

Profilaxis primaria de la hemorragia digestiva por varices esofágicas

ÀNGELS ESCORSELL-MAÑOSA

UCI-IMD. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La hemorragia por varices esofágicas es la principal complicación de la hipertensión portal, con una elevada morbimortalidad.

La incidencia de hemorragia variceal en pacientes con cirrosis y varices esofágicas se sitúa entre el 19 y el 40% a los 2 años de seguimiento y los factores de riesgo conocidos son: la función hepática, el tamaño de las varices y la presencia de signos rojos.

Los bloqueadores beta no cardioselectivos han demostrado ser eficaces en la prevención de la primera hemorragia por varices en la cirrosis y son, en la actualidad, el único tratamiento aceptado en pacientes con varices que nunca han sangrado.

Introducción

La hipertensión portal es responsable de las complicaciones más graves de la cirrosis, incluyendo el desarrollo de ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva por varices gastroesofágicas. A pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes con hemorragia variceal, ésta se sigue acompañando de una elevada mortalidad (30-40%) y con frecuencia comporta descompensaciones de la hepatopatía tributarias de trasplante hepático^{1,2}.

Estudios epidemiológicos transversales han demostrado una prevalencia de varices de gran tamaño (y, por tanto, con riesgo significativo de ruptura) del 35% en pacientes con cirrosis. En pacientes sin varices en la endoscopia inicial, los escasos estudios prospectivos realizados han permitido cifrar la incidencia de desarrollo de varices en el seguimiento en un 4-5% anual. Una vez aparecen las varices, se estima que un 10-12% de ellas aumenta de tamaño cada año durante los primeros 2 años posteriores al diagnóstico².

Se ha identificado una serie de factores pronósticos del desarrollo de hemorragia por varices en pacientes con

Puntos clave

- Los pacientes cirróticos sin varices esofágicas en el momento del diagnóstico deben ser evaluados mediante endoscopia cada 2-3 años y no deben recibir tratamiento profiláctico.
- Los pacientes con varices de pequeño tamaño deben ser evaluados cada 1-2 años a fin de valorar la progresión de las varices. Las evidencias existentes no apoyan el uso de tratamiento profiláctico en estos pacientes.
- Los pacientes con varices de moderado-gran tamaño deben recibir profilaxis con bloqueadores beta no cardioselectivos. Una vez iniciado el tratamiento no es necesario repetir la endoscopia.
- Los pacientes con varices de moderado-gran tamaño y contraindicaciones o intolerancia al tratamiento con bloqueadores beta pueden considerarse para tratamiento con ligadura endoscópica de las varices. La administración aislada de nitratos no se considera una opción aceptable en la actualidad.

cirrosis. Entre ellos existe un factor determinante: la presencia de hipertensión portal significativa, es decir, de un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) superior a 12 mmHg. Se considera que un GPVH \geq 12 mmHg es una condición necesaria, aunque no suficiente, para la ruptura de las varices gastroesofágicas³. Los demás factores, cuya presencia se ha asociado a un mayor riesgo de hemorragia⁴, son: varices de gran tamaño (diámetro > 5 mm), presencia de signos rojos de pared (que traducen la existencia de zonas de pared más delgada en la superficie de la variz), fallo hepático avanzado (valorado según la clasificación de Child-Pugh) y una tensión de la pared de la variz elevada. La tensión de la variz es directamente proporcional a su radio (que correspondería a su tamaño), a la presión transmural (determinada por la presión portal) e inversamente proporcional al grosor de la pared de la variz (cuanto más delgada más signos rojos)⁵.

Valoración clínica del riesgo de primera hemorragia por varices esofágicas

En primer lugar, debe constatarse la presencia de varices esofágicas. El único método diagnóstico fiable en la actualidad es la fibrogastroscoopia. En conferencias de consenso al respecto se acordó que todos los pacientes con cirrosis deberían ser evaluados mediante fibrogastroscoopia en el momento del diagnóstico⁶.

De hecho, existen datos clínicos (recuento plaquetario < 100.000/ml; índice de protrombina < 70%) y ecográficos (diámetro de la vena porta > 13 mm) que se correlacionan de manera significativa con la presencia de varices. Sin embargo, se cifra que un 20% los pacientes que presentan varices no presenta ninguno de estos hallazgos patológicos⁷.

En los pacientes que no presentan varices en la evaluación inicial, se recomienda repetir el estudio endoscópico a los 2-3 años. Cuando aparezcan varices de pequeño tamaño se recomienda realizar un estudio endoscópico cada 1-2 años a fin de evaluar su posible aumento de tamaño⁶.

El tamaño de las varices, evaluado durante la endoscopia, es el indicador más ampliamente utilizado para valorar el riesgo de hemorragia. Así, la incidencia bianual de hemorragia por varices es de alrededor de un 30% en pacientes con varices de mediano-gran tamaño y un 10% en pacientes con varices pequeñas⁸.

Tratamiento farmacológico

Base racional

Muchos estudios han demostrado que la aparición de complicaciones de la hipertensión portal se correlaciona con los cambios hemodinámicos que se observan durante el tratamiento. Así, la reducción del GPVH, espontánea o secundaria al tratamiento, a valores inferiores a 12 mmHg, reduce a valores ínfimos el riesgo de hemorragia y se asocia a un aumento de la supervivencia en pacientes que ya han presentado un episodio hemorrágico^{9,10}. Una reducción del GPVH de al menos el 20% respecto al valor basal implica un riesgo < 10% a los 2 años de recidiva hemorrágica¹⁰. Teniendo en cuenta estos datos podemos concluir que la prevención de la hemorragia se logra de forma eficaz reduciendo la presión portal por debajo de determinados valores dintel.

Este objetivo puede lograrse mediante diversos métodos. El primero es evitar la progresión de la hepatopatía mediante la detención del hábito alcohólico o la profilaxis del desarrollo de fibrosis; el otro es la administración de fármacos que reduzcan la presión portal reduciendo el flujo sanguíneo portal con vasoconstrictores esplácnicos (bloqueadores beta); reduciendo la resistencia al flujo sanguíneo portal y colateral con fármacos vasodilatadores (nitratos) o reduciendo la volemia (fármacos diuréticos).

Bloqueadores beta no cardiosselectivos

La utilización de bloqueadores beta en la profilaxis primaria es una de las pocas circunstancias clínicas en la que todos los ensayos terapéuticos controlados realizados han mostrado resultados similares, todos favorables. El tratamiento con propranolol o nadolol reduce de forma muy significativa la inci-

dencia de hemorragia por rotura de varices esofágicas (de un 25 a un 15% a los 2 años)¹¹.

El efecto beneficioso de estos fármacos se limita al período de administración, por lo que una vez iniciado, debe mantenerse de forma indefinida. Se ha sugerido que la interrupción del tratamiento puede seguirse de fenómeno de rebote, por lo que es prudente aconsejar que bajo ningún concepto se interrumpa bruscamente el tratamiento¹².

Dosificación. El propranolol se administra a la máxima dosis tolerada. La pauta convencional es administrar dosis progresivas, empezando por 20 mg/12 h y aumentar cada 3-4 días hasta conseguir disminuir la frecuencia cardíaca un mínimo de un 25% respecto al basal, siempre que sea inferior a 50 ppm, pues a partir de estos valores suele aparecer cansancio excesivo e incluso disnea de esfuerzo. No se recomienda la utilización de dosis superiores a 160 mg/12 h. Caso de usar nadolol, la dosis total es la mitad, administrada en una sola toma diaria.

Contraindicaciones. Los bloqueadores beta no cardiosselectivos están contraindicados en pacientes asmáticos, en caso de EPOC grave, en la estenosis aórtica, el bloqueo A-V, la claudicación intermitente y psicosis graves. La bradicardia sinusal y la diabetes insulínoddependiente son contraindicaciones relativas. Respetando estas contraindicaciones, el índice de efectos secundarios es bajo, de alrededor del 15%. Los más frecuentes son la disnea de esfuerzo, la broncoconstricción, el insomnio, el cansancio muscular y la apatía. Muchos de estos efectos secundarios son fácilmente controlables disminuyendo la dosis de fármaco.

Aplicabilidad. En pacientes que nunca han sangrado por varices, el tratamiento con bloqueadores beta disminuye el riesgo de hemorragia a menos de la mitad, a la vez que se reduce el riesgo de muerte por hemorragia. Así, se considera que todos los pacientes con varices esofágicas > 5 mm de diámetro deben recibir tratamiento con bloqueadores beta, siempre que no existan contraindicaciones¹³. Como se ha mencionado, el tratamiento debe mantenerse de manera indefinida a no ser que aparezca intolerancia o efectos secundarios (15% de los pacientes), en cuyo caso se considerarán tratamientos alternativos, como veremos.

Nitratos

Alrededor del 25% de los pacientes subsidiarios de profilaxis tienen contraindicaciones o intolerancia al uso de los bloqueadores beta. Ante esta situación, se estudió la administración aislada de 5-mononitrato de isosorbide en la prevención de la primera hemorragia por varices esofágicas. Los estudios indicaron que este tratamiento se asociaba a un mayor riesgo de hemorragia que la administración de propranolol en los pacientes que podían recibirlo¹¹, y no fue significativamente mejor que el placebo en el subgrupo de pacientes con contraindicaciones a los bloqueadores beta¹⁴. Además, la administración aislada de nitratos causa efectos indeseables sobre la función renal de los pacientes con cirrosis¹⁵.

La asociación de bloqueadores beta y nitratos ha sido superior a la administración aislada de los primeros en la reducción del GPVH¹⁶, sin efectos adversos sobre la función renal¹⁷. Diversos estudios han comparado la eficacia clínica de

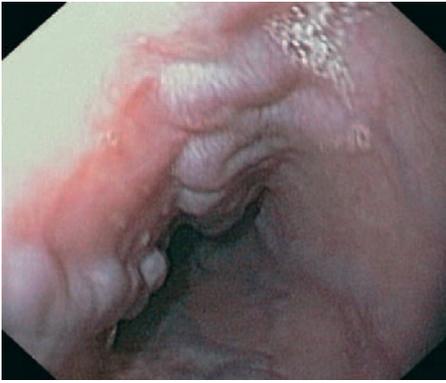


Figura 1. Varices esofágicas.

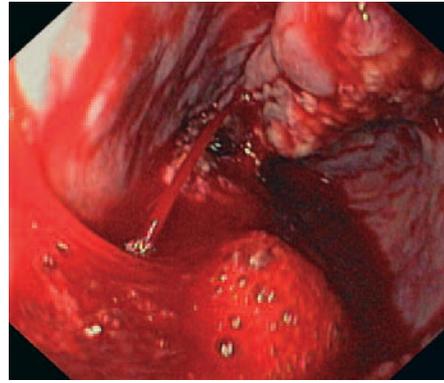


Figura 2. Variz con sangrado en chorro o "jet".

propranolol o nadolol frente al tratamiento combinado (bloqueadores beta + nitratos) en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices. Sobre un total de 552 pacientes estudiados, la incidencia de hemorragia en pacientes con bloqueadores beta fue del 15 y del 10% en el grupo de tratamiento combinado, diferencia no estadísticamente significativa¹¹. Además, aumentaba la incidencia de efectos adversos en los pacientes tratados con la asociación¹¹. Estos resultados no apoyan el uso de tratamiento combinado en esta indicación.

Diuréticos

La administración de espironolactona ha demostrado ser eficaz reduciendo el GPVH mediante una reducción de la volemia¹⁸. Sin embargo, su asociación con nadolol no reduce la incidencia de primera hemorragia en pacientes con varices esofágicas¹¹.

Tratamiento endoscópico mediante ligadura

Se basa en la obliteración de las varices esofágicas mediante ligadura endoscópica¹⁹.

La ligadura endoscópica de las varices utiliza bandas elásticas que se insertan, mediante un dispositivo adosado al extremo del endoscopio, sobre las varices esofágicas. Con esto se interrumpe su flujo sanguíneo y provoca la necrosis isquémica de la mucosa y la submucosa, seguida de granulación, fibrosis y caída de las bandas elásticas. Después del proceso quedan unas ulceraciones en la mucosa que curan en un período de 14-21 días²⁰. Se pueden aplicar de 4 a 10 bandas en una sola sesión y el procedimiento habitual es repetir las sesiones cada 14 días hasta conseguir la obliteración de las varices (usualmente, entre 2 y 4 sesiones). Las complicaciones del procedimiento son similares a las de la esclerosis de varices, es decir, disfagia transitoria y dolor torácico. Las úlceras en el lugar de aplicación son menos frecuentes que con la esclerosis²⁰.

En 6 estudios se ha comparado la eficacia de la ligadura con la del placebo en la profilaxis primaria. En todos ellos se produce una reducción significativa tanto del riesgo de hemorragia como de fallecimiento en los pacientes tratados. Sin embargo, existen cuestiones éticas sobre el empleo de placebo en una situación de riesgo en la que está demostrada la existencia de un tratamiento eficaz (bloqueadores beta)²¹.

Es por esto que se ha comparado la eficacia de la ligadura endoscópica con los bloqueadores beta en profilaxis primaria. Se han publicado 5 estudios que han incluido a un total de 346 pacientes. En todos excepto en uno, ambos tratamientos han demostrado ser equivalentes. El único estudio

que indica superioridad de la ligadura respecto al tratamiento farmacológico presenta ciertos problemas metodológicos, como una dosis de propranolol muy inferior a la habitual en estudios previos y una incidencia de hemorragia en el subgrupo tratado con propranolol excepcionalmente elevada¹¹. Es por esto que podemos concluir que en la actualidad no existen datos que apoyen el uso de la ligadura endoscópica de las varices como tratamiento preventivo de primera línea, frente a los bloqueadores beta, excepto en pacientes de alto riesgo (varices grandes o con signos de riesgo) con contraindicaciones o intolerancia al tratamiento farmacológico¹³.

Profilaxis pre-primaria

Estudios experimentales habían puesto de manifiesto que la administración temprana de fármacos que reducían la presión portal se asociaba a la prevención o retraso de la aparición de varices²². Estos datos y la evidencia clínica que la reducción del GPVH inferior a 12 mmHg se asociaba con una reducción o desaparición de las varices⁹, llevaron al planteamiento de tratar a pacientes cirróticos sin varices con bloqueadores beta. Sin embargo, los datos existentes hasta este momento no muestran la eficacia de la administración precoz de bloqueadores beta ni en la prevención de la aparición de varices (G. García-Tsao, comunicación personal) ni en el retraso de la progresión de varices pequeñas a varices de gran tamaño²³.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Schlichting P, Christensen E, Faurholdt L, Poulsen H, Juhl E, Tygstrup N. Main causes of death in cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1983;18:881-8.
2. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. En: Bosch J, Groszmann RJ, editors. Portal hypertension: pathophysiology and treatment. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992; p.72-92.
3. García-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RI, Conn HO, Atterbuty CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. Hepatology 1985;5:419-24.
4. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. N Engl J Med 1988;13:983-9.

5. Escorsell A, Bordas JM, Castañeda B, Llach J, García-Pagán JC, Rodés J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000;31:1061-7.
6. D'Amico G, García-Tsao G, Calès P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, et al. Diagnosis of Portal Hypertension. How and when? En: de Franchis R, editor. *Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and therapeutic Strategies*. Oxford: Blackwell Science Limited, 2001; p. 36-63.
7. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33:333-8.
8. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-54. (MET)
9. Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, Conn HO, García-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-7.
10. Primer estudio que plantea la existencia de dinteles de GPVH en la historia natural de la hemorragia por varices.
11. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-9.
12. Estudio que plantea la existencia de objetivos hemodinámicos en el tratamiento de la hipertensión portal.
13. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
14. ●● Revisión exhaustiva basada en la evidencia del tratamiento farmacológico de la hipertensión portal.
15. Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, Groszmann RJ, Bosch J, García-Tsao G, et al. Propranolol for the prevention of first variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001;34:1096-102.
16. Bosch J, D'Amico G, García-Pagan JC. Portal Hipertension. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p. 429-86.
17. García-Pagán JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genescà J, Ruiz del Árbol L, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive β -blockers. A placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:908-14.
18. Groszmann RJ. Beta-adrenergic blockers and nitrovasodilators for the treatment of portal hypertension: the good, the bad, the ugly. *Gastroenterology* 1997;113:1794-7.
19. García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodés J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:869-73.
20. Plantea la base racional para el tratamiento combinado.
21. Morillas RM, Planas R, Cabré E, Galan A, Quer JC, Feu F, et al. Propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis: long-term hemodynamic and renal effects. *Hepatology* 1994;20:1502-8.
22. García-Pagán JC, Salmeron JM, Feu F, Luca A, Ginès P, Pizcueta P, et al. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1095-9.
23. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-52.
24. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326:1527-32.
25. ●● Estudio inicial que muestra la superioridad de la ligadura endoscópica frente a la esclerosis.
26. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999;19:439-55.
27. Sarin SK, Groszmann RJ, Mosca PG, Rojkind M, Stadecker MJ, Bhatnagar R, et al. Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in a chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. *J Clin Invest* 1991;87:1032-6.
28. Calès P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:741-5.