



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



EDITORIAL

El TIPS precoz en el tratamiento de la hemorragia grave por varices esofágicas. ¿Un gran paso adelante?

Early TIPS in the treatment of severe bleeding from esophageal varices. A giant step forward?

El desarrollo progresivo del tratamiento endoscópico y farmacológico (y su asociación) ha permitido en los últimos años una marcada mejoría del pronóstico de los pacientes con hemorragia por varices esofágicas, una de las más graves complicaciones de la cirrosis. Por otra parte, el uso de la derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) como tratamiento de la hemorragia refractaria al tratamiento convencional ha adquirido asimismo carta de naturaleza en la mayor parte de los centros^{1,2}. Sin embargo, a pesar de que el TIPS consigue el control del sangrado en la práctica totalidad de los casos con hemorragia refractaria, la mortalidad asociada al episodio hemorrágico permanece cercana al 50%³. Se debe señalar que la mortalidad de la hemorragia varicosa no es homogénea en todo el espectro de gravedad de la cirrosis, concentrándose especialmente en los llamados pacientes de riesgo, en los cuales la incidencia de muerte asociada al episodio de hemorragia sigue siendo superior a la de muchas otras situaciones de emergencia médica. Uno de los marcadores pronósticos de mayor peso en esta situación es el grado de hipertensión portal, estimado habitualmente mediante el gradiente de presión venosa hepática, de forma que los pacientes con un gradiente superior a 20 mmHg presentan mayor riesgo de complicaciones graves, de incremento del coste hospitalario y de muerte⁴. Es por tanto razonable considerar que la descompresión rápida de la presión portal mediante la inserción de un TIPS pudiera modificar la historia natural de la hemorragia varicosa. En efecto, un primer estudio fue capaz de demostrar al menos parcialmente esta hipótesis, de forma que la mortalidad del grupo tratado mediante TIPS fue inferior a la observada en el grupo control⁵. Sin embargo, el tratamiento utilizado en el grupo control no se corresponde con el actualmente recomendado. Por otra parte, en el mencionado estudio se utilizó el tipo de prótesis disponible en ese momento (prótesis no recubiertas). Este dato es de gran importancia, puesto que se ha constatado en

estudios posteriores⁶ que la utilización de prótesis recubiertas con PTFE se asocia a una reducción de la incidencia de disfunción de la derivación y, paradójicamente, sin un incremento en la presencia de encefalopatía. Por tanto, el papel del TIPS en el tratamiento precoz de la hemorragia aguda varicosa sigue siendo un tema abierto.

Un reciente estudio⁷ ha incidido nuevamente en este interesante concepto. En este estudio multicéntrico y multinacional los autores evaluaron 359 pacientes con hemorragia varicosa aguda de los cuales incluyeron 63 pacientes (22% del total de pacientes evaluados) que reunían criterios predefinidos de gravedad⁸ (puntuación de Child-Pugh entre 10 y 13 puntos o Child B [7–9 puntos] con hemorragia activa en el momento de la endoscopia). Desde la primera sospecha de hemorragia varicosa todos los enfermos recibieron tratamiento vasoactivo. Posteriormente, y siempre dentro de las primeras 24 h, los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento convencional frente a TIPS precoz. El tratamiento convencional consistió en la administración precoz de fármacos vasoactivos (somatostatina, octreótido o terlipresina) y antibióticos asociado a ligadura o escleroterapia urgente, seguido a partir del 5.º día de tratamiento electivo con betabloqueantes con o sin mononitrato y ligadura endoscópica más inhibidores de la bomba de protones. El grupo de TIPS precoz recibió tratamiento inicial con administración de fármacos vasoactivos (somatostatina, octreótido o terlipresina) y antibióticos asociado a ligadura o escleroterapia urgente; dentro de las primeras 72 h se realizó un TIPS con inserción de prótesis recubiertas de e-PTFE con la diana hemodinámica de obtener un gradiente portocava inferior a 12 mmHg tras el procedimiento. Tras la colocación del TIPS se retiró el tratamiento vasoactivo. En los pacientes con tratamiento convencional que presentaron hemorragia refractaria se realizó TIPS de rescate igualmente con prótesis recubierta.

La variable principal del estudio fue una variable compuesta definida como el fallo en el control de la hemorragia aguda o el fracaso para prevenir la recidiva

hemorrágica varicosa significativa durante el primer año; las variables secundarias fueron, entre otras, la mortalidad a las 6 semanas y a un año, así como el desarrollo de otras complicaciones de la hipertensión portal. El análisis de los resultados se realizó por intención de tratamiento.

Treinta y un pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento convencional y 32 a TIPS precoz. Con respecto a la variable principal del estudio, los resultados demuestran claramente que la realización de TIPS precoz se asoció a un descenso marcado del fracaso en el control de la hemorragia (1 vs. 14 pacientes). Además de este contundente resultado, son de destacar otros dos hechos fundamentales. El primero es que en aquellos pacientes del grupo control en los que se produjo fracaso del tratamiento, se objetivó un deterioro de la enfermedad hepática estimado mediante un marcado incremento de la puntuación MELD desde el ingreso hasta el momento en que se produjo el evento, que impidió la realización de TIPS de rescate en no pocos pacientes. En segundo lugar, y confirmando los estudios previos, el TIPS de rescate permitió controlar la hemorragia, pero la mortalidad a las 6 semanas en este grupo de pacientes fue superior al 50%.

Sin embargo, el resultado más llamativo del estudio fue el descenso significativo de la mortalidad observado en el grupo de pacientes tratado con TIPS (supervivencia al año 81 vs. 61%) que dependió esencialmente de un descenso de la mortalidad asociada a hemorragia. Llamativamente, la probabilidad de desarrollar encefalopatía al año no fue mayor en el grupo tratado con TIPS (28 vs. 40%), fundamentalmente por la superior incidencia de encefalopatía observada en el grupo control durante el episodio índice.

Finalmente la utilización de TIPS precoz redujo la estancia en UCI y la estancia hospitalaria.

Desde un punto de vista metodológico el estudio reúne los requisitos de calidad que se han sugerido como convenientes en la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados; así, el ensayo cumple al menos 21 de los 25 requisitos CONSORT establecidos para este fin. Otra fortaleza relevante del estudio es su carácter multicéntrico y multinacional.

Globalmente los resultados del estudio demuestran de manera clara que una intervención precoz que descienda de manera precoz y sostenida la presión portal (en este caso el TIPS recubierto) incide de manera relevante no solo en la obtención de hemostasia, sino también en la historia natural de la hemorragia varicosa que incluye la posible aparición de infección bacteriana, el deterioro de la función hepatocelular, la aparición de síndrome hepatorenal, etc. Un aspecto de gran importancia es el diferente comportamiento de los pacientes que reciben TIPS de rescate con respecto a los pacientes en los cuales el TIPS fue la primera maniobra terapéutica. Así, los pacientes en los cuales el TIPS se instaló tras la presentación de recidiva hemorrágica presentaron una elevada mortalidad a pesar de la obtención de hemostasia, lo que ilustra la importancia de la precocidad de la intervención en la prevención del deterioro asociado al mal control de la hemorragia. Estos datos explican sin duda la inicialmente paradójica menor incidencia de encefalopatía en el grupo tratado mediante TIPS; así, la incidencia de encefalopatía precoz fue muy superior en los pacientes del grupo control, mientras que la incidencia tras el alta hospitalaria fue similar entre los dos grupos.

Llamativamente, la mortalidad del grupo tratado mediante TIPS experimentó una dramática reducción. Es importante destacar en este sentido que es excepcional que una maniobra terapéutica aislada se asocie a un incremento de la supervivencia en el contexto de la enfermedad hepática avanzada. De hecho, únicamente la administración de albúmina en el tratamiento de la PBE⁹ ha demostrado un efecto de la magnitud del comunicado en el presente estudio. En su conjunto, estos datos refuerzan la trascendencia fisiopatológica y terapéutica del control de la presión portal en pacientes con cirrosis avanzada y hemorragia digestiva varicosa.

Sin embargo, se deben tener en cuenta algunos aspectos en el análisis del estudio. El primero de ellos se refiere a la población diana; los resultados del estudio son válidos en relación con la población definida por los criterios de inclusión y que representa una proporción relativamente restringida de los pacientes con hemorragia varicosa. Así, no se deben extrapolar los resultados del estudio a todos los pacientes con hemorragia por varices (Child A y Child B sin hemorragia activa p.ej.). De hecho, únicamente el 22% de los pacientes evaluados por hemorragia digestiva fueron incluidos en el estudio. Si el resto de los pacientes con hemorragia varicosa pudieran beneficiarse de la instalación precoz de un TIPS es, por tanto, un aspecto que debería ser específicamente estudiado. Por otra parte, no debe ser minusvalorada la importancia de la utilización de prótesis recubiertas, cuyo empleo está en la base de la baja tasa de disfunción de la derivación y por tanto de su eficacia terapéutica.

Otro aspecto a considerar en relación con los resultados es que el efecto beneficioso sobre la supervivencia parece concentrarse en la población de pacientes Child C mientras que en pacientes Child B el efecto parece menor. Si bien es evidente que el tamaño muestral impide un análisis estratificado, parece evidente del análisis crudo de los resultados que el beneficio potencial sobre la supervivencia no parece detectarse de manera relevante en los pacientes de este último grupo.

Por otra parte, es importante señalar el carácter altamente especializado que requiere la instalación de un TIPS (personal entrenado, instalación, logística) y la dificultad de muchos centros pequeños o medianos para poder proporcionar precozmente esta alternativa terapéutica. De hecho, la alta especialización de los centros implicados en el estudio se pone de manifiesto cuando se analiza la alta proporción de éxito en la instalación del TIPS, así como su eficacia hemodinámica (solo en un paciente el gradiente portocava fue superior a 12 mmHg). Si bien es cierto que este aspecto puede suponer un inconveniente para la generalización del empleo del TIPS precoz, no es menos importante que el presente estudio indica la existencia de un beneficio en la supervivencia y no en otras variables surrogadas de eficacia. Por tanto, el reto de las instituciones y autoridades sanitarias debería ser facilitar los mecanismos de traslado y referencia de los pacientes de riesgo con hemorragia varicosa a centros con capacidad para proporcionar este recurso. En este sentido es de destacar que la definición de paciente de riesgo está al alcance de cualquier centro puesto que se excluye de su definición la medida de la presión portal.

Por último, un aspecto a analizar es determinar cuál debe ser la precocidad en la realización del TIPS. En el diseño del

estudio se define como TIPS precoz el realizado durante las primeras 72 h, pero es plausible pensar que la demora en la descompresión de la presión portal pueda disminuir la eficacia de la intervención. En este sentido el estudio no proporciona información acerca de la influencia de la precocidad de la realización del TIPS en los resultados.

En definitiva, y a pesar de las limitaciones apuntadas, en especial en relación con la conducta a seguir en pacientes Child B, el presente estudio refuerza conceptualmente la importancia fisiopatológica del grado de hipertensión portal y la trascendencia terapéutica de su control y sin duda representa un avance sustancial en el manejo de la hemorragia por varices. La generalización de esta estrategia terapéutica a un colectivo más amplio de pacientes puede ser un área a explorar en los próximos años. Por último, es de destacar que el procedimiento terapéutico ideal en este contexto sería sin duda la administración de un fármaco o conjunto de fármacos que disminuyeran de manera intensa, prolongada y segura la presión portal, evitando así los riesgos instrumentales y el modesto riesgo de encefalopatía asociado a la colocación del TIPS.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1802–29.
2. García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362:823–32.
3. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;35:590–7.
4. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, García-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 1999;117:626–31.
5. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology.* 2004;40:793–801.
6. Bureau C, García-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.
7. García-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362:2370–9.
8. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garcí APJC, 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.
9. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403–9.

Rafael Bañares, María-Vega Catalina e Ismael Yepes*

Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBEREHD, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismayep@yahoo.com (I. Yepes).