

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

Rolando José Ortega Quiroz, MD,<sup>1</sup> Adalgiza Reyes Romero, MD,<sup>2</sup> Luis Gonzalo Guevara Casallas, MD.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de San Buenaventura, Cartagena de Indias. Departamento de Enfermedades Digestivas y Hepáticas. Clínica Cartagena del Mar. Universidad del Sinú. Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>2</sup> Fellow de Cirugía Hepática y Trasplantes. Instituto de Enfermedades Digestivas. Servicio de Cirugía Hepática y Trasplante. Hospital Clínic. Barcelona, España.

<sup>3</sup> Instituto de Enfermedades Digestivas, Hepáticas y Trasplante. Hospital Universitario San Vicente de Paul. Medellín, Colombia.

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

El sangrado por várices esofágicas representa una de las complicaciones más catastróficas en el paciente con cirrosis hepática y a menudo es la primera forma de descompensación de la enfermedad. A pesar de la mejora en la supervivencia en los últimos 20 años y de la disminución en la tasa de hospitalización, la mortalidad por cada episodio de sangrado variceal continúa cercana al 20% (1, 2). Al momento de la endoscopia inicial, un 30% de los pacientes cirróticos Child A y hasta un 80% de los pacientes Child C tienen várices esofágicas. La aparición de várices incrementa la mortalidad a un año en un 3,4% y el sangrado hasta en un 57% dentro de los pacientes cirróticos. Un nuevo sistema de clasificación por estadios (I al IV) toma en cuenta la presencia de várices, sangrado y, lo correlaciona con la mortalidad (3, 4) (tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación por estadios y mortalidad en pacientes cirróticos.

Fase de la cirrosis	Estadio	Complicación	Mortalidad
Compensada	I	No várices-no ascitis	1%
	II	Várices-no ascitis	3,4%
Descompensada	III	Várices + ascitis	20%
	IV	Sangrado variceal	57%

Los sistemas utilizados actualmente para la clasificación del tamaño de las várices son subjetivos con una potencial variabilidad interobservador, más acentuada entre los endoscopistas no expertos que representan la mayoría en la práctica diaria. Además, solo un 30% de los pacientes llena los criterios de alto riesgo para sangrado variceal, tales como el tamaño mediano-grande de las várices, la presencia de marcas rojas sobre las várices y cirrosis descompensada (Child B-C). La decisión de iniciar la profilaxis para el sangrado de várices, potencialmente descansa en el concepto de endoscopistas sin experiencia y en factores de riesgo presentes en menos del 50% de los pacientes. Nuevas técnicas no invasivas como la videocápsula y la tomografía computada no ofrecen aún una mejora significativa en la sensibilidad diagnóstica de las várices (5-7). Por lo anterior, el comienzo de estas medidas preventivas debe ser racionalizado y estrictamente controlado para obtener el mayor beneficio minimizando costos y efectos secundarios.

En la actualidad, dos estrategias son utilizadas para prevenir la hemorragia por várices esofágicas, la ligadura con bandas y la terapia farmacológica que es el motivo de esta presentación.

## FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL SANGRADO VARICEAL

Desde los estudios iniciales de Lebrech en los años 80, los betabloqueadores han sido la base para la prevención primaria del sangrado por várices en pacientes cirróticos, específicamente los no cardioselectivos (propranolol, nadolol, timolol). Estos fármacos actúan sobre los receptores B1 en el corazón disminuyendo la frecuencia y el gasto cardíaco y sobre los receptores B2 del lecho esplácnico, generando una respuesta alfa adrenérgica vasoconstrictora que reduce el flujo sanguíneo portal. Además, el aumento en la resistencia de las portocolaterales sistémicas reduce el flujo sanguíneo (Ázigos) y la presión variceal. De esta manera, a diferencia de la ligadura, los betabloqueadores inciden sobre el principal mecanismo que facilita la aparición y ruptura de las várices que es el incremento de la presión portal. Es posible que los betabloqueadores disminuyan otras complicaciones relacionadas con la hipertensión portal tales como la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía hepática, el síndrome hepatorenal, el sangrado por várices gástricas y la gastropatía hipertensiva. Los nitratos solos o adicionados a los betabloqueadores no han demostrado eficacia en la prevención primaria de la hemorragia y aumentan la mortalidad en pacientes mayores de 50 años (8, 9).

### Respuesta al tratamiento

El control de la respuesta al tratamiento con los betabloqueadores está basado en observaciones empíricas, como la reducción de un 25% de la frecuencia cardíaca, hasta un nivel entre 55 y 60 latidos por minuto, lo que no guarda relación directa con los cambios en la presión portal. De allí que solo se consiga una disminución del sangrado en un 45% de los pacientes (29% en tratados vs. 14% en no tratados) con factores de riesgo evidentes (10).

El gradiente de presión venosa hepática (GPVH), una medida indirecta de la presión portal representa la forma más objetiva de evaluar la respuesta a los betabloqueadores. Sin embargo, representa una técnica invasiva, no disponible en muchos centros y que aumenta significativamente los costos de manejo de los pacientes cirróticos con várices, sobre todo en el escenario de la prevención primaria. La presión portal normal medida por el GPVH es < de 5 mmHg y por encima de este valor se reconoce la presencia de hipertensión portal. Por encima de 10 mmHg se define la hipertensión portal clínicamente significativa y aparecen complicaciones tales como las várices, la ascitis, la encefalopatía y por encima de 12 mmHg se produce la ruptura de várices (11, 12).

El objetivo ideal de la intervención farmacológica es reducir el GPVH por debajo de 12 mmHg o al menos un 20% del valor basal, resultado alcanzado en un 45% del total de pacientes tratados. La tasa de sangrado a 2 y 5 años en respondedores hemodinámicos es de 4% y 10%, mientras que en los no respondedores es de un 22% y un 45%. Estas cifras permanecen muy por debajo de los pacientes que no reciben tratamiento con betabloqueadores, en los que se produce sangrado en un 63%. La adición de nitratos mejora en un 8% la respuesta de los betabloqueadores, pero en ningún caso este medicamento se administra solo, por tener una pobre respuesta y por aumentar la mortalidad en pacientes mayores de 50 años. Existe un grupo de pacientes respondedores parciales, con una disminución entre el 10 y el 20% del GPVH, que pudieran beneficiarse de la adición de ligadura (13-15).

A pesar de los datos anteriores no hay estudios definitivos que respalden el uso rutinario de la medición del GPVH en el escenario de la prevención primaria del sangrado variceal, como quizá ha quedado mejor establecido en el sangrado agudo (definir pacientes para TIPS con GPVH > 20 mm HG) y en la prevención del sangrado recurrente (16).

### Eventos adversos

Una limitante del uso de los betabloqueadores se relaciona con la frecuente aparición de eventos adversos (18%) que motivan la suspensión de la terapia en un 30% de los pacientes. Los más frecuentes son hipotensión, astenia, fatigabilidad, disnea, impotencia, insomnio y dificultad para concentrarse. Estos efectos secundarios pueden ser fácilmente manejados con ajustes de dosis o retiro de la medicación. Un argumento en contra de los betabloqueadores, se relaciona con la mayor tasa de hospitalización por episodios de sangrado. Sin embargo, estos se presentan meses o años después de haber suspendido la medicación y quizá no sean evidentes en la actualidad, al ofrecerles la alternativa de ligadura a estos pacientes (8, 10, 17).

### Nuevos fármacos

El carvedilol, un potente betabloqueador no cardioselectivo con propiedades vasodilatadoras relacionadas con un bloqueo alfa, representa una opción terapéutica debido al mayor efecto para reducir la presión portal (18). Un reciente estudio comparando carvedilol (77 pacientes) a dosis de 12,5 mg día con ligadura (75 pacientes), mostró menor tasa de sangrado en el primer grupo (10% vs. 23%) sin diferencias en la mortalidad (35% vs. 37%). Los efectos adversos se presentaron en 50% de los pacientes que recibieron carvedilol, pero solo un 13% necesitó suspender la

medicación por disnea, impotencia, náuseas y vómitos e hipotensión sintomática (19).

## ESTUDIOS COMPARATIVOS DE FÁRMACOS Y LIGADURA CON BANDAS

Las dos intervenciones disponibles en la actualidad para la prevención primaria del sangrado variceal son la ligadura con bandas y la terapia con fármacos betabloqueadores. La cirugía derivativa no se utiliza debido a la morbilidad y mortalidad asociada, así como a la dificultad que puede generar para un futuro trasplante. El uso de TIPS, a pesar de bajar significativamente la presión portal, aumenta los eventos adversos severos como encefalopatía intratable o puede precipitar una insuficiencia hepática (20).

Al menos 16 estudios han comparado ligadura con betabloqueadores y están publicados en 4 metanálisis (21-24). La conclusión a la que se llega en estos estudios es que la ligadura es superior en la prevención del primer episodio de sangrado variceal, sin que se aprecien efectos sobre la mortalidad. *Por tanto, los dos tipos de intervención podrían ofrecerse como primera opción terapéutica a los pacientes.*

Existen diferencias en la metodología de estos estudios que hacen que deban ser analizados con detenimiento:

1. Seis (6) de los estudios han sido publicados en forma de resúmenes y al ser revisados los 10 publicados completos, no hay diferencias de sangrados entre ellos (15% ligadura vs. 22% betabloqueadores).
2. El tiempo de seguimiento varía y los estudios con más de 20 meses no mostraron diferencias en la prevención de la hemorragia (18% ligadura vs. 22% betabloqueadores) en relación con aquellos de menos de 20 meses (8% ligadura vs. 22% betabloqueadores).
3. La aleatorización de pacientes no es clara entre los grupos y el número incluido de pacientes podría ser insuficiente.
4. Los estudios de eficacia y seguridad con betabloqueadores llevan más de 20 años, mientras la seguridad a largo plazo de la ligadura es incierta.
5. Un estudio reciente mostró que la preferencia de los pacientes puede estar a favor de la ligadura (64%). Sin embargo, no se explicó a estos los efectos adversos severos como perforación o sangrados por úlceras, ni se ofreció la opción de cambio a ligadura en caso de intolerancia a los betabloqueadores (25).

Además, otro estudio que incluyó 52 pacientes que fueron incapaces de tomar betabloqueadores y que fueron aleatorizados a ligadura (25 pacientes) o no tratamiento (27 pacientes) presentaron un mayor número de episodios de sangrado en los que recibieron ligadura con bandas, debiendo ser detenido prematuramente (26). Todo esto

hace que las recomendaciones se hagan con cautela para ofrecer la mejor alternativa a los pacientes.

## Recomendaciones de las guías

Desde la última reunión de Baveno IV (27) las guías de prevención y manejo del sangrado variceal han sido actualizadas por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) en dos oportunidades (28, 29), la Asociación Asia Pacífico para el estudio del Hígado (30) y por la Administración de Veteranos (31).

## DEFINICIÓN DE VÁRICES

- a. Várices esofágicas de alto riesgo: grandes (> de 5 mm), con marcas rojas (rojo cereza, hematoquísticas y várice sobre várice) y cirrosis descompensada.
- b. Várices esofágicas de bajo riesgo: pequeñas (< de 5 mm), sin marcas rojas y cirrosis compensada.
- c. Por definir: várices pequeñas con marcas rojas y/o Child avanzado y várices grandes sin marcas rojas y/o Child A.

## TAMIZACIÓN ENDOSCÓPICA DE VÁRICES

- a. Una endoscopia debe realizarse en todo cirrótico con diagnóstico reciente.
- b. Paciente cirrótico sin várices debe tener seguimiento cada 2 a 3 años y si está descompensado, más frecuente, cada 6 meses.
- c. Paciente cirrótico compensado con várices pequeñas, sin marcas rojas debe tener seguimiento cada año.
- d. Paciente cirrótico con várices de alto riesgo iniciar profilaxis primaria.

## PREVENCIÓN PREPRIMARIA

No hay ningún soporte actual para iniciar profilaxis con betabloqueadores en pacientes cirróticos sin várices. Los efectos adversos de los fármacos superan el beneficio y queda por definir el subgrupo de pacientes con GPVH < de 10 mmHg a nivel basal.

## PREVENCIÓN PRIMARIA TEMPRANA

- a. Las várices progresan a una tasa de 5 a 12% anual
- b. Los betabloqueadores pueden prevenir el crecimiento o el sangrado de várices pequeñas.
- c. Pacientes cirróticos con várices pequeñas, marcas rojas y Child avanzado deben recibir profilaxis con betabloqueadores.

- d. No hay papel para la ligadura en la prevención del crecimiento de las várices.

## PREVENCIÓN DEL PRIMER EPISODIO DE SANGRADO VARICEAL

- a. La profilaxis primaria reduce el riesgo de sangrado en pacientes con várices de alto riesgo.
- b. La ligadura con bandas y los betabloqueadores no cardioselectivos representan las alternativas disponibles.
- c. Los betabloqueadores reducen el riesgo de hemorragia variceal y la mortalidad, comparados con placebo.
- d. La ligadura con bandas reduce el riesgo de sangrado, la mortalidad por sangrado y la mortalidad global comparada con placebo.
- e. La ligadura es superior a los betabloqueadores para prevenir los episodios de sangrado variceal, pero no tiene ventajas en la sobrevida.
- f. La adición de betabloqueadores a la ligadura no aumenta la eficacia.
- g. La monoterapia con nitratos no tiene cabida en la prevención primaria.
- h. La adición de nitratos a los betabloqueadores puede reducir más la presión portal, pero esto no se refleja en una disminución del riesgo de sangrado.
- i. Pacientes cirróticos con várices de alto riesgo pueden ser tratados con betabloqueadores (con monitoreo de GPVH si está disponible) o con ligadura con bandas para prevenir el sangrado inicial.

## REFERENCIAS

1. Sanyal A, Bosch J, Blei A, et al. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008; 134: 1715-28.
2. Jamal M, Samarasekera J, Hashemzadeh M, et al. Declination hospitalization rate of esophageal variceal bleeding in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 689-95.
3. Grewal P, Martin P. Care of the cirrhotic patient. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 331-40.
4. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-31.
5. Giannini E. Primary prophylaxis for small esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2132-34.
6. Cárdenas A, Ginés P. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 195-201.
7. Thabut D, Moreau R, Lebrech D. Screening for esophageal varices: endoscopy, other tools, or endoscopy and other tools? *Hepatology* 2008; 47: 1434-36.
8. Vlachogiannakos J, Goulis D, Patch D, et al. Primary prophylaxis for portal hypertensive bleeding in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 851-60.
9. Ortega R. Hipertensión portal. Feris J, Sierra F, Pérez M, Ed. *Temas Escogidos de Gastroenterología* 2007: 205-18.
10. Thalheimer U, Bosch J, Burroughs A. How to prevent varices from bleeding: shades of grey-the case for non selective B-blockers. *Gastroenterology* 2007; 133: 2029-36.
11. Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, et al. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573-82.
12. Bosch J, García-Pagán J, Berzigotti A, et al. Measurements of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Sem Liver Dis* 2006; 26: 348-62.
13. D'Amico G, García-Pagán J, Luca A, et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611-24.
14. Turnes J, García-Pagán J, Abraldes J, et al. Pharmacological reduction of portal pressure and long term risk of first variceal bleeding I patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 506-12.
15. Sharma P, Kumar A, Sharma BC, et al. Early identification of haemodynamic response to pharmacotherapy is essential for primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with high risk varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 48-60.
16. Triantos C, Nikolopoulou V, Burroughs A. The therapeutic and prognostic benefit of portal pressure reduction in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 943-52.
17. Lim B, Gow P, Angus P. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage in pre liver transplant patients. *Liver Transplant* 2009; 15: 1508-13.
18. Tripathi D, Therapondos G, Lui H, et al. Haemodynamic effects of acute and chronic administration of low dose carvedilol, a vasodilating B-blocker, in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 373-80.
19. Tripathi D, Ferguson J, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825-33.
20. García-Pagán JC, Gottardi A, Bosch J. The modern management of portal hypertension-primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 178-86.
21. Khuroo M, Khuroo N, Farahat K, et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-61.
22. Tripathi D, Graham C, Hayes P. Variceal band ligation versus beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 835-45.
23. Gluud L, Klingenberg S, Nikolova D, et al. Banding ligation vs. beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2842-48.
24. Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, et al. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Sem Liver Dis* 2008; 28: 3-25.

25. Longacre A, Imaeda A, García-Tsao G, et al. A pilot Project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology* 2008; 47: 169-76.
26. Triantos C, Vlachogiannakos J, Armonis a, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic unable to take b-blockers: a randomized trial of ligation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1435-43.
27. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension: Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 176-76.
28. García-Tsao G, Sanyal A, Grace N, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
29. García-Tsao G, Bosch J, Groszmann R. Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. *Hepatology* 2008; 47: 1764-72.
30. Sarin S, Kumar A, Angus p, et al. Primary prophylaxis of gastroesophageal variceal bleeding consensus recommendations of the Asia Pacific Association for the study of the liver. *Hepatol Int* 2008; 2; 429-39.
31. García-Tsao G, Lim J, Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from department of veterans affairs Hepatitis C resource center program and the national hepatitis C program. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1802-29.