

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HIPERTENSIÓN PORTAL EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Gastroenterología

AUTOR: DRA. ROCIO BOLAÑOS ALVAREZ

Ciudad Universitaria
Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios, a mi esposo, a mi madre y hermanos que siempre han estado conmigo en todo momento y han sido el pilar más importante para poder lograr este valioso objetivo y muy especialmente a mi padre que desde el cielo me acompaña cada día en cada paso que doy.

AGRADECIMIENTO

Agradezco enormemente a Dios por la bendición que me dio de poder estudiar esta hermosa carrera, a mi esposo que siempre ha creído en mí, me ha ayudado en los momentos más difíciles, a mis padres y a mis hermanos porque sin ellos nada de esto se hubiera logrado y a mis profesores y compañeros de residencia que han vivido conmigo el día a día y han sido mi segunda familia desde hace 4 años.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Médico Especialista en Gastroenterología”.




Dr. William Piedra Carvajal. Director del Postgrado
Médico Especialista en Gastroenterología



Dr. Esteban Ruiz Blard. Tutor de Tesis
Médico Especialista en Gastroenterología



Dr. León De Mezerville Cantillo. Lector de Tesis
Médico Especialista en Gastroenterología



Dr. Marlon Rojas Alvarado. Lector de Tesis
Médico Especialista en Gastroenterología



Rocío Bolaños Álvarez

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| Dedicatoria | 2 |
| Agradecimientos | 3 |
| Hoja de Aprobación | 4 |
| Lista de figuras y cuadros | 7 |
| Lista de Abreviaturas | 8 |
| Introducción | 9 |
| Justificación | 11 |
| Objetivos | 12 |
| Metodología | 13 |
| Definición | 14 |
| Fisiopatología | 15 |
| Estadios de D'Amico | 21 |
| Diagnóstico | 26 |
| Métodos invasivos | 27 |
| Biopsia hepática | 27 |
| Medida de presión portal | 29 |
| Endoscopía digestiva alta | 41 |
| Cápsula endoscópica | 42 |
| Métodos no invasivos | 42 |
| Pruebas de laboratorio | 42 |
| Pruebas de imágenes | 45 |
| Elastografía de tejido | 45 |
| Elastografía transitoria | 46 |
| Ultrasonido | 49 |
| TAC/RMN | 51 |
| Elastografía por RMN | 52 |
| Tratamiento de hipertensión portal y várices esofágicas | 54 |
| Historia natural de várices | 54 |
| Tratamiento farmacológico para la hipertensión portal | 57 |

| | |
|---|-----|
| Fármacos que actúan reduciendo flujo portal | 57 |
| BBNS | 57 |
| Vasopresina y análogos | 63 |
| Somatostatina y análogos | 65 |
| Fármacos que actúan reduciendo resistencia al flujo sanguíneo | 66 |
| Tratamiento actual estándar en adultos con hipertensión portal | 69 |
| Profilaxis preprimaria | 69 |
| Profilaxis primaria | 71 |
| Tratamiento del episodio agudo de sangrado | 76 |
| Fracaso de tratamiento | 95 |
| Prevención de la recidiva hemorrágica | 111 |
| Conclusiones | 122 |
| Bibliografía | 126 |

LISTA DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

- Figura 1: Fisiopatología de hipertensión portal
- Figura 2: Sobrevida de cirrosis compensada y descompensada
- Figura 3. Historia natural y porcentajes de progresión de cirrosis según el estadio clínico de D'Amico
- Figura 4. Sistemas de clasificación de fibrosis hepática METAVIR/ Ishak
- Figura 5. Aumento del GPVH en fibrosis hepática
- Figura 6. Catéter con balón
- Figura 7. Trazo medición GVHP
- Figura 8. Valor pronóstico del GPVH en HCE
- Figura 9. Historia natural de várices esofágicas en función de la tensión de la pared variceal
- Figura 10. Efectos de BBNS en respondedores hemodinámicos y no respondedores
- Figura 11. Comparación de efectos secundarios de BBNS y LEV
- Figura 12. Sobrevida en pacientes cirróticos de acuerdo a clase Child Pugh
- Figura 13. Sobrevida a 2 años de pacientes según fase compensada o descompensada de cirrosis
- Figura 14. Sepsis en pacientes cirróticos
- Figura 15. Contraindicaciones absolutas y relativas de TIPS
- Tabla 1. Contraindicaciones absolutas y relativas de TIPS
- Tabla 2. Complicaciones agudas y crónicas de TIPS
- Anexo 1. Flujograma propuesto para tamizaje de várices esofágicas
- Anexo 2. Flujograma propuesto para profilaxis primaria
- Anexo 3. Flujograma propuesto para manejo de sangrado agudo variceal
- Anexo 4. Flujograma propuesto para profilaxis secundaria

LISTA DE ABREVIATURAS

VCI... vena cava inferior
GPP... gradiente de presión portal
PVP... presión vena porta
PHVE... presión hepática venosa enclavada
PHVL... presión hepática venosa libre
GHPV... gradiente hepático de presión venosa
HTP... hipertensión portal
IMC... índice de masa corporal
ET... elastografía transitoria
VP... vena porta
HPCS... hipertensión portal clínicamente significativa
VPP... valor predictivo positivo
VPN... valor predictivo negativo
MELD... model for end-stage liver disease
HCC... carcinoma hepatocelular
VHC... virus hepatitis C
VHB... virus hepatitis B
RVS... respuesta viral sostenida
LEV... ligadura endoscópica variceal
TIPS... transyugular intrahepatic postosystemic shunts
BBNS... beta bloqueadores no selectivos
FCVE... factor de crecimiento vascular endotelial
HCE... hepatopatía crónica evolucionada

HIPERTENSIÓN PORTAL EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

INTRODUCCION

La hipertensión portal en el paciente con hepatopatía crónica avanzada corresponde a un síndrome clínico frecuente, producto de las marcadas anomalías dinámicas en la circulación hepática y de la distorsión de su anatomía provocada por un aumento patológico de la fibrosis y las alteraciones arquitecturales secundarias del tejido.

La hemorragia variceal es una complicación posiblemente letal , con una alta probabilidad de recurrencia, específicamente en pacientes que han desarrollado mayor disfunción hepática y están en etapa clínicamente descompensada (ej.: ascitis, encefalopatía, antecedente de sangrado digestivo previo, o ictericia).

El tratamiento de la hipertensión portal y de la hemorragia variceal radica en la atención del riesgo de descompensación según la etapa evolutiva de la historia natural de la enfermedad en la que se encuentre el paciente: prevención pre-primaria, primaria temprana, primaria, tratamiento del episodio agudo de sangrado y prevención secundaria o prevención de recurrencia del sangrado. Aunque hasta la fecha no ha sido posible desarrollar algún medicamento que evite la formación de várices, en las últimas décadas los desarrollos científicos han comprobado el efecto de diversas terapias, hoy consideradas estándares de tratamiento, con las que han disminuido la mortalidad de la hemorragia variceal de forma significativa. Es necesario en el manejo del paciente hepatópata crónico avanzado establecer protocolos de tratamiento y unificar en ellos criterios para dar una atención óptima especialmente en la prevención de la hemorragia variceal y posteriormente en el tratamiento mismo de los episodios de sangrado digestivo. Sólo de esta manera se puede enfrentar adecuadamente la

descompensación de la enfermedad y disminuir su morbi-mortalidad a corto plazo y largo plazo.

En el presente trabajo se hará revisión general de la historia natural, fisiopatología y métodos diagnósticos del paciente cirrótico con hipertensión portal, haciendo hincapié de forma específica en la prevención y tratamiento de las várices esofágicas y el sangrado digestivo, desde el abordaje inicial desde el diagnóstico de hipertensión portal hasta el ingreso del paciente al servicio de emergencias y su control posterior a la descompensación hemorrágica.

JUSTIFICACION

El presente trabajo surge ante la necesidad de unificar criterios de acuerdo a la mejor y última evidencia científica disponible con el fin de brindar un flujograma de acción ante el escenario clínico que presenta el paciente con hepatopatía crónica avanzada en diagnóstico, prevención y tratamiento de várices esofágicas, profilaxis y su manejo en el servicio de emergencias como en la consulta hepatológica general.

Se pretende con éste trabajo colaborar para la realización de guías nacionales en el manejo del paciente cirrótico con hipertensión portal y várices esofágicas según las posibilidades de nuestro medio.

OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Analizar la historia natural, fisiopatología, métodos diagnósticos y de tratamiento de los pacientes con hepatopatía crónica avanzada e hipertensión portal clínicamente significativa.

Objetivos Específicos:

1. Determinar las diferentes opciones de tratamiento según las etapas de evolución clínica: pre-profilaxis, profilaxis primaria, tratamiento de sangrado agudo y profilaxis secundaria de la hemorragia variceal.
2. Revisar los diferentes estudios que comparan la eficacia de las opciones de tratamiento, para adecuarlas a nuestro medio.
3. Hacer algoritmos diagnósticos de tamizaje y tratamiento que incluyan los servicios de emergencias, los servicios de hospitalización y la consulta ambulatoria del paciente.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica relevante al tema de paciente cirrótico con hipertensión portal, incluyendo artículos de revisión, guías actuales de manejo, revisiones sistemáticas, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y ensayos aleatorizados. Para dicha búsqueda se utilizaron las siguientes fuentes y bases de datos: PubMed, UptoDate, MedLine y La biblioteca Cochrane. Se realizó la búsqueda con las palabras claves diagnóstico y tratamiento de várices esofágicas, diagnóstico y tratamiento de hipertensión portal en cirrosis, tratamiento de sangrado digestivo variceal, obteniendo un total de 137 artículos de entre 1987 y 2016, de los cuales en la mayoría se obtuvo acceso al artículo completo y en otros sólo el resumen o abstract.

HIPERTENSIÓN PORTAL EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

1. DEFINICION

En el hígado normal, el ajuste de la resistencia vascular intrahepática mantiene la presión portal dentro de un rango normal a pesar de los cambios dinámicos en el flujo portal. En contraste, en el hígado cirrótico se registra un aumento en la resistencia vascular intrahepática secundaria a: 1- un desbalance en mediadores vasoregulatorios (como el óxido nítrico y endotelina-1) que producen vasoconstricción intrahepática, 2- a la disrupción de arquitectura sinusoidal por fibrosis y formación de nódulos regenerativos; y 3- la vasodilatación esplácnica y la circulación hiperdinámica llevan a un aumento del flujo portal venoso. Por tanto el hígado cirrótico produce hipertensión portal. (63)

El desarrollo de la hipertensión portal es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática. Sus consecuencias, como el sangrado variceal, la peritonitis bacteriana espontánea, la ascitis, los trastornos de la función renal, el síndrome hepatopulmonar, el síndrome hepatorenal, la encefalopatía hepática y la colopatía y gastropatía por hipertensión portal constituyen la principal causa de muerte en pacientes cirróticos y la principal indicación de trasplante hepático.(20,62)

La hipertensión portal es un aumento en la presión de la vena porta y sus tributarias. Se define como un gradiente de presión portal (diferencia entre presión de vena porta y de venas hepáticas) por encima de valores normales (1-5mmHg). Si bien éste valor de gradiente define hipertensión portal, un gradiente mayor o igual a 10mmHg define la hipertensión portal clínicamente significativa que se traduce en la formación de várices esofágicas.(20,62)

2. FISIOPATOLOGIA:

La cirrosis como estadio final de toda hepatopatía crónica puede llevar a hipertensión portal. La presión portal aumenta inicialmente como producto del aumento de la resistencia estructural al flujo debida a la distorsión del parénquima hepático por la fibrosis y la formación de nódulos de regeneración, simultáneamente se presenta una vasoconstricción activa intrahepática que es debida principalmente a una disminución de la producción endógena del óxido nítrico (ON) y es responsable de un 20-30% del aumento de la resistencia intrahepática. Después se agravan los cambios hiperdinámicos que con la vasodilatación del lecho esplácnico, causan un aumento del flujo portal y con ello un ascenso de la presión del sistema(62,63)

2.1 Aumento en la Resistencia Vascular Intrahepática:

El principal factor mecánico descrito que causa aumento intrahepático de la resistencia al flujo portal es la progresión de la fibrosis hepática con la formación de nódulos de regeneración que conllevan una distorsión de la arquitectura vascular. Sin embargo, dentro de estos factores mecánicos uno importante de resaltar es también la vasoconstricción intrahepática.

La marcada contractilidad de las células estrelladas hepáticas juega un rol muy importante en la vasoconstricción intrahepática. En el hígado normal las células estrelladas participan en la regulación del flujo sanguíneo sinusoidal, su contractilidad está normalmente regulada por un balance entre la existencia de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Por otro lado, en el hígado enfermo se produce un tono vascular aumentado (el cual contribuye aproximadamente a un tercio del aumento de la resistencia intrahepática) con deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio,

secundario a una disminución en los factores vasodilatadores como el ON y un aumento de los vasoconstrictores como la angiotensina II, la endotelina I y el estímulo alfa1-adrenérgico. Estos cambios resultan en vasoconstricción intrahepática la cual produce que el endotelio cambie de fenotipo de propiedades vasodilatorias, antitrombóticas y antiproliferativas a adquirir propiedades protrombóticas, vasoconstrictoras y proliferativas, a éstos cambios se les llama "disfunción endotelial", la cual contribuye a un tercio del aumento de la resistencia vascular intrahepática y al desarrollo de hipertensión portal. (62,63,66,67)

El ON es el principal vasodilatador endotelial, en pacientes cirróticos su producción sinusoidal es disminuida y no logra prevenir el aumento del tono vascular intrahepático. Ésto no se debe a falta de expresión de la ON sintasa endotelial, sino más bien a disminución de su actividad debido a defectos postraduccionales regulatorios (incluyendo interacción aumentada con caveolina, disminución de fosforilación, uso de ON por aniones superóxido para formar peroxinitrito, etc). Otros dilatadores endoteliales disminuidos en la cirrosis y que por lo tanto contribuyen a la disfunción endotelial sinusoidal son el monóxido de carbono y glucagón. (66,67,116)

Por otro lado, la liberación elevada de prostanoïdes vasoconstrictores como los dependientes de la COX-1, tromboxano A2, endotelinas, y otros: angiotensina II, norepinefrina, etc juegan un rol importante en el aumento del tono vascular intrahepático, así como de la disfunción endotelial sinusoidal. (66,67)

2.2 Vasodilatación Esplácnica y Circulación Hiperdinámica:

Componente Vascular Esplácnico

La cirrosis causa varios cambios funcionales en el lecho vascular esplácnico, éstos incluyen vasodilatación esplácnica, que es la principal causa del aumento del flujo venoso en la cirrosis hepática y disminución de

la reactividad a vasoconstrictores (por aumento de vasodilatadores incluyendo el óxido nítrico), y cambios estructurales como la angiogénesis que incluye una red arterio-capilar para dar soporte el flujo esplácnico sanguíneo y colaterales portosistémicas, éstas últimas responsables de la formación de várices esofagogástricas, gastropatía y colopatía por hipertensión portal, complicaciones relacionadas a los shunts portosistémicos y episodios de sangrado variceal.(67,63,116)

Componente Vascular Sistémico

Característicamente la circulación sistémica presenta un síndrome hiperdinámico que incluye gasto cardíaco aumentado, con hipervolemia, absoluta, aunque con hipotensión dado la disminución de resistencias vasculares sistémicas. Este síndrome aumenta el flujo portal venoso agravando la hipertensión portal. Adicionalmente la vasodilatación extrahepática reduce el volumen sanguíneo efectivo arterial causando hipotensión con hipovolemia “efectiva” compensada sólo inicialmente con el aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca, sin embargo, posteriormente, la hipotensión estimula baroreceptores de alta presión que a su vez activan los sistemas nervioso simpático y renina angiotensina produciendo factores vasoactivos como la norepinefrina y la angiotensina II que tratan de compensar la disminución del volumen efectivo sanguíneo arterial.(63,63,116)

2.3 Remodelación Sinusoidal y Angiogénesis

Las células estrelladas (HSCs) están localizadas en el espacio de Disse en contacto estrecho con células del endotelio sinusoidal, en la cirrosis, la distribución (cubriendo el lumen sinusoidal) y la densidad están aumentadas, tienen un fenotipo activado, adquiriendo propiedades contráctiles (por medio de las cuales contribuyen a regular el flujo sanguíneo y la resistencia vascular) y sintetizan matriz extracelular (MEC) y colágeno resultando en formación de cicatriz y fibrosis. La primera consecuencia es la

capilarización de los sinusoides que pierden sus fenestraciones, desarrollan una membrana basal volviéndose más rígidos lo cual deteriora el intercambio metabólico con los hepatocitos y aumenta mecánicamente la resistencia sinusoidal vascular. La contracción activa de las HSCs y todo éste proceso llamado Remodelamiento Sinusoidal aumenta el tono vascular hepático y contribuye al desarrollo de hipertensión portal. (66,67,116)

Observaciones clínicas y modelos experimentales han sugerido que el proceso de formación de cicatriz y de fibrosis es bidireccional y dinámico, y que es posible la regresión de éste estado aún en etapas avanzadas. Sin embargo los mecanismos exactos de regresión siguen siendo desconocidos. La deposición aumentada de MEC ocurre por un desbalance entre sus contrapartes regulatorias: una familia de metaloproteinasas de matriz dependientes de zinc (MMPs) y de sus inhibidores las metaloproteinasas inhibidores de tejido (TIMP). Estas contrapartes regulatorias constituyen posibles abordajes terapéuticos futuros. (66,110)

Por otro lado, en el hígado cirrótico las células mieloides, especialmente los macrófagos, se encuentran a menudo en el tejido fibrótico teniendo un rol bimodal en el que promueven la fibrosis durante su desarrollo, pero a la vez la expresión de macrófagos MMP contribuyen a la reversión de la fibrosis, además de estimular angiogénesis por medio de secreción de la citokina mayor angiogénica factor de crecimiento vascular endotelial A (FCEV-A) (62,67)

Este proceso de angiogénesis se da principalmente en áreas de inflamación activa y de septos fibrosos. La angiogénesis probablemente favorece la inflamación, la reparación tisular y da lugar a shunts intrahepáticos. Se ha visto que es producto de sobreexpresión del factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), el receptor 2 de FCVE, el factor de crecimiento derivado plaquetario (FCDP) y el factor de crecimiento placentario (FCP), siendo los primeros dos factores los mejores estudiados. (62,63,110)

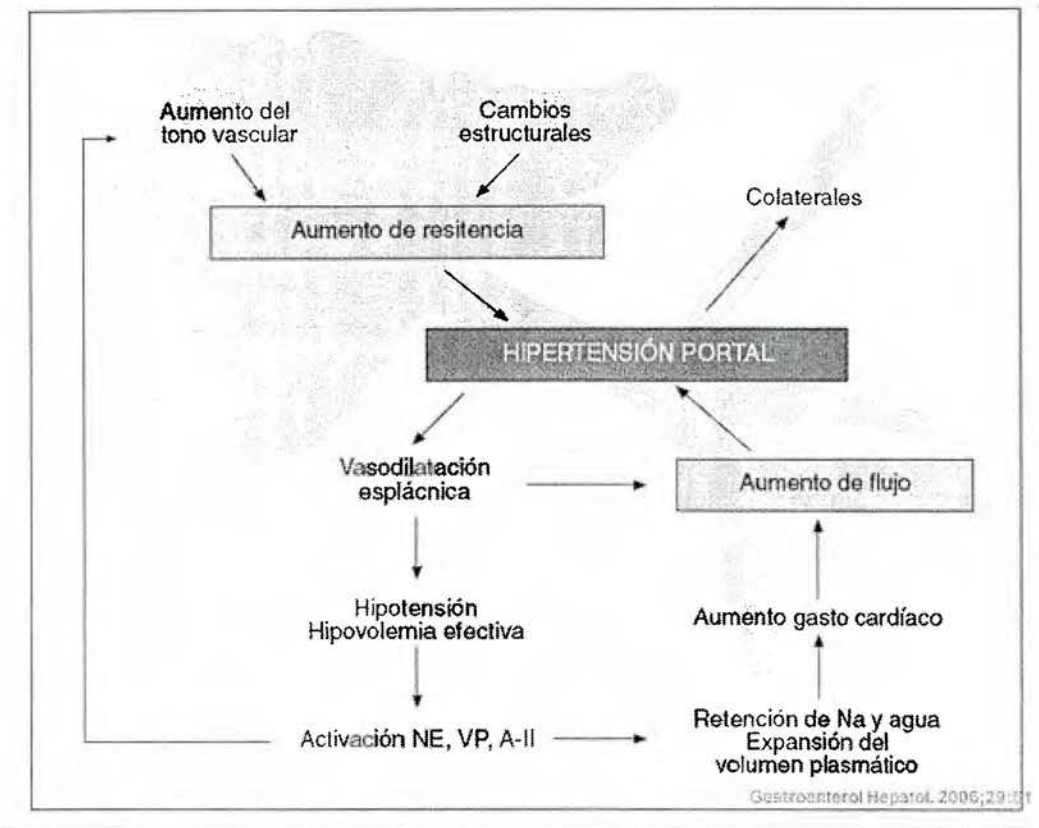


Figura 1: Fisiopatología de hipertensión portal

Un estudio (Kantari-Mimount et al, 2015) analizó el rol de la angiogénesis y remodelamiento vascular impulsado por células mieloides en la resolución de la fibrosis utilizando la eliminación específica de FCVE en células mieloides en modelos bien definidos de fibrosis hepática en ratones. Los resultados concluyeron: 1. La cicatriz fibrótica en hígados humanos se caracteriza por remodelamiento sinusoidal y baja expresión de FCVE, 2. El FCVE encontrado en las células mieloides infiltrantes de tejido fibrótico es indispensable en una lesión hepática crónica para la completa resolución de la fibrosis hepática, 3. Las células mieloides son contribuyentes potentes de

la expresión de FCVE hepático principalmente durante la resolución de la fibrosis y éste no puede ser compensado por otros tipos de células, 4. El FCVE de células mieloides induce la expresión de enzimas degradadoras de matriz en células endoteliales y promueven la degradación la red de MEC, 5. La reintroducción del FCVE de las células mieloides específicamente en la recuperación restaura el colapso de MEC y la resolución de la fibrosis. De lo anterior, se deduce como principal que la angiogénesis llevada a cabo por el FCVE derivado de las células mieloides es un evento favorable que contribuye a la resolución de la fibrosis hepática, sin embargo, se vió que la disminución de la expresión hepática del FCVE por ablación genética del FCVE derivado de células mieloides no tiene impacto en el desarrollo de la fibrosis hepática a pesar de la disminución de la angiogénesis. Esto sugiere que la inhibición del FCVE previene el desarrollo de la fibrosis predominantemente por efectos vasculares del mismo (como la permeabilidad vascular) más que por su efecto antiangiogénico. (110)

3. ESTADIOS DE D'AMICO

La cirrosis hepática como estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas se caracteriza por tener una fase asintomática o fase de cirrosis compensada, de duración variable. En esta fase los pacientes pueden llegar a tener hipertensión portal y várices esofágicas y a medida que progresa la enfermedad con el desarrollo de mayor hipertensión portal y mayor deterioro de la función hepática aparecen las complicaciones de la fase descompensada como ascitis, encefalopatía hepática, ictericia o sangrado digestivo. La transición de fase compensada a descompensada se da por la aparición de cualquiera de estas complicaciones, además la presentación de otras complicaciones más severas como resangrado, sepsis (peritonitis bacteriana espontánea), insuficiencia renal en el contexto de ascitis refractaria, síndrome hepatorrenal, y síndrome hepatopulmonar aceleran el avance de la enfermedad y aumentan la tasa de mortalidad, a ellos algunos autores los denominan cirróticos ultradescompensados. El desarrollo de hepatocarcinoma puede acelerar el curso de la enfermedad tanto en la fase compensada como descompensada. (69)

Clasificar la cirrosis en compensado y descompensado es una forma fácil y reproducible e identifica pacientes con un riesgo similar de progresión y sobrevida. (69,70)

3.1 CIRROSIS COMPENSADA

Por el carácter asintomático o de escasos síntomas su curso clínico no se conoce con detalle. La presencia de factores relacionados a la hipertensión portal como la plaquetopenia, esplenomegalia o la presencia de várices, son factores pronósticos de mortalidad que identifican los pacientes de alto riesgo de desarrollar complicaciones propias de la fase descompensada. La transición de estadio compensado a descompensado

es de 5-7% anual. Durante un seguimiento de 10 años a pacientes con cirrosis hepática compensada de etiología vírica se presentó una tasa de complicaciones de 21-32% asociado a HCC, ascitis en 19.5-23%, ictericia en un 17%, sangrado digestivo alto en 4.5-6% y encefalopatía hepática en 1-2%. (69,70)

La supervivencia de pacientes compensados es significativamente mayor que la de el estadio descompensado, con tiempos de supervivencia medios de más de 12 años y 2 años respectivamente.

3.2 CIRROSIS DESCOMPENSADA

La cirrosis descompensada se define por la presencia de complicaciones como ascitis, sangrado digestivo variceal, ictericia y/o encefalopatía hepática. La complicación que marca el inicio de la fase de cirrosis descompensada en la mayoría de los casos es la ascitis; por lo tanto, se considera el signo clave de cirrosis descompensada. Una vez que se alcanza esta fase, el pronóstico cambia radicalmente, la supervivencia empeora con una probabilidad al año de 61%, a los dos años de 50%, y una supervivencia a los 10 años del 7%. Es imprescindible la identificación de factores pronósticos de mortalidad en la fase descompensada, especialmente la disfunción circulatoria con deterioro de la función renal, la presencia de hepatocarcinoma y las variables asociadas a mayor deterioro de la función hepática. (69,70)

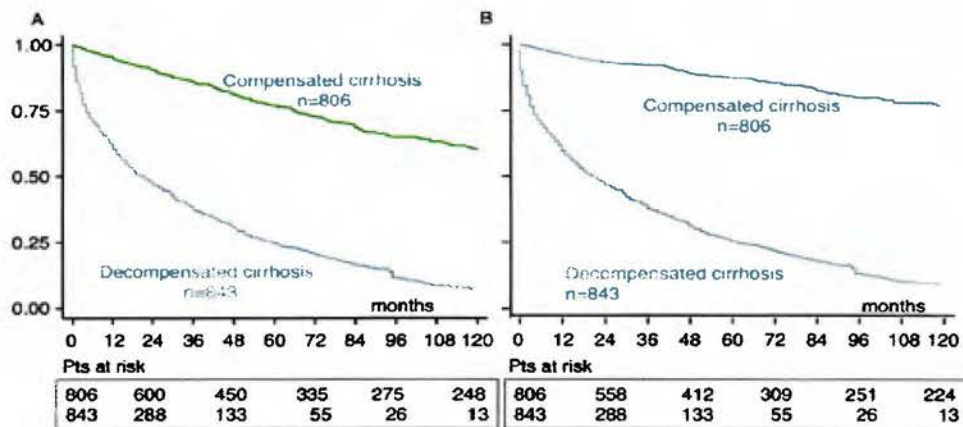


Figura 2. A. Sobrevida de acuerdo a la descompensación al diagnóstico. B. Sobrevida permaneciendo en los estadios compensado o descompensado

Combinando los datos de dos grandes estudios de historia natural incluyendo 1649 pacientes (D'Amico et al, 2006), se identificaron 4 estadios clínicos o estatus de cirrosis, cada uno con distintas características clínicas y pronóstico: (53)

a. Estadio 1

Se caracteriza por la ausencia de várices esofágicas y de ascitis. En éste estadio, la tasa de mortalidad es inferior al 1% por año. La progresión de estadio se da con una tasa acumulada del 11,4% por año, 7% debido a aparición de várices y 4,4% debido al desarrollo de ascitis (con o sin várices).(53,69)

b. Estadio 2

Se caracteriza por la presencia de várices esofágicas sin ascitis y sin sangrado. En este estadio, la tasa de mortalidad es del 3,4% por año. Los pacientes progresan de estadio por desarrollar ascitis un 6,6% anual o por presentar sangrado digestivo variceal previo o concomitante a la aparición de ascitis un 4% por año. (53,69)

c. Estadío 3

Se caracteriza por la presencia de ascitis con o sin várices esofágicas en un paciente que nunca ha sangrado. Mientras los pacientes están en este estadio, la tasa de mortalidad es del 20% anual, significativamente más elevada que en los otros estadios. La progresión al estadio 4 generalmente se da por sangrado digestivo variceal a tasa de 7,6% anual.(53,69)

d. Estadío 4

Se caracteriza por hemorragia digestiva por varices con o sin ascitis. En este estadio la tasa de mortalidad anual es del 57% y aproximadamente un 50% de éstos pacientes fallecen en las 6 semanas posteriores al episodio inicial de sangrado digestivo.(53,69)

Pacientes encontrados dentro de los dos primeros estadios corresponden a una fase cirrótica compensada y los estadios 3 y 4 corresponden a fase cirrótica descompensada. El HCC puede aparecer en cualquier estadio de cirrosis con una tasa constante del 3% por año.(53,69,70)

El trasplante hepático mejora significativamente la supervivencia y calidad de vida de pacientes con cirrosis en estadio terminal. no obstante, una proporción de pacientes importante fallece en la lista de espera de trasplante, debido al insuficiente número de donantes. La predicción adecuada de la expectativa de vida en estos pacientes es muy importante. (53, 69,70)

Finalmente cabe anotar que en evaluaciones más recientes se cita un quinto y último estadio clínico, en el que se incluyen a pacientes con una segunda descompensación, principalmente los que resangran o bien aquellos que evolucionan a una ascitis refractaria o encefalopatía hepática crónica además de ascitis y/o historia de sangrado. Es en este grupo de pacientes con altísima mortalidad a corto plazo que usualmente sucede el síndrome

hepatorrenal y la hiponatremia grave. Son también llamados pacientes ultradescompensados.

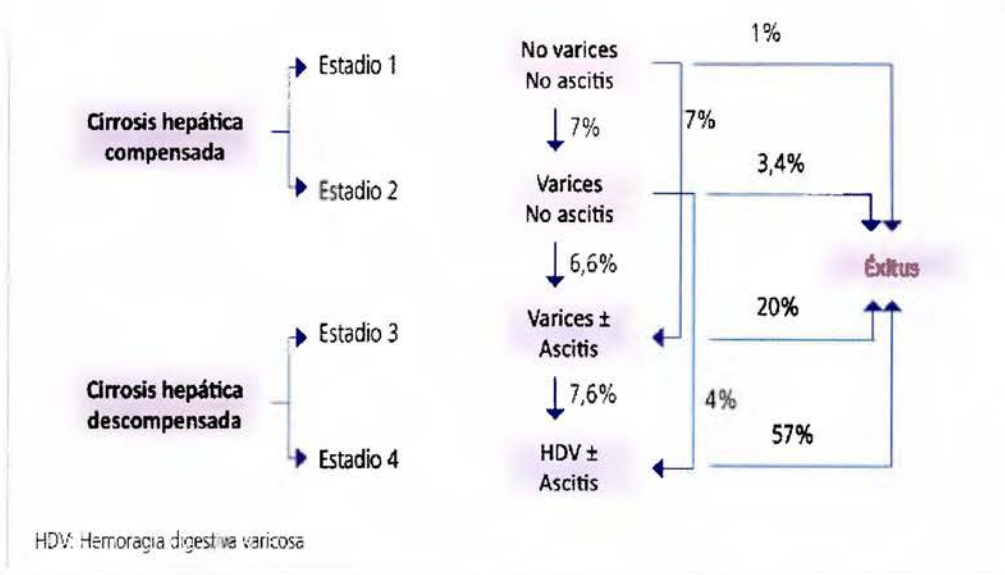


Figura 3. Historia natural y porcentajes de progresión de cirrosis según el estadio clínico de D'Amico

4. DIAGNÓSTICO: Métodos invasivos y no invasivos

La fibrosis es el principal componente del daño hepático crónico que se relaciona directamente a severidad y pronóstico de la enfermedad. La fibrosis y su resultado secundario, la hipertensión portal (HTP) son vistos como un proceso dinámico que puede ser reversible en algunas situaciones, si la causa primaria puede ser retirada. Por esto es esencial una evaluación del grado de fibrosis e hipertensión portal y determinar el estadio de la enfermedad y su pronóstico, así el tratamiento será específico y oportuno (10)

La biopsia hepática es el método de elección para valorar fibrosis, sin embargo, los procedimientos actuales para la toma de biopsia tienen sus limitaciones incluyendo los errores de muestreo, la variabilidad interobservador y su carácter invasivo con sus consecuentes complicaciones. La presión portal es el principal determinante del curso clínico de la enfermedad; actualmente el método de elección para medirla corresponde a la cateterización de una vena hepática con medición de presiones libres y enclavadas, de donde se calcula el gradiente de presión venoso-portal o GVHP, este método tiene sus limitaciones pero se considera el gold standard.(10)

Por lo anterior, aún se está en proceso de identificar el método ideal no invasivo para diagnóstico de fibrosis y de hipertensión portal, el cual debe de ser simple, reproducible, disponible, más barato que realizar una biopsia, debe poder predecir todo el espectro de la fibrosis, reflejar cambios inducidos por el tratamiento y permitir estratificar de acuerdo a pronóstico. (10)

4.1 MÉTODOS INVASIVOS:

4.1.1 BIOPSIA HEPÁTICA Y ANÁLISIS HISTOLÓGICO

La biopsia hepática es el estudio de elección para evaluar la naturaleza, severidad de enfermedades hepáticas y presencia de cirrosis. Con los sistemas de evaluación histológica se determinan dos parámetros: el grado y el estadio de la hepatitis crónica. El grado se refiere a una medida de la actividad necroinflamatoria, y el estadio al grado de fibrosis y cambios arquitecturales presentes; éstos sistemas de puntaje de hepatitis crónica utilizan las escalas de METAVIR que incluye 5 estadios(0-4) o la escala de Ishak que clasifica en siete estadios la fibrosis hepática (ver figura 4).(65) Con respecto a la toma de la muestra, un adecuado espécimen necesita al menos una longitud de ≥ 15 mm y la presencia de ≥ 6 tractos portales completos (para definir la cantidad de fibrosis) e incluso, al menos 20mm y/o ≥ 11 tractos portales completos para un diagnóstico etiológico certero. Se debe considerar también que la localización subcapsular contiene más tejido fibrótico que el resto del parénquima hepático.(10, 64)

Suk KT *et al.* The role of HVPG measurement

Table 1 Scoring system of liver fibrosis in liver biopsy

| | Score | | | | | | |
|---------------|-------------|--|--|---|---|--|-----------|
| METAVIR score | 0 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 |
| | No fibrosis | Portal fibrosis without septa | Portal fibrosis without septa | Septal fibrosis (portal-portal) | Septal fibrosis (portal-central) | Cirrhosis | Cirrhosis |
| Ishak score | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| | No fibrosis | Some portal tract fibrotic \pm short fibrous septa | Most portal tract fibrotic \pm short fibrous septa | Portal tract fibrotic with occasional portal to portal bridging | Portal tract fibrotic with marked portal to portal and portal to central bridging | Marked portal to portal and/or portal to central with occasional nodules | Cirrhosis |

Figura 4. Sistemas de clasificación de fibrosis hepática METAVIR/ Ishak

El diagnóstico histológico de cirrosis puede imposibilitarse en pacientes con nódulos grandes de parénquima o la llamada cirrosis incompleta septal, asociado al tamaño ínfimo que representa la muestra con respecto a la totalidad del parénquima hepático (1/50000) y por ende un posible error de muestreo, el cual constituye una importante limitación. Otras limitaciones son su carácter invasivo y en consecuencia el potencial de complicaciones, la variabilidad inter e intraobservador.(10)

Actualmente la fibrosis hepática es comprendida como un proceso dinámico, en algunos casos, el tejido fibroso en un hígado cirrótico puede revertir al menos parcialmente con el tiempo. Distinguir entre la cantidad de fibra colágena y el estadio clínico de la enfermedad es importante para entender que la desestructuración fibrótica del hígado es tan sólo un componente, el estático, de otros dinámicos, que existen en la enfermedad hepática avanzada y por tanto un medicamento puede ser eficaz contra uno u otro componente, mejorar pronóstico sin necesariamente alterar la fibrosis. Hasta ahora este es el caso de los betabloqueadores, que modulan cambios dinámicos en la hipertensión portal sin alterar el componente estático, no obstante continúan esfuerzos por la producción de terapias antifibróticas.(10)

Actualmente, se ha utilizado la proporción del especimen de la biopsia ocupada por colágeno (área de proporción de colágeno, CPA) con tinción histológica Picro-Sirius y análisis digital computador asistido, como herramienta emergente para la medición cuantitativa de la fibrosis en varias situaciones clínicas. La CPA ha demostrado correlación con el GPVH en receptores de trasplante con infecciones por virus C con o sin cirrosis, y la CPA medida al año postrasplante se determinó predictor de descompensación clínica en años posteriores. También hay correlación entre la rigidez hepática medida por elastografía transitoria (ET) en pacientes con hepatitis viral crónica y la CPA. Por lo anterior, la medición cuantitativa de fibrosis hepática por biopsia es una herramienta prometedora como marcador pronóstico. (10)

4.1.2 MEDIDA DE PRESIÓN PORTAL

Para la medición de la presión portal hay métodos directos e indirectos.

Métodos directos:

Incluyen técnicas invasivas basadas en cateterización de la vena porta de forma transvenosa (transyugular), transhepática ó transesplénica percutánea o de manera quirúrgica. Éstos métodos ameritan (excepto en la técnica transyugular) la punción simultánea de la vena hepática para poder determinar el GPP (gradiente de presión portal). Por los riesgos de sangrado de estas punciones se prefiere reservarlos para casos específicos, la mayoría de hipertensión portal presinusoidal y ocasionalmente en desórdenes colestásicos, cuando se desea realizar además otras intervenciones como obliteración de colaterales tipo várices gástricas.(6,7)

La seguridad de la punción percutánea así como la transesplénica puede aumentarse realizando los procedimientos bajo guía ultrasonográfica y con la utilización de una aguja fina y la oclusión del tracto intraparenquimatoso con esponjas de gelatina u otro material obliterante pasado a través del catéter mientras éste se retira con el fin de mitigar parcialmente el riesgo de sangrado en pacientes coagulopáticos por ejemplo. Posibles complicaciones severas incluyen laceración capsular con hemoperitoneo, trombosis de vena porta por trauma local, hemobilia y fístulas arteriovenosas intrahepáticas.(7)

Métodos indirectos:

La cateterización de la vena hepática, con medición de la presión hepática venosa enclavada (PVHE) y la presión hepática venosa libre (PVHL) es la técnica actualmente preferida para determinar presión portal,

es muy segura y la tasa de cateterización de la vena hepática es superior al 95%.⁽⁶⁾

Para calcular el gradiente de presión se determina la diferencia entre la presión venosa hepática enclavada y la presión venosa hepática libre. El gradiente de presión es medido ocluyendo la vena hepática con el enclavamiento de un catéter, se forma entonces una columna continua de fluido entre el catéter y el territorio precedido vascular que corresponde a sinusoides hepáticos, lo cual traduce la presión sinusoidal.

En hígados sanos, la cadena de sinusoides de baja resistencia disipa la mayoría de la presión proveniente del catéter enclavado en la vena hepática, la PVHE es relativamente baja y levemente menor que la presión portal, siendo ésta diferencia no significativa. En causas presinusoidales de hipertensión portal, como la schistosomiasis y la cirrosis biliar primaria en fase temprana, en las que debido a que el catéter no está en continuidad con el área de resistencia, la presión que documentará será la de los sinusoides, usualmente normales, y no la de la vena porta. En éstos casos la PVHE será una subestimación de la PVP.⁽⁶⁾

En hígado cirrótico, por otro lado, la columna estática de sangre no puede ser descomprimida a nivel sinusoidal debido a la disrupción entre la cadena de sinusoides por presencia de septos fibróticos y formación de nódulos, como ha sido demostrado para las causas de cirrosis virales y por alcohol. En éstos casos la PVHE da una adecuada estimación de la presión portal. ⁽⁸⁾

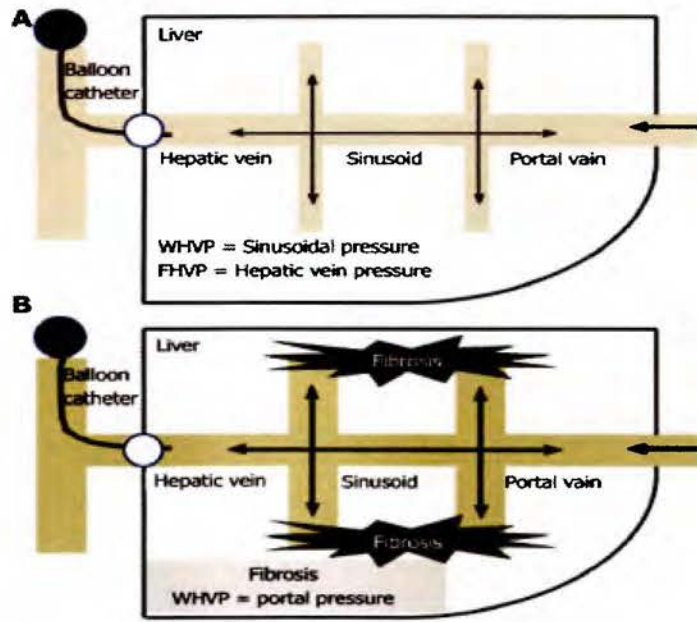


Figura 5. Aumento del GPVH en fibrosis hepática. A. En hígado sano la PHVE es equivalente a la presión sinusoidal. B. En cirrosis, la presión es equivalente a la PPV, y la PVHE puede considerarse equivalente a la PPV

Actualmente, el parámetro más utilizado es el gradiente hepático de presión venosa (GHPV), obtenido por la diferencia entre el PVHE y la PVHL, éste representa el gradiente entre la presión venosa portal y la presión libre cercana al empalme de la vena suprahepática con la vena cava inferior siempre dentro del lecho hepático e intraabdominal. Utilizando éste parámetro se evita el falso aumento que se da con la PVP o la PVHE en la presencia de ascitis y aumento de la presión intraabdominal.

El GPVH refleja la presión portal, y con ello los cambios en los factores determinantes de la presión como son la resistencia y flujo sanguíneo hepático, al modificarse, también modifican el GPVH. Es decir, cambios en la resistencia del parénquima como presencia de fibras colágenas, nódulos de regeneración o la trombosis misma o anomalías funcionales como el tono vascular hepático aumentado, capilarización sinusoidal o estado

protrombótico, inciden en cambios del flujo portal y en presión del lecho portal.(8)

Por otro lado, el uso de un catéter con punta de balón a diferencia de uno recto ha traído ventajas teóricas y prácticas. El catéter con balón permite ocluir una rama hepática mayor, y teóricamente puede medir el GPVH de un mayor territorio vascular que el catéter recto cuyo uso implicaba la oclusión mecánica del lecho al impactar la punta del catéter con el parénquima hepático a través de una rama fina en la periferia hepática. Además, el catéter balón permite medidas repetidas y reproducibles de la misma vena hepática y evita el efecto descompresivo de los shunts venovenosos proximales a el balón, ya que estos se detectan claramente previo a escoger el sitio de medición. En contraste el catéter recto tiene la desventaja de que debe ser avanzado y retirado para cada medida de PVHE y PVHL, haciendo difícil enclavar la misma vénula con cada determinación sucesiva de presión, lo cual hace este método menos reproducible.(6,8)

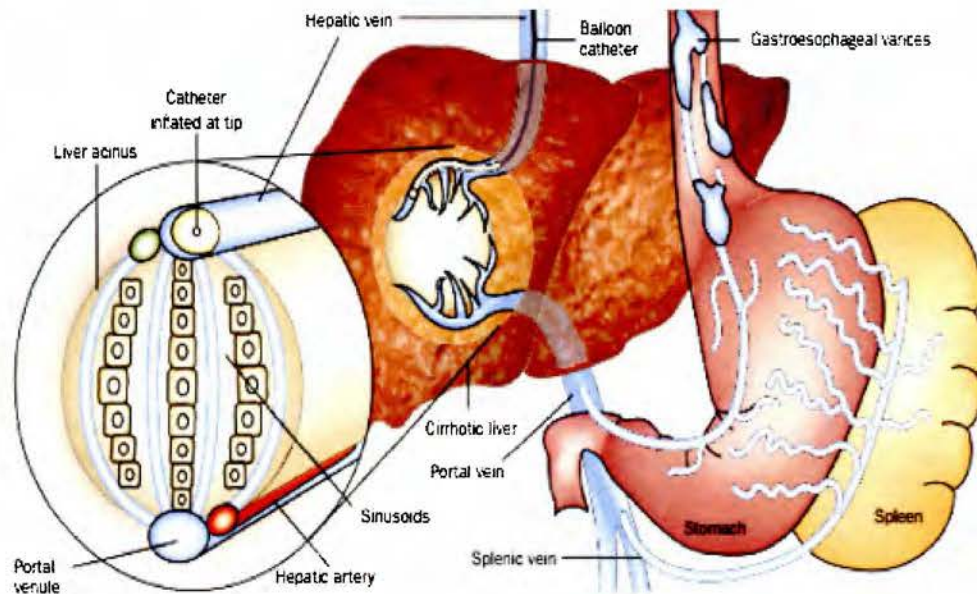


Figura 6. Catéter con balón

Procedimiento:

1. El procedimiento requiere de al menos 6 horas de ayuno, se lleva a cabo con sedación consciente y monitoreo no invasivo de signos vitales (electrocardiografía, oximetría de pulso, presión arterial y frecuencia cardíaca). (7)
2. Bajo técnica aséptica, con guía ultrasonográfica e inyección de anestesia local se coloca el introductor venoso con técnica Seldinger en la vena yugular derecha o izquierda, en la femoral derecha o la vena antecubital derecha. La vena yugular tiene ventajas sobre las demás en éste procedimiento; con la vena femoral y antecubital no es posible realizar en el mismo procedimiento biopsias transyugulares de hígado, y con la vena femoral además es necesario un periodo pos procedimiento de reposo de al menos 4 a 12 horas, especialmente en pacientes coagulopáticos. (6,8)
3. Una vez colocado el introductor, se avanza con guía fluoroscópica un catéter de balón 5 o 7-French a través de las cámaras derechas del corazón y hacia la vena cava inferior, donde se encuentra el empalme con la vena suprahepática (usualmente la media o la derecha). En ella se miden la PVHE y la PVHL.(7)
4. Se mide inicialmente a nivel del ostium de la vena suprahepática la presión de la VCI (medidas por debajo de éste nivel pueden sobreestimar la presión actual por compresión de la VCI por ejemplo por un hígado hipertrofiado).(7,8)
5. Se mide posteriormente la PVHL manteniendo la punta del catéter libre en la vena hepática a 2-4cm de su apertura a la VCI. Generalmente la presión a éste nivel debe ser muy cercana a la

de la VCI, una diferencia de más de 2mmHg indicaría que hay una inadecuada posición del catéter o que debe descartarse una obstrucción de la vena hepática.(6,8)

6. Para medir la PVHE se ocluye la vena hepática de dos formas: enclavando el catéter en una rama pequeña de vena hepática o inflando el balón en la punta del catéter. Se prefiere la oclusión con balón debido a que ésta técnica refleja la presión de un mayor volumen de circulación hepática, lo cual reduce la variabilidad de las medidas. Se debe corroborar la adecuada oclusión de la vena hepática inyectando lentamente 5ml de medio de contraste en la vena con el balón inflado, debe obtenerse un patrón típico “enclavado” sin que haya reflujo o lavado del medio a través de comunicaciones con otras venas y debe lavarse el catéter con solución glucosada al 5% para proceder a medir. La PVHE debe medirse hasta que el trazo o el valor se mantengan estables, lo cual suele ocurrir entre los 45 segundos y hasta 2 minutos en ocasiones. Todas las mediciones deben tomarse al menos en duplicado (preferiblemente triplicados) y deben hacerse trazados permanentes con grabadores multicanales y transductores adecuadamente calibrados. (6,7,8)

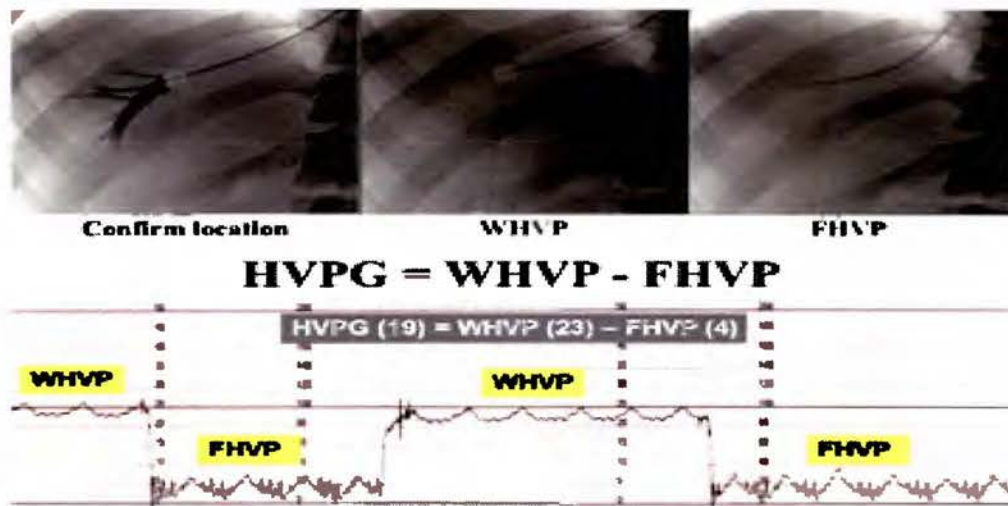


Figura 7. Trazo medición GVHP (HVPG: gradiente de presión venosa hepática, WHVP: presión venosa hepática enclavada, FHVP: presión venosa hepática libre)

Contraindicaciones, Complicaciones y Tolerancia

Un episodio previo de reacción alérgica a los medios iodados radiológicos no es contraindicación para la realización del procedimiento debido a que el CO₂ puede utilizarse como medio de contraste. Los desórdenes de la coagulación comúnmente vistos en los pacientes cirróticos generalmente no constituyen contraindicación, sin embargo en niveles extremos por debajo de 20.000 plaquetas y TP menos a 30% se aconseja reposición con plaquetas o plasma fresco congelado.(8,9)

Con respecto a las complicaciones, su técnica es segura, simple y reproducible, y no se han reportado casos fatales en más de 10.000 estudios realizados.(7) Las complicaciones mayores son las referidas al sitio local de punción e incluyen fugas, hematomas y raramente reacciones vagales, fístulas arteriovenosas (vena a arteria femoral o vena yugular a arteria carótida) o síndrome de Horner (en el caso de punción yugular), o ruptura de

introdutores venosos. Para disminuir el riesgo de éstas complicaciones el uso de ultrasonido Doppler para guía en acceso es factor importante cuando está disponible. Otra potencial complicación es la producción de arritmias supraventriculares con el paso del introductor a través del atrio derecho, principalmente extrasístoles supraventriculares las cuales revierten espontáneamente en el 90% de los casos. (6,8,9)

El procedimiento se realiza con sedación conciente leve, generalmente con midazolam a dosis de 0.2mg/kg intravenoso lo cual representa poco discomfort para el paciente.(7)

Aplicaciones

- I. Diagnóstico de HTP: el valor de GPVH correlaciona cercanamente con el GPC. En adultos sanos el valor normal es de 1-5mmHg. Un valor de 6-9mmHg corresponde a HTP sinusoidal subclínica y cuando el valor es mayor de 10mmHg traduce HTP clínicamente significativa (8)

- II. Clasificación de la HTP: las causas de HTP pueden clasificarse por cateterización hepática en presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal. En pacientes con clínica de HTP, PHVE y PHVL normales debe sospecharse causa presinusoidal, ésto es debido a que se subestima la verdadera presión portal porque el catéter está midiendo un sinusoide normal y no el área de obstrucción. La HTP presinusoidal se puede dar por un desorden prehepático, más comúnmente trombosis venosa portal, pero también por enfermedades hepáticas que involucran el tracto portal y comprimen u obstruyen las venulas portales, de éstas las más comunes son esquistomiasis hepática, cirrosis biliar primaria y HTP idiopática. Debe también sospecharse HTP presinusoidal cuando hay comunicaciones venovenosas. En cirrosis hepática,

por otro lado, el GPVH correlaciona adecuadamente con la PVP debido a que la PHVE aumenta mientras que la PHVL se mantiene normal. La HTP postsinusoidal secundaria a síndrome de Budd Chiari, obstrucción de VCI, falla cardíaca derecha, o pericarditis constrictiva presenta PHVE y PHVL aumentadas, aunque el GVPH puede ser normal.(7,8)

- III. Evaluación de severidad de la enfermedad y pronóstico: estudios han demostrado que la presión portal (estimada por GVPH) debe llegar a ciertos niveles para el desarrollo de complicaciones de HTP; se estima 10mmHg como valor para el desarrollo de várices y ascitis y 12mmHg para sangrado variceal. Sin embargo, debido a que el GPVH aumenta al progresar la enfermedad hepática es difícil determinar con certeza si el GPVH da información pronóstica independiente de la enfermedad hepática, lo cual implica cuidadosa aplicación individual del GPVH. (7)

Por lo anterior el GPVH se puede establecer en diferentes escenarios:

- Hepatitis viral crónica que lleva a cirrosis: el desarrollo de complicaciones de la HTP es la principal causa de muerte en éstos pacientes. Los cambios en el GPVH pueden ser mejores que los parámetros estándares (transaminasas, cinética viral, biopsia hepática,etc) para evaluar estadio de la hepatitis crónica y evaluar respuesta al tratamiento antiviral. Consistente con esto, en pacientes con hepatitis viral crónica C y B un GPVH es >5mmHg en la mayoría de los pacientes con fibrosis significativa (estadio en score de Metavir \geq F2). Rincon et al. reportó reducción significativa en GPVH posterior a tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica C avanzada (Metavir F3-F4). El uso de IFN pegilado con ribavirina produjo reducción significativa en pacientes con cirrosis por VHC que tuvieron respuesta viral sostenida. Además, la mejor forma para medir la progresión o

regresión de cirrosis en pacientes con hepatitis C crónica avanzada es la medición seriada de GPVH. (7,126)

- Hepatitis aguda alcohólica (HAA): en pacientes con cirrosis alcohólica y HAA agregada se observan niveles elevados de GPVH, éste aumento sugiere que el estado de inflamación existente aumenta la PVP. Niveles $>22\text{mmHg}$ en pacientes hospitalizados por HAA severas dan información pronóstica a corto plazo y aumentan el riesgo independiente de muerte con respecto a valores menores.(7,8,127)
- Trasplante hepático: se ha documentado en un estudio (Ripoll et al) que el GPVH da información de pronóstico en la sobrevida independiente del MELD score. Cada aumento de 1mmHg de GPVH predice aumento de 3% en riesgo de mortalidad. En pacientes sometidos a trasplante por cirrosis relacionada a VHC, los valores de GPVH fueron más precisos que la biopsia hepática para identificar pacientes de alto riesgo de descompensación o de recurrencia de hepatitis C severa. En éstos casos la fibrosis se presenta con patrón perisinusoidal, lo que lleva a un inadecuado estadiaje, por lo que el GPVH debería ser el método estándar para medir mayor riesgo de recurrencia VHC y descompensación posterior a trasplante hepático ortotópico, lo cual se determina en pacientes con presencia de HTP a los 12 meses postrasplante ($\text{GPVH} \geq 6\text{mmHg}$). (8,128)
- Carcinoma hepatocelular (HCC): la HTP clínicamente significativa (HPCS) ($\text{GPVH} > 10\text{mmHg}$) se ha documentado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de HCC. En pacientes con cirrosis compensada y HCC resecable la HPCS aumenta marcadamente el riesgo de descompensación hepática 3 meses posterior a resección hepática, las guías actuales AASLD recomienda en el manejo de HCC la medición de GPHV en

pacientes con una única lesión que son candidatos para resección hepática. La resección debe ser evitada si el GPHV es ≥ 10 mmHg o si el paciente tiene complicaciones clínicas de HTP. (7,8,129)

- Cirrosis compensada sin várices: la presencia de HPCS (GPVH >10 mmHg) es factor predictor fuerte de formación de várices. Además una disminución de GPVH de 10% posterior a un año de tratamiento se asoció a menor formación de várices, y por el contrario un aumento del 10% se asoció a mayor formación de várices. (7)
- Cirrosis con várices sin sangrado previo: el riesgo de sangrado se estableció casi nulo para GPVH <12 mmHg, una disminución de 15-20% en el GPVH aunque no llegue a <12 mmHg se asocia a disminución considerable del riesgo de sangrado. En pacientes con tratamiento con beta bloqueadores la incidencia a 3 años de un primer sangrado en GPVH “respondedores” (disminución de $>20\%$) era 10% versus 20-40% en norespondedores. Además una disminución de GPVH de 15% se asocia a menor riesgo de PBE. Para predicción de muerte el corte de >16 mmHg correlaciona con mayor riesgo de muerte.(8)
- Cirrosis descompensada con sangrado variceal agudo: GPVH >20 mmHg se estableció como valor de corte para riesgo de falla de tratamiento a 5 días, validado en varios estudios con sensibilidad de 62 % y especificidad de 75 - 80 %, sin embargo el riesgo de falla de tratamiento puede ser predicho con parámetros clínicos con precisión similar, por lo que no se recomienda medición de GPVH en éste escenario.(6, 7, 8)
- Cirrosis descompensada con recuperación de sangrado variceal: la predicción de resangrado se hace asociado a valores de GPHV

de 12 mmHg posterior al tratamiento con beta bloqueadores o una disminución del mismo de $>20\%$ del nivel basal. La medición de GPHV en dos semanas posterior a un sangrado variceal mostró ser valor pronóstico para sobrevida. En pacientes que reciben beta bloqueadores la buena respuesta del GPHV (reducción $>20\%$ del nivel basal o <12 mmHg) demostró ser un factor predictor independiente de sobrevida y se asoció independientemente a disminución del riesgo de ascitis y de PBE en el seguimiento. Esto demuestra que el pronóstico general de pacientes con cirrosis que sobreviven a un sangrado variceal puede mejorar disminuyendo la presión portal.(7)

Box 3 | Prognostic value of HVPG in patients with chronic liver disease

Single HVPG measurements

≥ 6 mmHg: risk of disease progression in patients with HCV recurrence after OLT

≥ 10 mmHg: defines clinically significant portal hypertension, with the risk of developing varices, ascites, clinical decompensation, and HCC; risk of decompensation after liver resection for HCC

≥ 12 mmHg: rupture of varices

≥ 16 mmHg: increased risk of mortality

≥ 20 mmHg: treatment failure and mortality in acute variceal bleeding

≥ 22 mmHg: mortality in acute severe alcoholic hepatitis

Changes in HVPG In repeat measurements

Reduction to ≤ 12 mmHg: abolition of risk of first variceal bleeding and rebleeding

Reduction of $\geq 10\%$ from baseline: reduced risk of development of varices

Reduction of $\geq 12\%$ from baseline: reduced risk of spontaneous bacterial peritonitis

Reduction of $\geq 20\%$ from baseline: reduced risk of first variceal bleeding, rebleeding, ascites, and mortality

Reduction of $\geq 10-12\%$ from baseline after acute intravenous propranolol administration: reduced risk of first variceal bleeding, rebleeding, and mortality

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; OLT, orthotopic liver transplantation.

Figura 8. Valor pronóstico del GPHV en HCE

IV. Valoración de agentes terapéuticos nuevos: el primer paso para evaluar un nuevo agente potencial para tratar la HTP es medir su capacidad de modificarla (por GPVH). La HTP debería atenuarse por drogas que disminuyan la resistencia intrahepática, el flujo sanguíneo porto-colateral, o ambos. Se estudiaron los efectos de medicamentos que en combinación producían disminución de la presión portal por diferentes mecanismos. Inicialmente (Albillos et al. 1998) se utilizó vasopresina y nitroglicerina para el tratamiento de sangrado agudo variceal, posteriormente con el mismo concepto de administrar un vasoconstrictor con un nitrato vasodilatador se utilizó propanolol asociado a isosorbide-5-mononitrato o prazosin, los cuales probaron mayor reducción en conjunto de la presión portal que como monoterapias. Este efecto es mimetizado por el carvedilol como monoterapia, el cual es un betabloqueador no selectivo con efecto intrínseco vasodilatario alfa1antagonista. Recientemente se ha visto que la simvastatina (Abralles et al, 2009) disminuye la resistencia vascular intrahepática y aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico en los pacientes cirróticos, por lo que también reduce el GPVH, éste efecto se ha documentado independientemente del uso de betabloqueadores, lo cual sugeriría un efecto aditivo potencial a éstos medicamentos.(7,32,130)

4.1.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

El consenso actual es que todos los pacientes cirróticos deben ser tamizados basalmente a la hora del diagnóstico por várices, en vista de detectar candidatos a tratamiento profiláctico.(3,13)

En pacientes sin várices en endoscopia inicial debe repetirse la endoscopia cada 2 a 3 años según el consenso actual. La incidencia esperada de várices esofágicas medianas a grandes y de sangrado variceal es menos de 10% a 3 años.(3)

En pacientes con várices pequeñas en endoscopia inicial, el objetivo de evaluaciones subsecuentes es detectar la progresión de várices pequeñas a medianas o grandes, con el consiguiente aumento de riesgo de sangrado y sus implicaciones de pronóstico y tratamiento. La tasa de progresión de tamaño variceal anual es de 10 a 15%, por lo que debe repetirse la endoscopia cada 2 años en pacientes con várices pequeñas sin signos rojos y anualmente en pacientes con várices pequeñas con marcas rojas o signos de degeneración hematoquísticos. (13)

4.1.4 CÁPSULA ENDOSCOPICA

Debido a la frecuente intolerancia del paciente a la repetición de endoscopia, que a menudo requiere de sedación, se sugirió la cápsula endoscópica para mejorar la tolerancia. En dos estudios publicados (Eisen et al, 2006) (Lapalus et al, 2006) la cápsula endoscópica permitió la identificación adecuada de várices en 80% de los casos y en uno se demostró la correcta identificación de marcas rojas; sin embargo, no tiene la misma sensibilidad para el tamaño variceal y es de pobre confiabilidad para detectar gastropatía hipertensiva y várices gástricas, por lo que no puede ser recomendada como método de tamizaje rutinario.(13)

4.2 MÉTODOS NO INVASIVOS

4.2.1 PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han estudiado varios marcadores séricos, hematológicos y bioquímicos que cumplan con los requisitos para el adecuado diagnóstico de fibrosis e hipertensión portal. Este tipo de pruebas ofrece grandes ventajas que resultan muy atractivas: su resultado puede reflejar el estado del hígado en su totalidad, permiten el muestreo repetitivo, son no invasivas simples de usar y tienen mucho menor dependencia de la experiencia profesional. Estos marcadores se han dividido en dos grandes grupos: los indirectos, que

reflejan grado de fibrosis de forma indirecta, o directos, que miden directamente componentes o enzimas que participan en la regulación de la formación de matriz extracelular. (10,11)

Marcadores indirectos:

Los marcadores indirectos incluyen indicadores de inflamación o citolisis (AST, ALT), colestasis (GGT, bilirrubinas), función de síntesis de hepatocitos (como ej. INR, colesterol, ApoA1, haptoglobinas y N-glicanos) e indicadores de hiperesplenismo debido a la HTP (conteo plaquetario).

Con los diferentes pruebas de laboratorio se han conformado al menos 20 scores numéricos o índices, compuestos frecuentemente por varios parámetros. De éstos scores se han propuesto para aplicación clínica el Fibrotest y el índice de ratio de AST y plaquetas (APRI). El Fibrotest es el más validado de los indirectos y está compuesto por medición de alfa2-macroglobulina, apoA1, bilirrubina, GGT y haptoglobina. Ambos scores han demostrado que predicen con precisión la presencia de fibrosis severa/ cirrosis; sin embargo, no pueden diferenciar en un individuo los estadios intermedios de fibrosis y por tanto, pueden ser insuficientes en el la monitorización de la evolución de la enfermedad en un individuo como se identifica en un metaanálisis reciente. (10,11)

En la hipertensión portal, los componentes del score Child Pugh (albúmina, INR y bilirrubina) correlacionan con el GPVH y con la prevalencia y grado de várices esofágicas en pacientes cirróticos descompensados (132) e interesantemente también en los compensados.(131) El conteo plaquetario está independientemente correlacionado con la prevalencia y grado de várices esofágicas, por lo que podría ayudar a evitar endoscopías innecesarias, sin embargo, ésto aún no ha sido validado para su aceptación en la práctica clínica.(10)

Marcadores directos:

Serie de parámetros bioquímicos medibles en sangre periférica que expresan constituyentes de matriz hepática o enzimas involucradas en su regulación. Permiten la valoración cuantitativa de la totalidad de los componentes de la matriz extracelular y su deposición o remoción. Su determinación es cara, y para aumentar la precisión se han establecido paneles de marcadores que tienen mejor rendimiento que los de cada marcador por sí solo.(10)

El panel original de Fibrosis Hepática Europea (ELF, por sus siglas en inglés) incorpora ácido hialurónico, propéptido procolágeno tipo III, inhibidor de tejido de metaloproteinasa de matriz tipo 1 y edad, la cual se eliminó posteriormente para simplificar. Predice resultados clínicos en pacientes con mayores puntajes.(133)

La Citoqueratina-18 fragmentada en plasma es indicador de apoptosis celular y marcador para esteatohepatitis, encontrándose más alto que en hígados normales o con simple esteatosis. Actualmente no se encuentra disponible en la práctica clínica.(11)

El panel bioquímico del Score de Fibrosis NAFLD (NFS, por sus siglas en inglés) es uno de los más estudiados para el diagnóstico de fibrosis en NAFLD, está compuesto por 6 marcadores (edad, índice de masa corporal, diabetes o intolerancia a carbohidratos, conteo plaquetario, albúmina, radio AST/ALT) que son fácilmente medidos y calculados. El NFS tiene dos valores de corte, <-1.455 de baja probabilidad, y $>+0.676$ de alta probabilidad, evaluando fibrosis hepática. De acuerdo a un metaanálisis de 13 estudios, tomando el corte de <-1.455 había 90% de sensibilidad y 60% de especificidad excluyendo fibrosis hepática avanzada, tomando el corte de $>+0.676$ había 67% de sensibilidad y 97% de especificidad excluyendo fibrosis hepática avanzada, pero de éstos pacientes 20-58% demostraron

valores intermedios (probabilidad indeterminada) considerando en éstos casos biopsia hepática. (134)

Para la estimación del GPVH en forma no invasiva utilizando pruebas de laboratorio, un estudio con una pequeña muestra demostró una correlación entre los niveles de laminina sérica y ácido hialurónico con el GPVH; sin embargo, con bajo valor predictivo para HTP severa y várices esofágicas lo cual limita su aplicación clínica. El Fibrotest demostró correlación con el GPVH pero muy poca con cirrosis. Para presencia de várices esofágicas el conteo plaquetario y la proporción del conteo plaquetario con el diámetro del bazo demostraron capacidad de excluir su presencia, pero los resultados no han sido constantes en todos los estudios. Por último el APRI score demostró poca correlación con la presencia de éstas. (10,11)

En general, los marcadores no invasivos de laboratorio existentes no son considerados aún suficientes para evaluar los cambios dinámicos presentes en la fibrosis y la HTP. (10)

4.2.2 PRUEBAS DE IMÁGENES

ELASTOGRAFÍA DE TEJIDO

El aumento de rigidez hepática asociado a enfermedad crónica hepática es debido primariamente a fibrosis. La elastografía de tejido se introdujo para valorar las diferencias en las propiedades mecánicas de los tejidos, cuantifica la viscoelasticidad del tejido, midiendo a la vez la fibrosis hepática. (12)

Las dos técnicas utilizadas son la elastografía basada en onda de corte y la elastografía de tiempo real. La elastografía basada en onda de corte incluye la elastografía transitoria (ET) (Fibroscan), que es la más utilizada y evaluada, imagen de radiación acústica impulsada por fuerza (ARFI); y

elastografía basada en onda de corte supersónica (Shear wave elastography). La elastografía basada en onda de corte utiliza un haz ultrasónico para medir la velocidad de la propagación de una onda de corte a través de tejidos blandos, la rigidez hepática es interpretada en kilopascales (KPa) o en centímetros por segundo (cm/s).

ELASTOGRAFIA TRANSITORIA (FIBROSCAN)

La ET utilizando Fibroscan es un método desarrollado hace aproximadamente 10 años para evaluación de fibrosis hepática midiendo la rigidez de forma no invasiva. Las medidas se realizan con una sonda de transductor montada en el eje de un vibrador, de donde se transmite una vibración de leve amplitud y baja frecuencia (50Hz), induciendo una onda de corte elástico que se propaga a través del tejido subyacente hasta una distancia de 4cm. El equipo adquiere los ecos pulsados que rebotan de esta área de 4cms lineales y calcula así la velocidad de la propagación de la onda, que está directamente relacionada a la rigidez del tejido hepático (a mayor rigidez mayor velocidad). El volumen de parénquima hepático medido por éste método es 100 veces mayor que el de una muestra de biopsia, por lo que es mucho más representativo y tiene un menor potencial de error de muestreo. (11, 12, 13)

ET ha probado ser una excelente herramienta para valorar presencia de fibrosis y cirrosis, principalmente NASH evolucionado entre otros. El mejor valor de corte para detectar cirrosis (Metavir F4) está definido para algunas hepatopatías como VHC, etanol, VHB, pero en otras el corte parece variar. No obstante en general pacientes con enfermedad hepática y valores sobre 12.5kPa sugieren fuertemente cirrosis. (11)

Con respecto a variaciones según las etiologías, la ET tuvo el mejor desempeño en el diagnóstico temprano de cirrosis en pacientes con infección crónica por virus C, comparado con tests de laboratorio estándar y scores no invasivos, evitando en 90% la biopsia. Un valor de corte de

12.5kPa presentó un valor predictivo positivo y negativo de 77 y 95% respectivamente, mientras que corte de 14.6kPa alcanzó 78 y 97%, respectivamente. La variación en los valores de corte van desde 10.3kPa en infección por virus B crónica a 17.3kPa en enfermedades colestásicas crónicas. (12)

El valor de ET en predicción no invasiva de hipertensión portal se ha evaluado. En un estudio en pacientes con recurrencia de virus C postrasplante un valor de corte de $>8.74\text{kPa}$ tuvo sensibilidad y especificidad de 90 y 81% para el diagnóstico de cualquier grado de HTP (GPVH $>6\text{mmHg}$). (11)

Se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el GPVH y la medida de la rigidez hepática (RH). Vizzutti et al. concluyó que la rigidez hepática en pacientes con infección crónica por virus C en estadios de fibrosis (F3-F4) era significativamente mayor en pacientes con $\text{GPVH} \geq 10$ y $\geq 12\text{mmHg}$ que en pacientes con $\text{GPVH} \leq 10$ y $\leq 12\text{mmHg}$. Una RH $\geq 13.6\text{kPa}$ tenía un valor predictivo negativo (VPN) de 92% con sensibilidad de 97% para predicción de pacientes con $\text{GPVH} \geq 10\text{mmHg}$. Por otro lado, una RH $\geq 17.6\text{kPa}$ tenía un VPN de 91% con sensibilidad de 94% para predicción de pacientes con $\text{GPVH} \geq 12\text{mmHg}$. (16)

Llama la atención que la correlación mencionada previamente entre GVPH y RH era más positiva en pacientes con $\text{GVPH} \geq 10$ que en $\geq 12\text{mmHg}$, donde la correlación es menos relevante pero si alcanza significancia estadística, lo cual sugiere que más allá de un cierto nivel de presión portal ($\geq 10\text{-}12\text{mmHg}$) el desarrollo de ésta se vuelve parcialmente independiente de la simple acumulación de matriz extracelular fibrilar, y que varios factores extrahepáticos, como la circulación hiperdinámica, la vasodilatación esplácnica, y la resistencia opuesta al flujo portal sanguíneo por colaterales portosistémicas contribuyen a la elevación de la presión portal. (16)

De forma general, se ha sugerido una RH $<13\text{kPa}$ para excluir confiablemente HPCS , mientras que valores $>21\text{kPa}$ tienen igual exactitud que un $\text{GVPH} \geq 10\text{mmHg}$ para predicción de una primera descompensación clínica en cirróticos compensados. (10)

La relación entre RH y presencia de várices esofágicas tiene una correlación positiva en $>17.6\text{kPa}$, sin embargo, el VPN y VPP para la detección de várices fue de 66 y 77%, respectivamente, lo cual dista de ser satisfactorio. Un corte de valor de 19kPa reportó igualmente una baja especificidad para detección de várices grandes. Lo anterior hace que la ET no sea suficientemente buena para reemplazar la endoscopia en la detección de várices. (16)

Existe debate actualmente correspondiente al papel diagnóstico de la ET especialmente en la obesidad. Un IMC (índice de masa corporal) $>28\text{kg/m}^2$ encontró ser un factor de riesgo para falla de éste método; utilizando una sonda estándar se obtuvo medición exitosa en sólo 75% de éstos pacientes. Debido a ésta falla se ha desarrollado una sonda de mayor tamaño (XL) y las fallas ocurren con menor frecuencia que con la sonda estándar (1.1% vs 16%). Por otro lado, si bien es cierto que las sondas tienen precisión comparable, deben utilizarse cortes de valor de rigidez hepática menores cuando se utiliza la sonda de mayor tamaño. En un metaanálisis reciente en el que se evaluó biopsia vs ET para el diagnóstico de NAFLD, los resultados generales sugirieron que la ET permite el diagnóstico de F3 (sensibilidad 85%, especificidad 82%) y F4 (sensibilidad y especificidad 92%) y con moderada precisión el de F2 (sensibilidad 79% y especificidad 75%) . Por lo tanto, la obesidad es la principal causa de falla de la ET que puede ser evitada con el uso de la sonda mayor (XL) y la ET puede ser utilizada como prueba de tamizaje para excluir fibrosis avanzada con un alto VPN y un moderado VPP. Debe considerarse biopsia hepática en pacientes con NAFLD con MRH $>$ o igual a 7.9kPa . (17)

Por otro lado, otras limitaciones para éste estudio incluyen pacientes con espacios intercostales estrechos lo cual limita la ventana acústica permitiendo examinar sólo una pequeña porción de hígado y pacientes con ascitis. Estudios demuestran que la ET puede influenciarse por aumentos de ALT, reflejando aumento en valores de rigidez hepática al tiempo de aumento de ALT y retorno progresivo a niveles basales con la disminución de las aminotransferasas. La inflamación hepatocelular puede ser un factor confusor y alterador de la ET, esto se ha documentado en casos de HVC, HVB, hepatitis por etanol entre otras etiologías. (12)

ULTRASONIDO

Es el método no invasivo preferido inicial ante la sospecha de enfermedad crónica del hígado, cirrosis, hipertensión portal y su seguimiento. Varios factores como tamaño del hígado, agudeza del borde hepático, tosquedad del parénquima hepático, nodularidad de la superficie hepática, velocidad de vena porta, tamaño del bazo, han sido establecidos como útiles para la evaluación radiográfica de fibrosis o HTP en enfermedad hepática crónica. Sin embargo, aunque el US puede dar una evaluación cualitativa del parénquima hepático, es muy subjetiva y operador dependiente. Algunos estudios han demostrado que la sensibilidad y especificidad del US para la fibrosis hepática son inaceptablemente bajos y que no hay correlación entre los hallazgos ultrasonográficos y el estadio histológico de fibrosis en la biopsia hepática. (10)

Con respecto a la valoración de la hipertensión portal en cirrosis, todos los signos son específicos pero de baja sensibilidad, por lo que la ausencia de éstos parámetros no pueden excluir el diagnóstico. La dimensión del bazo (diámetro > 12cm) es el signo más frecuentemente asociado a hipertensión portal, es el único con alta sensibilidad, su especificidad varía de 50 a 80% según diferentes series. Es un factor predictor independiente de várices esofágicas y se asocia a HTCS en cirrosis compensada. La presencia de circulación porto-colateral como venas paraumbilicales,

circulación espleno-renal espontánea, venas gástricas cortas e izquierdas dilatadas, y la inversión del flujo en el sistema portal son 100% específicas de hipertensión portal clínicamente significativa (HTCS). (10,11,13)

Debido a que los cambios hemodinámicos regionales hepáticos y sistémicos son esenciales en la fibrosis hepática, se ha utilizado el US doppler para detectarlos. Estos cambios son signos de HTCS e incluyen la dilatación de la vena porta (diámetro>13mm), variaciones respiratorias del diámetro de vena mesentérica superior y esplénica disminuidas o ausentes, velocidad del flujo venoso portal disminuida (<12cm/s), aumento del índice de congestión de la vena porta, patrón venoso doppler hepático alterado, aumento de la impedancia intraparenquimatosa de arterias hepática y esplénica, aumento de la impedancia intraparenquimatosa de arteria renal y disminución de la impedancia de la arteria mesentérica. (10,11)

En cuanto a la predicción de várices esofágicas, su formación y riesgo de sangrado, parámetros como el diámetro de la vena porta o el tamaño del bazo asociados a tests serológicos (i.e. conteo plaquetarios y tiempo de protrombina) se han utilizado con una buena discriminación, no obstante, estudios posteriores se han determinado que el tamaño del bazo, la presencia de colaterales portosistémicas una vena gástrica izquierda de más de 3mm y las venas gástrica cortas dilatadas son los mejores predictores de várices esofágicas.

Otros parámetros se han asociado en diversos estudios a otras predicciones, por ejemplo, el aumento de tamaño del bazo de más de 1cm se asocia a la posibilidad de una primera descompensación clínica, la velocidad máxima de la vena porta de menos de 15cm/s se ha asociado con alto riesgo de trombosis de vena porta no maligna, la presencia de colaterales portosistémicas predijeron en un estudio reciente aparición de HCC, el aumento del índice de resistencia (IR) arteriolar intrarenal relacionado a vasoconstricción arterial se ha observado en 40% de pacientes con ascitis, y puede predecir SHR. Por último, un hígado de

pequeño tamaño, bazo mayor de 14,5cm, velocidad media de VP menor de 10cm/s y pérdida de pulsabilidad de venas hepáticas se ha asociado a mayor mortalidad en pacientes cirróticos compensados.(11)

Se ha establecido que actualmente no hay un rol para el US doppler en el monitoreo de la respuesta del GVPH al tratamiento médico con betabloqueo, no obstante, un estudio (Berzigotti et al, 2006) determinó que el patrón basal de US doppler era diferente, en pacientes GPVH no respondedores que en respondedores posterior al tratamiento con nadolol, mostrando una mayor vasodilatación esplácnica (indicada por pulsabilidad e IR menores en arterias esplénica, mesentérica y hepática) en los no respondedores. A su vez, el US doppler es útil en el seguimiento no invasivo de los pacientes sometidos a TIPS (shunts transyugulares portosistémicos intrahepáticos). Permite valorar signos tempranos de disfunción de la prótesis aún cuando no se presenten alteraciones clínicas evidentes. Un flujo pico elevado mayor a 80 cm/s en el stent o un flujo hepatopeto en las ramas portales principales, asociado a una velocidad máxima de 30 cm/s en el tronco portal o flujo hepatofugo en las ramas portales pero con una velocidad del tronco menor a 28 cm/s son manifestaciones de disfunción incipiente.(10,11)

TAC/ RMN

El TAC y RMN son métodos precisos para valorar el parénquima hepático y el sistema venoso portal, se consideran además métodos estándar en el diagnóstico de HCC en un hígado con enfermedad crónica.

Los hallazgos radiológicos de la cirrosis avanzada son normalmente obvios e incluyen nodularidad de la superficie, septos fibrosos finos, volumen hepático disminuido y un sistema venoso portal prominente incluyendo presencia de várices y esplenomegalia debidos a hipertensión portal. El problema es el diagnóstico de la fase temprana de la cirrosis para lo cual las

técnicas convencionales de RMN y TAC han demostrado tener muy baja sensibilidad.(3)

Tres estudios demostraron que el TAC convencional es confiable en detección de várices esofágicas grandes (especificidad 90-100% y sensibilidad 84-100%), sin embargo la sensibilidad para várices pequeñas es baja, así mismo para la presencia o no de signos rojos. (3,16)

La medida del flujo sanguíneo de la vena ácigos por angio-RMN ha mostrado correlación con la presencia de várices esofágicas y el riesgo de sangrado variceal. Sin embargo, la complejidad y el costo de la técnica hacen su uso para screening de várices esofágicas poco probable.

ELASTOGRAFIA POR RM (RME)

La elastografía por RMN es un método novedoso propuesto para evaluar cuantitativamente la elasticidad hepática. La medida se obtiene sincronizando secuencias de imágenes sensibles al movimiento con la aplicación de ondas acústicas en medios de tejido. Varios estudios han establecido la factibilidad para la evaluación de estadio de fibrosis hepática en hepatopatía crónica. La RME es repetible y los cambios correlacionan bien con cambios en fibrosis del tejido, ha sido aplicada exitosamente a medida de rigidez esplénica, la cual correlaciona con el grado de fibrosis hepática y aún más con la presión portal.(11)

Aunque tiene algunas ventajas sobre el Fibroscan (no necesita ventana acústica, potencial de evaluar todo el hígado y no cambia su sensibilidad por la constitución física), implica mayor costo y tiempo, no puede ser utilizada con regularidad sino en pacientes que requieran una RMN por otras razones. (10,11,12,13) La relación entre MRH y presencia de várices esofágicas tiene una correlación positiva en $>17.6\text{kPa}$, sin embargo, el VPN y VPP para la detección de várices fue de 66 y 77%, respectivamente, lo cual dista de ser satisfactorio. Un corte de valor de 19kPa reportó igualmente

una baja especificidad para detección de várices grandes. En el Consenso de Baveno VI para Hipertensión Portal se incorpora el conteo plaquetario menor a 150.000 con un valor de corte de rigidez hepática $<21\text{KPa}$ como indicativos de un muy bajo riesgo de tener várices que requieran tratamiento, por lo que se puede evitar tamizaje endoscópico en éstos pacientes, siguiéndolos con repeticiones anuales de éstos exámenes y si éstos parámetros cambian (plaquetas disminuyen o aumenta rigidez hepática) se debe iniciar tamizaje endoscópico.(3,16)

5. TRATAMIENTO DE HIPERTENSION PORTAL Y VARICES ESOFAGICAS

5.1 HISTORIA NATURAL DE VARICES

Várices esofágicas:

El aumento de la presión portal está asociado con el desarrollo de la circulación colateral, que permite que la sangre portal sea desviada hacia la circulación sistémica. Las várices gastroesofágicas son las colaterales portosistémicas más relevantes debido a que su ruptura resulta en hemorragia varicosa, la complicación letal más común de la cirrosis y que resultan más directamente de hipertensión portal. Numerosas líneas de evidencia sugieren que las várices se desarrollan y se agrandan con el tiempo y que los principales factores que parecen determinar el desarrollo de las várices son lesión hepática continua, el grado de derivaciones portosistémicas, las apariencias endoscópicas y la presión portal. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis tienen várices gastroesofágicas, éstos tienen un HVPG de al menos 10-12 mm Hg y su presencia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad del hígado; mientras que sólo el 40% de los pacientes Child A tienen várices, éstas están presentes en el 85% de los pacientes Child C. (2,5)

Los pacientes con cirrosis biliar primaria pueden desarrollar várices y hemorragia variceal temprano en el curso de la enfermedad, incluso en ausencia de cirrosis establecida. (118) También se ha demostrado que el 16% de los pacientes con hepatitis C y fibrosis en puentes tiene várices esofágicas. (119)

Pacientes con cirrosis sin várices esofágicas desarrollan las mismas a un ritmo del 7% anual, con un rango de 5-10% en las series publicadas. En

el momento de la detección endoscópica inicial un HVPG de 10 mmHg es el predictor más fuerte para el desarrollo de várices.(1,22)

Una vez desarrolladas las várices pequeñas evolucionan a várices grandes a un ritmo de 8% por año, siendo los principales factores asociados a progresión la cirrosis descompensada, estadio de Child A <B <C, cirrosis alcohólica, y la presencia de signos rojos (definidos como vénulas dilatadas longitudinales que se asemejan a las marcas de látigo en la superficie de las várices) en el momento del estudio endoscópico inicial. (2,13)

La hemorragia varicosa se produce a una tasa anual de 5%-15%, el predictor más importante de la hemorragia es el tamaño de las várices, con el riesgo más alto de la primera hemorragia (15% anual) en pacientes con várices grandes definidas como aquellas con una intrusión intraluminal de al menos 5mm a máxima insuflación. Otros predictores de hemorragia son cirrosis descompensada y presencia endoscópica de marcas rojas. El sangrado de varices esofágicas cesa espontáneamente en hasta un 40% de los pacientes, estudios recientes han mostrado una reducción dramática en mortalidad posterior a sangrado agudo de al menos 20% a las 6 semanas y 15% de mortalidad intrahospitalaria, con contribuciones de mejoras en terapias endoscópicas, farmacológicas y radiológicas, principalmente TIPS (García-Pagán et al, 2010). El tratamiento en cuidados intensivos ha mejorado igualmente. (2,13,84)

Se han identificado como de mayor riesgo de resangrado precoz (sangrado recurrente dentro de la primera semana de ingreso) o de falla en control de sangrado (83% vs. 29%) los pacientes con una HVPG de 20 mmHg (medido dentro de las 24 horas de la hemorragia varicosa), a su vez con una mayor mortalidad a 1 año (64% frente a 20%) en comparación con aquellos con menor presión. Es posible que en aproximadamente el 60% de los pacientes no tratados se produzca resangrado tardío, sobre todo dentro de 1-2 años de la hemorragia índice. La tensión de la pared de las várices es probablemente el factor principal que determina la posibilidad de rotura de

várices. El diámetro del vaso es uno de los factores determinantes de ésta tensión. A una presión igual, un recipiente de gran diámetro tiene mayor posibilidad de ruptura que un recipiente de diámetro menor, según la ley de La Place, dado que el tipo de pared sea igual. De lo anterior se desprende también que uno de los factores determinantes de la tensión de la pared de las várices es la presión dentro de la várice, que está directamente relacionada con la HVPG. Por lo tanto, una reducción en HVPG debera conducir a una disminución de la tensión de la pared de várices, disminuyendo así el riesgo de ruptura. De hecho, la hemorragia varicosa no se produce cuando el GPVH se reduce a menos de 12 mmHg. (2)

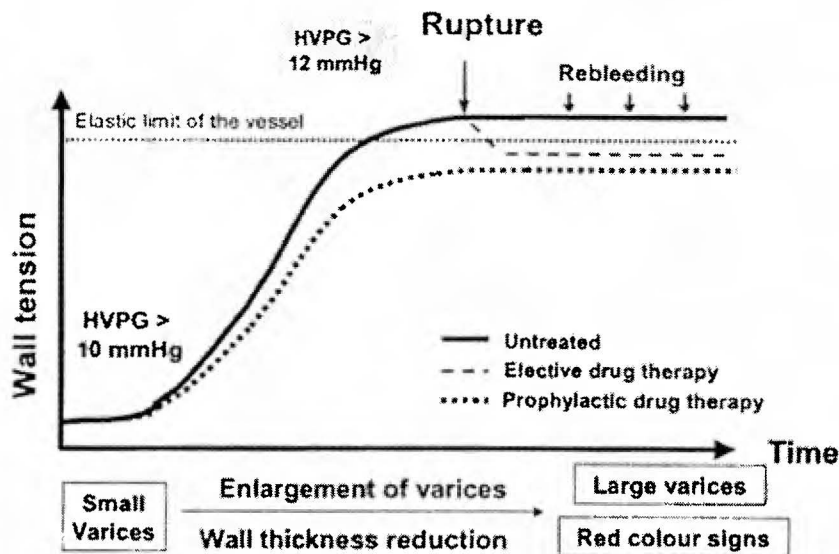


Figura 9. Historia natural de várices esofágicas en función de la tensión de la pared variceal

También se ha demostrado que el riesgo de resangrado disminuye significativamente con la reducción de HVPG mayor a 20% de los niveles basales o por debajo del corte de 12mmHg, se reconocen como pacientes "HVPG respondedores" o "respondedores hemodinámicos". Los respondedores tienen menor probabilidad de desarrollo de sangrado

recurrente variceal y menor riesgo de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y muerte. (2,13)

5.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA HIPERTENSIÓN PORTAL

5.2.1. FÁRMACOS QUE ACTÚAN REDUCIENDO FLUJO PORTAL

La vasodilatación esplácnica causante del aumento de flujo venoso portal en la hipertensión portal puede corregirse farmacológicamente a través del uso de vasoconstrictores esplácnicos. Estos fármacos han demostrado en estudios experimentales y pruebas de concepto hemodinámico disminuir la presión portal. Los vasoconstrictores eficaces en el tratamiento crónico de la hipertensión portal son bloqueadores beta-adrenérgicos no selectivos (NSBB), mientras que los vasoconstrictores eficaces en el tratamiento agudo de la hemorragia variceal son la vasopresina y la somatostatina y sus respectivos análogos sintéticos.(20)

Beta bloqueadores no selectivos (NSBB)

Estos son los fármacos más ampliamente evaluados y utilizados en el tratamiento crónico de hipertensión portal y en la prevención de la hemorragia varicosa. Afectan varias vías de la patogénesis de la hipertensión portal: (1) bloqueo de receptores vasculares beta2 adrenérgicos, lo cual permite una actividad sin oposición alfa1 adrenérgica que resulta en vasoconstricción esplácnica y reducción del flujo portal; (2) reducción del gasto cardíaco a través de bloqueo beta1 adrenérgico de receptores cardíacos, lo cual mejora la circulación hiperdinámica; (3) por consiguiente, una reducción del flujo sanguíneo azigos; y (4) acortamiento del tiempo de tránsito intestinal que se ha relacionado a menor sobrecrecimiento bacteriano, (5) reducción de permeabilidad intestinal (Reiberger et al, 2013) y por consiguiente menor riesgo de translocación

bacteriana. Disminuyen en un 40% el riesgo de sangrado y se asocian a un descenso casi significativo en la mortalidad (27 a 20%).(D'Amico et al, 1999) (20,121,122)

| Mechanism | Comment |
|--|--|
| Reduction of HVPG by $\geq 20\%$ or to ≤ 12 mm Hg | By definition only in responders |
| Reduction of HVPG by $< 20\%$ | Possible in non responders |
| Reduction of azygous blood flow/ collateral blood flow | Both in responders and non responders |
| Reduction of variceal pressure | Both in responders and non responders, but greater in responders |
| Reduction of bacterial translocation | Both in responders and non responders |

Figura 10. Efectos de BBNS en respondedores hemodinámicos y no respondedores

La respuesta al tratamiento farmacológico se evalúa durante el tratamiento continuo, si hay descenso del GPVH a menos de 12mmHg o disminución de más de 20% de su valor basal lo cual identifica a los pacientes “respondedores”, los cuales van a tener muy baja probabilidad de sangrado durante el tratamiento. No obstante sólo entre el 35 y el 40% de los pacientes logran alcanzar esta respuesta y es controversial si se mantiene en el largo plazo con posibles pérdidas de respuesta a los 2 a 3 años. Estos datos son controversiales pues no se hace diferenciación entre cirróticos con etiologías tratadas inactivas versus otros con hepatitis crónica y etiologías no tratadas. En los no respondedores hemodinámicos, alrededor de un 48% de pacientes permanecerán libres de sangrado al año, lo que

implica algún tipo de protección adicional al recibir terapia con BBNS pero por otros mecanismos. Por lo tanto, de acuerdo a la respuesta hemodinámica a BBNS, se han clasificado los pacientes cirróticos con HTP en respondedores hemodinámicos “blancos” que parecen protegidos contra riesgo de sangrado, los norespondedores hemodinámicos “negros” que van a sangrar o resangrar durante el tratamiento, y los norespondedores “grises” que son improbable que sangren o resangren durante el tratamiento, y este es el grupo del que menor información tenemos. Si bien los mecanismos de ésta llamada “zona gris” no están bien determinados, la evidencia ha determinado que el riesgo y pronóstico de sangrado gastrointestinal no se explica únicamente por cambios hemodinámicos en el lecho portal sino que por múltiples factores biológicos como la translocación bacteriana, la cual se ha descrito en múltiples modelos experimentales de cirrosis descompensada que se asocia a sobrecrecimiento bacteriano, dismotilidad intestinal y aumento de la permeabilidad intestinal. Se sabe que el propranolol fomenta el tránsito intestinal e inhibe el sobrecrecimiento bacteriano y la translocación, pero no se ha estudiado la relación entre el GPVH y la permeabilidad intestinal. (1,27,30)

Otra forma de evaluar respuesta al BBNS es mediante una respuesta aguda a la administración de propranolol intravenoso (0.15mg/Kg a pasar en 10 minutos con nueva medición del GPVH 10 minutos después) con lo cual predice adecuada protección contra episodio de sangrado durante el tratamiento con BBNS si disminuye el GPVH más del 10% de su nivel basal. En los pacientes que no presentan un descenso mayor al 10% puede utilizarse como alternativa al tratamiento carvedilol. (1,27)

Como era de esperar, NSBB (propranolol, nadolol, timolol) disminuyen HVPG en mayor medida en comparación con los bloqueadores adrenérgicos β -1 selectivos (atenolol, metoprolol) y son la terapia preferida. La falta de correlación entre la disminución de la frecuencia cardíaca postpropranolol (β -1 efecto) y la disminución de la HVPG es evidencia adicional de que el efecto de β -2 juega un rol importante.

Propranolol

El primer bloqueador beta adrenérgico no selectivo en la práctica clínica para hipertensión portal fue el propranolol. Se ha establecido que es capaz de disminuir el GPVH en 10-31%, el flujo sanguíneo azigos en 29-47%, el gasto cardíaco en 10-31%, la presión arterial media en 0-14% y el flujo hepático sanguíneo en 0-39%. Aunque la dosificación recomendada de propranolol para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes que no son cirróticos es 4 veces al día, en la cirrosis, debido a un metabolismo más lento del fármaco, la dosificación dos veces al día es suficiente. La dosis inicial es de 20mg-40mg dos veces al día por vía oral y esto se incrementa gradualmente hasta un máximo de 160 mg dos veces al día. La dosis inicial más baja (20 mg) se reserva para pacientes con una presión arterial media basal baja. En muchos estudios previos, la dosis se ajustó para obtener una disminución del 25% de la frecuencia cardíaca; sin embargo, debido a que un cambio en la frecuencia cardíaca no es predictivo de disminución de la presión portal, recientemente se recomienda el ajuste de NSBB cada 2-3 días a la dosis máxima tolerada (hasta aparición de efectos secundarios) o para una frecuencia cardíaca de 50 a 55 latidos / min. (27)

Nadolol

El nadolol tiene una larga vida media y se puede utilizar una vez al día, que puede aumentar la adherencia del paciente. La dosis inicial es de 20 a 40 mg por vía oral una vez al día, y esto se ajusta a un máximo de 240 mg una vez al día de la misma manera como se describe para propranolol. Nadolol puede tener menos efectos secundarios que el propranolol, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque no se han realizado comparaciones entre los dos. Tiene además eliminación renal, por lo que en caso de insuficiencia renal se recomienda utilizar propranolol.(19,20)

Carvedilol

En estudios previos se ha incluido dentro del grupo de BBNS potenciales para el tratamiento de paciente cirrótico con hipertensión portal. Su actividad antialfa1 adrenérgica débil hace que su efecto sea similar a la combinación de prazosin y propanolol, y promueve la liberación de óxido nítrico. Datos recientes evidencian que con administración de carvedilol se logra que más del 40% de los pacientes que no tienen una adecuada respuesta del GPVH (>10%) posterior a la prueba aguda de administración de propanolol intravenoso lo logren con carvedilol. Por ésto, antes de iniciar tratamiento se debe realizar la prueba aguda de respuesta a administración con propanolol intravenoso y si no hay respuesta adecuada a propanolol o nadolol debe iniciarse tratamiento con carvedilol.

La dosis de carvedilol más eficaz no está bien establecida. Se recomienda para aumentar la tolerancia iniciar con dosis de 3.125mg cada 12 horas, y aumentar cada 2 a 3 días hasta llegar a 12.5mg/día, ésta es la dosis que ha demostrado en prevención primaria mejor relación costo-beneficio. Dosis mayores de carvedilol (25-50mg/día) deben indicarse individualizando cada caso, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial de base, en los que podemos retirar otras terapias antihipertensivas concomitantes. Por el contrario, pacientes con hipotensión basal suelen tener mejor tolerancia a propanolol o nadolol. (3,19)

El efecto secundario más común del carvedilol fue hipotensión arterial, y en raras ocasiones, edema y ascitis por retención de sodio y agua. Por ésto se cree que el carvedilol en ausencia de contraindicaciones puede utilizarse en prevención primaria de sangrado de várices esofágicas para pacientes que desarrollen tolerancia al efecto del propanolol, pero más estudios deben llevarse a cabo para su consideración formal. (3,19,20)

Los efectos secundarios más frecuentes relacionados con NSBB en la cirrosis son mareo, fatiga y falta de aliento. Algunos de ellos desaparecen con el tiempo o después de la reducción de la dosis. En los ensayos clínicos, los efectos secundarios han dado lugar a la interrupción del NSBB en aproximadamente el 15% de los pacientes. En un estudio comparativo entre las preferencias del paciente NSBB y la ligadura con banda (una terapia endoscópica), más de la mitad de los pacientes favorecieron la ligadura con banda debido a efectos secundarios relacionados con NSBB. Además, hasta el 15% de los pacientes pueden tener una contraindicación relativa (bradicardia sinusal, la diabetes insulino-dependiente) o contraindicaciones absolutas para NSBB, como la enfermedad obstructiva pulmonar, insuficiencia cardíaca, enfermedad de la válvula aórtica, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, e insuficiencia arterial periférica.(3,19,20)

Actualmente no está bien establecido el uso de BBNS en pacientes con cirrosis descompensada (Child Pugh C) (especialmente con ascitis refractaria vía desarrollo de disfunción circulatoria inducida por paracentesis o PBE), debido a que a pesar del aumento de volumen sanguíneo circulante, el volumen arterial efectivo disminuye, deteriorando la perfusión de órganos vitales, causando azoemia y aumentando el riesgo de síndrome hepatorenal. En Consenso de Baveno VI para Hipertensión Portal se recomienda iniciar BBNS si no hay contraindicación con monitoreo cercano, y disminución de la dosis o discontinuación en aquellos pacientes que presenten hipotensión o deterioro de la función renal. En éstos pacientes, debe realizarse ligadura endoscópica como terapia alternativa a la suspensión de los BBNS. (3,19,20,27)

La eficacia clínica de los bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos contra la hipertensión portal es variable. Algunos estudios han reportado una disminución no mayor a 20% de GPVH y una disminución del efecto a largo plazo de 50-70%, por lo que para mejorar los resultados del tratamiento, es posible combinarlos con drogas que disminuyan la resistencia vascular

hepática. Algunas de éstas drogas son donadores de óxido nítrico exógenos; nitratos, particularmente isosorbide-5-mononitrato, que aún a dosis bajas (10mg/d) son capaces de evitar el aumento pospandrial del GPVH, sin producir cambios en la perfusión hepática.

Se ha asumido que otra probable combinación podría ser el uso simultáneo de BBNS con bloqueadores alfa1 adrenérgicos como el prazosin, éste último puede disminuir el GPVH y mejorar la perfusión hepática en mayor grado que la combinación con nitratos. Sin embargo, la falta de selectividad del prazosin produjo una marcada disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la presión arterial, e indujo a la liberación de sistemas endógenos vasoactivos que aumentaron el volumen plasmático con la consiguiente retención de sodio y agua. Además otro efecto adverso potencial es el desarrollo de tolerancia a largo plazo asociado a disminución en la expresión de receptores alfa1 adrenérgicos en respuesta a hipotensión arterial.(3,19)

Vasopresina y Análogos (Terlipresina)

La vasopresina es el vasoconstrictor más potente esplácnico disponible, pero debido a sus numerosos efectos secundarios ha sido discontinuado en el tratamiento de la hipertensión portal. Es un nanopéptido endógeno que actúa sobre los receptores V1 dentro del músculo liso arterial y produce vasoconstricción tanto esplácnica como sistémica. Su utilidad es exclusivamente un entorno agudo (es decir, en hemorragia variceal aguda) debido a que al tener una vida media corta, la vasopresina sólo puede administrarse como una infusión intravenosa continua. Su infusión intravenosa continua se inicia generalmente a una dosis de 0,4 unidades/min que puede ajustarse basado en la respuesta terapéutica (cese del sangrado) y, en función del desarrollo de efectos secundarios, a un máximo de 0,8 a 1,0 unidades/min. Los efectos secundarios pueden incluir la hipertensión arterial, isquemia de miocardio, arritmias, dolor abdominal isquémico, y

gangrena de extremidades y pueden causar la suspensión del fármaco en hasta el 25% de los pacientes. (19,20)

La terlipresina (N-triglycer-8-lisina-vasopresina) es un análogo sintético de la vasopresina utilizado en pacientes cirróticos con sangrado digestivo por várices esofágicas o síndrome hepatorenal tipo I. Esta droga libera su forma activa, la vasopresina lisina, después de que 3 residuos glicilo se escinden por proteasas endógenas. Debido a que este es un proceso gradual, la hormona se libera lentamente, de manera sostenida, reduciendo al mínimo el número y la gravedad de los efectos secundarios.

Moller et al, estudió los efectos hemodinámicos de la terlipresina en pacientes con hipertensión portal por cirrosis hepática, y demostró que un bolo de 2mg lleva a una rápida disminución de la presión portal (17%), del flujo sanguíneo hepático (29%), además aumenta la presión sanguínea (26%) y la resistencia vascular sistémica (61%) y disminuye el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la elasticidad de las arterias (18%, 11% y 32% respectivamente). (19)

La Terlipresina tiene una vida media más larga que la vasopresina (4 horas) y por lo tanto se puede administrar en bolos intravenosos. En caso de sangrado por várices esofágicas, en adultos de más de 40Kg, se debe colocar cada 4 horas, 2mg en los primeros dos días y 1mg por los siguientes 2-5 días. (19,20)

Los efectos adversos más comunes de la terlipresina son el dolor abdominal moderado, hipertensión arterial e hiponatremia, los cuales son reversibles con la suspensión del medicamento. Los efectos secundarios graves, incluyendo isquemia periférica e infarto, se producen en aproximadamente 15% de los pacientes, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con historia de enfermedad cerebral vascular, cardiopatía isquémica, enfermedades vasculares intestinales o de extremidades, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiomiopatías, o

pacientes con enfermedades del ritmo cardíaco, y deben utilizarse con precaución en hipertensos y adultos mayores. Aunque terlipresina se prefiere a la vasopresina, que actualmente no está aprobado para su uso en los Estados Unidos. (19,20)

Somatostatina y Análogos (Octreótido, Vapreótido)

La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos secretado por las células endocrinas, neurales y enteroendocrinas en el hipotálamo y en algunos órganos del sistema digestivo (páncreas, estómago e intestino). Afecta ambas vías tanto extra como intrahepáticas de la patogénesis de la hipertensión portal.

La somatostatina reduce la resistencia vascular hepática por medio de la inhibición de la unión de proteína G a receptores de endotelina, lo cual previene la contracción de las células hepáticas estrelladas inducidas por endotelina-1 y contribuye a la expansión de los sinusoides. Un efecto similar se produce con el uso de octeótrido, el cual produce disminución intracelular de calcio, un efecto directo sobre el músculo liso vascular.(19)

La disminución del flujo portal causado por la somatostatina y análogos (octeótrido, vapreótido) es secundario a el efecto antisecretorio de éstos sobre el glucagón y otras péptidos vasodilatadores gastrointestinales, con un efecto local mesentérico vasoconstrictor. (20)

Bolos intravenosos de somatostatina y octreótido causan reducciones significativas transitorias de la presión portal, un bolo de 250mcg de somatostatina contribuye a la disminución de la presión venosa hepática enclavada en un 28.4% y en un 15-71% a la disminución de la presión de las várices esofágicas. Dado la corta vida media de la somatostatina el efecto de la misma depende de una infusión continua; por lo anterior se desarrollaron análogos con vidas medias más prolongadas (ej. Octreótido con 2-4 horas de T1/2). No obstante su efecto tampoco es sostenido y los

Esta obra es propiedad del
SIBDI - UCR

intentos de administración prolongada, más allá de 3 a 5 días han fallado posiblemente por problemas de desensibilización o taquifilaxia.(19,20)

Uno de los efectos más importantes de la somatostatina y análogos es una disminución del flujo esplácnico postprandial, que es útil en hemorragia gastrointestinal debido a que la sangre tiene el mismo efecto que los alimentos. Estos fármacos tienen una vida media corta y se utilizan en una infusión intravenosa continua en el contexto de la hemorragia aguda de las várices.

La somatostatina se inicia con una dosis única en bolo intravenoso de 250 mcg IV seguido de una infusión intravenosa continua de 250 mcg/h, durante 2-5 días. Dosis más altas de somatostatina (500 mcg/h) demostraron disminuir aún más el HVPG y la mortalidad en una serie de pacientes con hemorragia difícil de controlar endoscópicamente . El bolo inicial de tanto octreótido y vapreótido es de 50 mcg por vía intravenosa seguido de una infusión continua de 50 mcg por hora. Al igual que con la somatostatina, la terapia se puede mantener durante 2 a 5 días.(27)

Las complicaciones severas en el curso de éste tratamiento son raras. Los efectos secundarios menores incluyen náuseas, vómitos, y la hiperglucemia y puede ocurrir hasta en el 21% de pacientes. (19,20)

5.2.2. FÁRMACOS QUE ACTÚAN REDUCIENDO LA RESISTENCIA AL FLUJO SANGUÍNEO

Vasodilatadores tales como nitratos, prazosina, clonidina, bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina han dado lugar a reducciones significativas en HVPG. En estudios en los que estos agentes han sido administrados durante 7 días o más, la reducción media en la HVPG es alrededor de 17%(123) sin embargo, estos fármacos no sólo actúan sobre la circulación

intrahepática, sino que también ejercen un efecto vasodilatador en la circulación sistémica, lo que lleva a la hipotensión arterial con frecuencia sintomática. En varios de estos estudios, se ha demostrado una correlación directa entre la disminución de la presión arterial y la disminución de HVPG. (124) Esto sugiere que los vasodilatadores disminuyen la presión portal principalmente a través de una disminución en el flujo sanguíneo portal secundaria a la vasoconstricción esplácnica reflejo que se produce en respuesta a la hipotensión arterial. El empeoramiento de la vasodilatación también puede conducir a una mayor disminución en el volumen arterial efectivo, con el consiguiente agravamiento de la retención de sodio y vasoconstricción renal. La administración crónica de prazosin se ha asociado con el desarrollo de la retención de sal, ascitis, y edema, y administración de irbesartán ARB se ha asociado con disminución del aclaramiento de creatinina. Además, un ensayo de mononitrato de isosorbide (ISMN) versus placebo en la prevención de la primera hemorragia varicosa (García pagán et al, 2001) mostró una tendencia a mayores tasas de sangrado y la mortalidad tardía en los pacientes asignados al azar a ISMN. (19,20,125)

Actualmente, los algoritmos de tratamiento están cambiando progresivamente desde un abordaje a la circulación hiperdinámica hacia la modificación de la resistencia intrahepática al flujo sanguíneo portal. Para éste propósito, se busca una droga que modifique la disponibilidad del óxido nítrico (ON) y por tanto disminuya la resistencia vascular intrahepática sin empeorar la vasodilatación esplácnica y sistémica. Se han investigado compuesto que en experimentación animal han demostrado aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico en el sinusoides hepático, no obstante los estudios piloto en seres humanos han sido negativos. **La simvastatina**, por otro lado, puede disminuir activamente la presión portal a través de interacciones complejas con vasodilatación dependiente de endotelio. Siguiendo la demostración experimental de que mejora la disfunción endotelial sinusoidal inducida por lipopolisacárido (LPS) y , al mismo tiempo, disminuye significativamente la endotelitis y la sobreexpresión del receptor

biológico de proteína unido a lipopolisacárido (LBP), un nuevo paradigma terapéutico basado en drogas que interfieren con la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial y la biodisponibilidad del óxido nítrico a nivel sinusoidal. (30) En un estudio (JG. Abraldes et al, 2009) se evaluó los efectos de la administración continua de simvastatina en el GPVH y su seguridad en pacientes con cirrosis, y resultó en un descenso significativo del GPVH (- 8.3%) sin efectos hemodinámicos sistémicos deletéreos asociados, concluyó además que mejoró la perfusión hepática en pacientes con cirrosis y que los beneficios eran aditivos a los de BB adrenérgicos (32). Otro estudio randomizado controlado (JG. Abraldes et al, 2016), evaluó efectos de asociar simvastatina a terapia estándar (LEV + BBNS) en escenario de sangrado digestivo alto variceal y demostró que no disminuye la tasa de resangrado, mientras que disminuye tasa de mortalidad en pacientes con cirrosis Child Pugh A y B (21,30,31,32,33)

5.3 TRATAMIENTO ACTUAL ESTANDAR EN ADULTOS CON HIPERTENSION PORTAL:

La terapia de várices y sangrado variceal necesita ser estratificado dependiendo de los diferentes estadios clínicos en la historia natural de la hipertensión portal:

1. Profilaxis pre-primaria que es el paciente con cirrosis y hipertensión portal que aún no ha desarrollado várices y en quien la meta de tratamiento es la prevención de la formación de várices
2. Profilaxis primaria que es el paciente con várices gastroesofágicas que nunca ha tenido sangrado variceal en el que la meta de tratamiento es prevenir su ruptura.
3. El paciente con sangrado agudo variceal en el que la meta es parar el sangrado y prevenir la recurrencia temprana del mismo.
4. Profilaxis secundaria que es el paciente que sobrevivió a un episodio agudo de sangrado digestivo variceal y en el que la meta es prevenir la recurrencia tardía del sangrado. (1)

Un tratamiento ideal de hipertensión portal sería uno universalmente efectivo, seguro, fácil de administrar, y costo efectivo. Aunque actualmente éste tratamiento no existe, hay varias modalidades disponibles que buscan disminuir la hipertensión portal o tratar las várices directamente. (2)

5.3.1. PROFILAXIS PREPRIMARIA

Todos los pacientes con diagnóstico de novo de cirrosis debe tener una endoscopia alta al inicio para buscar la presencia de complicaciones de la hipertensión portal como las várices y su tamaño. La presencia de várices esofágicas es de 40% en pacientes cirróticos compensados a la hora del

diagnóstico y de 60% en los no compensados. En pacientes cirróticos sin várices la incidencia de nuevas várices es menos de 5% por año.

Un estudio multicéntrico prospectivo demostró que pacientes cirróticos sin várices esofágicas pero con un GPVH sobre 10mmHg tienen el doble de riesgo de desarrollar várices esofágicas comparados con aquellos que tienen un GPVH menor de éste valor (25% vs 50% a 5 años) (1,23)

En modelos experimentales de hipertensión portal se observó que los BBNS atenuaban o retrasaban el desarrollo de colaterales, lo cual llevó a estudios clínicos que determinaban la utilidad de éstos fármacos en prevención de desarrollo de várices esofágicas; sin embargo, los resultados comparados con placebo demostraron que no había diferencias significativas en disminuir la incidencia de nuevas várices, disminuir la incidencia de primer sangrado o mejorar sobrevida entre los dos grupos, por lo cual en la actualidad no hay evidencia que soporte recomendar el uso de BBNS en pacientes cirróticos para prevención de desarrollo de várices esofágicas. (23,24)

Un abordaje diferente para la prevención de várices en pacientes cirróticos es la prevención de la progresión de la enfermedad, dando tratamiento a las enfermedades causales de la hepatopatía o quitando factores lesivos crónicos (abstinencia de alcohol, tratamientos antivirales para virus de hepatitis B y C, pérdida de peso y cambios de estilos de vida en NASH, corticoesteroides en hepatopatías autoinmunes, flebotomías en hemocromatosis y tratamientos quelantes de cobre en enfermedad de Wilson). Con respecto a esto, se ha demostrado que posterior al tratamiento con interferón al obtener una respuesta virológica sostenida, se documenta en los seguimientos de los pacientes una menor probabilidad de descompensación y de sangrado variceal; igualmente la abstinencia de alcohol ha demostrado disminuir la incidencia de complicaciones de la cirrosis y de hipertensión portal finalmente dando una prolongación de sobrevida. (1,23)

El Consenso de Baveno VI recomienda tamizaje con endoscopía alta para várices al diagnóstico de la cirrosis, cada 2 años para pacientes cirróticos compensados sin várices con lesión hepática activa (ingesta activa de alcohol, no RVS en VHC) y para pacientes cirróticos compensados en los cuales el factor etiológico ha sido eliminado (abstinencia alcohólica de larga data, RVS con tratamiento para VHC, etc) o que no tengan comorbilidades (obesidad), el seguimiento endoscópico puede llevarse a cabo cada 3 años. Si hay evidencia de descompensación debe hacerse endoscopía de control y continuar seguimiento anualmente. (3)

5.3.2. PROFILAXIS PRIMARIA

La incidencia anual del primer sangrado variceal en pacientes cirróticos es de aproximadamente 4%, pero cuando las várices presentes son medianas o grandes éste riesgo aumenta a 15%, y por consiguiente la mortalidad, que aunque ha disminuido en las décadas pasadas, se presenta en 20% de pacientes a las 6 semanas y en 15% de forma intrahospitalaria. Por tanto, la prevención del primer sangrado variceal es primordial en el tratamiento de la hipertensión portal. (1,5,23)

Para identificar los pacientes que ameritan ciertas medidas preventivas, se debe estratificar los pacientes por el riesgo de sangrado, para ésto es necesario contemplar algunos factores que se asocian directamente a mayor riesgo: el tamaño de las várices, visualización endoscópica de signos rojos en las várices y severidad de la enfermedad hepática clasificada por el score de Child Pugh. Por lo tanto, pacientes con cirrosis, con várices pequeñas con signos rojos o várices medianas/grandes, o pacientes Child Pugh C tienen el mayor riesgo de sangrado (de hasta 76%); mientras que los pacientes con bajo riesgo de sangrado corresponden a los que tienen várices pequeñas sin signos rojos o sin várices, clasificación Child Pugh A o B (que presentan un 6% de riesgo estimado). (1,5,23,27)

El rol del tratamiento médico en pacientes con várices pequeñas es poco claro, ésto ha sido valorado en tres estudios randomizados controlados por placebo, Cales et al demostró que el uso de propranolol en pacientes sin várices o con várices pequeñas resultaba en mayor desarrollo de várices, sin embargo durante su seguimiento se perdió una cantidad significativa de pacientes. El segundo se realizó con nadolol que demostró reducir el sangrado variceal sin reducción en sobrevida, y el tercero, Sarin et al, no demostró efecto alguno con propranolol a pesar de disminuir de forma significativa la presión portal. En la actualidad, la recomendación por lo tanto, es tratar con BBNS a los pacientes con várices pequeñas con alto riesgo de sangrado. En los pacientes con várices pequeñas con bajo riesgo de sangrado se considera terapia opcional y debe ser discutida con el paciente.(1,5,23)

El Consenso de Baveno y guías recientes recomiendan repetir endoscopía anualmente a los pacientes cirróticos compensados con várices pequeñas y con lesión hepática activa (ingesta activa de alcohol, no RVS en VHC) y repetirla cada 2 años para pacientes cirróticos compensados en los cuales el factor etiológico ha sido eliminado (abstinencia alcohólica de larga data, RVS con tratamiento para VHC, etc) o que no tengan comorbilidades (obesidad). Si hay evidencia de descompensación debe hacerse endoscopía de control y continuar seguimiento anualmente. (3)

Para el paciente con várices medianas a grandes, los estudios han demostrado que el uso de BBNS es tan efectivo como la terapia endoscópica con ligadura variceal en prevención de un primer episodio de sangrado variceal, y la recomendación es utilizar la terapia basado en experiencia del equipo local, recursos y preferencia del paciente.(1,20,27)

Los BBNS como se mencionó previamente actúan disminuyendo el gasto cardíaco por medio de receptores beta1 y causando vasoconstricción esplácnica por medio del bloqueo de receptores beta2, resultando en

actividad antagónica alfa1. Las ventajas del uso de éste tipo de terapia incluyen su bajo costo, fácil administración y no requerimientos de experiencia específica. Además de disminuir la presión portal, también pueden reducir otras complicaciones de la cirrosis como ascitis, PBE y sangrado de gastropatía portal. Además, una vez que el paciente está en tratamiento con BBNS, el seguimiento con endoscopia alta no es necesario, pues no se ha demostrado que dar seguimiento endoscópico en éstos pacientes tenga utilidad para evaluar eficacia de tratamiento.(1,13,20)

Por otro lado las ventajas de la ligadura endoscópica variceal (LEV) es que es un procedimiento que se puede realizar al mismo tiempo que las endoscopías de seguimiento, con menor incidencia de efectos secundarios y relativamente pocas contraindicaciones.

La principal desventaja del uso de BBNS es que aproximadamente un 15% de los pacientes tienen contraindicaciones relativas o absolutas para su uso, y otro 15% requerirán disminución de la dosis o suspensión del medicamento debido a sus reacciones adversas comunes (debilidad, fatiga, falta de aliento, mareo, etc) que resuelven con la suspensión del medicamento pero que desalientan al paciente sobre su uso.(1,20)

Es un procedimiento endoscópico que tiene como fin erradicar las várices esofágicas ligándolas con anillos de goma (bandas) que son colocados utilizando un dispositivo descartable (ligador multibanda) adherido a la punta del endoscopio. El dispositivo es un cilindro de plástico hueco adherido a la punta del endoscopio que aspira las várices y las liga liberando la banda, la cual interrumpe por completo el flujo sanguíneo a la várice ocasionando necrosis isquémica de mucosa y submucosa con consiguiente granulación y desprendimiento de la banda y del tejido necrótico. El proceso completo deja una ulceración superficial que cicatriza en 14 a 21 días. Por ésta razón, despues de cada sesión de ligadura es recomendable administrar un ciclo de inhibidor de bomba de protones.(26,27)

La aplicación de las bandas se inicia en la unión gastroesofágica y se realiza en forma helicoidal sobre 5 a 8cm hacia proximal. Se realizan sesiones a intervalos de 2-3 semanas hasta que ocurra obliteración de várices, lo cual ocurre generalmente en 2 a 4 sesiones de ligaduras. Se deben colocar el mayor número de bandas que sea posible siempre que sea seguro. La erradicación de várices se logra en un 60- 90% de los pacientes, sin embargo, se reporta que en un 4-48% se dará recurrencia temprana de várices (a menos de 1 año de tratamiento), por lo cual debe darse seguimiento endoscópico a éstos pacientes con endoscopia alta al tercer mes de la erradicación, posteriormente cada 6 meses por un año y cada año de por vida. Las várices que reaparecen deben tratarse con nuevas sesiones de ligaduras. (26,27)

Las ventajas de la ligadura endoscópica variceal (LEV) es que es un procedimiento que se puede realizar al mismo tiempo que las endoscopías de seguimiento, con menor incidencia de efectos secundarios y relativamente pocas contraindicaciones.

La LEV requiere tener experiencia específica, los riesgos incluye los del procedimiento endoscópico, los de la sedación consciente (aspiración, sangrado, perforación y reacciones adversos a medicamentos sedantes), y los asociados al procedimiento como tal en un 14% siendo los más comunes disfagia transitoria y disconfort en pecho (10-45%) además de riesgo de sangrado por ulceración secundaria a la ligadura(5-6.6%).(100) Por lo que si bien es cierto que la LEV tiene un menor número de efectos adversos que los BBNS, la severidad de los efectos secundarios es mucho mayor con la LEV que con los BBNS. (26,27) Esto se ilustra en un metaanálisis por Khuroo et al donde se demuestra que eventos adversos severos, definidos como aquellos que requieren discontinuación del tratamiento, fueron significativamente más frecuentes en pacientes tratados con BBNS que en los tratados con LEV, sin embargo el tipo de efectos adversos fue muy diferente, siendo la mayoría relacionados a BBNS (hipotensión, fatiga, insomnio, falta de aliento, pobre memoria) los que desaparecen al

descontinuar la terapia, mientras que con la LEV de los 11 efectos adversos severos reportados, 10 fueron episodios de sangrado relacionados a la LEV y el restante fue una perforación esofágica. En éstos casos la mayoría requirió hospitalización y transfusiones y 2 pacientes fallecieron. (26)

Table 1 Side effects of endoscopic band ligation compared with those of nonselective β -blockers in primary prophylaxis.

| Study | EBL | | β -blockers ^a | |
|--|--|------------------------------|--|---|
| | EBL-related severe side effects (n/N) | EBL-related fatalities (n/N) | β -blocker-related severe side effects (n/N) | Bleeding after β -blocker withdrawal (n/N) |
| De BK et al. (1999) ²³ | 0/15 | 0 | 0/15 | 0 |
| Sarin SK et al. (1999) ²⁶ | 2/45 Ulcer-related bleeding (2 patients) | 0 | 2/44 Hypotension, weakness Altered sensorium | N/A |
| Lui HF et al. (2002) ²⁴ | 2/44 Ulcer-related bleeding Overtube perforation | 0 | 20/66 Breathlessness, tiredness, dizziness, wheezing, nausea, insomnia, nightmares, poor memory | 3/24 ^b (6, 8, and 18 months after withdrawal) |
| Lo GH et al. (2004) ²⁵ | 0/50 | 0 | 2/50 Hypotension Shortness of breath | N/A |
| Schepke M et al. (2004) ¹⁶ | 5/75 Ulcer-related bleeding (5 patients) | 2 | 12/77 Arterial hypotension (10 patients) Peripheral vascular disease Exanternia | 6/19 ^c 13 \pm 10 months after withdrawal |
| Jutabha R et al. (2005) ²⁷ | 1/31 Melena post-EBL ^d | 0 | 2/31 Hypotension (2 patients) | 1/2 6 months after withdrawal |
| Thuluvath PJ et al. (2005) ²⁸ | 1/16 EBL-related bleeding | 0 | 0/15 | 0 |

^aThere were no β -blocker-related fatalities. ^bFour additional patients were noncompliant to β -blockers. ^cSeven additional patients were noncompliant to β -blockers. EBL, endoscopic band ligation; n/N, number of patients with complications/total number of patients in the study; N/A, not assessed.

Figura 11. Comparación de efectos secundarios de BBNS y LEV

Tratamiento óptimo: LEV vs BBNS

Los BBNS pueden considerarse el tratamiento de elección en la terapia de la profilaxis primaria del sangrado variceal actualmente debido a que aparte de lo costo-efectivos y del efecto de reducción de la presión portal con el consiguiente beneficio en la tasa de sangrado variceal, pueden atenuar el desarrollo de otras complicaciones como la ascitis, el síndrome hepatorenal, sangrado relacionado a gastropatía hipertensiva, peritonitis bacteriana espontánea.(23,26) Los efectos secundarios serán punto importante a tomar en cuenta al ser más frecuentes con los betabloqueadores pero mucho más graves con la LEV, que frecuentemente

requieren hospitalización y pueden ser mortales, como se detalló previamente. Por otro lado, hay centros que realizan predominantemente la LEV, mientras que otros inician con la terapia médica y si hay intolerancia o necesidad de suspensión del medicamento realizan LEV. El consenso actual es que tanto BBNS como LEV son eficaces para la profilaxis primaria de sangrado variceal en pacientes con várices medianas/grandes, y que la elección de uno sobre otro es dependiente de la experiencia y disponibilidad del centro y la preferencia del paciente. (1,3,27)

5.3.3 TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO DE SANGRADO

La ruptura variceal es causa del 70% de los sangrados digestivos altos en pacientes con hipertensión portal, su elevada mortalidad de hasta 15-20% en centros especializados la convierte en la complicación más grave de ésta. Su origen debe sospecharse en todo paciente cirrótico y debe realizarse el diagnóstico en endoscopia de emergencia cuando se observa: 1. sangrado activo de una várice (en aproximadamente 20% de los pacientes), o, 2. tapón blanco o coágulo adherido a una várice, o, 3. presencia de várices sin otra causa identificada de sangrado. Una vez diagnosticado el sangrado para determinar el pronóstico de éste se toman en cuenta diferentes factores: la reserva funcional hepática (siendo el factor que más correlaciona con sobrevida), la elevación de la presión portal (gradiente de presión), las comorbilidades asociadas como infecciones, HCC, hepatitis alcohólica, trombosis portal, entre otras.(2,18)

Esta obra es propiedad del
SISD1 - UCR

El manejo de un sangrado digestivo variceal debe llevarse a cabo idealmente en una unidad de cuidados intensivos (UCI) por un equipo multidisciplinario experimentado durante un mínimo de 24-48horas posterior al logro de la hemostasia, previo al traslado a salón de cuidado intermedio o bien, si el caso lo permite a salón convencional.(27)

El tratamiento del sangrado digestivo por várices esofágicas persigue tres elementos principales: corrección de la hipovolemia, hemostasia adecuada de la várice sangrante y evitar complicaciones asociadas al sangrado. (2,18,27)

Datos de estudios (D'AmicoG. et al, 1999) han evidenciado que los sangrados digestivos se controlan espontáneamente en un 40-50% de los casos, éste porcentaje se eleva a aproximadamente un 80% a los 5 días por el uso de terapias actuales (médicas y endoscópicas) .(D'Amico G. et al, 2003)(120,135)

El Resangrado Temprano es un factor de riesgo importante predictor de muerte por sangrado variceal. Posterior a la presentación del sangrado existe un periodo de alto riesgo de resangrado, que asciende a 30 a 40% en las primeras 6 semanas, con un pico en frecuencia a los 5 días, cuando hasta el 40% de casos presenta resangrado. El riesgo de resangrado se mantiene muy alto durante las primeras 2 semanas y disminuye lentamente en las siguientes 4 semanas. Posterior a las 6 semanas el riesgo de sangrado se vuelve igual al existente antes del sangrado.(18)

Con respecto a la mortalidad, el consenso es que cualquier muerte que ocurra 6 semanas posterior al ingreso hospitalario por el sangrado variceal es considerada muerte relacionada al sangrado; ésta, ha disminuido en las últimas dos décadas hasta un 15-20%. La mortalidad inmediata se calcula en 4-8% y la prehospitolaria en 3%. Actualmente, sólo un 40% de las muertes están relacionadas directamente al sangrado (hemorragia no controlada), la mayoría son causadas por falla hepática, sepsis y síndrome hepatorenal. (13,26,27,28)

5.3.3.1 MANEJO GENERAL DEL SANGRADO AGUDO

Con respecto al manejo general se debe seguir el protocolo clásico ABC (airway, breathing, circulation) cuya meta es mantener una adecuada entrega de oxígeno a los tejidos (dependiente de la saturación de oxígeno, gasto cardíaco y concentración de hemoglobina). El manejo principal va dirigido al tratamiento del shock hipovolémico o su prevención oportuna (con una adecuada resucitación con volumen y hemoderivados) y a evitar y manejar las complicaciones como la descompensación hepática, infecciones asociadas, fallo renal, etc.

VÍA AÉREA

La vía aérea debe ser asegurada especialmente en casos de pacientes encefalopáticos o con riesgo de broncoaspiración durante el procedimiento, como aquellos con síndrome de abstinencia alcohólica, psicosis o estados mentales alterados por drogas o bien por hemorragia activa con vómito-hematemesis. En caso de endoscopia terapéutica para ligadura el riesgo de broncoaspiración es mayor aún, por lo que estrictamente todo paciente con encefalopatía grado 2 o mayor, con deterioro del sensorio por cualquier causa, con inestabilidad hemodinámica o hematemesis activa debe realizársele intubación electiva por personal experimentado.(18, 27)

REPOSICIÓN DE VOLUMEN Y HEMODERIVADOS

La reposición de volumen debe iniciarse con la mayor rapidez posible con el objetivo de evitar hipovolemia y mantener niveles de presión arterial sistólica entre 90 y 100mmHg y frecuencia cardíaca menor a 100lpm. La reposición debe realizarse con cristaloides o coloides de forma cautelosa para evitar hipovolemia e hipotensión prolongada particularmente importante para prevenir lesión renal o infección, pero igualmente para evitar sobrecarga de volumen que aumenta la resistencia portocolateral y la presión portal llevando así a resangrado. En la actualidad no hay estudios

que demuestren mayor seguridad o eficacia de algún expansor de volumen sobre otro. Tampoco está claro cuál es el mejor método para dar seguimiento a la resucitación, si por medición de gasto cardíaco, presión venosa central, gasto urinario, entre otras, lo mejor es probablemente la interpretación conjunta de variables fisiológicas.(13,27,34)

La estrategia de reposición con hemoderivados debe ser restrictiva, se ha encontrado una mejoría significativa en los resultados de los pacientes manejados con estrategia transfusional restrictiva, en la que el punto de corte de la hemoglobina es de 7gramos por decilitro versus la estrategia de transfusión liberal en la que el punto de corte es de 9gr por decilitro. Estudios experimentales han demostrado que la restitución de volumen sanguíneo puede inducir aumento rebote en la presión portal y precipitar sangrado portal hipertensivo, y que éste puede ser prevenido con somatostatina en pacientes con estrategia transfusional restrictiva a diferencia de los sometidos a estrategia liberal.(27)

Los hallazgos más relevantes beneficiosos demostrados en los estudios con la terapia restrictiva han sido la reducción en las tasas de factores relacionados a falla terapéutica como mayor sangrado y necesidad de terapia de rescate, así como tiempo de estancia en hospital, y finalmente sobrevida. Los efectos perjudiciales de la terapia liberal incluyen complicaciones cardíacas por sobrecarga circulatoria, particularmente edema pulmonar, y reacciones inmunogénicas (TRALI) y de inmunomodulación relacionadas a la transfusión que aumentan el riesgo de complicaciones y muerte.(35,36)

La meta de la transfusión de glóbulos rojos es mejorar la entrega de oxígeno a los tejidos. La estrategia de transfusión más segura y eficaz depende no sólo del nivel de hemoglobina sino también de factores como comorbilidades existentes, edad y estatus hemodinámico. Se considera transfundir cuando la hemoglobina sea menor de 7gramos por decilitro (hematocrito menor a 21%), se debe realizar transfusión de 1 unidad con

posterior comprobación de niveles en pacientes con cifras cercanas al punto de corte, excepto en pacientes con sangrado masivo exsanguinante, en este escenario el protocolo de transfusión debe ser menos conservador y no se ha evaluado un punto corte específico. En caso de pacientes con enfermedades cerebrovasculares, vasculares periféricas sintomáticas o cardiopatía isquémica es indicativo una terapia liberal con punto de corte de hemoglobina menor de 9gramos por decilitro. (27,34,36)

Por otro lado, por los defectos que con lleva la cirrosis tanto en factores procoagulantes como anticoagulantes, se ha visto en estudios in vitro que el plasma fresco congelado a menudo utilizado para evitar sangrados en pacientes cirróticos durante tomas de biopsia u otros procedimientos invasivos, e incluso ocasionalmente en escenario de sangrado agudo, acorta el tiempo de protrombina prolongado pero no afecta la cantidad de trombina formada, por lo que 1litro de plasma incrementa en sólo un 10% los factores de coagulación. Es por ésto que el tiempo de protrombina y el INR no son indicadores confiables del estado de la coagulación ni del riesgo de sangrado en un paciente cirrótico, y no sirvan para guiar el uso de plasma y otros factores de la coagulación. Por otro lado, la expansión de volumen resultante contribuye al aumento de la presión portal venosa, agravando la descompensación y aumentando el riesgo de sangrado y resangrado de várices esofágicas. La evidencia actual no soporta el uso de plasma fresco congelado o crioprecipitados en pacientes con sangrado agudo variceal, a menos que tenga otra indicación diferente al sangrado.(27, 35)

La trombocitopenia en pacientes con cirrosis se da con frecuencia (50-65%), sin embargo en pocos casos se dará una disminución menor de 30000 a 40000 plaquetas. En pacientes con plaquetopenia grave la disminución de la capacidad de producir trombina favorecerá la tendencia a sangrar, por lo que en éstos pacientes con hemorragia activa y plaquetas menores a 30000 es adecuado transfundir 1 pool de plaquetas.(27, 34)

Con respecto al uso de factor VIIa, los estudios realizados no han encontrado efecto beneficioso significativo en el cese del sangrado en las primeras 24 hrs o en los 5 días siguientes en cuanto al resangrado o muerte en pacientes con enfermedad hepática severa, por lo que en la actualidad no está recomendado de rutina. (37,38,39)

El complejo protrombínico que es un concentrado de plasma de factores dependientes de la vitamina K, era utilizado previamente en hepatopatía avanzada, en una era en la que no se conocía la pobre correlación entre el sangrado y los defectos de la coagulación. Estos derivados de plasma acortan o corrigen la prolongación de los tiempos de coagulación y los niveles plasmáticos bajos, pero su efecto clínico en sangrado no es suficiente, y el riesgo de trombosis es mayor. Actualmente debe utilizarse únicamente con la intención de revertir los efectos del Simtron (Acenocumarol) asociado a vitamina K. (27,35)

Para todas las drogas hemostáticas transfusionales o no transfusionales, presentan un efecto inconsistente en la prevención y tratamiento de sangrado en escenarios clínicos asociados a enfermedad hepática avanzada, en concordancia con el conocimiento actual de que el sangrado no tiene como primera causa las alteraciones en la hemostasia, sino más bien las alteraciones hemodinámicas propias de la hipertensión portal, disfunción endotelial, infecciones bacterianas y falla renal. (35)

TRATAMIENTO HEMOSTÁTICO

En el contexto de sangrado activo, es imperativo el inicio de terapia hemostática de forma inmediata y controlar el sangrado. La terapia farmacológica tiene la ventaja de ser aplicable y capaz de iniciarse en el momento en el que se sospecha el diagnóstico de sangrado variceal, incluso previo a la realización de endoscopia; sin embargo varios estudios y meta-análisis entre ellos Bañares et al, 2002, han demostrado que la terapia combinada de tratamiento endoscópico con fármaco vasoactivo tiene mayor

eficacia en el control del sangrado que la monoterapia, por lo que se debe iniciar el fármaco de forma inmediata y se agregará la terapia endoscópica en el momento de la endoscopia diagnóstica. (2,136)

Medicación vasoactiva

Las drogas vasoactivas utilizadas reducen la presión portal disminuyendo el flujo sanguíneo portal. Los BBNS no deben ser utilizados en el escenario agudo por la disminución en la presión arterial que producirán y el consiguiente bloqueo al aumento fisiológico de la frecuencia cardíaca asociada al sangrado. En la actualidad los fármacos utilizados son la terlipresina y la somatostatina y análogos.

Vasopresina

Vasoconstrictor potente que actúa a nivel de los receptores V1 localizados en el músculo liso de las arterias induciendo contracción por activación de la fosfolipasa C y aumento del calcio citosólico a través de la vía inositol trifosfato. El efecto directo sobre el control del sangrado se produce por la vasoconstricción esplácnica arteriolar potente que disminuye el flujo portal y por consiguiente disminuye la presión a ese nivel. Por otro lado, la profunda vasoconstricción sistémica es factor limitante para su uso hoy en día con aumento de resistencias periféricas y disminución de gasto cardíaco, frecuencia cardíaca, y flujo coronario, llevando múltiples efectos secundarios como isquemia miocárdica y/o infarto, isquemia mesentérica o de extremidades, eventos cerebrovasculares y arritmias cardíacas. En estudios clínicos se documentó que 32-64% de pacientes tratados con vasopresina experimentaron efectos adversos, y de éstos un 25% tuvo que suspender el medicamento. La administración debe realizarse en infusión continua por un máximo de 24 horas a una velocidad de infusión de 0.2-0.4U/min Si bien se ha reportado mejoría significativa de su eficacia y seguridad al asociarla a nitratos, los efectos secundarios siguen siendo mayores que los

asociados a terlipresina, somatostatina y a sus análogos, por lo que en la actualidad es raramente utilizada en éste escenario. (2,18,27,41)

Terlipresina

Es un análogo sintético de la vasopresina, el cual tiene actividad biológica más larga lo que permite su administración en bolos cada 4 horas y no en infusión continua. El perfil de efectos secundarios es similar al de la vasopresina pero en menor grado (un 3% de efectos adversos serios), es efectiva en control del sangrado agudo, un 75-80% a 48 horas y un 67% a 5 días, disminuye los requerimientos transfusionales y la mortalidad asociada al episodio agudo de sangrado variceal en un 34%. La dosis que se recomienda es de 2mg cada 4 horas y se disminuye a 1mg cada 4 horas posterior a 24 horas libres de sangrado. El tratamiento debe mantenerse preferiblemente hasta 5 días con un mínimo de 48 horas. Si se descarta enfermedad isquémica previo a su inicio, su perfil de seguridad es alto, teniendo como efectos secundarios frecuentes dolor abdominal, diarrea e hiponatremia que resuelve al finalizar el medicamento. (2,18,27,41)

Somatostatina

La somatostatina y sus análogos tienen un efecto vasoconstrictor esplácnico en dosis farmacológicas debido a una inhibición de la liberación de péptidos vasodilatorios (principalmente glucagón), y además tienen efecto vasoconstrictor local. Es usado con un bolo inicial de 250mcg seguido de una infusión intravenosa a 250mcg/hora que se mantiene hasta cumplir 24 horas libres de sangrado o hasta 5 días para prevenir resangrado temprano. Estudios han comparado su eficacia con la de la terlipresina y se determinó que tienen igual efecto en el control del sangrado, en recidiva de sangrado, en requerimientos transfusionales y en la aparición de efectos secundarios.(134) Los efectos adversos serios son raros y los menores incluyen náuseas, vómitos e hiperglicemias hasta en un 30%. El uso de dosis mayores (500mcg/hora) causa mayor disminución del GPVH, con

aumento en la eficacia clínica y menor mortalidad en el escenario de pacientes con sangrados difíciles de controlar (sangrado activo durante la endoscopia de emergencia).(2,18,41)

Octeótrido

Es un análogo de somatostatina con vida media más larga pero sin asociarse a mayores efectos hemodinámicos. La dosis óptima no ha sido bien determinada, usualmente se inicia con un bolo de 50mcgs IV y posteriormente se continúa con 25-50ucgs/hora, manteniéndolo hasta 5 días para prevenir resangrado temprano. La eficacia del octeótrido como monoterapia es controversial, no se ha encontrado beneficio en su utilización como tratamiento inicial probablemente secundarios a la taquifilaxia asociada. Sin embargo, en estudios randomizados controlados utilizándolo posterior a escleroterapia ha demostrado beneficio significativo en reducción de resangrado temprano lo cual se ha relacionado a su habilidad para prevenir el aumento de presión portal pospandrial, sin embargo la mortalidad no cambió. (2,18,27,41)

Endoscopia Digestiva Alta

La endoscopia debe realizarse idealmente entre las 6-12 primeras horas dependiendo del escenario clínico del paciente. La endoscopia da la confirmación del origen del sangrado, la gravedad del mismo, obtener información pronóstica y dar tratamiento endoscópico. Se asume que el sangrado proviene de várices esofágicas cuando hay sangrado activo, datos de sangrado reciente sobre una várice o sangre en cámara gástrica con presencia de várices esofágicas pero sin otra fuente de sangrado identificada.

Previo a la endoscopia, la colocación de una sonda nasogástrica con lavados con solución fisiológica o agua, aydarán en la endoscopia para tener mejor visualización y evaluar la actividad del sangrado. En los pacientes en

los que se documenta sangre por la SNG o hematemesis, se debe administrar eritromicina en bolo de 125mg IV 30 minutos previo a la endoscopia, éste macrólido agonista de la motilina que aumenta la velocidad de vaciamiento gástrico, y por ello facilita la exploración endoscópica y el tratamiento endoscópico, aparte de reducir el riesgo de broncoaspiración. (27)

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO EN SANGRADO POR VÁRICES ESOFÁGICAS

Aproximadamente un 80-90% de los episodios de sangrado digestivo variceal son controlados efectivamente con terapia endoscópica. Previo a la introducción de la LEV, la inyección con Ethoxysclerol era ampliamente utilizada en el tratamiento de hemorragias variceales, ésta se inyectaba al lado de la várice y no directamente en ella, causando inflamación local y cicatrización, con consiguiente trombosis y obliteración del vaso. Otra alternativa es la inyección con cianocrilato realizada directamente en la várice con obliteración inmediata del vaso.

La LEV fue introducida en 1988, se realiza utilizando un cap transparente que se incorpora a la punta del endoscopio. Se aplica succión sobre la várice la cual es aspirada dentro del cap y capturada por una liga de goma elástica que causa trombosis y cicatrización del vaso. Este método está ampliamente disponible y sus complicaciones son menores en comparación con las de escleroterapia, las más comunes, son el dolor postligadura que es pasajero y autolimitado, las ulceraciones superficiales que pueden sangrar y requerir una nueva endoscopia (afortunadamente esto es infrecuente <5% de casos) y la estenosis esofágica la cual es muy infrecuente. (45)

Ambos procedimientos (escleroterapia y LEV) han demostrado ser efectivos en control de sangrado agudo variceal, sin embargo, al compararlos entre ellos se determinó en varios estudios aleatorizados que la

LEV es mejor que la escleroterapia para el control inicial del sangrado y está asociada a una tasa de efectos adversos menores y menor mortalidad, además se vio que la escleroterapia a diferencia de la LEV puede producir un aumento sostenido de la presión portal en algunos casos. (26,27,45)

No es del todo claro si la LEV es asociada a mayor incidencia de recurrencia de las várices posterradicación. Los resultados de los estudios realizados son no concluyentes, las recurrencias reportadas van desde 8-48% posterior a LEV y 2-50% posterior a escleroterapia. Ha habido intentos de mejorar la eficacia de la LEV añadiéndole escleroterapia, con la meta de obliterar las venas perforantes que alimentan las várices y que no se afectan por la LEV, sin embargo, estudios recientes demostraron que añadiendo ambas terapias no disminuye la tasa de mortalidad, el riesgo de resangrado y el número de sesiones endoscópicas requeridas para la obliteración, y por el contrario hubo un aumento en la incidencia de estenosis esofágicas con la terapias combinada.

La recomendación actual para el sangrado agudo es combinar la terapia IV con drogas vasoactivas de forma temprana las drogas vasoactivas (idealmente durante el traslado del hospital, aunque sea sólo sospecha de sangrado) y realizar LEV (o escleroterapia en caso de no haber disponibilidad de LEV o de que ésta sea técnicamente difícil) posterior a la reanimación cuando el paciente esté estable o al menos abordado por el personal de emergencias. Esta recomendación está basada en varios estudios aleatorizados y controlados que demostraron que la administración temprana de la droga vasoactiva facilita la endoscopia y mejora el control del sangrado y disminuye el resangrado a los 5 días. La recomendación actual es mantener la droga por 2 a 5 días, para darle cobertura al período de máximo riesgo de resangrado. (13,26,45)

VALORACIÓN DEL RIESGO DE FRACASO

El sangrado variceal es una de las complicaciones más severas de la cirrosis con hipertensión portal, siendo la responsable de considerable morbilidad y mortalidad en éste escenario. Como se mencionó previamente la tasa de muerte por sangrado variceal agudo ha disminuido en los últimos años como resultado de la mejora en el manejo general (con profilaxis antibiótica) y en utilización de terapias más efectivas como la LEV, los fármacos vasoactivos y shunts intrahepáticos portosistémicos. Pero si bien ésta mortalidad ha disminuido, se mantiene en un 20%, lo cual continúa siendo inaceptablemente alto.

La persistencia del sangrado a pesar de tratamiento, o la recurrencia del mismo en los primeros 5 días desde el inicio del tratamiento es considerado **fracaso del tratamiento**, mientras que el cese del sangrado con posterior reaparición entre el día 5 a 42 se llama **recidiva precoz**. Uno de los mayores desafíos de los médicos en el abordaje del paciente cirrótico es determinar el pronóstico del paciente con respecto a mortalidad y probabilidad de resangrado. Los pacientes cirróticos que han tenido al menos un episodio de sangrado digestivo variceal tienen mayor riesgo de mortalidad por lo que deben identificarse factores de riesgo y planear su manejo.(18,71)

De los episodios agudos de sangrado un 40-50% cesan espontáneamente sin aplicar tratamiento específico, pero, si por otro lado se aplica el tratamiento inicial de elección (farmacológico y endoscópico) el control del sangrado aumenta a un 80-90%(22,103,104). En caso de fracaso para control hemostático los factores pronósticos independientes del fracaso hemostático en la hemorragia aguda por varices son la hemorragia activa en el momento de la endoscopia diagnóstica y/o terapéutica, el grupo Child Pugh C, la infección bacteriana, la trombosis de vena portal y un GPVH >20 mmHg determinado precozmente tras el ingreso hospitalario. Se encuentra

en marcha otros estudios que pretenden definir mejor los factores asociados a fallo terapéutico.(18,71,104,105).

La tasa de recidiva hemorrágica precoz es muy elevada, de hasta 40%. (13,18). Los factores de riesgo asociados independientemente a la recidiva hemorrágica precoz incluyen las varices grandes, el grado de insuficiencia hepática (Child-Pugh/MELD), la presencia de sangrado activo en el momento de la endoscopia urgente, un GPVH >20mmHg, la presencia de infección bacteriana e insuficiencia renal (103,104,105,107). Por otro lado, alrededor del 15-20% de los pacientes cirróticos con hemorragia por varices fallecen dentro de las primeras 6 semanas. Los factores pronósticos más importantes para la mortalidad a las 6 semanas incluyen un estadio de Child-Pugh avanzado o índice de MELD elevado, el resangrado precoz, la insuficiencia renal, y la presencia de infección bacteriana y carcinoma hepatocelular. (71)(18,103,104,105,106).

Con respecto a los factores predictores de sobrevida a largo plazo (mayor a 6 meses) en pacientes con cirrosis, se realizó una revisión sistemática que analizó 118 estudios (D' Amico et al) con un tiempo medio de seguimiento fue de 31 meses, con una tasa de mortalidad media de 36%. El tiempo de sobrevida media (reportado en sólo 32 estudios) fue de 33 meses y la sobrevida a 1 año, 2 años y la acumulada final fueron de 78, 75 y 61% respectivamente. La sobrevida a 1 y 2 años de acuerdo a clase Child Pugh y estadio compensado o descompensado se ilustra en las figuras 12 y 13 respectivamente. La causa más común de muerte reportada fue falla hepática (incluyendo síndrome hepatorenal y sepsis) seguida de sangrado digestivo variceal y HCC.

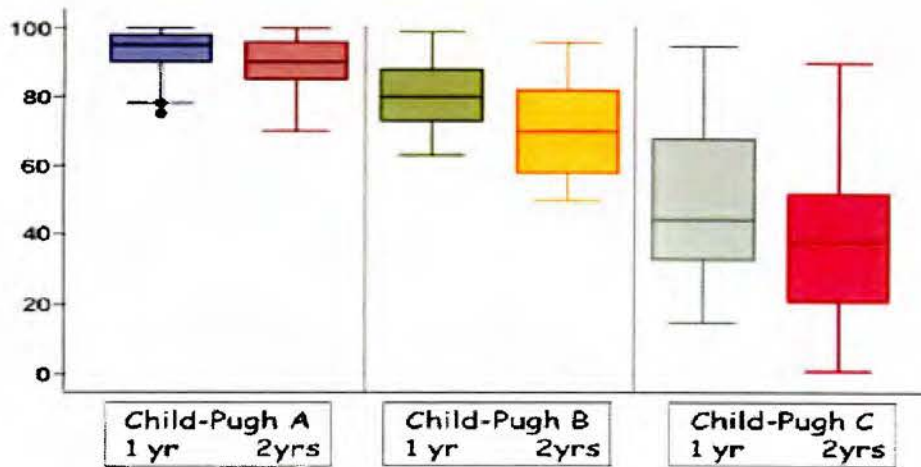


Figura 12. Sobrevida en pacientes cirróticos de acuerdo a clase Child Pugh

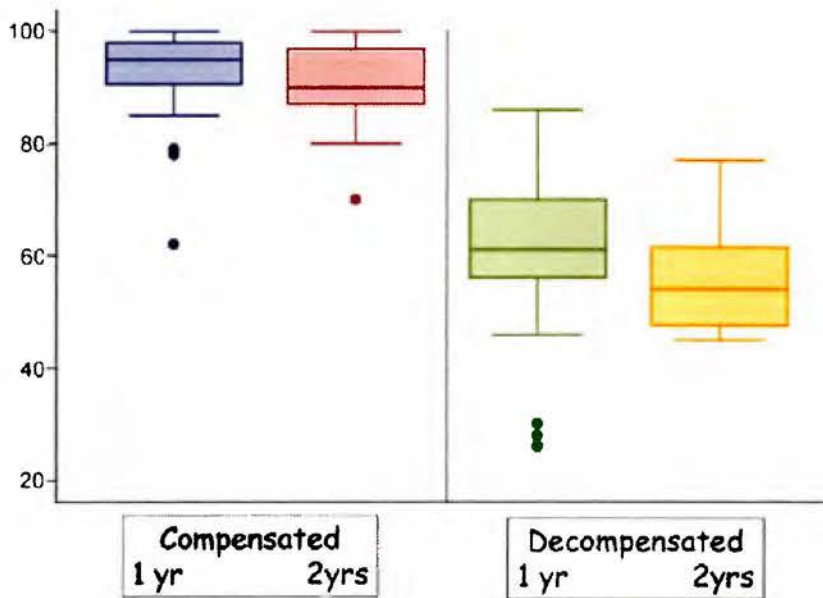


Figura 13. Sobrevida a 2 años de pacientes según fase compensada o descompensada de cirrosis

Un total de 174 variables fueron evaluadas en éstos estudios, como posibles predictores de mortalidad, el score Child Pugh fue el factor predictor independiente más frecuente, seguido de los componentes del score Child Pugh (albúmina, ascitis, bilirrubina, tiempo de protrombina y

encefalopatía) y por otro lado, la edad es otro factor predictor único fuera del score Child Pugh.(53)

Cuando el análisis se hizo por separado para pacientes en estadio compensado y descompensado, las variables pronóstica más comunes cambiaron, siendo las variables relacionadas a hipertensión portal (conteo plaquetario, esplenomegalia, presencia de várices) las que se asocian a los pacientes con cirrosis compensadas y las variables relacionadas a insuficiencia renal (como la creatinina y el nitrógeno uréico) o HCC las que aparecen en el grupo descompensado.(53)

PREVENCIÓN DE INFECCIÓN BACTERIANA

En pacientes cirróticos, hay una predisposición a la dismotilidad intestinal, al sobrecrecimiento bacteriano intestinal y al aumento de permeabilidad intestinal, llevando a un aumento del riesgo de translocación bacteriana. Esta translocación bacteriana probablemente es la fuente de productos bacterianas como las endotoxinas que pueden dar paso a elevaciones de la presión portal, a deterioro de la función hepática y por consiguiente a alteración en la hemostasia. Por lo anterior, la endotoxemia secundaria a la infección bacteriana puede ser el factor desencadenante de un sangrado variceal. (54)

Las infecciones bacterianas son de las complicaciones más significativas que puedan ocurrir en un paciente cirrótico, las infecciones aumentan el riesgo de admisión a una unidad de cuidados intensivos, desarrollo de sepsis, lesión renal aguda, descompensación hepática, síndrome hepatorenal, falla multiorgánica y muerte. (56)

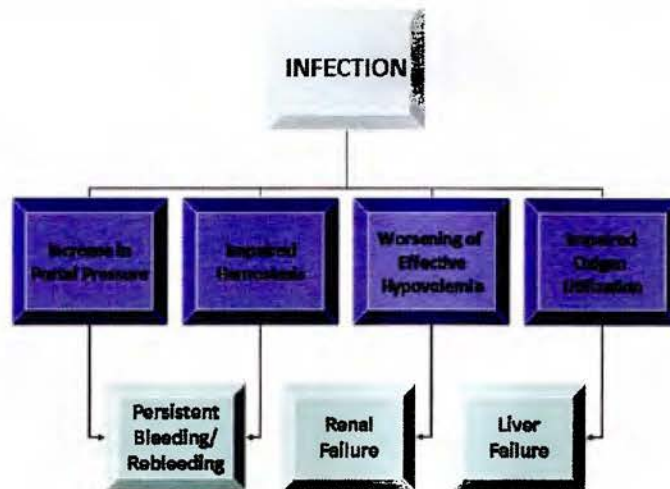


FIGURE 2. Flow chart showing that infections in patients with acute variceal hemorrhaging can perpetuate bleeding and precipitate renal and liver failure through different mechanisms.

Figura 14. Sepsis en pacientes cirróticos

Es importante en los pacientes con cirrosis y hemorragia investigar continuamente la presencia de infección asociada pues se ha documentado que aproximadamente un 15-20% están infectados en el momento del diagnóstico y que al menos un 50% desarrollará alguna infección durante el período de hospitalización. Además, está claro que un paciente hospitalizado con una primera infección tiene mayor riesgo de una segunda, y si bien las primeras infecciones aumentan el riesgo de efectos adversos, las segundas tienen un peor pronóstico aún. Por lo anterior es importante realizar de manera sistemática paracentesis diagnóstica, radiografía de tórax, sedimento de orina, y cualquier otra prueba complementaria que corrobore un posible foco infeccioso según la clínica del paciente. (27,57)

Factores de riesgo para desarrollar infecciones incluyen insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C, ascitis, ictericia o encefalopatía hepática), malnutrición, la gravedad inicial del sangrado, el fallo en el control de la hemorragia y la recidiva precoz. Las infecciones más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea (30%), las bacteremias (30%), las infecciones del tracto urinario (25%) y la neumonía (15%). (27,57)

Los pacientes con mayor riesgo de broncoaspiración, ya sea pacientes hemodinámicamente inestables o con alteración del estado de conciencia, como en encefalopatía hepática (grado 3 o mayor) al ser sometidos a endoscopías de emergencia diagnósticas y/o terapéuticas deben ser entubados electivamente para protección de vía aérea, y en el caso de sospechar neumonía por aspiración se debe iniciarles antibiótico de amplio espectro intravenoso, se recomienda manejar estos casos según la microepidemiología local. En muchos centros, en los casos de neumonías adquiridas en la comunidad se recomienda iniciar con amoxicilina-clavulanato y en neumonías nosocomiales o asociadas a centros de salud meropenem.

La infección bacteriana comúnmente asociada a sangrado variceal agudo es un factor de riesgo independiente para falla de control del sangrado, también predice resangrado temprano y muerte. El uso de antibióticos profilácticos en éstos pacientes previene el desarrollo de infecciones y reduce tanto el riesgo de recidiva hemorrágica como la mortalidad en comparación con los antibióticos indicados a demanda. Un meta-análisis de Cochrane de profilaxis antibiótica en pacientes con sangrado agudo variceal y cirrosis, revelaron una disminución del 60% en la incidencia de infecciones bacterianas y del 27% en mortalidad. (58) Por lo anterior, debe iniciarse lo más rápido posible el tratamiento antibiótico en todos los pacientes. El más utilizado es norfloxacin oral o por sonda nasogástrica (400 mg/12h horas 7 días), sin embargo la ceftriaxona 1gr/d IV ha demostrado ser superior a norfloxacin en pacientes de alto riesgo (presencia de al menos 2 signos de cirrosis avanzada: ascitis, ictericia, encefalopatía o malnutrición), demostrando una menor tasa de infección, incluyendo peritonitis bacteriana espontánea y bacteremia espontánea. La ventaja de la ceftriaxona es su simplicidad de administración. La ceftriaxona debe utilizarse también en casos en que la administración de norfloxacin no es posible (sangrado activo, shock hipovolémico) aún en pacientes con cirrosis temprana o de estadios menos avanzados.(27,57)

El problema es en las infecciones secundarias a organismos antibiótico-resistentes, las cuales han tenido un aumento alarmante en los pacientes cirróticos, y por tanto los candidatos a antibióticos deben ser escogidos con cautela. En éste caso, los pacientes con historia de infecciones recientes por BGN resistentes a quinolonas (en los últimos 3 meses) así como aquellos con ascitis refractaria y bajo contenido protéico en el líquido, en caso de alcohólicos con ascitis o en pacientes con control profiláctico con norfloxacin por el antecedente de PBE deben recibir ceftriaxona. Si existe el antecedente de una infección reciente por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado, la profilaxis antibiótica se realizará con nitrofurantoína 50mg/6hs por vía oral en pacientes con buena función hepática y en cirrosis avanzada(al menos 2 signos de descompensación hepática) con ertapenem 1 gr/24hs.(27, 57)

Estudios demuestran un riesgo aumentado de infección en pacientes cirróticos que utilizan IBP, ya sea por efectos directos en el sistema inmune que incluyen: 1- el bloqueo de la oxidación de los neutrófilos por inhibición de la bomba H⁺ requeridos para la liberación de especies reactivas al oxígeno y 2- la inhibición de la producción de IL-8 que disminuye el reclutamiento de células inflamatorias, entre otros, o por los efectos indirectos que incluyen: 1- la exacerbación de la predisposición del hospedero al sobrecrecimiento bacteriano y 2- la inhibición preferencial de la inhibición del crecimiento de microorganismos no patógenos dando cabida a proliferación de los potenciales patógenos. Por lo anterior se aconseja evaluar críticamente la indicación del IBP en éstos pacientes.(56)

PREVENCIÓN DE ENCEFALOPATÍA

Los pacientes cirróticos hospitalizados por sangrado digestivo variceal agudo y que subsecuentemente desarrollaron encefalopatía hepática en su estancia hospitalaria presentan una tendencia a una mala evolución clínica y por ende alta mortalidad. Es por ésto, que es importante identificar los

pacientes de alto riesgo para desarrollar encefalopatía hepática y ser capaces de prevenirla. Un estudio (A. Rattanasupar et al) retrospectivo identificó en pacientes con cirrosis y sangrado digestivo variceal el Child Pugh C, el nivel de potasio sérico menor a 3.5mmol/L, el conteo leucocitario mayor a 10.000 céls/mm³, y la hemoglobina menor a 8mg/dl como predictores significativos de la aparición de encefalopatía hepática (60).

La mayoría de estudios recientes han demostrado la eficacia de disacáridos no absorbibles (como catárticos colónicos y modificadores del pH intestinal llevando a disminución de la absorción de amonio y aumento en heces) comparado con placebo en la prevención de EH primaria y secundaria, por lo que éstos medicamentos son considerados el estándar de tratamiento actual en éste escenario (61,68). Se debe iniciar tratamiento con disacáridos no absorbibles, lactulosa VO o por SNG y si fuese necesario enemas en todos los pacientes. Éste tratamiento es útil además para monitorizar el curso de la hemorragia, eliminando los restos melánicos que puedan quedar y objetivando más fiablemente la aparición de nueva recidiva. Con base a un estudio multicéntrico que evaluó el papel de rifaximina vs placebo en una población con EH y en la cual el 91% de los sujetos de estudio tomaban lactitol/lactulosa, la EASL aconseja la adicción de rifaximina para el tratamiento crónico de pacientes con EH previa (27). En pacientes con encefalopatía hepática persistente especialmente la grado IV, que no presentan mejoría apesar de retiro de sedantes y dosis agresivas de lactulosa, debe valorarse realizar estudio de imágenes (TAC o RMN) y electroencefalograma (EEG). (41)

PREVENCIÓN DE INSUFICIENCIA RENAL Y ASCITIS

Aproximadamente un 10% de los pacientes cirróticos con sangrado variceal presentan deterioro de la función renal. En el 60% de los casos es progresiva, ésta correlaciona con la gravedad de la hemorragia, la hipovolemia y la función hepática basal y es un factor independiente de mortalidad.

Para prevenir la insuficiencia renal debe asegurarse una adecuada reposición de volumen, evitar fármacos nefrotóxicos como los AINES o antibióticos como los aminoglucósidos y fármacos que empeoren la hipovolemia (diuréticos). En pacientes con ascitis a tensión, la paracentesis mejora la sintomatología (disnea, vómitos, distensión abdominal). A pesar de que la paracentesis de gran volumen (>5litros) reduce la presión portal y el flujo porto-colateral, en el 18% de los pacientes puede causar insuficiencia renal a pesar de la infusión de albúmina. Por ello en todo paciente con sangrado variceal agudo y ascitis a tensión se realizará una paracentesis de menor volumen (2-3 litros), suficiente para reducir la presión intraabdominal con escaso riesgo de disfunción renal post-paracentesis. (27)

FRACASO DE TRATAMIENTO

El sangrado digestivo variceal es una complicación mayor de la cirrosis. A pesar de un adecuado tratamiento médico y endoscópico inicial hasta en un 20% no se logra la hemostasia por fracaso en el control inicial de la hemorragia (5 días) o por recidiva precoz (6 semanas). Para definir adecuadamente el concepto de éste fracaso se deben tomar en cuenta tres parámetros: hematemesis o aspirado nasogástrico con más de 100 mL de sangre fresca en 2 horas a pesar de haber iniciado tratamiento farmacológico y/o endoscópico, caída de 3g o más en la cifra de hemoglobina (9% del hematocrito) en un período de 24 h sin transfusión, desarrollo de shock hipovolémico.(2,27)

Terapia de rescate de la hemorragia refractaria o recidivante al tratamiento estándar

Una vez que se documenta el fracaso de tratamiento, si el sangrado es leve y la función hepática es adecuada puede valorarse realizar un segundo intento endoscópico de tratamiento, y si éste no es factible deben emplearse

terapias alternativas eficaces como TIPS (en inglés: Transyugular Intrahepatic Portosistemic Shunts), su implementación temprana en pacientes de alto riesgo debería reducir el fracaso del tratamiento.

El taponamiento esofágico con balón es una forma efectiva de hemostasia a corto plazo, pero debido a su alta tasa de complicaciones y al resangrado en el momento de desinflar el balón, se reserva para algunos casos de sangrado masivo para estabilización temporal y como puente para realizar una terapia definitiva. Otra forma de generar hemostasia a corto plazo son los stents metálicos recubiertos, autoexpandibles.(71)

Taponamiento esofágico con balón y prótesis metálicas autoexpandibles

El taponamiento esofágico con sonda-balón es una forma efectiva de lograr hemostasia en pacientes que ameritan intervención rápida y temporal para la utilización de terapias definitivas alternas.

Hasta el momento se han utilizado 3 tipos de balones: 1. el balón de Sengstaken- Blakemore, el cual tiene un balón esofágico para comprimir directamente las várices esofágicas, un balón gástrico de 250cc para ser impactado en el cardias y un sólo puerto de succión gástrico, 2. el balón de Minnesota, el cual es un balón de Sengstaken- Blakemore modificado con un puerto de succión esofágica sobre el balón esofágico que al ser conectada a un aspirador de baja presión permite la aspiración continua de secreciones supraglóticas y el 3. es el balón de Linton-Nachlas, el cual está formado por un único balón gástrico de 600cc.(137)

Se ha visto en diferentes estudios una eficacia de la hemostasia de un 30 a 90%, ésta variabilidad se ha visto secundaria a la escogencia del paciente, a la experiencia que tenga el personal en el uso de éstos balones y a las terapias concomitantes que se hayan utilizado en cada paciente. El taponamiento con balón se ha visto que tiene menor eficacia en pacientes

que han fallado a la terapia farmacológica/endoscópica inicial con sangrado activo persistente a pesar de la terapia endoscópica.(2,27,71)

Colocación del balón

Antes de intentar la colocación del balón, debe realizarse entubación del paciente con adecuada pseudoanalgesia por mala tolerancia del paciente y para prevención de broncoaspiración. Simultáneamente debe coordinarse los procedimientos terapéuticos definitivos como TIPS.

Antes de colocar el balón todo el equipo debe estar probado y a mano. Los balones deben inflarse con aire, probarse bajo agua para buscar fugas y posteriormente desinflarlos. Con el paciente en posición supina o lateral izquierda, se lubrica el tubo y se introduce por la boca preferiblemente hasta que al menos se hayan introducido 50cm de la sonda. El balón gástrico se infla con 200 cc de aire (4 jeringas de 50cc) y se tracciona suavemente hasta que se sienta resistencia, en éste punto el balón se encuentra taponeando la unión gastroesofágica (habitualmente esto equivale a objetivar la marca existente en la sonda, de 40cms a nivel del orificio nasal o labios), se debe entonces asegurar el balón con un dispositivo traccionador para mantener el taponamiento. Se necesita 1-2 libras de peso lo cual equivale a una bolsa de 500cc de solución fisiológica. Esto frecuentemente es suficiente para parar el sangrado. Para confirmar que el tubo está en el estómago se inyecta aire por el puerto gástrico y se ausculta epigastrio o se realiza una radiografía.(27,71)

De persistir el sangrado se procede a inflar el balón esofágico con cantidades progresivas de aire (habitualmente 40 ml iniciales y posteriormente en cantidades de 10 en 10 ml) comprobando tras cada cantidad de aire añadido la presión hasta alcanzar una presión de 50-60 mmHg. Es importante no sobreinflar el balón gástrico pues aumenta el riesgo para el paciente de necrosis y rotura esofágica y se debe tomar en cuenta que no existe relación directa entre la cantidad de aire introducida y los cambios en la presión ya que esto depende en gran medida del tamaño

esófago y de su distensibilidad. A diferencia de la sonda esofágica, ésta sonda se fija por dispositivos faciales y no por tracción y para comprobar su correcta colocación debe realizarse una radiografía de control. Esta sonda es la de elección cuando la hemorragia es secundaria a varices esofágicas o gástricas subcardiales (tipo GOV1 y GOV2) y una vez que se haya controlado, debe reducirse la presión esofágica en 5mmHg hasta una meta de 25mmHg, si el sangrado reinicia se aumenta nuevamente en 5mmHg. (27,71)

Por otro lado, en sangrados por rotura de varices fúndicas (tipo IGV1), la sonda de Linton-Nachlas es la de elección, ésta sólo tiene un balón con gran capacidad (600 ml) que una vez inflado debe traccionarse continuamente (con un peso de 1kg) para producir impactación en el cardias.

La sonda puede dejarse colocada por 24 a 48 horas máximo, el balón esofágico (si se utiliza) y el gástrico deben ser desinflados cada 12 horas para chequear por resangrado. Si el sangrado cesa, la sonda puede dejarse colocada con los balones desinflados, pero si el sangrado reinicia deben inflarse nuevamente.

Ambos tipos de balón poseen una gran eficacia (entre el 70%-90%) en la obtención de hemostasia primaria, aunque uno de los principales problemas es la alta tasa de resangrado (en aproximadamente la mitad de los casos) al desinflar el balón y se describen además numerosas complicaciones, siendo las más graves y frecuentes la neumonía por aspiración y la rotura del esófago. Por ello este método hemostático debe ser únicamente utilizado como medida temporal en espera de un tratamiento más definitivo cuando no se logra controlar la hemorragia por los métodos convencionales y solo por personal experimentado, puesto que en manos inexpertas es extremadamente peligroso. (27,71,72)

Con el propósito de evitar éstas posibles complicaciones de la sonda-balón de Sengstaken-Blakemore se han propuesto como alternativa en los últimos años el uso de prótesis metálicas recubiertas autoexpandibles. Hasta el momento se han publicado 2 series de 34 y 10 pacientes con hemorragia variceal refractaria. La prótesis fue colocada exitosamente y controló la hemorragia en la mayoría de los pacientes (>90%), y la causa principal de fracaso fue la hemorragia por várices gástricas. En los pacientes que sobrevivieron al sangrado, la prótesis se retiró entre 5 y 9 días después de su inserción, causando únicamente úlceras esofágicas leves. Se deben realizar más estudios apropiados para establecer su papel en el futuro. (27,71,72)

Taponamiento esofágico con stents y sondas-balón

La colocación endoscópica de stents esofágicos metálicos autoexpandibles (EEMA) está siendo investigada como terapia en el manejo del sangrado agudo variceal refractario a terapia de primera línea. La primera publicación a su respecto se dio en el 2006 y desde entonces se documentaron al menos 6 series de casos adicionales que reportaron un 100% de control de sangrado en 61 pacientes sin asociar eventos adversos serios. La mayoría de estudios mantiene los stents colocados por al menos 9-11 días, el problema se ha documentado en la alta tasa de recidiva de sangrado en el momento del retiro del stent. Una serie de 8 pacientes (Dechene et al) documentó un inmediato y exitoso control de sangrado en todos los casos pero presencia de resangrado en 3 de cada 5 pacientes en los que se retiraba el stent al noveno día y se mantenían únicamente con terapia médica. Por éste motivo, la colocación del stent, al igual que el taponamiento con balón forma parte de una terapia utilizada temporalmente mientras se realiza terapia definitiva. En series recientes (Holster, Kuipers et al, 2013) se ha investigado la terapia con stents más duradera en pacientes que no son candidatos a terapias definitivas como TIPS. En un paciente se removió posterior a 14 días, se le realizó trasplante hepático, en otro paciente se mantuvo colocado por 17 días posterior a realización de TIPS, y

los otros tres pacientes lo tuvieron colocado hasta sus muertes a los 6, 11, y 214 días. No se reportó en ninguno de los casos resangrado mientras el stent estuvo colocado. (73,74,75,76,77,78,79)

Al compararse los dos métodos, los EEMA y las sondas-balón con los estudios disponibles hasta ahora, es importante recalcar la menor tasa de complicaciones graves que se presentan con los stents, la eficacia igual o superior a los balones y el tiempo mayor que permite mantenerse colocados (hasta 10-14 días), sin embargo, es necesario la realización de estudios aleatorizados multicéntricos para poder determinar con certeza cuál es la mejor terapia puente.

En caso de colocar un EEMA, y si es posible por la condición del paciente durante el estudio endoscópico sería de gran utilidad la inserción de una guía para facilitar la colocación del mismo. Se podría proceder a colocación inmediata del stent sin endoscopia previa en casos de sangrado masivo o de recidiva hemorrágica en la que hay seguridad de que el sangrado es secundario a rotura de varices esofágicas puesto que la eficacia terapéutica del stent esofágico es únicamente para sangrados por varices esofágicas. Posterior a la colocación de la prótesis esofágica debe realizarse una radiografía de control para comprobar tanto su correcta colocación como la expansión del stent. En caso de que se necesite colocar una sonda nasogástrica para monitorizar la persistencia o no de sangrado, debe hacerse muy cuidadosamente a fin de no desplazar el stent. La retirada del stent se realiza mediante un dispositivo específico en la unidad de endoscopia.(27)

Tratamientos derivativos (Cirugía/TIPS de urgencia)

Los TIPS fueron utilizados por primera vez por Rosch y colab. en 1969 en perros y en paciente cirrótico por primera vez en 1982 por Colapinto. Originalmente era un canal creado por un balón de dilatación en el parénquima hepático entre la vena porta y la vena hepática vía

cateterización transyugular de la vena porta, el problema era que el tracto se cerraba rápidamente (en días posterior al procedimiento). Por ésto, se realiza el primer TIPS con un stent metálico en 1989 (Rossle y colab.) lo cual permitió mantener el shunt a largo plazo. (81,82,83)

El desarrollo de TIPS (y principalmente al disponer de prótesis recubiertas con PTFE) ha relegado en la práctica a la cirugía derivativa, pues el TIPS tiene una menor morbi-mortalidad operatoria con un menor costo y resultados similares a los de la anastomosis espleno-renal distal o a la meso-cava en H. (27)

El concepto de TIPS equivale hemodinámicamente a un shunt portocavo latero-lateral quirúrgico con un diámetro pequeño. Desde su aparición ha evolucionado para convertirse un tratamiento estándar en algunas complicaciones de la hipertensión portal, entre éstas el sangrado agudo variceal, donde es excelente para descomprimir las várices gastroesofágicas y tiene una eficacia muy elevada (control de la hemorragia en más del 90% de los casos). Sin embargo, su uso en escenarios de rescate tiene una alta mortalidad (30-50% según las series) dado que diverge la mayoría del flujo sanguíneo venoso portal, lo cual aumenta el riesgo de falla hepática progresiva y encefalopatía hepática.(80,81)

El Procedimiento:

Idealmente debe realizarse bajo anestesia general o en sedación profunda (para casos de emergencia) y con profilaxis antibiótica contra bacterias comensales gram positivas es recomendada aunque no haya sido probada su utilidad con literatura.

El abordaje más frecuente es a través de la vena interna yugular derecha, cateterización de la vena hepática media o de la hepática derecha y posteriormente acceder la vena porta, usualmente a través de la rama derecha. Para facilitar la ubicación de la vena porta y guiar la punción

transhepática se pueden utilizar la venografía retrógrada hepática enclavada con dióxido de carbono y ultrasonografía en tiempo real, o bien la colocación de una guía percutánea en el lecho portal, aunque esto aumenta la invasividad del procedimiento. (80,81)

Una vez cateterizada la vena porta es necesario calcular el gradiente portocava, posteriormente se procede a la dilatación con balón (8-10-12mm) del tracto entre la vena hepática y la vena porta y colocación de el o los stents expandibles, preferiblemente recubierto-PTFE, porque mantienen la permeabilidad del shunt y previenen la formación de fístulas portobiliares. El GPC posterior a la colocación de TIPS debe ser menor a 12mmHg que es el nivel de corte para que se presenten complicaciones de hipertensión portal, específicamente el sangrado variceal esofágico. La colocación del stent debe alcanzar en su margen proximal el empalme de la vena hepática con la vena cava, y ubicar el margen distal recubierto justo en la unión de la fístula parenquimatosa con el lecho portal intrahepático, de tal manera que sólo su extremo no recubierto quede dentro del vaso portal, usualmente la rama portal derecha, para que no interfiera con el flujo retrógrado intrahepático. De lo contrario puede resultar en trombosis portal intrahepática. Si lo anterior se cumple el trasplante hepático puede realizarse sin interferencia del stent a la hora de clampear la vena porta y la vena cava. Aún con el uso de stents recubiertos, es posible la disfunción de TIPS, por ello se da vigilancia de su función con ultrasonido dedicado y Doppler cada 6 meses.(80)

Uso en sangrado variceal agudo:

Más del 10-20% de los pacientes presentan un sangrado variceal refractario a terapia farmacológica y endoscópica y requieren terapia adicional, pueden ser estabilizados inicialmente con terapia puente como el taponamiento con balón o la colocación de EEMA para posteriormente realizar la descompresión con procedimientos derivativos, ya sean TIPS o shunts portosistémicos quirúrgicos. Los shunts quirúrgicos han caído en

desuso por técnica altamente compleja y actualmente se tiene como opción en pacientes Child A o B que no tienen disponibilidad de TIPS. Se prefieren los stents recubiertos (PTFE) a los convencionales para la falla en control del resangrado pues reducen la disfunción del shunt, la recurrencia clínica y la necesidad de reintervención. Al utilizarlos como terapia de rescate tienen una alta efectividad de lograr hemostasia (mayor a 95%), sin embargo igualmente tienen una alta tasa de mortalidad (entre 30-50%). La sobrevida a largo plazo depende de la severidad de la enfermedad hepática y las complicaciones asociadas a ésta que se presenten como la falla renal aguda o de infecciones bacterianas superpuestas. (80,81,82)

Contraindicaciones:

Debido a que la hipertensión portal está asociada a circulación hiperdinámica, los cambios hemodinámicos producidos por la colocación de TIPS son severos, con un aumento súbito del gasto cardíaco secundario a la derivación que se produce del flujo esplácnico en la circulación sistémica. Por ésto debe siempre evaluarse previamente la función cardíaca pues cualquier deterioro de la función ventricular derecha dará falla cardíaca congestiva.

Otras contraindicaciones incluyen la encefalopatía hepática crónica recurrente previo a TIPS (contraindicación absoluta), sin embargo, la encefalopatía desarrollada en el escenario agudo secundaria a factores precipitantes (sepsis, sangrado digestivo agudo, etc) no es contraindicación. Por otro lado, debido a los avances tecnológicos que permiten la recanalización de la vena porta en algunos casos, actualmente la trombosis y el cavernoma de la vena porta no forman parte de las contraindicaciones absolutas, se puede realizar un abordaje transhepático o transesplénico para cateterizar la vena porta. Los estudios pronósticos sobre la predicción a corto plazo de sobrevida posterior a colocación de TIPS han determinado que un score Child Pugh mayor a 12 representa una contraindicación debido a que presentan falla multiorgánica en la mayoría de casos posterior a

realización de TIPS. El MELD score ha sido validado inicialmente como el mejor predictor de sobrevida a 3 meses. La tabla 1 incluye contraindicaciones absolutas y relativas.(80,81,82)

| Contraindicaciones para TIPS | |
|--|--|
| Absolutas | Relativas |
| Falla cardiaca derecha | Falla hepática severa (Child Pugh >12) |
| Obstrucción de tracto biliar | Trombosis de vena porta |
| Infección no controlada | Quistes hepáticos múltiples |
| Hipertensión pulmonar | |
| Encefalopatía hepática crónica recurrente discapacitante | |
| HCC que compromete venas hepáticas | |

Tabla 1. Contraindicaciones absolutas y relativas de TIPS

Uso temprano de TIPS

Una opción estudiada recientemente sería la colocación de TIPS de forma temprana (antes de las 72 horas y preferiblemente en las primeras 24 horas del diagnóstico), es decir en escenarios de pacientes con alto riesgo de resangrado y muerte y no de sangrado agudo. Estudios recientes han valorado formas de identificar al paciente con alto riesgo de fallo terapéutico y que requieren tratamiento más agresivo.(80)

En el estudio por Monescillo et al (2004), se asoció el uso de TIPS precoz (comparados con terapia médica) con una mejoría en el pronóstico de pacientes con alto riesgo de sangrado incontrolable o resangrado basándose en el criterio hemodinámico de tener un GPVH mayor o igual a 20mmHg, sin embargo, sus conclusiones fueron criticadas ya que se comparo contra escleroterapia y no contra LEV y se utilizaron stents no recubiertos, entendible por el año en el que se realizó el estudio pero disconforme con los estándares de manejo recientes. Por otro lado el criterio de basarse en

medición del GPVH no está disponible en muchos centros médicos, especialmente en escenarios de emergencia. (107)

Lo anterior motiva a la realización de un estudio europeo multicéntrico (García-Pagán et al) en el 2010 en el que se escogen parámetros clínicos que correlacionan con exactitud con el GPVH al predecir pacientes en alto riesgo de falla de tratamiento: pacientes Child C de más de 13 puntos o Child B con sangrado activo en la endoscopia. Posterior a que se controla el episodio agudo de sangrado se dividieron los pacientes en dos grupos, los que recibieron TIPS en las primeras 72 horas con stents recubiertos o los que recibieron tratamiento estándar con betabloqueo, LEV, antibióticos y mononitrato de isosorbide. Los pacientes que recibieron el tratamiento estándar tuvieron pobre pronóstico con tasas de fallo de tratamiento y de 50% de resangrado en el primer año, y mortalidad de 14% y 40% a las 6 semanas y al año respectivamente, mientras que el grupo de TIPS precoz redujo la tasa de falla de tratamiento y de resangrado en un año a sólo 3% y la tasa de mortalidad a 4% y 33% respectivamente a las 6 semanas y al año. La incidencia de la encefalopatía hepática en los TIPS precoces con stents recubiertos disminuyó en un 40%, al igual que la incidencia de ascitis y de estancia en UCI. En el grupo de la terapia estándar 7 de 31 pacientes ameritaron TIPS posteriormente como terapia de rescate, sin embargo en ese momento la mortalidad aumentó a 57%, confirmando el beneficio del concepto de TIPS precoz.(80,87)

Estudios posteriores (Rudler et al, 2012, García-Pagán et al, 2013, Britton et al, 2013) apoyan fuertemente el uso de TIPS precoz con stents PTFE recubiertos en pacientes de alto riesgo para prevenir falla de tratamiento, resangrado o disminuir mortalidad. (84,85,86)

El principal reto continúa siendo reconocer los factores pronósticos de forma exacta para estratificar a los pacientes de acuerdo a su riesgo real. La clasificación Child Pugh puede estar sesgada porque no toma en cuenta factores como el sangrado activo en un paciente y el deterioro de la función

hepática que se produce en éstos pacientes. El MELD score ha sido recientemente propuesto como herramienta para determinar con mayor exactitud el riesgo en un paciente cirrótico con sangrado variceal agudo, pero se necesitan más estudios al respecto. (87)

Complicaciones:

Con respecto a las complicaciones pueden ocurrir de forma aguda durante el procedimiento: arritmias que ceden al retirar la punta del catéter del atrio derecho, hematomas cervicales, entre otras menos frecuentes. Efectos adversos posibles días posterior a su colocación incluyen migración del stent, hemólisis transitoria por destrucción de células rojas al paso por el stent previo a la endotelización, bilemia resultante de una fístula entre una raíz biliar y la vena porta y se sospecha por un aumento súbito y asintomático de bilirrubina directa y la obstrucción de una vena hepática pequeña por un stent recubierto PTFE puede inducir un Síndrome de Budd Chiari “segmentario” con un aumento transitorio y autolimitado de bilirrubinas y transaminasas. La trombosis del shunt aguda es rara (menos de 5%), debida generalmente a una fístula portobiliar y en algunos casos a disfunción del stent. (81)

Las complicaciones fatales son raras (menos del 1%) e incluyen hemoperitoneo, isquemia hepática, hemobilia, sepsis y falla cardíaca.

Las complicaciones crónicas son más frecuentes y su manejo es difícil. Falla cardíaca congestiva secundaria al aumento del gasto cardíaco posterior a TIPS. La trombosis de la vena porta es rara, producida frecuentemente cuando el stent no está adecuadamente colocado dentro de la vena porta o la hepática obstruyendo así el flujo portal y ameritando en algunos casos anticoagulación a largo plazo. (81)

Falla hepática progresiva es otra de las posibles complicaciones y la encefalopatía hepática postTIPs (por ser TIPS un shunt portocavo) puede

identificarse en un 30-40% de los casos sin asociar factores desencadenantes. La EH crónica recurrente discapacitante puede darse en 5-10% de pacientes privándolos de su autonomía. Se ha visto que la edad, el puntaje de Child Pugh y la EH pre TIPS son los factores más relacionados con la predicción de la EH postTIPS, el tratamiento es complejo, la profilaxis con lactulosa no es efectiva en éstos casos y probablemente ameritará la disminución del calibre del stent e incluso la oclusión del mismo. (81,108,109)

La disfunción del shunt es resultado de una hiperplasia intimal en el stent, más frecuente en la porción del shunt de la vena hepática y documentada en 80% a 1 año en los pacientes que utilizaron stents convencionales versus 10-15% cuando se utilizan los stents recubiertos. El tratamiento consiste en dilatación de la estenosis y/o implantación de un nuevo stent recubierto en ésta área. Por último, la TIPSitis es excepcionalmente rara, es la infección del stent colocado que actúa como cuerpo extraño en el hígado de un paciente inmunocomprometido, se sospecha en éstos pacientes con septicemias a repetición sin foco de entrada detectable y el tratamiento se basa en antibióticos a largo plazo. (80,81)

| Complicaciones postcolocación de TIPS | |
|---|----------------------------------|
| Agudas | Crónicas |
| Hematoma de cuello | Falla cardíaca congestiva |
| Arritmia | Trombosis de vena porta |
| Migración de stent | Falla hepática progresiva |
| Hemólisis | Encefalopatía recurrente crónica |
| Bilemia | Disfunción del stent |
| Obstrucción de vena hepática | TIPSitis |
| Trombosis de shunt que compromete la vida | |
| Hemoperitoneo | |
| Hemobilia | |
| Isquemia hepática | |
| Falla cardíaca | |
| Sepsis | |

Tabla 2. Complicaciones agudas y crónicas de TIPS

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

El tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal cae en tres categorías: los o procedimientos no-derivativos, los shunts portosistémicos y el trasplante hepático. Los procedimientos quirúrgicos a parte del trasplante hepático son utilizados como terapia de rescate en pacientes que han fallado a la terapia estándar farmacológica y endoscópica en pacientes cirróticos Child Pugh A, o pueden ser considerados temprano en el curso de la enfermedad en casos especiales como en pacientes con hipertensión portal que viven a grandes distancias de centros capacitados para manejar un sangrado digestivo variceal adecuadamente, o en quienes tienen problemas a la hora de compatibilidad de productos sanguíneos. (117)

Procedimientos no-derivativos:

Incluyen la transección esofágica, altamente efectiva en control del sangrado y con menor tasa de EH pero sin mejoría en la sobrevida comparada con otras técnicas, raramente utilizada en la actualidad con la aparición de TIPS, y la devascularización gastroesofágica (procedimiento de Sugiura-Futawa) utilizada típicamente para prevenir resangrado en pacientes con trombosis extensas portales o esplénicas en las que no hay disponibilidad de venas para realizar shunts.

Procedimientos derivativos:

Los shunts portosistémicos quirúrgicos implican la formación de una conexión vascular entre la circulación venosa portal (mesentérica superior, vena esplénica o portal) y la circulación sistémica (vena cava inferior, atrio derecho, vena innominada derecha o vena renal izquierda) para descomprimir el hígado utilizando el sistema venoso portal como tracto de salida y el sistema venoso sistémico como tracto de entrada.(117)

Los TIPS han reemplazado los shunts quirúrgicos por lo que la experiencia de los cirujanos y la interpretación de los estudios de imagen están disminuyendo en muchos centros. Además, la creación de éstos shunts quirúrgicos tiene un riesgo significativo comparado con terapias intervencionales que tienen menor morbilidad y mortalidad. Cuando es necesario realizarlos debe tomarse en cuenta la necesidad futura de un trasplante hepático, especialmente cuando se realiza una conexión directa con la vena porta, pues complica el trasplante y puede aumentar la pérdida sanguínea intraoperatoria sanguínea y la mortalidad perioperatoria.

Los tipos de shunts quirúrgicos se dividen en dos categorías basados en derivación completa o parcial del flujo venoso esplácnico. Los no-selectivos están diseñados para descomprimir la circulación venosa portal con derivación completa del flujo venoso portal desde el hígado a la circulación

sistémica, son más simples de construir, pero tienen alta incidencia de EH en comparación con los selectivos, de éstos, el shunt mesocavo ganó popularidad por su simpleza técnica y se asocia a mínima pérdida sanguínea. Los selectivos sirven para descomprimir las várices gastroesofágicas a través de las gástricas cortas, de éstos el utilizado con mayor frecuencia es el shunt esplenorenal distal (procedimiento de Warren) con el que descomprime sólo várices en unión esofagogástrica y el bazo, asociado con 90% de control del sangrado y menor tasa de EH que los shunts totales.(117)

PREVENCIÓN DE LA RECIDIVA HEMORRÁGICA

El objetivo de la profilaxis secundaria es evitar la recidiva hemorrágica. Los pacientes que sobreviven un episodio de sangrado variceal tienen un 60% de riesgo de recurrencia a 1 año con una mortalidad de alrededor de 15 a 20%, el periodo de mayor riesgo de recidiva es durante las primeras 6 semanas donde se concentra el 20% de los episodios disminuyendo el riesgo posteriormente hasta las tasas previas a la hemorragia inicial, razón por la cual todos éstos pacientes deben recibir tratamiento inmediato posterior al control de la hemorragia aguda, habitualmente de 5 a 7 días posterior al ingreso. (23,27,71)

Profilaxis secundaria de sangrado por várices esofágicas

En la actualidad la práctica más aceptada es la instauración de tratamiento combinado con beta-bloqueantes no selectivos más LEV en la profilaxis secundaria. Ambos tienen eficacia comparable en la prevención de resangrado variceal y de mortalidad relacionada al sangrado, sin embargo los BBNS han demostrado reducir mortalidad general a diferencia de la LEV. Esto es demostrado en un metaanálisis de 8 estudios con 970 pacientes que compararon el uso de BB con nitratos y LEV en la prevención de resangrado variceal demostrando que ambos tratamientos eran similares en su efecto de reducción en la incidencia de sangrado y resangrado variceal, así como de la mortalidad asociada al sangrado, pero sólo los BB presentaban disminución de la mortalidad general (Krag et al, 2011,2012).(88,89,90)

Tratamiento farmacológico:

La eficacia de los BBNS en éste escenario ha sido probada en varios metaanálisis en los que se ha demostrado que disminuyen la tasa de

resangrado de 63% a 42%, la mortalidad por sangrado, y la mortalidad general de 27% a 20%. Se ha visto que el efecto beneficioso de los BBNS en la mortalidad no recae únicamente en reducción del riesgo de sangrado variceal, sino también en la mejoría de otras complicaciones de la hipertensión portal por un efecto al parecer no hemodinámico que se asocia a disminución del flujo sanguíneo portocolateral y disminución de translocación bacteriana, ésto se traduce en disminución de las tasas de peritonitis bacteriana espontánea y de mortalidad relacionada a la enfermedad hepática. Hay un meta-análisis de estudios aleatorizados y observacionales que apoya ésta teoría mostrando que los BBNS reducen el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea en un 12% independientemente de la respuesta hemodinámica (Senzolo et al, 2009). (27,71,90,91)

El tratamiento asociado de vasodilatadores con beta-bloqueantes consigue un mayor descenso de la presión portal pues disminuye aún más la resistencia vascular intrahepática. Ésto se evidencia en estudios comparativos (Gournay et al) donde esta combinación terapéutica aumenta la eficacia de los BB en cuanto a la prevención de recidiva hemorrágica sin mejorar la supervivencia (92). Sin embargo, en algunos estudios (Gluud LL. et al, 2010) esa combinación no difiere en términos de tasas de resangrado general y de mortalidad con el uso de BB como monoterapia, y más bien aumenta la tasa de efectos adversos (38 vs 23%) con una mayor incidencia de discontinuación del tratamiento (15 vs 6%). Por éstas 2 razones es que los nitratos no se recomiendan de rutina. (98)

Tratamiento endoscópico:

La escleroterapia mostró una reducción de aproximadamente 50% del riesgo de resangrado variceal y una mejoría significativa de la sobrevida, pero ha sido abandonada casi totalmente desde la introducción de la ligadura endoscópica. El metaanálisis de estudios comparativos en la profilaxis secundaria de la hemorragia por varices, confirma que la ligadura endoscópica reduce la incidencia de recidiva de sangrado y de

complicaciones respecto a la esclerosis, además de mejorar sobrevida. La LEV logra la erradicación de várices con un menor número de sesiones endoscópicas que la escleroterapia, sin embargo, también se asocia a una mayor tasa de reformación de varices, por lo que es de gran importancia mantener una vigilancia endoscópica a largo plazo. (23,71,93)

La eficacia potencial de combinar LEV con escleroterapia se ha evaluado en diferentes estudios, sin embargo el metaanálisis de los estudios controlados muestra que la combinación de estas 2 técnicas endoscópicas no mejora la eficacia obtenida empleando únicamente ligadura, mientras que aumenta la incidencia de estenosis esofágica.(94,95)

Terapia combinada:

La combinación de drogas (propranolol o nadolol, en ocasiones con mononitrato de isosorbide) con terapia endoscópica (LEV) es la terapia de elección en la actualidad para la profilaxis secundaria ya que con esta asociación el tratamiento farmacológico podría evitar la recidiva hasta conseguir la obliteración de las varices con ligadura, y posteriormente podría evitar la recurrencia de las varices. (71,90)

Un metanálisis (González et al) de 23 estudios (1860 pacientes) demostró menores tasas de resangrado en la combinación de BB con nitratos y terapia endoscópica (escleroterapia o LEV) comparados con cada terapia sola, sin cambios en mortalidad. Otro metanálisis más reciente (Thiele et al) de 9 estudios con 955 pacientes con utilización específica de LEV, confirmó la disminución en las tasas de resangrado general y variceal del tratamiento combinado versus la LEV o los BB, sin afectar las tasas de mortalidad.(96,97)

¿Cuándo y cómo iniciar el tratamiento preventivo?

Esta obra es propiedad del
SIEDI - UCR

Los BB para prevención de resangrado deben iniciarse inmediatamente posterior al control del episodio de sangrado agudo, eso es generalmente entre el día 3 y el día 5 del ingreso y una vez que los fármacos vasoconstrictores se hayan suspendido, cuando el riesgo de resangrado es aún alto y previo al egreso hospitalario del paciente.

El propranolol debe iniciarse a una dosis de 20mg dos veces por día y debe titularse cada 3 días hasta la máxima dosis tolerada por el paciente o hasta llegar a una frecuencia cardíaca de 50 a 55 lat. por minuto, con una dosis máxima de 320mg e idealmente realizada la titulación por una enfermera entrenada lo cual permite dosis mayores de mantenimiento y disminuye la tasa de abandono de tratamiento con respecto a las vistas en otros estudios (5 a 15%).(99)

Las sesiones de LEV inician con el diagnóstico endoscópico donde se realiza la primera sesión, y posterior a esto cada 2 a 4 semanas hasta obtener la obliteración de las várices que usualmente se obtiene con 2 a 4 sesiones adicionales. Posterior a la erradicación de las várices se debe realizar un control endoscópico a los 3 meses y si no se encuentran várices se continúa la vigilancia endoscópica cada 6 meses para valorar recurrencia. (100)

Estratificación de pacientes de acuerdo a riesgo de resangrado:

En el escenario de prevención del resangrado hay una gran variedad de pacientes. El riesgo de algunos es bajo pues han respondido hemodinámicamente a BBNS o bien además o en lugar de esta respuesta se lograron obliterar con LEV, mientras que otros tienen mayor riesgo de resangrado a pesar de terapia combinada pues ni responden hemodinámicamente ni se lograron obliterar, en este grupo un TIPS podría ser la mejor opción, aunque por el momento no ha sido completamente validado.

Hay evidencia clara que en aquellos pacientes en los que el tratamiento farmacológico con propranolol de forma aguda logra un descenso del GPVH superior al 10% o más del 20% o por debajo de 12 mmHg (“respondedores hemodinámicos”) tras la administración crónica (evaluado incluso a los 15 días de tratamiento) el riesgo de recidiva hemorrágica es muy pequeño (menor del 10%). Los BBNS logran metas de GPVH en aproximadamente la mitad de pacientes con sangrado reciente, las tasas de resangrado a 2 años en éstos pacientes son de 16%, mientras que en los pacientes no respondedores el riesgo de resangrado es de 46%, más bajo que en pacientes controles sin tratamiento (55-67%). Se ha visto también que el porcentaje de pacientes con BBNS que no resangran es mayor a la tasa de respondedores hemodinámicos (64 vs 51%), lo cual indica que el efecto de los BB en la cirrosis va más allá de la reducción del GPVH. (101,102)

Es controversial el hecho de si la adición de LEV al tratamiento en pacientes no respondedores a BB disminuye la tasa de resangrado, parece ser que por lo menos puede dar un beneficio en la tasa de resangrado variceal pero no en la general como se documentó en el único estudio aleatorizado controlado multicéntrico. (100) Lo que se ha documentado es que la tasa de resangrado es mayor en pacientes no respondedores en los que se cambia de BB a LEV o en los que nunca se dio terapia con BB (78 vs 64% a 2 años), reforzando la teoría del efecto no hemodinámico de los BB.

En conclusión, la terapia guiada con medición de GPVH es probablemente la terapia más exacta, sin embargo la falta de evidencia sobre ciertas áreas, como el tratamiento definitivo en pacientes “no respondedores hemodinámicos”, la certeza de si ésta estrategia de tratamiento es superior a la estrategia empírica que se ha utilizado hasta el momento, y la poca disponibilidad en la mayoría de los centros de medición de GPVH han hecho hasta el momento su aplicabilidad muy limitada.

Por lo tanto, si hay disponibilidad, debe realizarse un cateterismo de venas suprahepáticas para valorar el grado de hipertensión portal en todo

paciente con sangrado digestivo alto por várices esofágicas entre el día 2-5 del inicio de la hemorragia, siempre que el paciente esté estable y la hemorragia controlada (suspendiendo somatostatina o terlipresina si se están utilizando sólo cuando se hayan cumplido o en caso de fallo primario). Entre el día 2 a 5 de la hemorragia se valorará además, la respuesta aguda a la administración i.v. de propranolol (igualmente suspendiendo somatostatina o terlipresina si se están utilizando, lo usual es al término del vasoactivo). Posterior al cateterismo, se debe iniciar inmediatamente el fármaco seleccionado (propranolol/nadolol) sin necesidad de continuar con somatostatina o terlipresina. Además se programará para un segunda sesión de LEV (La primera ya se realizó para el control del episodio agudo). Un mes posterior a alcanzar la dosis máxima tolerada de BBNS (calibrado en forma intensiva cada 3 días) se debe programar un segundo cateterismo de venas suprahepáticas para evaluar el GPVH, si el paciente es respondedor a propranolol, se continúa únicamente con tratamiento farmacológico y no se necesitarán más LEV. Si el paciente no logra la respuesta hemodinámica (o respondedor parcial) se debe continuar con terapia combinada (propanolo/nadolol con LEV). (27)

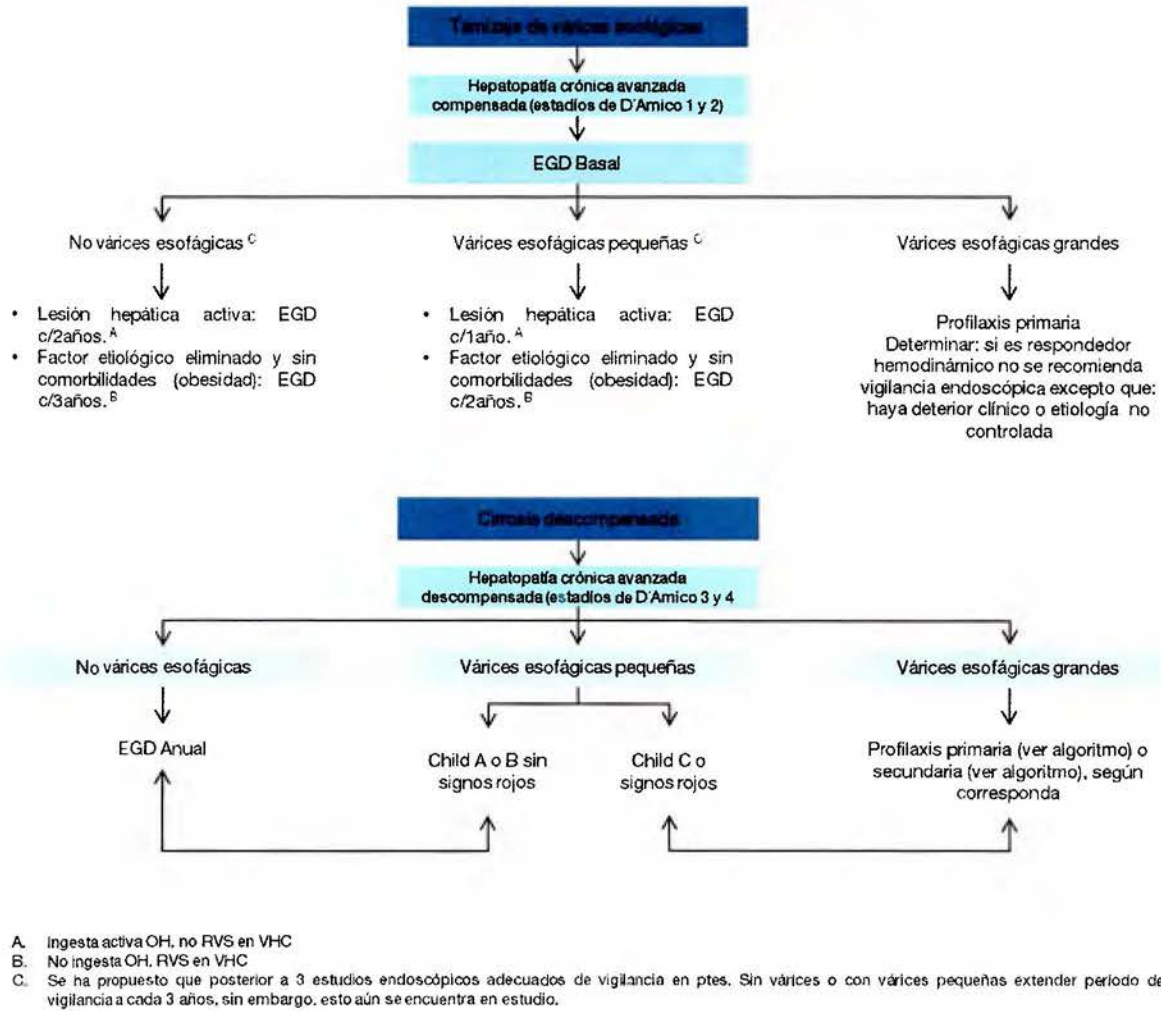
Por otro lado la simvastatina (inhibidor de 3-hidroxy-3-metilglutaril coenzima A reductasa) ha demostrado, que promueve la generación de óxido nítrico por las células endoteliales, disminuye el estrés oxidativo, la inflamación y mejora la disfunción endotelial, produciendo un notable beneficio en el endotelio hepático. Se debe valorar en todos los pacientes con antecedente de un sangrado digestivo variceal previo añadir a la profilaxis secundaria con BB +/- LEV simvastatina a dosis de 20 mg durante 15 días y posteriormente 40 mg/d. Estos primeros 15 días a dosis bajas permiten valorar por reacciones idiosincrásicas mayores antes de escalar a dosis plena.

En caso de recidiva, el paciente es tributario de TIPS de rescate. Estudios han determinado la mayor efectividad de los TIPS versus el tratamiento endoscópico para la prevención de resangrado, pero con aumento de

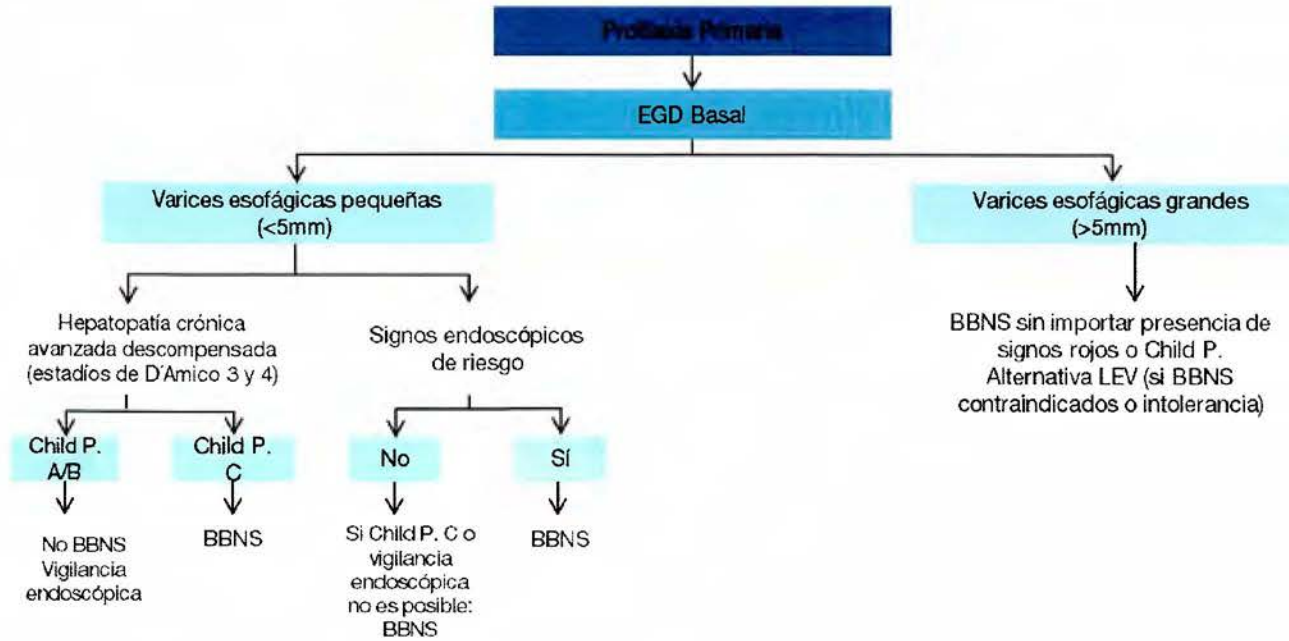
incidencia de EH postTIPS y con igual sobrevida en ambas técnicas (111,112). Por ésto se ha establecido que los TIPS deben utilizarse como terapia de rescate en caso de fallo a la terapia primaria (BB+LEV); sin embargo éstos estudios han sido realizados en época de utilización de stents convencionales y no recubiertos, los cuales mejoran la eficacia clínica notoriamente y tienen menor tasa de disfunción como se mencionó previamente. (113,114)

Posterior a la aparición de TIPS las derivaciones quirúrgicas portosistémicas han caído en desuso. Un estudio (Henderson et al, 2006) que comparó TIPS con derivación espleno renal distal demostró similar eficacia como tratamiento de rescate en pacientes Child Pugh A y B, con similares tasas de recidiva, de EH, y de sobrevida a 2 y a 5 años, sin embargo éste estudio igualmente fue realizado con el uso de stents convencionales y no recubiertos. (115)

ANEXO 1. ALGORITMO PROPUESTO PARA TAMIZAJE DE VARICES ESOFÁGICAS

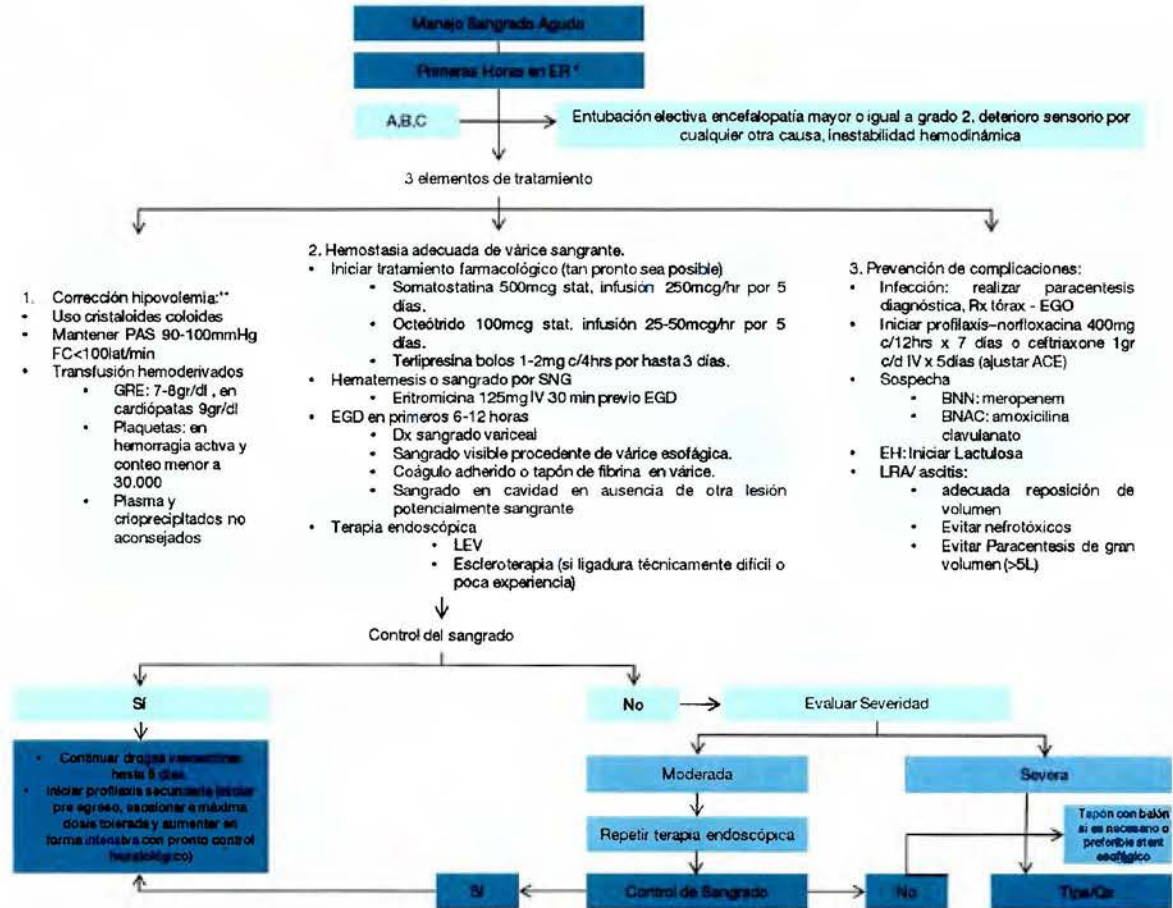


ANEXO 2. ALGORITMO PROPUESTO PARA PROFILAXIS PRIMARIA



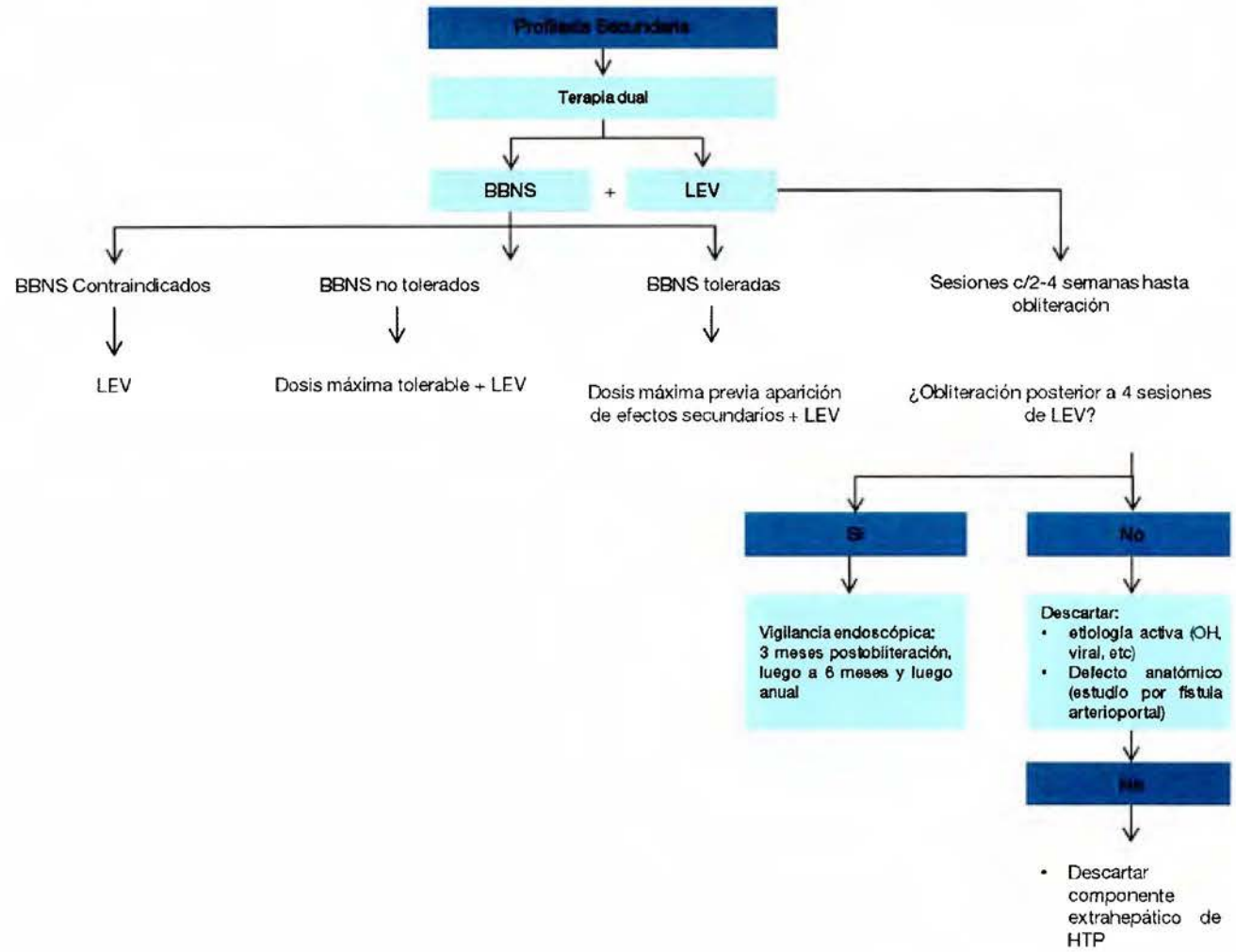
BBNS: Betabloqueadores no selectivos
LEV: Ligadura endoscópica varicial

ANEXO 3. ALGORITMO PROPUESTO PARA MANEJO DE SANGRADO



* Existen estudios que demuestran que la aplicación prehospitalaria del vasoactivo disminuye el requerimiento transfusional en forma significativa, y a pesar de que sea controversial, disminuye la falla temprana, lo cual aumenta sobrevida.
 ** Este protocolo es diferente cuando hay hemorragia masiva, en donde los parámetros mencionados no aplican y se transfunde a demanda.

ANEXO 4. ALGORITMO PROPUESTO PARA PROFILAXIS SECUNDARIA



CONCLUSIONES

Después de realizar una exhaustiva revisión de publicaciones hechas entre 1987 y el presente año se llegó a las siguientes conclusiones:

1. La hipertensión portal es un síndrome producto de múltiples causas, que incluyen anomalías vasculares y/o arquitecturales del parénquima hepático. Su principal causa es la hepatopatía crónica avanzada cuyo grado de hipertensión portal provoca eventos clínicos como la formación de várices esofágicas, el desarrollo de ascitis, la hemorragia variceal e incluso HCC. La mayoría de estas complicaciones suceden con presiones por encima de los 12 mmHg y un punto de corte mayor a 20mmHg predice fallo temprano al tratamiento (primeros 5 días) y mayor mortalidad a 6 semanas.

2. La fisiopatología de la hipertensión portal comprende el aumento de la resistencia vascular intrahepática causado principalmente por la progresión de la fibrosis hepática y la formación de nódulos de regeneración, fase estática, y la vasoconstricción intrahepática secundaria al desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores, fase dinámica. Este último componente implica una vasodilatación esplácnica con una consecuente circulación hiperdinámica que incluye un gasto cardíaco aumentado, hipervolemia, hipotensión sistémica, y disminución del volumen circulatorio efectivo, con un aumento del flujo portal y por ende de la presión del sistema.

3. La clasificación de los pacientes cirróticos de acuerdo a la fase en la que se encuentran ya sea compensada o descompensada y de acuerdo a la clasificación por estadios evolutivos de D'Amico permite agrupar los pacientes por sus características clínicas según la historia natural, y determinar su pronóstico y sobrevida.

4. Para realizar adecuadamente el diagnóstico de hipertensión portal en un paciente cirrótico es importante evaluar el grado de fibrosis y estimar/cuantificar la presión de la vena porta . Actualmente los métodos de elección para realizar éstas determinaciones son la biopsia hepática y la cateterización de una vena suprahepática para el cálculo del GVPH con oclusión por balón, ambos son métodos invasivos y con limitadadisponibilidad en algunos centrosAún está en proceso la identificación del método ideal no invasivo para realizar éste diagnóstico, el cual debe de ser simple, reproducible, disponible, más barato que realizar una biopsia, debe poder predecir todo el espectro de la fibrosis, reflejar cambios inducidos por el tratamiento y permitir estratificar de acuerdo a pronóstico. Entre los métodos indirectos, el Fibrotest es el más validado de los marcadores séricos, sin embargo no es suficiente para evaluar cambios dinámicos presentes en fibrosis ni el grado de HTP. Por otro lado la elastografía transitoria es el método no invasivo más evaluado y utilizado para medir fibrosis pero su validez se afecta de forma importante en condiciones de congestión hepática, colestásis, esteatosis u obesidad, mermando su uso en hasta el 40% de la población de interés.

5. Según la respuesta al tratamiento crónico con BBNS los pacientes pueden clasificarse como respondedores o no respondedores hemodinámicos, siendo los primeros los que tienen menor probabilidad de desarrollo de sangrado recurrente variceal y menor riesgo de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y muerte. Los segundos a pesar de no alcanzar los parámetros de descenso en el gradiente también consiguen beneficio significativo del tratamiento con el betabloqueo en la prevención de PBE sobre todo.

6. El tratamiento de la hipertensión portal depende del escenario clínico, puede ser agudo en cuestión de una hemorragia o bien profiláctico para evitar la ruptura por primera o segunda vez de una várice esofágica, tratamiento vs profilaxis primaria o secundaria respectivamente. Aún no se handesarrollado drogas que eviten la formación de las colaterales

esofágicas. Una vez que se formen las várices se inicia la terapia para evitar la progresión dependiendo del score de Child Pugh y la presencia o no de factores de riesgo para sangrado por ruptura variceal (tamaño variceal, presencia de signos rojos), el mayor riesgo de sangrado (hasta 76%) lo tienen los pacientes con cirrosis y score Child Pugh C y várices pequeñas con signos rojos o con várices grandes. Las drogas de elección son los BBNS, con o sin la LEV (que se reserva como alternativa o complemento en casos de profilaxis secundaria) por su bajo costo, el porcentaje menor de complicaciones fatales y porque aparte del efecto de reducción de la presión portal con el consiguiente beneficio en la tasa de sangrado variceal, pueden atenuar el desarrollo de otras complicaciones como la ascitis, el síndrome hepatorenal, sangrado relacionado a gastropatía hipertensiva, y peritonitis bacteriana espontánea.

7. En caso de episodio agudo de sangrado variceal lo indicado es la terapia doble, médica con drogas vasoactivas de elección (la somatostatina o la terlipresina) y la terapia endoscópica (de preferencia la LEV), además del control del posible shock hipovolémico, la prevención de sepsis y la lesión renal aguda. En nuestro medio el medicamento aprobado es el octeótrido, análogo de la somatostatina, que tiene riesgo de presentar desensibilización o taquifilaxia. Posterior al evento agudo se inicia la profilaxis o prevención de recurrencia y se mantiene la terapia doble con BBNS y la LEV. En caso de falla de tratamiento en sangrado agudo (10-20% de los casos) se deben buscar terapias alternativas puente como el uso de taponamiento con balón o preferiblemente la colocación de stents esofágicos autoexpandibles, para posteriormente realizar el procedimiento derivativo ya sea TIPS (con stents recubiertos preferiblemente) o quirúrgico (en ausencia del primero).

8. Actualmente el concepto de TIPS precoz, realizado en la primeras 72 horas desde el diagnóstico y de preferencia en las primeras 24 horas, en pacientes con alto riesgo de resangrado temprano redujo la tasa de resangrado en un año a sólo 3% y la tasa de mortalidad a 4% y 33% a las

6 semanas y al año respectivamente, y en forma significativa. La incidencia de la encefalopatía hepática disminuyó en un 40%, al igual que la incidencia de ascitis y días de estancia en UCI.

9. El enfoque de los algoritmos terapéuticos ha virado del tratamiento de la circulación hiperdinámica hacia la modificación de la resistencia intrahepática. Por lo anterior, se necesitan drogas que alteren la disponibilidad del óxido nítrico (ON), cuyo equilibrio podría disminuir la resistencia vascular intrahepática sin empeorar la vasodilatación esplácnica y sistémica, este es el caso de la simvastatina cuyo beneficio ha sido probado y se recomienda añadir a la profilaxis secundaria con BB + LEV a dosis de 20 mg durante los primeros 15 días y posteriormente escalarla a 40 mg/d.

BIBLIOGRAFIA

1. Khurram Bari, Guadalupe García-Tsao. Treatment of portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology* 2012, March 21; 18(11): 1166-1175
2. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46:922. T1
3. De Franchis R, 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 Sep; 63(3):743-52. Epub 2015 Jun 3.
4. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80:221.
5. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64:1680.
6. RJ. Groszmann et al. The Hepatic Venous Pressure Gradient: Anything Worth Doing Should Be Done Right. *Hepatology*, 2004; 39(2): 280-282.
7. J. Bosch, JC García- Pagán et al. Measurement of Portal Pressure and Its Role in the Management of Chronic Liver Disease. *Seminar in Liver Disease*, 2006; 26(4): 348-362.
8. J. Bosch et al. The clinical use of HPVG measurements in chronic liver disease. *Gastroenterology y Hepatology*, 2009; 6:573-582
9. Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol.*, 2014; 20(1): 6-14.

10. Kim MY et al. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*, 2014; 20(15): 4300-4315
11. Berzigotti, E. Ashkenazi et al. Non invasive diagnostic and pronostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Disease Markers*, 2011; 31:129-138
12. Castera L. et al. Non invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*, 2008; 48: 835-847
13. J Bosch, JG Abraldes. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. *Seminars in Liver Disease*, 2008, vol 28(1): 3-25.
14. Soares de Macedo, et al. Reliability in endoscopic diagnosis of portal hypertensive gastropathy, 2013; 5(7): 323-331
15. Romanas Zyklus, et al. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.*, 2015; 15:183
16. F. Vizzutti et al. Liver stiffness Measurement Predicts Severe Portal Hypertension in Patients with HCV-Related Cirrhosis. *Hepatology*, 2007; 45(5):1290-97
17. C. Valle Tovo et al. Noninvasive imaging assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on liver scintigraphy. *World J Gastroenterol*, 2015; 21(15): 4432-4439
18. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl. 1:S68--92.
19. Garbuzenko DV. Contemporary concepts of the medical therapy of portal hypertension under liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 2015; 21(20):6117-6126
20. C. Miñano, G. García-Tsao. Portal Hypertension. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010; 39(3): 681-695
21. Liang Shuo Hu et al. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol*, 2013; 19(11):1707-1717.
22. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362:823--32.

23. JC. García-Pagán et al. Review article: the modern management of portal hypertension- primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008; 28:178-186
24. Xing-Shun Qi et al. Non selective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2015; 21 (10): 3100-3108.
25. R. J. Groszmann, G. García-Tsao et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *NEJM*, 2005; 353 (21): 2254-2261
26. JC García Pagán and J. Bosch. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Gastroenterology and Hepatology*, noviembre 2005. Vol2 No11
27. J. Bosch, JC García Pagán et al. Prevención y tratamiento de la hemorragia digestiva en pacientes con cirrosis. *Servicio de Hepatología, Hospital Clínico, Barcelona*, julio 2014.
28. Guadalupe García-Tsao. Beta blockers in cirrhosis: The windows re-opens. *Journal of Hepatology*, 2016.
29. Krag et al. To block or not to block in advanced cirrhosis and ascites: that is the question. *Gut*, 2014.
30. Vincenzo et al. Bacterial translocation and nonselective betablockers in portal hypertension: where we are, what we still need. *Gastroenterology*, Vol.147, No.1
31. Abraldes JG et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*, 2016.
32. JG. Abraldes, A. Albillos et al. Simvastatin Lowers Portal Pressure in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 1651-1658
33. U. Thalheimer, J. Bosch et al. How to Prevent Varices From Bleeding: Shades of Grey- The Case for Nonselective Betablockers. *Gastroenterology* 2007; 133: 2029-2036
34. C. Villanueva, A. Colomo, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*, January, 2013. 368;1

35. P. Mannuccio Mannucci, A. Tripodi. Liver Disease, Coagulopathies and Transfusion Therapy. *Blood Transfus* 2013; 11:32-6
36. M. Rudler, D. Thabut. Transfusion Strategy in Gastrointestinal Bleeding: Less is Best?. *Journal of Hepatology* 2014 vol.60: 453-454
37. J. Bosch, D. Thabut et al. Recombinant Factor VIIa for Variceal Bleeding in Patients with Advanced Cirrhosis: a Randomized, Controlled Trial. *Hepatology*, 2008; 47(5)
38. M. Jiménez-Saenz. Recombinant Factor VIIa for Variceal Bleeding: When, Why and How?. *Gastroenterology* Vol. 128, No4
39. P. Mannuccio Mannucci, M. Franchini. Recombinant Factor VIIa as Haemostatic therapy in Advanced Liver Disease. *Blood Transfus* 2013; 11:487-90
40. E. Reverter, J.C. García-Pagán. Management of an Acute Variceal Bleeding Episode. *Clinical Liver Disease*, 2012; 1(5).
41. S.K Satapathy, A.J. Sanyal. Non-endoscopic Management Strategies for Acute Esophagogastric Variceal Bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 December; 43(4): 819-833
42. The Role of Endoscopy in the Management of Variceal Hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014;80:221-227
43. Cremers, S. Ribeiro. Management of Variceal and no Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ther Adv Gastroenterol* 2014, vol. 7(5) 206-216
44. G. García-Tsao. Portal Hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2004, 20:254-263
45. E. Biecker. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding: Diagnosis, Prevention and Management. *World Journal Gastroenterol* 2013, vol 19: 31
46. J. Poza Cordon, C. Froilan Torres et al. Endoscopic Management of Esophageal Varices. *World J Gastrointest Endosc*. July 2012; 4(7): 312-322
47. S. Augustin, L. Millán et al. Prognostic Evaluation of Patients with Acute Variceal Bleeding. *Disease Markers* 31 (2011) 155-164

- 48.C. Dai, W. Liu et al. Endoscopic Variceal Ligation Compared with Endoscopic Injection Sclerotherapy for Treatment of Esophageal Variceal Hemorrhage: A meta-analysis. *World J Gastrointest*. February 2015; 21 (8): 2534-2541
- 49.Gado, B. Ebeid et al. Predictors of Mortality in Patients with Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage who Underwent Endoscopy and Confirmed to Have Variceal Hemorrhage. *Alexandria Journal of Medicine*. 2015 51, 295-304
- 50.Triantos, M. Kalafateli. Endoscopic Treatment of Esophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis. *World J Gastrointest* September 2014; 20 (36): 13015-13026.
- 51.L. Li, C. Yu, Y. Li. Endoscopic Band Ligation Versus Pharmacological Therapy for Variceal Bleeding in Cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol* Vol No3 March, 2011
- 52.D. Victorovich Garbuzenko. Contemporary Concepts of the Medical Therapy of Portal Hypertension Under Liver Cirrhosis. *World J Gastroenterol*. May 2015; 21(20):6117-6120.
- 53.G. D' Amico, G. García-Tsao et al. Natural History and Prognostic Indicators of Survival in Cirrhosis: A sistematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006; 44: 217-231
- 54.C-H. Junc, C-H. Park et al. Antibiotic Profilaxis Using Third Generation Cephalosporins Can Reduce the Risk of Early Rebleeding in the First Acute Gastroesophageal Variceal Hemorrhage: A Prospective Randomized Study. *J korean med Sci* 2006; 21:883-90
- 55.U. Thallheimer, CK Triantos et al. Infection, Coagulation and Variceal Bleeding in Cirrhosis. *Gut* 2005; 54: 556-63.
- 56.J. O'Leary, K. Rajender Reddy et al. Long-term Use of Antibiotics and Proton-Pump Inhibitors Predict Development of Infections in Patients with Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, July 2014.
- 57.B. Fortune, G. García-Tsao. Current Management Strategies for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Curr Hepatol Rep*. March, 2014 1; 13 (1): 35-42

- 58.K. Soares-Weiswer, M. Brezis et al. Antibiotic Profilaxis for Cirrhotic Patients with Gastrointestinal Bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2002
- 59.P. Sharma, K. Sarin. Improved Survival with the Patients with Variceal Bleed. International Journal of Hepatology. February 2011.
- 60.Rattanasupar et al. Predictive Factor for Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients who Presented with Acute Variceal Bleeding. J Med Assoc Thai. June, 2014; 97(6): 567-73
- 61.M. Peck-Radosavljevic, P. Angeli et al. Managing Complications in Cirrhotic Patients. United European Gastroenterology Journal. 2015, Vol. 3(1) 80-94.
- 62.C. Rodríguez, D. Rincón-Rodríguez et al. Hipertensión Portal. Medicine. 2012; 11(11);634-43.
- 63.Y. Seok Seo, VH. Shah. Pathophysiology of Portal Hypertension and Its Clinical Links. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. September 2011, Vol.1(2): 87-93.
- 64.G. Kalambokis, P. Manousou et al. Transjugular Liver Biopsy -Indications, Adequacy, Quality of Specimens, and Complications- A Sistematic Review. Journal of Hepatology 47(2007) 284-294.
- 65.K. Tae Suk, D. Joon Kim. Staging of Liver Fibrosis or Cirrhosis: The Role of Hepatic Venous Pressure Gradient Measurement. World J Hepatol, March 2015; 7(3): 607-615.
- 66.G. García-Tsao. Portal Hypertension. Curr Opin Gastroenterol 2004, 20: 254-263
- 67.H. Maruyama, O. Yokosuka. Pathophysiology of Portal Hypertension and Esophageal Varices. International Journal of Hepatology, 2012
- 68.B. Als- Nielsen, LL. Gluud, et al. Non-absorbable Disaccharides for Hepatic Encephalopathy: Sistematic Review of Randomised Trials. BMJ 2004; 328:30-33
- 69.Bernal, J. Bosch. Cirrosis Hepática. Hígado. 20 (6):867-892.
- 70.L. García Buey, F. González Mateos y colab. Cirrosis Hepática. Medicine. 2012; 11(11):625-633

71. J. Bosch, JG Abraldes, A. Albillos et al. Portal hypertension: Recommendations for evaluation and treatment Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd). *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(6):421–450
72. JG Abraldes, P. Tandon. Therapies: Drugs, Scopes and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt - When and How?. *Dig Dis* 2015; 33:524-533
73. Dechene, A.H. El Fouly et al. Acute Management of Refractory Variceal Bleeding in Liver Cirrhosis by Self-Expanding Metal Stents. *Digestion* 2012; 85:185-191
74. L. Holster, E. J. Kuipers et al. Self-Expandable Metal Stents as Definitive Treatment for Esophageal Variceal Bleeding. *Endoscopy* 2013; 45:485-488
75. 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.
76. Zehetner J, Shamiyeh A, Wayand W, et al. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc*. 2008; 22:2149–52.
77. Wright G, Lewis H, Hogan B, et al. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71:71–8.
78. Mishin I, Ghidirim G, Dolghii A, et al. Implantation of self-expanding metal stent in the treatment of severe bleeding from esophageal ulcer after endoscopic band ligation. *Dis Esophagus*. 2010; 23:E35–E38.
79. Holster IL, Kuipers EJ, Van Buuren HR, et al. Self-expandable metal stents as definitive treatment for esophageal variceal bleeding. *Endoscopy*. 2013; 45:485–8.
80. T. D. Boyer, Z. J. Haskal. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: Update 2009. *Hepatology*, January, 2010.

81. G. Pomier-Layrargues, L. Bouchard, et al. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in the Treatment of Portal Hypertension: Current Status. *International Journal of Hepatology*, 2012.
82. Hernández-Gea, F. Turon, JC García-Pagán. Treatment of Acute Variceal Hemorrhage: TIPS: Primary Therapy or Rescue?.
83. JC García-Pagán, M.D. Karel Caca et al. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. *The New England Journal of Medicine*, June 2010, 362; 25.
84. JC García-Pagán, Di Pascoli et al. Use of Early TIPS for High Risk Variceal Bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013; 58:45-50
85. M. CP. Rudler, SaquéV et al. Early TIPS in Patients with Acute Variceal Bleeding: an external validation. *Hepatology* 2012;56:274
86. E. Britton, S. Powell et al. Early TIPS in Patients and Acute Variceal Bleeding and the Effect on Thirty Day and Six Month Mortality Rates- a single center experience. *J Hepatol* 2013; 58:S250
87. E. Reverter, S. Augustin et al. Improving Risk Prediction in Acute Variceal Bleeding with MELD. *Gastroenterology* 2013.
88. Krag A. et al. Reduced Mortality with Non-Selective Beta Blockers Compared to Banding is Not Related to Prevention of Bleeding or Bleeding Related Mortality: systematic review of randomized trials. *J Hepatol* 2011; 54: S72
89. Krag A. et al. The Window Hypothesis: Haemodynamic and Non-haemodynamic Effects of Beta-Blockers Improve Survival of Patients with Cirrhosis During a Window in the Disease. *Gut* 2012; 61(7): 967-9
90. Albillos et al. Secondary Prophylaxis for Esophageal Variceal Bleeding. *Clin Liver Dis* 18 (2014) 359-370
91. Senzolo M. et al. Beta-Blockers Protects Against Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009; 29(8): 1189-93
92. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2000;31:1239--45.

93. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis.* 1999;19:439--55.
94. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:623--9. 227.
95. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, et al. Combination Endoscopic Band Ligation and Sclerotherapy Compared with Endoscopic Band Ligation Alone for the Secondary Prophylaxis of Esophageal Variceal Hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2005;50:399--406.
96. Gonzalez R., Zamora J. et al. Meta-analysis: Combination Endoscopic and Drug Therapy to Prevent Variceal Rebleeding in Cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008;149(2):109-22
97. Thiele M., Krag A., et al. Meta-analysis: Banding Ligation and Medical Interventions for the Prevention of Rebleeding from Esophageal Varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(10): 1155-65
98. Gluud LL., Langholz E., et al. Meta-analysis: Isosorbide Mononitrate Alone or with Either Beta Blockers or Endoscopic Therapy for the Management of Esophageal Varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (7):859-71
99. Tandon P., et al. A Specialized, Nurse-Run Titration Clinic: A Feasible Option for Optimizing Beta-Blockade in Non Clinical Trial Patients. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(9): 1917-21
100. García-Pagán JC., Villanueva C., et al. Spanish Variceal Bleeding Study Group. Nadolol plus Isosorbide Mononitrate Alone or Associated with Band Ligation in the Prevention of Recurrent Bleeding: a multicentre randomised controlled trial. *Gut* 2009; 58(8): 1144-50.
101. Albillos A., Bañares R., et al. Value of the Hepatic Venous Pressure Gradient to Monitor Drug Therapy for Portal Hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(5): 1116-26
102. D'Amico G, García-Pagán JC., et al. Hepatic Vein Pressure Gradient Reduction and Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131(5): 1611-24

103. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995;22:332--54.
104. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001;5:645--63.
105. De Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21:85--101.
106. Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, Aracil C, Catalina MV, Garcı́a A-P, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008;48:229--36.
107. Monescillo A., et al. Influence of Portal Hypertension and Its Early Decompression by TIPS Placement on the Outcome of Variceal Bleeding. *Hepatology*, 2004;40:793-801
108. M. Bai, X.Qi, et al. Predictors of Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Cirrhotic Patients: a systematic review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2011. 26 (6):943-951
109. O. Riggio, S. Angeloni, et al. Clinical efficacy of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt created with Covered Stents with Different Diameters: results of a randomized controlled trial. *Journal of Hepatology*. 2010; 53(2):267-272
110. Kantari-Mimoun et al. Resolution of Liver Fibrosis Requires Myeloid-Cell Driven Sinusoidal Angiogenesis. *Hepatology*, 2015; 61(6):2042-2055.
111. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology*. 1999;30:612--22.
112. Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology*. 1999;212:411--21.
113. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology*. 2005;41:386--400.

114. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for tips: Results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004;126:469--75.
115. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkens LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1643--51.
116. J. Bosch. Vascular Deterioration in Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2007; 41(3)
117. B. Talaskian et al. Assessment of Surgical Portosystemic Shunts and Associated Complications: The Diagnostic and Therapeutic Role of Radiologists. *European Journal of Radiology*, 2015. 84:1525-1539.
118. Navasa M., Pares A. et al. Portal Hypertension in Primary Biliary Cirrhosis. Relationship with Histological Features. *J Hepatol*, 1987; 5:292-298.
119. Sanyal AJ., Fontana RJ., et al. The Prevalence and Risk Factors Associated with Esophageal Varices in Subjects with Hepatitis C and Advanced Fibrosis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:855-864
120. D'Amico G., de Franchis R. Upper Digestive Bleeding in Cirrhosis: Post-therapeutic Outcome and Prognostic Indicators. *Hepatology* 2003; 38:599-612.
121. Reiberger et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2013 (58)5:911-21
122. D'Amico et al. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19:475-505.
123. García-Tsao G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: varices and variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120:726-48
124. Blei AT., García-Tsao et al. Hemodynamic Evaluation of Isosorbide Dinitrate in Alcoholic Cirrhosis: pharmacokinetic-hemodynamic interactions. *Gastroenterology* 1987; 93:576-83

125. García-Pagán et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology*, 2001; 121:908-14
126. Rincon D, Ripoll C, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol*, 2006.
127. Rincon D et al. prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007; 25: 841-848
128. Ripoll C. et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era. *Hepatology*, 2005; 42: 793-801
129. Bruix J. et al. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005; 42: 1208-1236
130. Albillos et al. propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension. *Gastroenterology*, 1998; 115: 116-123
131. Berzigotti A, Gilibert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008 May;103(5):1159-67.
132. Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH, Jones AL, Hayes PC. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *QJM* 1998 Jan;91(1):19-25.
133. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004 Dec;127(6):1704-13.
134. Angulo P, Hui JM, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854
135. D'Amico G. et al. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*, 1999; 19:475-505.

136. Bañares R. et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology*, 2002; 305:609-615.
137. D'Amico G. et al. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology*, 1995; 22:232