacientes ingresa infectado y un 50% adicional desarrolla infecciones intra-hospitalarias,[18] siendo las más frecuentes: peritonitis bacteriana espontánea (50%), infecciones urinarias (25%) y neumonía (25%). Los gérmenes involucrados son habitualmente aerobios Gram (-). La administración de antibióticos ha demostrado reducir de manera significativa los riesgos de re-sangrado[19] y muerte.[20] Por lo tanto, deben administrarse a todos los pacientes desde la admisión. Los más utilizados son las quinolonas,[21] aunque en pacientes de alto riesgo (con *shock* hipovolémico, ascitis, ictericia y malnutrición) la ceftriaxona EV ha demostrado ser superior a las quinolonas administradas por vía oral.[22]

El sangrado variceal puede desencadenar encefalopatía porto-sistémica. Si bien no hay datos que avalen la administración sistemática de lactulosa con carácter profiláctico, en pacientes encefalopáticos ésta puede administrarse por vía oral o por sonda nasogátrica (5-15 mL c/6 horas).[1]

El tratamiento hemostático de la hemorragia variceal consta de una *etapa inicial* basada en la combinación de drogas vasoactivas y terapia endoscópica. La segunda etapa (ante el fracaso de la precedente) incluye terapias de rescate: el taponamiento con balón y los *shunts* porto-sistémicos (TIPS o cirugía).

La droga vasoactiva de primera elección es la terlipresina, mientras que el octreotide, la somatostatina y el vapreotide están en la segunda línea.[23]

La terlipresina es un análogo de la vasopresina de acción prolongada con menos efectos colaterales. Ante la sospecha de sangrado variceal debe administrarse precozmente (2mg c/4 horas durante 48 horas) y luego continuar con 1mg c/4 horas hasta cumplir 5 días de tratamiento, para prevenir el re-sangrado temprano.[24] Los efectos adversos serios (isquemia periférica o miocárdica) se observan en menos del 3% de los pacientes.[24] Es significativamente superior al placebo para el control del sangrado y disminuir la mortalidad,[25] y tan efectiva como la escleroterapia endoscópica, aunque es más segura que ésta.[23-25] La eficacia global para controlar el sangrado es del 75% al 80% a las 48 horas[25] y del 67% a los 5 días.[24]

La somatostatina se administra por vía EV en forma de bolo (250 µg), seguido de infusión continua (250 µg/hora). El bolo inicial puede repetirse hasta 3 veces en la primera hora si el sangrado no es controlado. La infusión debe mantenerse durante 5 días para prevenir el re-sangrado temprano.[26] Bolos de 500µg tienen un mayor efecto hipotensor portal y serían de mayor beneficio terapéutico en ciertos casos (por ejemplo, ante sangrado activo durante la endoscopía).[27] Efectos adversos menores (náuseas, vómitos e hiperglicemia) ocurren en hasta un 30% de los pacientes.[26] La somatostatina es superior al placebo para el control del sangrado[23,28] y similar a la terlipresina en relación a la falla para control del sangrado, re-sangrado, mortalidad e incidencia de efectos adversos.[23]

El octreotide es un análogo de la somatostatina, pero de mayor vida media. Se administra un bolo EV inicial (50µg) seguido de una infusión continua (50µg/hora) durante 5 días.[28] La eficacia es discutible y el único estudio controlado de octreotide vs placebo como terapia inicial no mostró beneficios.[29] Sin embargo, ha demostrado efectividad para prevenir el re-sangrado temprano cuando se asocia a la escleroterapia endoscópica,[30] circunstancia que derivaría de su capacidad para prevenir el incremento post-prandial de la presión portal.[31] Comparado con otras drogas vasoactivas el octreotide demostró ser superior a la vasopresina y equivalente a la terlipresina,[23] hechos que sugieren cierto valor terapéutico en su utilización.

La endoscopía diagnóstica deberá realizarse lo antes posible tras la admisión (dentro de las 12 horas posteriores), especialmente en pacientes con sangrado significativo o en aquellos a quienes se presuma cirróticos.[1] La terapia endoscópica, ya sea mediante la escleroterapia o con la colocación de ligaduras (bandas elásticas), es muy útil para el control del sangrado variceal. Ambas técnicas han sido comparadas en varios estudios, y del meta-análisis de los mismos surge que las ligaduras son más efectivas para el control inicial del sangrado y se asocian a menos efectos adversos y a menor mortalidad.[8] Por otra parte, la escleroterapia puede inducir un aumento sostenido de la presión portal, no observado con ligaduras.[32] Por lo tanto, la ligadura es la terapéutica endoscópica de elección durante el sangrado variceal agudo. La escle-

roterapia es aceptable si aquélla no está disponible o es técnicamente dificultosa. El procedimiento terapéutico debe realizarse, idealmente, en el momento de la endoscopía diagnóstica.

En síntesis, actualmente se recomienda la combinación terapéutica. Comenzar con drogas vasoactivas precozmente (incluso durante el traslado al hospital) y realizar ligaduras (o escleroterapia) tras la resucitación inicial, una vez que el paciente está estable y el sangrado ha cesado o disminuido. Esta recomendación surge de estudios controlados en los que se demuestra que la administración temprana de una droga vasoactiva facilita la endoscopía, mejora el control del sangrado y disminuye el re-sangrado dentro de los 5 días.[33-36] Las drogas también mejoran la eficacia del tratamiento endoscópico si su administración se inicia tras el procedimiento de escleroterapia o ligadura.[23,30] El tratamiento farmacológico debe ser mantenido durante 2-5 días.[1]

Las terapias de rescate son aplicables al 10-20% de los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico/endoscópico inicial. Si el sangrado es leve y el paciente está estable, puede hacerse un segundo intento terapéutico endoscópico, pero si éste falla o el sangrado es severo, debe ofrecerse un tratamiento alternativo. El taponamiento con balón permite lograr hemostasia en un 60-90% de los casos,[37] pero el sangrado recurre en la mitad de los casos al desinflar el balón y las complicaciones asociadas son severas. El uso de *stents* recubiertos pudiera ser de mayor utilidad en sangrados severos.[38] El TIPS y los *shunts* quirúrgicos son muy útiles para controlar el sangrado variceal (efectividad cercana al 95%), pero aplicados a pacientes con insuficiencia hepática avanzada conllevan una elevada incidencia de encefalopatía porto-sistémica y mortalidad.[38,39]

En un estudio publicado en este número de *Acta* se analizan variables relacionadas a la mortalidad observada en 73 pacientes cirróticos, predominantemente alcohólicos, admitidos por 106 episodios de hemorragia variceal durante un período aproximado de 54 meses. Los autores concluyen, en su análisis retrospectivo, que el fracaso de la terapia endoscópica inicial, el fracaso hemostático en las primeras 48 horas y un *score* C de *Child-Pugh* fueron predictores de muerte hospitalaria.

Es importante considerar que las admisiones se produjeron entre los años 2001-2006, período en el cual algunos conceptos referidos a definición metodológica, aspectos diagnósticos y terapéuticos en el área de la hemorragia variceal, estaban claramente delineados y mayoritariamente consensuados.[1,40-42] Uno de estos conceptos corresponde a la mortalidad atribuible al episodio de sangrado: *"cualquier muerte dentro de las 6 semanas del tiempo 0 está relacionada al sangrado, cualquiera sea su modalidad"*.[40] Estas muertes no deben ser, de manera excluyente, intrahospitalarias. La "mortalidad hospitalaria" referida en este estudio es, aparentemente, aquella observada en la Unidad de Terapia Intensiva y no consideraría la estancia hospitalaria post-UTI, habitual en estos casos. Si el porcentaje de mortalidad [19.8% (21 óbitos en 106 admisiones) pero 28.8% (21 óbitos en 73 pacientes)] sólo corresponde al observado exclusivamente en la UTI, es lícito suponer una subestimación de la mortalidad auténticamente relacionada al sangrado variceal. Finalmente, y a consecuencia del breve período de observación, sería la no mención puntual de la insuficiencia renal y/o las infecciones, complicaciones frecuentes, no necesariamente emergentes durante la estancia en la UTI e indicadores de mal pronóstico en la evolución del cirrótico sangrante.[1]

Un aspecto llamativo del estudio, no atribuible a los autores, es que el 76% de las admisiones (80 de 106) correspondió a pacientes previamente sangrantes. Este elevado porcentaje de re-sangrado es equiparable al de pacientes no tratados para prevenir el re-sangrado alejado de las várices[37] y pudiera estar reflejando ausencia de tratamiento y/o escasa adherencia al mismo, de haber estado correctamente indicado.

Finalmente, el tratamiento específico del sangrado variceal debe incluir la administración de drogas vasoactivas[42-45] cuya administración debe comenzar precozmente, incluso antes del procedimiento endoscópico. La ausencia (inexplicada) de fármacos determinó que se definiese arbitrariamente el fracaso del tratamiento inicial (incompleto) y se adoptase precoz (y quizás innecesariamente) una terapia considerada de rescate (balón de taponamiento) ante el fracaso de una terapéutica convencional parcialmente aplicada.

En síntesis, el tratamiento integral de la hemorragia digestiva variceal exige un abordaje multidisciplinario en centros con plena disponibilidad de los elementos que hacen a su adecuada terapéutica y con recursos humanos capacitados para la correcta utilización de los mismos. Esto permitirá adaptarse a normas actualmente vigentes para su tratamiento y, simultáneamente, unificar criterios de éxito/fracaso para actuar en consecuencia.

Referencias

1. Laine L, Planas R, Nevens F, et al. Treatment of the acute bleeding ipisode. In: de Franchis R, ed. Portal Hypertension IV. Proceedings of the Fourth Baveno International Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Treatment. Oxford: Blackwell Science; 2006.p217-242.
2. Graham D, Smith J. The course of patients after variceal hemorrhage. Gastroenterology 1981;80:800-806.
3. Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding, a multicenter, cohort study. Am J Gastroenterol 2003;98:653-659.
4. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology 2003;38:599-612.
5. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology 2004;40:652-659.
6. Thomopoulos K, Theocharis G, Mimidis K, et al. Improved survival of patients presenting with acute variceal bleeding. Prognostic indicators of short and long-term mortality. Dig Liver Dis 2006;38:899-904.
7. Stokkeland K, Brandt L, Ekbom A, et al. Improved prognosis for patients hospitalzed with esophageal varices in Sweeden 1969-2002. Hepatology 2006;43:500-505.
8. Abraldes JG, Bosch J. The treatment of acute variceal bleeding. J Clin Gastroenterol 2007;41:S312-S317.
9. Burroughs AK. General management of the cirrhotic patient with acute variceal bleeding. In: de Franchis R, ed. Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science; 2001.p135-142.
10. Cardenas A, Gines P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. Hepatology 2001;34:671-676.
11. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. Gastroenterology 1986;90:1232-1240.
12. McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N, et al. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. Gut 1995;36:100-103.
13. Castañeda B, Debernardi-Venon W, Bandi JC, et al. The role of portal pressure in the severity of bleeding in portal hypertensive rats. Hepatology 2000;31:581-586.
14. Villanueva C, Ortiz J, Minana J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. Gastroenterology 2001;121:110-117.
15. Morales J, Moitinho E, Abraldes JG, et al. Effects of the V_1a vasopressin agonist F-180 on portal hypertension-related bleeding in portal hypertensive rats. Hepatology 2003;38: 1378-1383.
16. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. Gastroenterology 2004;127:1123-1130.
17. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. Recombinant factor VIIa (RFVIIa) for active variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a multi-centre randomized double-blind placebo-controlled trial. J Hepatol 2007; 46:S295.
18. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD002907.
19. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. Hepatology 2004;39:746-753.
20. 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;29:1655-1661.
21 Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontanneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000;32:142-153.
22. Fernández J, Ruiz DA, Gómez C, et al. Norfloxacin vs. ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology 2006;131:1049-1056.
23. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Semin Liver Dis 1999;19:475-505.
24. Escorsell A, Ruiz DA, Gomez C, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. Hepatology 2000;32:471-476.
25. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute esophageal variceal hemorrhage. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:53-64.
26. Escorsell A, Bordas JM, del Arbol LR, et al. Randomized controlled trial of sclerotherapy versus somatostatin infusion in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. Variceal Bleeding Study Group. J Hepatol 1998;29:779-788.
27. Moitinho E, Planas R, Bañares R, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute vericeal bleeding. J Hepatol 2001;35:712-718.
28. Abraldes JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. Hepatology 2002;35:1305-1312.
29. Burroughs AK. International Octreotide Varices Study Group. Double blind RCT of 5 day octreotide versus placebo, associated with sclerotherapy for trial failures. Hepatology 1996;24:352A.
30. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. Gastroenterology 2001;120:946-954.
31. Vorobioff J, Gamen M, Kravetz D, et al. Effects of long-term propranolol and octreotide on postprandial hemodynamics in cirrosis: A randomized, controlled trial. Gastroenterology 2002;122:915-921.
32. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrosis. Hepatology 2004;39: 1623-1630.
33. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, et al. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control acti-

ve upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. Lancet 1995;346:865-868.
34. Villanueva C, Ortiz J, Sabat M, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. Hepatology 1999;30:384-389.
35. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, et al. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. Lancet 1997;350:1495-1499.
36. Calès P, Masliah C, Bernard B, et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. French Club for the Study of Portal Hypertension. N Engl J Med 2001;344:23-28.
37. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatology 1995;22: 332-354.
38. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. Endoscopy 2006;38:896-901.
39. Bosch J. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt: is it really life saving? J Hepatol 2001;35:658-660.
40. Pagliaro L, de Franchis R. Where were we? In: de Franchis R, ed. Portal Hypertension II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science; 1996:1-9.
41. Burroughs A, Bosch J, García-Tsao G, et al. Definition of key events. In: de Franchis R, ed. Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science; 2001.p13-21.
42. Burroughs A, Calès P, Kravetz D, et al. Definition of key events - Last attempt? In: de Franchis R, ed. Portal Hypertension III. Proceedings of the Fourth Baveno International Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Treatment. Oxford: Blackwell Science; 2006.p11-39.
43. Bosch J, Laine LA, Burroughs AK, et al. Treatment of the acute bleeding episode. In: de Franchis R, ed. Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science; 2001.p168-169.
44. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. Hepatology 2002; 35:609-615.
45. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrosis: A Cochrane meta-analysis. Gastroenterology 2003; 124:1277-1291.