

# ¿Es la terapia endoscópica la mejor decisión en la prevención primaria de la hemorragia variceal de los pacientes con cirrosis hepática?

Óscar Beltrán G, MD,<sup>1</sup> Adriana Varón P, MD,<sup>1</sup> Rafael C. Botero, MD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Hepatología y Trasplante Fundación Cardio-Infantil, Bogotá, Colombia

Fecha recibido: 20-02-10  
Fecha aceptado: 26-02-10

## CONCEPTOS CLAVE

Las vrices esofágicas se presentan en el 50% de los pacientes con cirrosis y su presencia se correlaciona con severidad de la enfermedad hepática. Mientras que únicamente un 40% de los pacientes CHILD A tiene vrices, 85% de los CHILD C tiene vrices esofágicas al momento del diagnóstico (1).

Estudios prospectivos muestran que los pacientes con cirrosis y sin vrices esofágicas desarrollarán vrices a una tasa de 8% por año. Aquellos con pequeñas vrices esofágicas desarrollan vrices grandes a una tasa anual de 8%. La hemorragia variceal ocurre con una frecuencia anual de 12% a 15% por año. La mortalidad es del 20% por cada episodio de sangrado variceal (2).

El diagnóstico de vrices esofágicas se realiza con la esofagogastroduodenoscopia. Existen dos clasificaciones. Las guías de AASLD/ACG americanas recomiendan que el tamaño de las vrices esofágicas deba clasificarse en 2 grados: pequeñas y grandes (diámetro mayor de 5 mm). Otra clasificación, la más usada, las define en tres grupos: pequeñas, medianas o grandes. Las vrices esofágicas pequeñas se definen como mínimamente elevadas por encima de la mucosa esofágica, que desaparecen con la insuflación; las vrices medianas son aquellas vrices tortuosas que ocupan menos de un tercio del lumen esofágico y vrices esofágicas grandes, se definen como aquellas que ocupan más de un tercio de la cavidad esofágica. En los estudios, las vrices esofágicas medianas y grandes son agrupadas en el mismo grupo y con similares recomendaciones (3).

Uno de las principales medidas preventivas para los pacientes con cirrosis compensada es la prevención del primer sangrado variceal (profilaxis primaria).

## Candidatos para profilaxis primaria de hemorragia variceal

Los tres factores que identifican a los pacientes con alto riesgo de sangrado variceal son: el tamaño de las vrices esofágicas (medianas y grandes vrices), fenómenos rojos sobre la vrice esofágica a la endoscopia y la presencia de enfermedad hepática avanzada (CHILD B/C). Los pacientes con alto riesgo de sangrado variceal son pacientes con vrices esofágicas medianas o grandes o pacientes con vrices esofágicas pequeñas con fenómenos rojos endoscópicos y CHILD B/C. Los pacientes con vrices pequeñas esofágicas son de bajo riesgo para sangrado variceal, pero son de riesgo para crecimiento de las vrices (3).

## Tratamientos aceptados en profilaxis primaria para hemorragia variceal

Existen dos terapias aceptadas en la prevención del primer episodio de sangrado variceal: los betabloqueadores no selectivos (BB) y la ligadura endoscópica de las várices esofágicas.

## ¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS SOBRE PROFILAXIS PRIMARIA (SIN SANGRADO PREVIO) EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON VÁRICES ESOFÁGICAS?

### Várices pequeñas sin sangrado previo

- Várices esofágicas pequeñas sin sangrado previo y con criterio de alto riesgo de sangrado (CHILD B/C o fenómenos rojos endoscópicos), se recomienda betabloqueadores no selectivos.
- Várices esofágicas pequeñas sin sangrado previo y sin criterios para riesgo alto de sangrado, los BB pueden ser usados, aunque sus beneficios no se han establecido a largo plazo. El riesgo de sangrado es bajo (12% a 5 años), sin embargo, parece que disminuyen la progresión a várices esofágicas grandes (4).
- En pacientes con várices pequeñas que no reciben BB, la endoscopia se debe repetir cada 2 años. Si hay evidencia de descompensación, se debe realizar la endoscopia en ese momento y repetirla anualmente. En los pacientes con várices pequeñas con BB, no se recomienda un seguimiento endoscópico.

### Várices medianas o grandes sin sangrado previo

- En pacientes con várices medianas o grandes con alto riesgo de hemorragia (CHILD B/C o fenómenos endoscópicos rojos a la endoscopia) se recomienda los betabloqueadores no selectivos o la terapia endoscópica (ligadura endoscópica de las várices).
- En pacientes con várices medianas o grandes sin riesgo alto de hemorragia (CHILD A y sin signos rojos) es preferible los betabloqueadores no selectivos y considerar la terapia endoscópica en pacientes con intolerancia, contraindicaciones o no adherencia al uso de betabloqueadores.
- Los nitratos (solos o en combinación con BB), la escleroterapia o la terapia puente (cirugía o derivación portosistémica intrahepática transyugular), no se deben usar como profilaxis primaria.
- La terapia de combinación (betabloqueadores y ligadura endoscopia) no se recomienda como profilaxis primaria.

- En pacientes con várices medianas o grandes en terapia con BB, no se recomienda el seguimiento endoscópico. En pacientes en terapia con LBE, la endoscopia se debe repetir cada 1 ó 2 semanas hasta la erradicación de las várices, luego un control entre 1 y 3 meses después de la erradicación y seguimiento endoscópico cada 6 a 12 meses. AASLD Conferencia de Atlanta 2008 (5).
- En pacientes con várices grandes o medianas, la decisión clínica de BB o LBE, depende de las características de cada paciente, sus preferencias, los recursos locales y la experticia.

## ¿ES MEJOR LA TERAPIA ENDOSCÓPICA (LIGADURA DE VÁRICES ESOFÁGICAS-LBE) QUE LOS BETABLOQUEADORES (BB) EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTES CON VÁRICES ESOFÁGICAS MEDIANAS Y GRANDES?

Se revisarán 4 desenlaces:

- Eficacia
- Seguridad y tolerabilidad
- Costos y costo-efectividad
- Preferencias del paciente.

## EFICACIA

### Ligadura endoscópica y BB vs. placebo

La ligadura endoscópica profiláctica (LBE) es más efectiva que el placebo en prevención de sangrado, en pacientes que nunca han sangrado (RR =0,36, 0,26-0,50; NNT = 4) y en disminución de mortalidad (RR: 0,55, 0,43-0,71 NNT = 5), según un metanálisis de 5 estudios aleatorizados y controlados. Los betabloqueadores, cuando se compararon con placebo, en un metanálisis de 12 estudios, mostraron una reducción del riesgo de 25% (placebo) a 15% (BB). (RAR: 9, 2-15% NNT: 11) sin una disminución significativa de la mortalidad (RRA: 4%, 0-9%: NNT 25, p = 0,10). En términos prácticos podríamos decir, que por cada 4 pacientes tratados con LBE, se previene un sangrado variceal, mientras que se necesita tratar 11 pacientes con BB, para prevenir un sangrado variceal (2, 6).

### Ligadura vs. betabloqueadores

Cuatro metanálisis se han publicado en los últimos 5 años (tabla 1). La ligadura endoscópica de várices esofágicas es superior en la prevención del primer sangrado variceal al uso de betabloqueadores no selectivos, sin diferencias en mortalidad, en pacientes con várices esofágicas medianas y grandes (5, 7, 8).

Sin embargo, se postula que algunos estudios tienen problemas metodológicos: tamaños de muestra inadecuados (11 de los 17 incluyen menos de 100 pacientes) periodos de seguimiento cortos y cuando se analiza por subgrupos, los estudios con más de 100 pacientes o con más de 20 meses de seguimiento, no muestran diferencias en eficacia entre las dos opciones, LBE vs. BB (9, 10).

**Tabla 1.** Metanálisis sobre eficacia entre ligadura de várices y betabloqueadores no selectivos.

	Hemorragia	Mortalidad
Khuroo (2005)	0,69 (0,48-0,97) NNT=15	1,03 (0,79-1,36)
Tripathi (2007)	0,63 (0,43-0,92) NNT=13	1,09 (0,86-1,38)
Laine (2007)	0,63 (0,47-0,85) NNT= 11	1,17 (0,93-1,47)
Bosch (2008)	0,65 (0,46-0,92) NNT= 14	-----

**Fuente:** APT 2005; 21: 345. Euro J gastro Hepatol 2007; 19: 835; AASLD single topic Con 2007; J Hepatol 2008; 48 (Supp): s68.

## SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

La presencia de eventos adversos y la adherencia al tratamiento han generado controversia en relación con las recomendaciones de las guías, que priorizan los BB sobre la LBE, como primera opción para profilaxis primaria, en pacientes que nunca han sangrado. Dos recientes estudios (un metanálisis y un estudio controlado) orientan a esa decisión. Un metanálisis del Reino Unido (n = 734 pacientes) comparó LBE vs. BB (356 ligadura vs. 378 BB); 53 pacientes en tratamiento con BB presentaron eventos adversos que obligaron a la suspensión del tratamiento y 7 pacientes en el grupo de LBE. En el grupo de ligadura, 6 pacientes tuvieron hemorragia (fatal en 2), pero no hubo diferencias en muertes relacionadas con sangrado o mortalidad global entre ambos grupos. La conclusión del estudio mostró que la LBE fue mejor en prevenir el primer sangrado que los BB, con menor necesidad de suspender el tratamiento por eventos adversos. Sin embargo, fue asociado con eventos serios como hemorragia, y los pacientes requirieron, en promedio, 3 sesiones para erradicación de las várices (8).

Otro estudio reciente, aleatorizado, controlado, comparó LBE (31 pacientes) vs. BB (31 pacientes), en pacientes en lista de espera para trasplante hepático (CHILD B y C). Dos pacientes sangraron en el grupo de ligadura (6,5%), uno de ellos fatalmente, y 3 en el grupo de propanolol (9,7%) (P=NS); 5 pacientes fueron intolerantes al propanolol. La mortalidad global y las muertes relacionadas con hemorragias fueron similares (3 en cada grupo), aunque

los investigadores sugieren que los pacientes candidatos a trasplante deben recibir BB, por la hemorragia fatal posligadura que presentaron (11).

Un 15% de los pacientes tiene contraindicaciones para el uso de BB (asma, diabetes insulina dependiente y enfermedad vascular periférica); 70% presenta efectos secundarios con los BB (hipotensión, fatiga, disnea, impotencia, etc.) pero mejoran con la reducción de la dosis y un 15% suspende el tratamiento por intolerancia. La LBE presenta efectos secundarios en 14% de los casos (disfagia transitoria y dolor torácico). Las úlceras en el sitio de la ligadura son la regla, pero el tamaño disminuye con el uso de inhibidores de protones. Hemorragia de las úlceras ocurre en un 2%, con casos informados de muerte (3).

De acuerdo con estos estudios, la ligadura disminuye el riesgo del primer sangrado sin disminuir la mortalidad pero con menos efectos secundarios que obliguen a suspender el tratamiento. Aunque las úlceras esofágicas sangrantes posligaduras son un evento adverso raro, pueden llegar a ser fatales, por lo que debe comentarse este riesgo con los pacientes. La mortalidad global por hemorragia gastrointestinal no varía en los grupos de BB vs. LBE. Se han descrito, episodios de hemorragia al suspender BB, meses o años después, pero a estos pacientes no se les ofreció la alternativa de LBE, y probablemente, esta conducta hubiese evitado el sangrado (12, 13).

## COSTOS Y COSTO-EFECTIVIDAD

Los factores económicos pueden jugar un papel importante en la elección de la terapia. La ligadura es más cara que los BB, en el primer año, pero se disminuye progresivamente, cuando se compara con el costo de hospitalizaciones por episodios de sangrado en los pacientes con BB.

Tres (3) estudios de costo-efectividad de LBE vs. BB para profilaxis primaria se han publicado, con conclusiones contradictorias, probablemente por diferentes postulados en la incidencia de hemorragia variceal, calidad de vida con cada tratamiento y complicaciones de la hipertensión portal (14-16). En general, los mayores costos con ligadura son debidos a las sesiones endoscópicas, mientras que la mayoría de los costos para BB son relacionados con hospitalizaciones por hemorragias o complicaciones de la medicación. Un reciente estudio, incluyendo el tamizaje para várices esofágicas por endoscopia, mostró que la ligadura es costo-efectiva cuando se compara al uso de betabloqueadores, mientras que en otro estudio, los BB resultaron significativamente menos costosos que la LBE (\$ 1.425 vs. \$ 4.289) (11). En nuestro medio, no se han realizado estu-

dios económicos para evaluar estas dos opciones terapéuticas en profilaxis primaria.

## PREFERENCIAS DEL PACIENTE

Los pacientes deben participar más activamente en las decisiones clínicas según sus preferencias. Un estudio reciente (17) evaluó, mediante una encuesta a pacientes con cirrosis que necesitaban profilaxis primaria para vórices esofágicas y a un grupo de hepatólogos-gastroenterólogos. Recibieron una educación estandarizada sobre vórices, riesgo de sangrado, terapia con BB y LBE; 64% de los pacientes prefirió la ligadura a los BB, aunque ninguno recibió ligadura. La hipotensión sintomática y la fatiga fueron los factores más importantes en la decisión de los pacientes; 57% de los médicos también prefirió la ligadura.

## TERAPIA COMBINADA VS. TERAPIA ÚNICA

La terapia combinada es el tratamiento de elección en la prevención de la recurrencia del sangrado en los pacientes con sangrado variceal. Tres estudios han evaluado la terapia combinada en profilaxis primaria. Sarin (18) no encontró beneficio de la terapia combinada (Hemorragia: 7% vs. 11% mortalidad) vs. ligadura únicamente (5 vs. 15%) en 144 pacientes con vórices grandes y signos rojos durante 1 año de seguimiento. Mientras, otro estudio controlado y aleatorizado en 72 pacientes en lista de espera para trasplante hepático, seguidos por 19 meses, mostró que la terapia combinada significativamente presenta menor tasa de sangrado y muerte que el uso de BB (19). Un estudio reciente de Lo y colaboradores en 144 pacientes, no mostró diferencias entre terapia combinada y BB. (Hemorragia 14% vs. 13% y mortalidad 23% vs. 23% respectivamente) (20). Se sugiere que la terapia combinada podría aumentar la eficacia de la ligadura esofágica.

## CONCLUSIONES

En resumen, la ligadura de vórices esofágicas es una apropiada terapia de primera línea para prevenir el primer sangrado de origen variceal en vórices medianas o grandes. Es más efectiva que la terapia con betabloqueadores y puede mejorar su eficacia cuando se agregan BB, aunque faltan más estudios controlados y con mayor número de pacientes. Si los nuevos BB como el carvedilol pueden reducir el gradiente de presión hepático-venoso con menos efectos secundarios, podrían desplazar a la ligadura y a los tradicionales BB no selectivos (propranolol, nadolol) (21).

Los pros y los contras de ambos tratamientos los podríamos resumir así (22). Los pros de la LBE son:

- Definido curso corto de tratamiento con erradicación de las vórices en 2 ó 3 sesiones.
- Documentación de la erradicación de las vórices y posibilidad de evaluación de las vórices gástricas y de la gastropatía hipertensiva.
- Adherencia alta de los pacientes al tratamiento.

Los contras de la LBE son:

- Mayor costo.
- Potenciales complicaciones serias.
- Su efecto es local y no mejora la hipertensión portal.
- Requiere control endoscópico cada 6 meses aproximadamente, y si se reproducen, requiere nuevas sesiones de ligaduras.

Los pros de BB son:

- Fácil uso.
- Bajo costo.
- Reducción del riesgo de translocación bacteriana y peritonitis primaria.
- Tratamiento de gastropatía hipertensiva.

Los contras de BB:

- Suspensión del tratamiento por efectos colaterales 15-30%.
- Un 15% de los pacientes tiene contraindicaciones absolutas.
- Pobre adherencia a largo plazo.
- No respondedores al BB en un 40%.
- Falta de métodos válidos para monitorizar eficacia (La reducción en la frecuencia cardíaca no se correlaciona con reducción de la presión portal. La medición del gradiente de presión hepático-venoso no es un método disponible en la mayoría de los centros y con complicaciones entre 1 y 6%).

## REFERENCIAS

1. García Tsao, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W and the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Disease, The Practice parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and Management of gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Hepatology* 2007; 922-938.
2. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal Hypertension: An evidence based Approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
3. García Tsao, Lim J. Management and Treatment of patients with Cirrhosis and Portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1802-1829.
4. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodo-

- logy of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76.
5. Laine AL. Prevention of first Variceal Hemorrhage in patients with Medium –Large Varices. The case of Endoscopic variceal. Atlanta. AASLD Single topic conference. Syllabus 2007; 56-57.
  6. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802-807.
  7. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for Primary Prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-361.
  8. Tripathi D, Graham C, Hayes PC. Variceal band ligation versus Beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a Meta-analysis. *Euro J Gastro Hepatol* 2007; 19: 835-45.
  9. Bosch J, Berzigotti A, Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48 (Supp): s68-92.
  10. Gluud LL, Klingerber S, Nikolova D, Gluud C. banding ligation versus Beta-Blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2842-8.
  11. Norberto L, Polese L, Cillo U, et al. A randomized study comparing ligation with propanolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates liver transplantation. *Liver Transplant* 2007; 13: 1272-1278.
  12. Laine LA. Endoscopy Therapy is the preferred Approach for Primary Prevention of variceal Hemorrhage. Pro. AASLD Postgraduate Course Syllabus 2009; 60-64.
  13. García-Pagan JC, de Gotardi A, Bosch J. 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.
  14. Saab S, DeRosa V, Nieto J, Durazo F, Han S. Cost and Clinical outcomes of primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: a decision analytic model. *Am J gastroenterol* 2003; 98: 763-770.
  15. Arguedas MR, Heudebert GR, Eloubeidi MA, et al. Cost-effectiveness of screening, surveillance and primary prophylaxis strategies for esophageal varices. *Am J gastroenterol* 2002; 97: 2441-2452.
  16. Imperiale TF, Klein Rw, Chalasani N. Cost-effectiveness analysis of variceal ligation vs. beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatology* 2007; 45: 870-878.
  17. Lonacre, et al. Patient preference. Ligation vs B-Blockers. *Hepatology* 2008; 47: 169.
  18. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, et al. Endoscopic Variceal Ligation plus propanolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J gastroenterol* 2005; 100: 797-804.
  19. Gheorge C, Gheorge L, Jacob S, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics awaiting liver transplantation. *Hepato-gastroenterol* 2006; 53: 552-7.
  20. Lo, et al. *Hepatology* 2009; 50(suppl): 435 A.
  21. Tripathi D, Fergurson JW, et al. Carvedilol versus variceal ligation for prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825-833.
  22. Everson G. Endoscopic Therapy to prevent variceal hemorrhage. Syllabus Postgraduate Course 2008. AASLD.