

Hipertensión portal.

Tratamientos endoscópicos en la hemorragia por gastropatía y lesiones de ectasia vascular antral

CARLES ARACIL, BEGOÑA GONZÁLEZ Y CÀNDID VILLANUEVA

Unitat de Sagnants. Servei de Patologia Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

En los últimos años, la gastropatía por hipertensión portal (GTP) se ha reconocido como otra causa potencial de hemorragia en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal. En la endoscopia, la mucosa gástrica adopta un característico “patrón en mosaico” y, clásicamente, se clasifica en dos grados según su intensidad: una forma leve, cuando no existen puntos rojos, y una grave, cuando se asocia a la presencia de puntos rojos¹. La localización más frecuente es en el *fundus* y cuerpo gástricos. En las formas graves y de localización antral, se debe diferenciar de la ectasia vascular antral (GAVE), puesto que la GTP puede adoptar un patrón denominado GAVE-*like*². Histológicamente, la GTP se caracteriza por una dilatación de los capilares y las vénulas en

la mucosa y submucosa gástrica en ausencia de signos inflamatorios, mientras que la GAVE se caracteriza por cambios de hiperplasia fibromuscular, fibrohialinosis y microtrombosis. La presencia de GTP en los pacientes con cirrosis se correlaciona con la gravedad de la hipertensión portal³, que puede empeorar, mejorar, fluctuar e incluso desaparecer. La incidencia de hemorragia es baja, suele ser de carácter leve y, generalmente, se asocia a las formas graves; ocurre en un 2,5% de los pacientes a los 18 meses de seguimiento, con una mortalidad del 12,5%. La manifestación clínica más frecuente es la anemia crónica, que ocurre en un 11% de los casos. El único tratamiento recomendado como profilaxis de recidiva son los bloqueadores beta.

Puntos clave

- Los estudios controlados que evalúen la verdadera eficacia de las distintas opciones terapéuticas en el tratamiento de la hemorragia aguda y crónica en la GTP y la GAVE en pacientes con hipertensión portal son escasos.
- El tratamiento endoscópico mediante láser o gas argón constituye una opción de primera línea en la hemorragia por GAVE. La antrectomía podría ser una opción de rescate a considerar.
- En la GTP, se ha sugerido que la somatostatina y la octreotida podrían ser eficaces en el tratamiento del episodio hemorrágico agudo. No existen estudios que evalúen la eficacia del tratamiento endoscópico.
- Los bloqueadores beta son el único tratamiento que se ha demostrado eficaz en la prevención de la recidiva hemorrágica por GTP.
- En caso de fracaso terapéutico o contraindicación a la utilización de bloqueadores beta, el tratamiento endoscópico con gas argón podría considerarse como tratamiento de rescate antes de aplicar tratamientos como el TIPS o la derivación quirúrgica.

Aspectos clínicos de la GTP y la GAVE

Aunque según las series comunicadas², la prevalencia global de GTP puede variar desde el 51% hasta el 98%, (29-57% en su forma leve y 9-46% en la forma grave), en una amplia serie publicada recientemente se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes con cirrosis presenta GTP³. A pesar de que la GAVE se asocia mayoritariamente a enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, en un 30% de los casos puede asentar en pacientes con cirrosis y puede resultar difícil diferenciarla de la GTP grave de predominio antral⁴. El término GAVE debe reservarse a la presencia de lesiones lineales típicas en el antro gástrico, ante la ausencia de patrón en mosaico en el resto de la mucosa gástrica circundante. Aunque es controvertido, cuando se evidencia patrón en mosaico asociado en el cuerpo y *fundus* se debe sospechar la presencia de una GTP grave de predominio antral o GAVE-*like*². Es importante establecer un diagnóstico preciso, puesto que se trata de dos entidades distintas y con diferentes implicaciones terapéuticas. Por lo general, las lesiones GAVE responden peor al tratamiento médico habitual de la hipertensión portal (somatostatina y análogos, bloqueadores beta y derivación portosistémica percutánea [TIPS]). Por tanto, la distribución de las lesiones, los hallazgos histológicos en la biopsia y la ausencia de respuesta al tratamiento con bloqueadores beta pueden orientar al diagnóstico de GAVE⁵. La presencia y gravedad de la GTP pueden variar con el tiempo y por diversos factores. En el estudio de Primignani

et al³, la GTP permaneció estable en un 29% de los pacientes, se agravó en el 23%, mejoró en el 23% y fluctuó en el tiempo en un 25%. Así, la presencia de GTP varía según la duración y gravedad de la enfermedad, que es del 56% en el momento del diagnóstico de la cirrosis, del 75% en pacientes con cirrosis ya conocida sin antecedentes de hemorragia y de hasta el 91% en aquéllos con antecedentes de tratamiento previo con escleroterapia. Es más frecuente en los pacientes con varices gastroesofágicas de gran tamaño y en aquellos con erradicación previa de las varices con escleroterapia o ligadura^{3,6}. En este sentido, diversos estudios han demostrado que la erradicación de las varices con escleroterapia⁷⁻¹⁰ o ligadura^{11,12} puede agravar la GTP y con ello incrementar el riesgo de hemorragia. También se ha sugerido que la erradicación endoscópica de las varices favorece la aparición de GTP, aunque por lo general suele ser transitoria y de menor gravedad⁹. Por otra parte, los resultados de un estudio reciente¹² sugieren que la combinación de propranolol y la ligadura pueden reducir de forma significativa la frecuencia y gravedad de la GTP en este grupo de pacientes.

Tanto la GTP como la GAVE pueden presentarse clínicamente en forma de hemorragia aguda, aunque con mayor frecuencia lo hacen en forma de anemia crónica. A pesar de la elevada prevalencia, la incidencia global de hemorragia aguda por GTP es baja y generalmente de carácter leve^{3,13,14}, y el riesgo de hemorragia en las formas de GTP grave es mayor que en las formas leves (el 62 frente al 31%)¹⁵. La anemia crónica es la manifestación clínica más frecuente; se presenta en aproximadamente un 11% de los pacientes³. La politransfusión suele ser más necesaria en la GAVE, debido a la escasa respuesta al tratamiento médico habitual.

Tratamiento farmacológico

Se ha demostrado que la somatostatina (SMT) reduce de forma significativa la perfusión sanguínea gástrica en pacientes con GTP^{16,17}. También se han observado efectos similares con vasopresina y terlipresina. Sin embargo, los estudios en los que se ha evaluado la eficacia de estos agentes en la hemorragia aguda por GTP son escasos y poco rigurosos. En un pequeño estudio no controlado¹⁸, la SMT y la octreotida mostraron gran eficacia en el control de la hemorragia por GTP. De igual forma, en un estudio controlado¹⁹, la octreotida se mostró altamente eficaz en el control de la hemorragia y no se observaron efectos secundarios reseñables cuando se comparaba con vasopresina y omeprazol. De acuerdo con estos resultados, se sugiere que la SMT y la octreotida pueden ser un tratamiento de elección en la hemorragia por GTP. Los datos publicados al respecto en el tratamiento de la GAVE son de carácter incluso más anecdótico.

Al igual que en la prevención de la hemorragia por varices esofágicas, se ha sugerido que el tratamiento con bloqueadores beta no cardioselectivos puede ser útil para la profilaxis de recidiva en la GTP^{20,21}. En este sentido, en el único estudio controlado publicado²², la probabilidad actuarial de permanecer sin recidiva fue significativamente inferior en el grupo del propranolol que en el de placebo (el 52 frente al

7%) a los 30 meses de seguimiento, incluso con una mayor supervivencia (el 85 frente al 69%).

Aún no se ha determinado si el tratamiento con bloqueadores beta puede modificar la historia natural de las lesiones endoscópicas de la GTP. En el estudio de Pérez-Ayuso et al no se objetivó que los bloqueadores beta indujeran ningún efecto significativo en la evolución de estas lesiones, mientras que en el estudio de Hosking et al²¹ sí se observó una mejoría, aunque en este último predominaban las formas leves. De igual forma, los resultados de Lo et al¹² sugieren que la combinación de propranolol a ligadura se asocia de forma significativa a una menor incidencia de GTP y a una mejoría en la gravedad de las lesiones. En un modelo experimental, se ha sugerido que la administración crónica de octreotida mejora la GTP²³, aunque no se dispone de datos clínicos al respecto. Otras opciones terapéuticas, como la prednisona, los estrógenos y la progesterona, no han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la gastropatía, así como tampoco lo han demostrado los inhibidores de la secreción gástrica y el sucralfato.

Los escasos datos de que se dispone acerca del tratamiento médico de la GAVE sugieren que no suele haber una respuesta satisfactoria con el tratamiento médico habitual de la hipertensión portal. La combinación de estrógenos y progestágenos puede ser una alternativa²⁴. Se ha sugerido que el ácido tranexámico, un agente fibrinolítico, podría ser eficaz, aunque no se dispone de evidencia suficiente.

Sea cual fuere el tratamiento médico indicado, la feroterapia puede ser útil como medida coadyuvante en estas dos entidades.

Tratamiento endoscópico

No existen estudios que evalúen la eficacia del tratamiento endoscópico en el tratamiento de la hemorragia aguda por GTP, probablemente debido a su baja incidencia, a que en la mayoría de ocasiones suele ser de carácter leve y suele afectar de forma difusa la mucosa gástrica, por lo que la mayoría de opciones terapéuticas disponibles han sido poco evaluadas. En caso de identificar un punto hemorrágico, puede realizarse un tratamiento esclerosante o térmico; sin embargo, se dispone de escasa experiencia para evaluar la eficacia de este tratamiento.

Cuando a pesar del tratamiento farmacológico persisten las manifestaciones clínicas, en forma de anemia crónica, con necesidad de requerimientos transfusionales periódicos o bien en forma de recidiva hemorrágica, otros tratamientos más agresivos, como la realización de TIPS o cirugía, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la GTP. La eficacia de estos tratamientos descritos es más cuestionable en los casos de GAVE²⁵.

En las lesiones GAVE se ha sugerido que el tratamiento endoscópico con láser podría ser de utilidad para la prevención de una nueva hemorragia^{26,27}. Como se ha mencionado, debido a la escasa respuesta de la GAVE al tratamiento farmacológico, el tratamiento endoscópico podría ser de primera elección en estos casos, mientras que el tratamiento con bloqueadores beta sería el tratamiento de elección en la GTP y el tratamiento endoscópico podría considerarse de rescate.

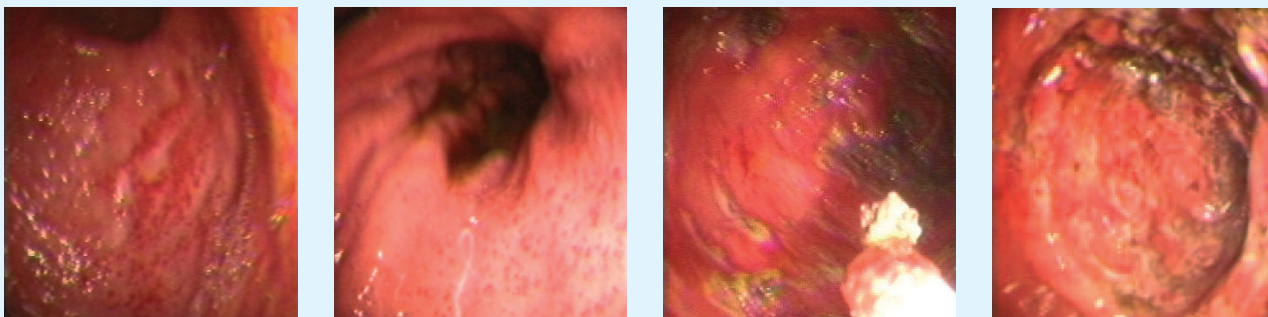


Figura 1. Imágenes endoscópicas en las que se aprecian cambios de GTP antral grave, la sonda de gas argón durante una sesión de tratamiento y los cambios inducidos al concluir la sesión de tratamiento.

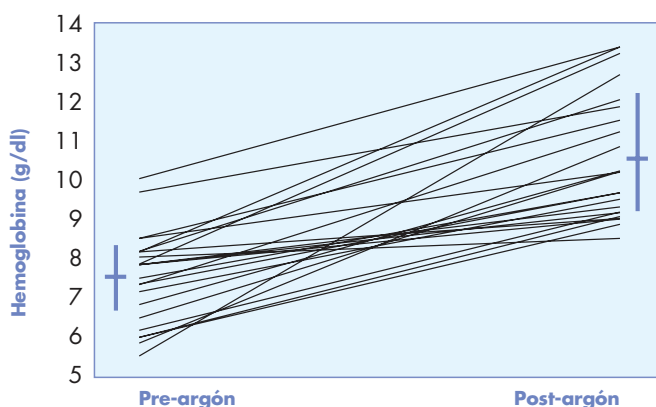
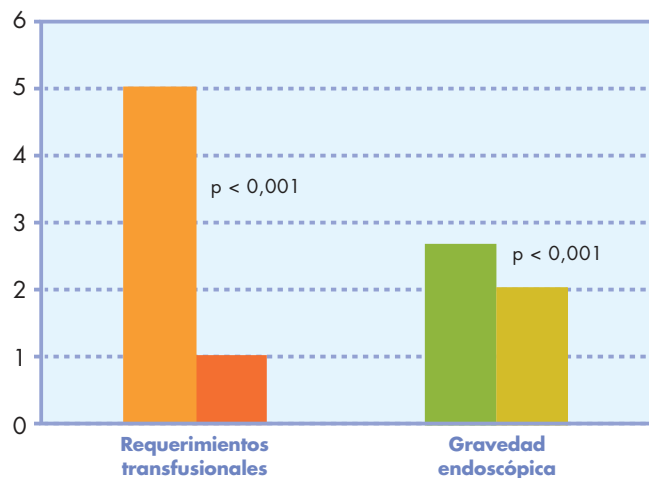


Figura 2. Variaciones de las concentraciones de hemoglobina (Hb) previas y posteriores a las sesiones de tratamiento endoscópico con gas argón de 22 pacientes²⁸. En los laterales se indican la media (línea horizontal) y la desviación estándar (línea vertical), previas al tratamiento (Hb = 7,6 ± 1,2 g/dl) y posteriores al tratamiento (Hb = 10,8 ± 1,7g/dl).



Transfusión unidades CH	Clasificada de 1 (leve) a 3 (grave)
Pre-argón: 5 ± 4 (mediana 4, límites 0-16)	Pre-argón: 2,7 ± 0,4 (mediana 3, límites 2-3)
Post-argón: 1 ± 2 (mediana 0, límites 0-8)	Post-argón: 2 ± 0,5 (mediana 2, límites 1-3)

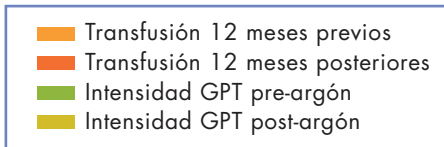


Figura 3. Efectos del tratamiento endoscópico con gas argón sobre los requerimientos transfusionales y la gravedad endoscópica de las lesiones, antes y después del tratamiento en una serie de 22 pacientes²⁸.

En un estudio reciente efectuado en nuestra unidad se ha evaluado la eficacia del tratamiento térmico endoscópico con gas argón en un grupo de 22 pacientes cirróticos con hipertensión portal y GTP antral grave o GAVE, con clínica de anemia crónica persistente (n = 16) y hemorragia aguda (n = 6), sin respuesta objetiva al tratamiento farmacológico previo²⁸. Se repitieron las sesiones de tratamiento cada 3 o 4 semanas hasta constatar la presencia de respuesta clínica y la mejoría de las lesiones endoscópicas (fig. 1). Tras una media de 5,8 sesiones durante un período de 9 meses, el tratamiento endoscópico mejoró de forma significativa las concentraciones de hemoglobina (pretratamiento: 7,6 g/dl; postratamiento: 10,8 g/d; p < 0,001), disminuyeron los requerimientos transfusionales (pretratamiento: 5 concentrados de hematíes, postratamiento: 1 concentrado de hematíes; p < 0,001) y la gravedad de las lesiones endoscópicas de la GTP tras un seguimiento de 36 meses (figs. 2 y 3). En ningún caso se requirió el empleo de opciones terapéuticas más agresivas, como TIPS o cirugía. La proporción de complicaciones fue baja. Se constataron dos complicaciones graves re-

lacionadas con la técnica (una hemorragia leve por úlcera postratamiento y una perforación gástrica) que se resolvieron con tratamiento médico conservador. Los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento endoscópico con gas argón puede ser eficaz cuando fracasa el tratamiento médico, y que debe ser un tratamiento alternativo o de rescate que se debe considerar antes de aplicar tratamientos más agresivos, como el TIPS o la derivación quirúrgica.

Conclusiones

Los estudios controlados que evalúen la verdadera eficacia de las distintas opciones terapéuticas en el tratamiento de la hemorragia aguda y crónica en la GTP y la GAVE en pacientes con hipertensión portal son escasos, lo que dificulta en gran medida la elección de un tratamiento entre las distintas opciones disponibles (tabla 1).

Debido a la escasa respuesta al tratamiento farmacológico, el tratamiento endoscópico constituye una opción de primera línea en la hemorragia por GAVE, mediante tratamiento con láser o gas argón. Se ha sugerido que tanto los bloqueadores beta como el TIPS son ineficaces en la prevención de recidivas. Y que debe considerarse la antrectomía en pacientes seleccionados con hemorragia grave o recidivas frecuentes a pesar del tratamiento endoscópico.

El tratamiento inicial de la hemorragia aguda por GTP podría ser similar al de la hemorragia por varices esofágicas, en el que la utilización de algunos fármacos, como la somatostatina, la octreotida o la terlipresina es la opción de primera elección. Tras el control de la hemorragia aguda se debe iniciar tratamiento con bloqueadores beta y ferrotterapia adyuvante como profilaxis de recidiva, así como en los casos en los que la GTP se manifiesta como anemia crónica. En caso de fracaso terapéutico o contraindicación a la utilización de bloqueadores beta, el tratamiento endoscópico con gas argón podría considerarse como tratamiento de rescate antes de aplicar tratamientos más agresivos, como el TIPS y la derivación quirúrgica (fig. 4).

Tabla 1. Opciones terapéuticas válidas en el tratamiento de la gastropatía de la hipertensión portal (GTP) y la ectasia vascular antral (GAVE)

Gastropatía HTP	
Farmacológico	Somatostatina y Octreotida Bloqueadores beta (propranolol y nadolol)
Endoscópicos	Láser argón
Quirúrgicos o derivados	TIPS Anastomosis porto-cava Trasplante hepático
GAVE	
Farmacológico	Estrógenos y progestágenos Ácido tranexámico
Endoscópicos	Láser argón
Quirúrgicos	Antrectomía

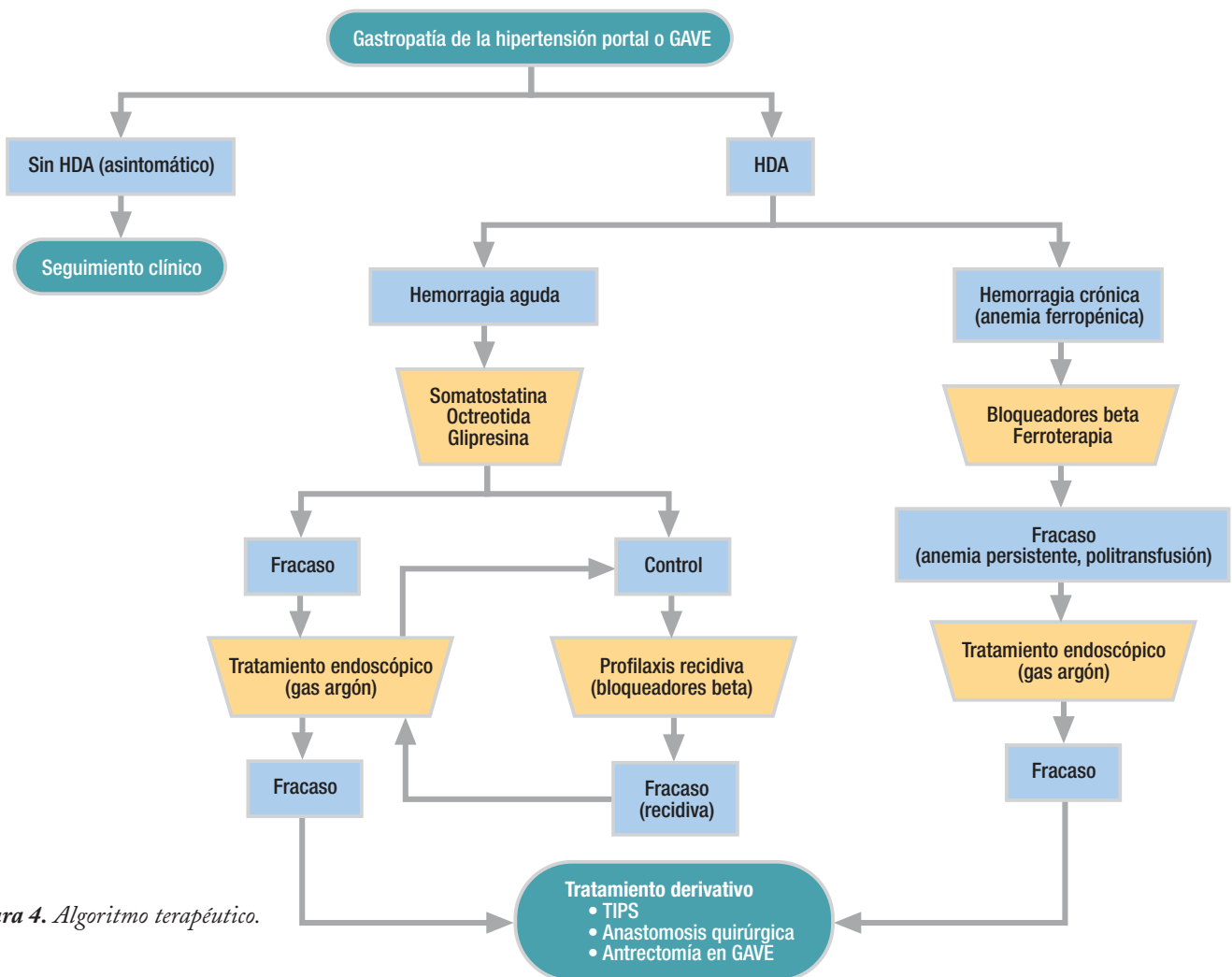


Figura 4. Algoritmo terapéutico.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. De Francis 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.
2. Thuluvath P, Yoo H. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2973-8.
3. ●● Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, et al, and The New Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:181-7.
4. Payen JL, Cales P, Voigt JJ, et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;108:138-44.
5. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001;49:866-72.
6. Sarin SK, Sreenivas DV, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:994-9.
7. Tonoue K, Hashizume M, Wada H, et al. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1992;38:582-5.
8. Boldys H, Romanczyk T, Hartleb M, et al. Short-term effects of variceal sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy. *Endoscopy* 1996;28:735-9.
9. ● Sarin SK, Shahi HM, Jain M, et al. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2888-93.
10. Kotzampassi K, Eleftheriadis E, Aletras H. The "mosaic-like" pattern of portal hypertensive gastric mucosa after variceal eradication by sclerotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:659-63.
11. Hou MC, Lin HC, Chen CH, et al. Changes in portal hypertensive gastropathy after endoscopic variceal sclerotherapy or ligation: an endoscopic observation. *Gastrointest Endosc* 1995;42:139-44.
12. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. The effects of endoscopic variceal ligation and propranolol on portal hypertensive gastropathy: a prospective, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:579-84.
13. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985;26:1226-32.
14. Gostout CJ, Viggiano TR, Balm RK. Acute gastrointestinal bleeding from portal hypertensive gastropathy: prevalence and clinical features. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2030-3.
15. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology* 1990;99:1558-64.
16. Panés J, Piqué JM, Bordas JM, et al. Effect of bolus injection and continuous infusion of somatostatin on gastric perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1994;20:336-41.
17. Li MK, Sung JJ, Woo KS, et al. Somatostatin reduces gastric mucosal blood flow in patients with portal hypertensive gastropathy: a randomized, double-blind crossover study. *Dig Dis Sci* 1996;41:2440-6.
18. ● Kouroumalis EA, Koutroubakis IE, Manousos ON. Somatostatin for acute severe bleeding from portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:509-12.
19. Zhou Y, Qiao L, Wu J, et al. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:973-9.
20. Lebrech D, Poynard T, Hillon P, et al. Propranolol in the prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med* 1981;305:1371-4.
21. Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, et al. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology* 1987;7:437-41.
22. ●● Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertension gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-4.
23. Chan CC, Lee FY, Wang SS, et al. Chronic administration of octreotide ameliorates portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in rats with cirrhosis. *Clin Sci* 1998;94:367-71.
24. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2909-11.
25. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist, et al. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;118:905-11.
26. Gostout CJ, Ahlquist DA, Radford CM, et al. Endoscopic laser therapy for watermelon stomach. *Gastroenterology* 1989;96:1462-5.
27. Bourke MJ, Hope RL, Boyd P, et al. Endoscopic laser therapy for watermelon stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:832-4.
28. González-Suárez B, Monfort D, Piqueras M, et al. Endoscopic treatment with argon plasma coagulation for portal hypertensive gastropathy with no response to pharmacological therapy. *J Hepatol* 2003;38(185A):59.

Bibliografía recomendada

Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-4.

Destacable y único estudio aleatorizado y controlado publicado hasta la fecha, que evalúa la eficacia del propranolol en la prevención de la hemorragia en 54 pacientes con GTP grave, con antecedentes de hemorragia aguda y crónica. La probabilidad actuarial de presentar hemorragia fue significativamente inferior en los pacientes tratados con propranolol que en el grupo control: el 65 frente al 38% a los 12 meses ($p < 0,05$), y el 52 frente al 7% ($p < 0,05$), a 30 meses de seguimiento. No hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia. La conclusión del estudio es que el propranolol es eficaz en la prevención de hemorragia por GTP.

Thuluvath P, Yoo H. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2973-8.

Extensa revisión de distintos aspectos fisiopatológicos y clínicos de la GTP de la hipertensión portal, que destaca de forma específica las características diferenciales con las lesiones GAVE. Se revisan algunos aspectos, como la prevalencia, patogenia, historia natural y complicaciones, así como una aproximación en el tratamiento de la GTP.

García JN, Sanyal A. Portal hypertensive gastropathy and gastric vascular ectasia. *Curr Treat Op Gastroenterol* 2001;4:163-71.

Excelente artículo en el que los autores realizan una descripción práctica y detallada de las diferentes opciones terapéuticas, tanto farmacológicas como endoscópicas, de cada una de estas entidades.