

## ¿Cuándo sería más rentable realizar una endoscopia digestiva alta para establecer la presencia de varices esofágicas en pacientes con cirrosis?

R. Adrover<sup>a</sup>, D. Cocozzella<sup>a</sup>, S. Borzi<sup>a</sup>, L. Montenegro<sup>b</sup>, M. Defelitto<sup>b</sup>, D. Bosia<sup>c</sup>, E. Fraquelli<sup>c</sup> y J. Curciarello<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Sección de Hepatología. Hospital Interzonal General de Agudos Prof. Dr. Rodolfo Rossi. La Plata. <sup>b</sup>Servicio de Radiología. Hospital Interzonal General de Agudos Prof. Dr. Rodolfo Rossi. La Plata. <sup>c</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Interzonal General de Agudos Prof. Dr. Rodolfo Rossi. La Plata. Argentina.

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La hemorragia varicosa ocurre en el 25 al 35% de los pacientes cirróticos y está asociada con una morbilidad significativa y mayores costes hospitalarios. El estudio endoscópico de varices esofagogástricas (VEG) en los pacientes cirróticos incrementa los costes, tiene cierto grado de invasividad y provoca malestar en los pacientes. La asociación de la presencia de VEG con el tamaño esplénico, la función hepática y el recuento de plaquetas es controvertida.

Realizamos este estudio para conocer la correlación entre la funcionalidad hepática, evaluada mediante la clasificación de Child-Pugh, el recuento de plaquetas y el índice volumétrico esplénico con la presencia de VEG, en pacientes con cirrosis asistidos de forma ambulatoria.

**PACIENTES Y MÉTODO:** A los 68 enfermos incluidos se les realizaron: historia clínica, pruebas bioquímicas, ecografía abdominal en modo B y Doppler, además de una videoendoscopia digestiva alta.

**RESULTADOS:** El 76,47% de los pacientes eran varones y el 23,53%, mujeres. La mediana de edad ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $52,8 \pm 12,4$  años. Según la clasificación de Child-Pugh, el 54,41% pertenecía al grupo A, el 41,18% al B y el 4,41% al C. Las causas más frecuentes de cirrosis fueron el consumo de alcohol (52,95%) y el virus de la hepatitis C (17,65%). Se encontraron varices esofágicas en el 85,29% de los pacientes. La mediana del índice volumétrico esplénico fue de  $50,5 \pm 9,2$  y la mediana del recuento de plaquetas, de  $150 \pm 26 \times 10^9/l$ . Se halló correlación entre la presencia de varices esofágicas, índice volumétrico esplénico  $\geq 45$  y recuento de plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/l$  ( $r = 0,327$ ;  $p = 0,006$ ), pero no entre la presencia de varices esofágicas y el grado de Child-Pug A.

En el análisis multivariado, sólo la presencia de varices esofágicas se asoció a un índice de volumen esplénico  $\geq 45$  (odds ratio de 7,4; intervalo de confianza del 95%, 1,30-77,7;  $p = 0,02$ ).

**CONCLUSIÓN:** La presencia de varices esofágicas en pacientes cirróticos asistidos de forma ambulatoria se correlacionó con un índice volumétrico esplénico  $\geq 45$  y un recuento de plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/l$ .

### WHEN IS THE BEST TIME TO PERFORM UPPER DIGESTIVE ENDOSCOPY TO DETECT THE PRESENCE OF ESOPHAGEAL VARICES IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS?

**INTRODUCTION:** Variceal hemorrhage occurs in 25 to 35% of cirrhotic patients and is associated with significant morbidity and mortality and elevated hospital costs. Endoscopic exploration of gastroesophageal varices (GEV) in cirrhotic patients increases costs and involves a certain degree of invasiveness and discomfort for patients. The association between the presence of GEV and spleen size, liver function and platelet count is controversial.

The aim of this study was to determine the correlation between liver function, evaluated by Child-Pugh (Ch-P) classification, platelet count (PC) and spleen volume index (SVI) with the presence of GEV in patients with cirrhosis managed in the outpatient setting.

**PATIENTS AND METHOD:** Sixty-eight patients were included. In all patients, a medical history was taken and biochemical tests, mode B and Doppler abdominal ultrasonography, and upper digestive video-endoscopy were performed.

**RESULTS:** A total of 76.47% of the patients were men and 23.53% were women. The median age was  $52.8 \pm 12.4$  years. More than half (54.41%) of the patients were Ch-P grade A, 41.18% were grade B and 4.41% were grade C. The most frequent causes of cirrhosis were alcohol in 52.95% and hepatitis C virus in 17.65%. Esophageal varices (EV) were found in 85.29% of the patients. The median SVI was  $50.5 \pm$

Correspondencia: Dr. R. Adrover.  
C/ 493 bis, 2149 Gonnet (1897). Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: raul\_adrover@sinctis.com.ar

Recibido el 10-11-2003; aceptado para su publicación el 2-2-2004.

**9.2 and the median PC was  $150 \pm 26 \times 10^9/L$ . A correlation was found between the presence of EV,  $SVI \geq 45$  and  $PC \leq 100 \times 10^9/L$  ( $r = 0.327$ ;  $p = 0.006$ ). No correlation was found between the presence of EV and Ch-P grade A.**

**In the multivariate analysis, only the presence of EV was associated with  $SVI \geq 45$  (OR 7.4; 95% CI, 1.30-77.7;  $p = 0.02$ ).**

**CONCLUSION: The presence of EV in cirrhotic patients managed in the outpatient setting was correlated with  $SVI \geq 45$  and  $PC \leq 100 \times 10^9/L$ .**

## INTRODUCCIÓN

La cirrosis es el estadio final de las enfermedades hepáticas crónicas. Sus principales complicaciones son la insuficiencia hepática y la hipertensión portal, las cuales favorecen el desarrollo de varices esofagogástricas (VEG), ascitis, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y síndrome hepatopulmonar. La trombocitopenia, otra de las complicaciones de los pacientes cirróticos, es un factor independiente que se correlaciona con la supervivencia<sup>1</sup>. Se ha descrito que existe una correlación inversa entre el recuento de plaquetas (RP) y el tamaño del bazo, y una correlación positiva entre el tamaño del bazo y la hipertensión portal<sup>2</sup>.

La hemorragia varicosa ocurre en el 25 al 35% de los pacientes cirróticos<sup>3-6</sup> y se asocia con una morbimortalidad significativa y mayores costes hospitalarios cuando se la compara con otras causas de hemorragia gastrointestinal<sup>7-9</sup>.

La asociación de la presencia de VEG con el tamaño esplénico, la función hepática y el RP es controvertida<sup>10</sup>. Si bien se ha hallado que la plaquetopenia predice el desarrollo de varices, otros estudios no han encontrado relación entre el grado de lesión hepática, la presión portal y el RP<sup>11-14</sup>.

El objetivo del presente estudio fue establecer, en pacientes cirróticos asistidos de forma ambulatoria, la correlación entre la presencia de VEG con la funcionalidad hepática, el RP y el índice volumétrico esplénico (IVE) a fin de poder determinar el momento más rentable para realizar una endoscopia digestiva alta.

## PACIENTES Y MÉTODO

*Pacientes.* Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2001, se asistió en nuestro hospital de forma consecutiva a 106 pacientes con diagnóstico histológico o clínico-paraclínico de cirrosis<sup>15</sup>.

Se excluyó del estudio a 38 pacientes: por ascitis grave en 19 casos, por cirrosis biliar primaria en 7, por infección urinaria en 4, por peritonitis bacteriana espontánea en 3, por hepatocarcinoma en 2, por cirrosis biliar secundaria en 1 y por trombosis portal en otro.

Se evaluó a los 68 pacientes incluidos mediante historia clínica, pruebas bioquímicas, examen hematológico, ecografía abdominal en modo B y Doppler color, además de videoendoscopia digestiva alta. Se utilizó la clasificación de Child-Pugh para establecer el estado funcional del hígado.

*Ecografía en modo B y doppler Color.* Dos únicos operadores realizaron el estudio ultrasónico a todos los pacientes con un equipo Toshiba Modelo SSH-140a. El IVE se calculó con la siguiente fórmula<sup>16</sup>:

$IVE = \text{diámetro anteroposterior} \times \text{diámetro longitudinal} \times \text{diámetro transversal}$

27

Se aceptaron como valores normales del IVE los comprendidos entre 8 y 34.

*Recuento de plaquetas.* El número de plaquetas se estableció mediante el recuento automático con Coulter y se confirmó con recuento indirecto.

*Videosofagogastroduodenoscopia.* Las VEG fueron evaluadas siempre por los 2 mismos operadores con un videogastroscoPIO Fujinon Modelo EG 410 HR y se clasificaron en grados I, II y III de acuerdo con las recomendaciones de la Japanese Research Society for Portal Hypertension<sup>17</sup>. Se detalló la presencia de signos rojos endoscópicos según la clasificación de Beppu et al<sup>18</sup>.

*Análisis estadístico.* Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos especialmente diseñada para tal fin. El análisis descriptivo se realizó mediante el Programa de Base de Datos y Estadísticas para Salud Pública Epi-Info 6. Se utilizó como medida de tendencia central la mediana  $\pm 1$  error estándar.

Para la comparación entre la presencia de VEG —como variable dependiente dicotómica— y el IVE, el RP y la escala de Child-Pugh —como variables independientes— se empleó el índice de correlación de Spearman en el modelo univariado.

Las variables cuantitativas continuas (IVE y RP) se transformaron en variables dicotómicas con los siguientes puntos de corte: IVE  $\geq 45$ ,  $\geq 55$  y  $\geq 65$ , y RP  $\leq 80 \times 10^9/L$ ,  $\leq 90 \times 10^9/L$ ,  $\leq 100 \times 10^9/L$ ,  $\leq 110 \times 10^9/L$  y  $\leq 120 \times 10^9/L$ .

Las variables independientes que se asociaron significativamente con la presencia de varices se incluyeron en el modelo de regresión logística múltiple (cuasi newtoniano) utilizando el programa Statistica. Se consideraron significativos los valores de  $p$  menores de 0,05.

## RESULTADOS

De los 68 pacientes incluidos, 52 (76,47%) eran varones y 16 (23,53%), mujeres. La mediana de edad ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $52,8 \pm 12,4$  años. Según la clasificación de Child-Pugh, 37 pacientes (54,41%) se hallaban en estadio A, 28 (41,18%) en estadio B y 3 (4,41%) en estadio C.

La etiología de la cirrosis fue el consumo de alcohol en 36 pacientes (52,95%), el virus de la hepatitis C en 12 (17,65%), criptogénica en 7 (10,29%), el virus de la hepatitis B en 5 (7,35%), virus de la hepatitis C más consumo de alcohol en 4 (5,88%), virus de la hepatitis C más hemocromatosis en 2 (2,94%), virus de la hepatitis B más delta en 1 (1,47%) y hepatitis autoinmunitaria en otro (1,47%).

Se hallaron varices esofágicas en 58 pacientes (85,29%), de los cuales 19 (27,94%) tenían grado I y 39 (57,36%) grados II/III. Diez pacientes (14,71%) no presentaban varices esofágicas. No se hallaron varices gástricas en ninguno de los pacientes estudiados. Se hallaron signos rojos en 12 de los 58 pacientes con varices esofágicas (20,68%).

La distribución de la muestra según la presencia y el tamaño de las varices respecto a las variables sexo, edad, IVE, RP y grado de Child-Pugh se recoge en la tabla I.

La mediana de IVE de la totalidad de la muestra fue  $50,5 \pm 9,2$ . El IVE mayor de 34 se halló en 52 (76,47%) pacientes e igual o inferior a 34 en 16 (23,53%). La mediana del RP en el total de la población evaluada fue de  $150 \pm 26 \times 10^9/L$ . La correlación de Spearman entre la presencia de varices y el IVE con punto de corte  $\geq 45$  y un RP  $\leq 100 \times 10^9/L$  arrojó un valor de  $r$  de 0,327, y un valor de  $p$  de 0,006.

El grado de gravedad de las varices (categorizada en GI frente a GII o GIII) y las distintas variables independientes, con un RP  $\leq 100 \times 10^9/L$ , resultó:  $r = 0,266$ ;  $p = 0,04$ . Al tomar los puntos de corte de RP  $\leq 90 \times 10^9/L$  y  $\leq 80 \times$

**TABLA I. Presencia y tamaño de las varices según la edad, el sexo, el índice volumétrico esplénico, el recuento de plaquetas y la clasificación de Child-Pugh**

Parámetro	Total de la muestra (n = 68)	Sin VE (n = 10; 14,70%)	VE GI (n = 19; 27,94%)	VE GII/GIII (n = 39; 57,36%)
Edad (años)	52,8 ± 12,4	59,5 ± 11,7	49,0 ± 14,5	53,0 ± 11,6
Sexo: V/M	52/16	8/2	14/5	30/9
IVE	50,5 ± 9,2	23,5 ± 14,0	54,0 ± 16,0	53,0 ± 17,0
RP	150 ± 26	191 ± 25	180 ± 38	116 ± 34
Child-Pugh	6 ± 1,7	6 ± 2,2	7 ± 2,0	6 ± 1,4

Los datos se expresan como la mediana ± error estándar.

IVE: índice volumétrico esplénico; M: mujer; RP: recuento de plaquetas; V: varón.

10<sup>9</sup>/l, resultó: r = 0,351; p = 0,006, y r = 0,419; p = 0,001, respectivamente.

Las pruebas de correlación entre la presencia de varices y la clasificación de Child-Pugh no resultaron significativas.

En el análisis multivariado, la presencia de varices se correlacionó con un IVE ≥ 45 (*odds ratio* de 7,4; intervalo de confianza del 95%, 1,30-77,7; p = 0,02). El resto de las variables asociadas en el modelo univariado perdió significación en este modelo.

## DISCUSIÓN

En los pacientes con cirrosis la hemorragia varicosa se asocia a una alta morbimortalidad y al aumento de los gastos en salud<sup>7-9</sup>. Por ello, la prevención de la primera hemorragia por varices es de gran importancia.

El examen endoscópico de las varices en los pacientes cirróticos es una práctica que incrementa los costes en salud, tiene cierto grado de invasividad y provoca malestar en los pacientes. Por lo tanto, varios estudios han intentado definir parámetros que permitan seleccionar a los pacientes con VEG. Con la esperanza de contribuir a la disminución de los costes y minimizar los riesgos y molestias de los pacientes en que debe determinarse la presencia de varices, evaluamos la correlación de parámetros clínicos, bioquímicos, hematológicos y ecográficos con la presencia de varices.

Se ha propuesto que la búsqueda endoscópica de varices se realice en pacientes con grados de Child-Pugh B y C, y en los de grado A sólo cuando hay evidencia de hipertensión portal (p. ej., trombocitopenia < 140 × 10<sup>9</sup>/l, vena porta dilatada > 13 mm y presencia de colaterales abdominales<sup>19</sup>).

Las guías de examen endoscópico de Baveno III, publicadas recientemente, establecen que la endoscopia debe realizarse en el momento en que se establece el diagnóstico de cirrosis<sup>20</sup>. Nosotros hallamos que la presencia de varices se correlaciona con un IVE de 45 o mayor y que los pacientes cirróticos que presentan ese grado de esplenomegalia tienen 7,4 veces más posibilidades de tener varices que los cirróticos con un IVE inferior a 45. Estos resultados coinciden con los de Watanabe et al<sup>21</sup>, que hallaron buena correlación entre la presencia de varices y el tamaño esplénico establecido por tomografía.

También observamos en la serie analizada que un RP menor o igual a 100 × 10<sup>9</sup>/l se correlaciona con la presencia de varices. Además, cuando valoramos el tamaño de las varices esofágicas, observamos que las de grados II y III se correlacionan con un RP menor o igual a 100 × 10<sup>9</sup>/l, y de forma muy significativa cuando las plaquetas están por debajo de 80 × 10<sup>9</sup>/l. Se han publicado 2 series importantes que coinciden con este hallazgo: la de Zaman et al<sup>13</sup>, que encontraron que un RP por debajo de 88.000 en pacientes con enfermedad hepática avanzada se asocia a la presencia de varices esofágicas grandes, y la de Schepis et al<sup>11</sup>, en cuya serie los pacientes cirróticos con una concentración de protrombina inferior al 70%, un RP menor de 100 × 10<sup>9</sup>/l y un diámetro de la vena porta mayor de 13 mm tenían una alta probabilidad de presentar varices esofágicas.

Se ha descrito que la presencia de varices se asocia con el grado de disfunción hepática y que los signos rojos se asocian a la gravedad de la cirrosis<sup>22-24</sup>. Sin embargo, nosotros no hemos hallado diferencias entre el grado de disfunción hepática y la presencia de varices esofágicas.

Los resultados obtenidos no se pueden extrapolar a todos los cirróticos debido a la pequeña proporción de pacientes sin varices esofágicas en la serie analizada. No obstante, serán de utilidad para la selección de pacientes cirróticos de asistencia ambulatoria en los que se deba investigar la presencia de varices esofágicas, y también permitirán predecir su tamaño en ese tipo de cirróticos.

En conclusión, nuestros resultados indican que los pacientes cirróticos asistidos de forma ambulatoria con un IVE ≥ 45 y un RP ≤ 100 × 10<sup>9</sup>/l presentan una posibilidad significativamente mayor de tener varices esofágicas que los que tienen bazo más pequeño y mayor número de plaquetas. Estas conclusiones podrían orientar la elección del momento más rentable para realizar una endoscopia digestiva alta a fin de optimizar los recursos y minimizar tanto la morbilidad como las molestias de la endoscopia. Teniendo en cuenta que esta conclusión se basa en un valor de r débilmente positivo, debería corroborarse en una muestra que contenga una proporción mayor de pacientes cirróticos sin varices esofágicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peck-Radosavljevic M, Zachrl J, Meng G, et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J Hepatol* 1997;27:127-31.
2. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001;113: 590-5.
3. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, et al. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989;96:1552-9.
4. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-7.

5. 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: a prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-9.
6. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:645-63.
7. Burroughs AK, McCormick PA. Natural history and prognosis of variceal bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;2:437-50.
8. Gralnek IM, Jensen DM, Kovacs TOG, et al. The economic impact of esophageal variceal hemorrhage: cost-effectiveness implications of endoscopic therapy. *Hepatology* 1999;29:44-50.
9. Cello JP, Grendell JH, Crass RA, et al. Endoscopic sclerotherapy versus portocaval shunt in patients with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage: long-term follow-up. *N Engl J Med* 1987;316:11-5.
10. Wysocki A, Pozniczek M, Budzynski A. Determination of blood cell count and spleen size in patients with liver cirrhosis submitted to endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. *Prze Gl Lek* 1999;56:653-5.
11. Schepis F, Camma C, Niceforo D, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33:333-8.
12. Ng FH, Wong SY, Loo CK. Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:785-90.
13. Zaman A, Hapke R, Flora K, et al. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3292-6.
14. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:81-5.
15. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1609-16.
16. Pietri H, Boscaini M. Determination of a splenic volumetric index by ultrasonic scanning. *Ultrasound* 1984;3:19-23.
17. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg* 1980;10:84.
18. Beppu LA, Inokuchi K, Koyanagi N, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1981;27:213-8.
19. Grace ND, Groszman RJ, García-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868-80.
20. 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.
21. Watanabe S, Hosomi N, Kitade Y, et al. Assessment of the presence and severity of esophagogastric varices by splenic index in patients with liver cirrhosis. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:788-94.
22. Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2001;161:2564-70.
23. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:503-8.
24. Cales P, Zabotto C, Meskens C, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis: observer variability, interassociations and hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990;98:156-62.