



■ Curso Pre-congreso Gastroenterología 2010

Hemorragia por hipertensión portal

Dr. Eric López Méndez¹, Dra. Lourdes Ávila Escobedo²

1 Departamento de Gastroenterología

2 Departamento de Radiología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D. F.

■ Definición

La hipertensión portal se define como la presencia de un gradiente de presión en venas suprahepáticas (GPVH) > 5 mmHg o bien de complicaciones clínicas derivadas de la misma como son ascitis, encefalopatía hepática, varices esofágicas, o síndrome hepatorenal, que generalmente se presentan con un GPVH > 10 mmHg.¹

■ Epidemiología en México

Es importante saber que en el año 2000, las enfermedades hepáticas crónicas fueron la quinta causa de muerte en nuestro país (la segunda entre los 35 y 55 años de edad), siendo la enfermedad hepática por alcohol y la hepatitis viral las principales etiologías. La transición epidemiológica de las enfermedades hepáticas crónicas es evidente en México; para el año 2020 se estima que habrá 1 498 096 personas con enfermedad hepática crónica, y para el 2050, 1 866 613.²

■ Hemorragia variceal

El riesgo de desarrollar varices en pacientes cirróticos es del 90% en seguimientos a 10 años, por lo que una vez presente el síndrome de hipertensión portal, es sólo cuestión de tiempo que éstas aparezcan. Existen tres factores importantes para el riesgo de sangrado: Severidad de la cirrosis, tamaño de las varices y presencia de signos rojos en la pared de las varices. En presencia de varices pequeñas el riesgo de sangrado es menor al 5%

a dos años; en cambio, los pacientes con varices grandes presentan un riesgo de sangrado del 30% a dos años y existen subgrupos de pacientes con Child C, varices grandes y signos rojos abundantes que tienen un riesgo de sangrado cercano al 60% a 18 meses. Por lo tanto, los pacientes con cirrosis e hipertensión portal deben ser evaluados mediante endoscopia para detectar la presencia de varices y signos rojos y evaluar el tamaño de las mismas. Si demuestran varices pequeñas se deberá realizar una nueva endoscopia luego de uno a dos años para evaluar su progresión; si no se detectan varices en la primera endoscopia, ésta podrá repetirse después de dos a tres años.^{3,4}

■ Pronóstico de la hemorragia por varices

Empleando el GPVH como fiel reflejo de la presión portal sabemos que se requiere que éste sea > 10 mmHg para que aparezcan varices esofágicas y que supere los 12 mmHg para que éstas lleguen a sangrar.

Más del 40% de los pacientes con cirrosis presenta varices esofágicas al momento del diagnóstico, alrededor del 30% de ellos con varices grandes presentará un primer episodio de sangrado en los dos años siguientes, con una posibilidad de resangrado que alcanza 60% a un año. La mortalidad de cada episodio es de 20%.

El riesgo de sangrado y resangrado en estos casos justifica el tratamiento profiláctico; a continuación describiremos las opciones de manejo.⁵

■ Profilaxis primaria

Fármacos. La eficacia de los betabloqueadores ha sido evaluada y comparada contra placebo en 12 estudios aleatorizados; varios meta-análisis de estos estudios señalan una reducción en el riesgo de sangrado, demostrando que los betabloqueadores no selectivos constituyen una terapia eficaz en la prevención del primer evento de sangrado con una reducción de 30% en el riesgo en los pacientes sin tratamiento y de 15% en aquellos con varices grandes recibiendo propranolol o nadolol en seguimiento a 24 meses; es decir, el empleo de betabloqueadores permite una reducción global de 50% en el riesgo del primer evento de sangrado variceal. Es claro que el betabloqueador no selectivo no protege a todos los pacientes, pues aún existe un riesgo de sangrado del 15% a dos años en los casos tratados con estos agentes. De acuerdo con los estudios publicados, para prevenir un evento de hemorragia variceal es preciso tratar a 11 pacientes.

Los estudios iniciales demostraron que la disminución del GPVH por debajo de 12 mmHg reduce prácticamente en su totalidad el riesgo de sangrado. Estudios posteriores mostraron que aún sin alcanzar estos valores, la reducción del GPVH de al menos el 20% del valor basal también se asocia a menor riesgo de sangrado, estimado en 4% y 9% luego de uno y dos años, respectivamente.⁶ Por tanto, el objetivo del tratamiento profiláctico consiste en alcanzar esta respuesta hemodinámica, además de mejor sobrevida.⁷

Un estudio prospectivo y multicéntrico⁸ en el que se comparó a propranolol con propranolol más mononitrato de isosorbide (MNI), no se demostró beneficio con el tratamiento combinado en profilaxis primaria, pues el riesgo de sangrado a dos años en uno y otro grupo fue de 10.6% y 12.5%, respectivamente. Actualmente se considera que no existe evidencia suficiente para el empleo del tratamiento combinado en profilaxis primaria.

Ligadura endoscópica. De acuerdo con las recomendaciones del consenso de Baveno IV,⁴ en la profilaxis primaria del sangrado por varices esofágicas no está indicado el empleo de escleroterapia debido a la morbilidad asociada. Un meta-análisis que compara a la ligadura endoscópica con el tratamiento betabloqueador estima un riesgo relativo para el primer evento de sangrado de 0.48 (0.24-0.96) con un número a tratar

de 13 pacientes, favoreciendo a la ligadura endoscópica pero sin ventajas en la sobrevida. Por otro lado, se debe considerar el bajo riesgo de sangrado y mortalidad asociada a aquel en pacientes sometidos a ligadura de varices esofágicas como profilaxis primaria.

■ Profilaxis secundaria

Betabloqueadores. Dado que en la profilaxis primaria el empleo de betabloqueadores no selectivos reduce la presión portal, 13 estudios han comparado a propranolol o nadolol con placebo en la profilaxis secundaria. El meta-análisis de estos estudios ha demostrado que el empleo de estos fármacos reduce el riesgo de resangrado a un año (de 60% en el grupo no tratado a 42% en el grupo con betabloqueador, $p < 0.0001$), con disminución en la mortalidad asociada a la hemorragia y mejoría en la sobrevida a largo plazo en los pacientes en los que se alcanza respuesta hemodinámica; se requiere tratar a cinco pacientes para evitar un resangrado y a 14 para evitar una muerte.

Estudios hemodinámicos que han evaluado la respuesta aguda han demostrado que con la combinación de betabloqueador más MNI es mayor la reducción del GPVH. Los pacientes que responden a betabloqueador, es decir que ya alcanzaron respuesta hemodinámica, no se benefician con la adición de MNI al tratamiento.

Ligadura endoscópica. El consenso de Baveno^{3,4} sitúa a la ligadura endoscópica como terapia de primera línea en la profilaxis secundaria al igual que el bloqueo beta, lo que lleva a preguntar cuál de los dos tratamientos escoger. La decisión es fácil cuando existe contraindicación para el betabloqueador; en ausencia de ésta no hay recomendaciones claras. Los tres estudios que comparan el tratamiento farmacológico combinado (betabloqueador más MNI) con la ligadura en profilaxis secundaria muestran resultados diferentes: Tratamiento farmacológico superior a ligadura,⁹ ligadura superior a tratamiento farmacológico¹⁰ y ausencia de diferencia entre los tratamientos.¹¹ No hubo diferencia en términos de mortalidad en los estudios (**Tabla 1**). El meta-análisis de estos tres estudios muestra una tendencia a favor del tratamiento farmacológico combinado tanto para resangrado como para mortalidad (**Figuras 1 y 2**), aunque se precisan más ensayos.

Cirugía vs. TIPS. Actualmente la cirugía y la derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) sólo se recomiendan como terapias de rescate en quienes ha fallado el tratamiento endoscópico o farmacológico. En los casos Child B/C en los que ha fracasado la profilaxis secundaria farmacológica o endoscópica, el trasplante hepático es una opción que debe considerarse, con buenos resultados a largo plazo; la colocación de TIPS puede conducir al trasplante.¹²

TIPS. Un meta-análisis de 11 estudios que compara la TIPS con el tratamiento endoscópico en profilaxis secundaria demuestra gran eficacia en el control del resangrado pero a costo de mayor encefalopatía sin impacto en la mortalidad. La comparación entre TIPS y el tratamiento farmacológico en profilaxis secundaria también favorece a la primera con resangrado de 13% a dos años comparado con 40% con el tratamiento farmacológico, el doble de encefalopatía con TIPS y mortalidad similar a dos años. El estudio de Henderson¹³ mostró similar eficacia con ambos tratamientos en pacientes Child A/B aunque con mayores reintervenciones en el grupo sometido a TIPS, sin diferencias en cuanto a sobrevida ni encefalopatía, pero con mayor frecuencia de ascitis tras la derivación esplenorrenal (10% vs. 0%, $p < 0.05$). Las guías de la Sociedad Americana para el estudio de la enfermedades del hígado concluyen que la TIPS debe emplearse en la profilaxis secundaria de la hemorragia variceal cuando ha fallado el tratamiento farmacológico/endoscópico (evidencia I); que tanto TIPS como cirugía de derivación son una buena opción en los pacientes con buena reserva hepática en quienes ha fallado el tratamiento farmacológico/endoscópico (evidencia II-2), y que TIPS es mejor que cirugía en los pacientes con pobre reserva hepática y falla a tratamiento farmacológico/endoscópico (evidencia III) (**Figuras 3 y 4**).

■ **Conceptos novedosos en el manejo de la hipertensión portal**

El último consenso de Baveno (manuscrito en prensa) realizado en Mayo de 2010 considera los siguientes aspectos novedosos:

Profilaxis primaria

Varices pequeñas

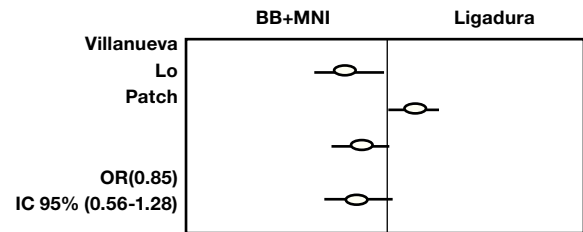
- Uso de betabloqueadores en pacientes con varices pequeñas con puntos rojos en

■ **Tabla 1.** Comparación entre betabloqueador más MNI y ligadura en profilaxis secundaria.

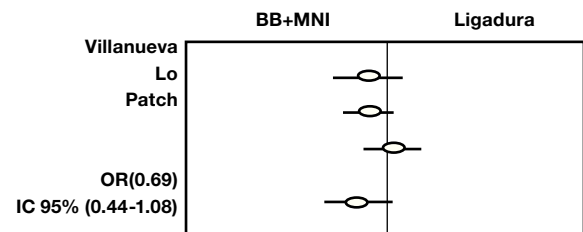
Estudio	Tratamiento	n	Resangrado (%)	Mortalidad (%)
Villanueva ¹⁸	Nadolol + MNI	72	33%*	32%
	Ligadura	72	49%	42%
Lo ¹⁹	Nadolol + MNI	61	57%*	13%
	Ligadura	60	38%	25%
Patch ²⁰	Propranolol + MNI	44	37%	33%
	Ligadura	47	53%	33%

* Diferencia significativa. Adaptado de Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Gastroenterology 2002;123:1388-91.

■ **Figura 1.** Betabloqueador (BB) + MNI comparado con ligadura. Resangrado.



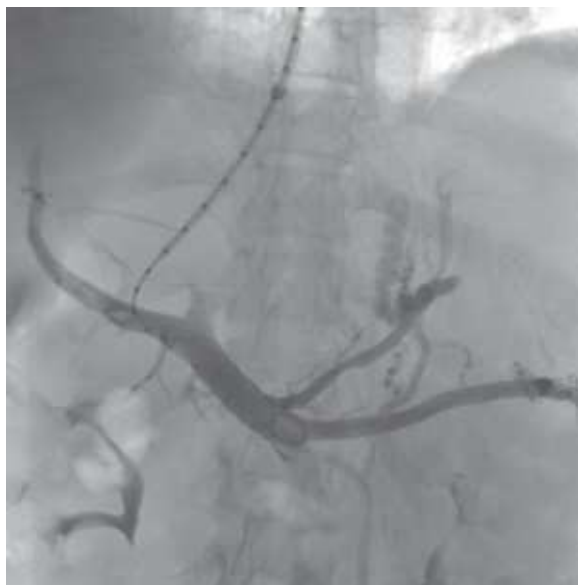
■ **Figura 2.** Betabloqueador (BB) + MNI Comparado con ligadura. Mortalidad.



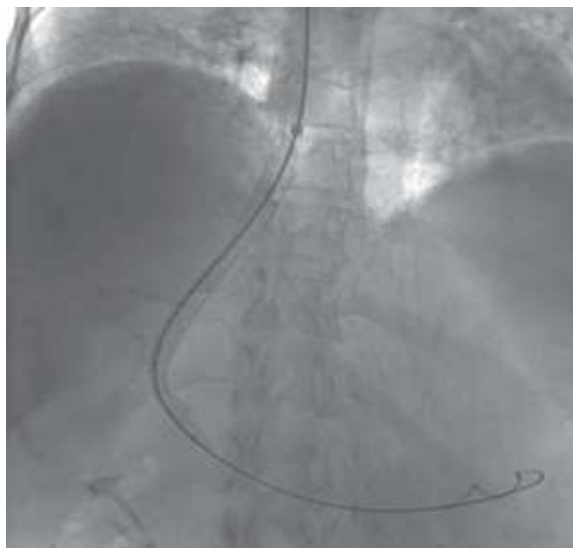
endoscopia o Child C (recomendación con evidencia débil).

- Los pacientes con varices pequeñas sin datos de riesgo de sangrado pueden recibir betabloqueadores para evitar la progresión de las varices, aunque se requieren más estudios.

■ **Figura 3.** Punción de la rama derecha de la vena porta intrahepática. Se observa el tronco de la porta, vena esplénica y colaterales esofágicas.



■ **Figura 4.** Se observa la prótesis metálica que comunica a la vena porta con la vena cava inferior por debajo de la aurícula derecha.



Varices grandes

- Tanto los betabloqueadores como la ligadura pueden recomendarse en varices grandes (evidencia A); esta elección deberá basarse en la experiencia de cada centro, la preferencia del paciente, los efectos secundarios y las contraindicaciones.

Varices gástricas

- A pesar de la ausencia de estudios específicos en esta área, los pacientes con varices gástricas pueden recibir betabloqueadores (evidencia D).

•

■ Importancia de la medición del gradiente de presión en venas suprahepáticas

- En centros con adecuada experiencia, el GPVH deberá emplearse rutinariamente como factor pronóstico y terapéutico (grado D).
- Un gradiente mayor a 10 mmHg predice un riesgo de descompensación cercano al 80%.¹⁴⁻¹⁶
- La reducción del GPVH al 20% del basal o por debajo de 12 mmHg en el tratamiento con betabloqueadores es la respuesta hemodinámica (grado A).

■ Profilaxis secundaria

- La combinación de betabloqueadores y ligadura es la terapia de elección, con menor resangrado que cualquiera de los dos tratamientos empleados de forma única (grado A).
- Pacientes que no pueden someterse a ligadura deberán recibir betabloqueadores más MNI (grado A).
- Pacientes con contraindicación o intolerancia para betabloqueadores deberán ser sometidos a ligadura.
- En pacientes que experimentan resangrado recibiendo betabloqueadores más ligadura, la realización de TIPS con prótesis cubierta es la terapia de elección; la derivación quirúrgica en Child A/B es una alternativa si no se dispone de TIPS (grado A).
- En pacientes con varices gástricas aisladas tipo 1 (IGV1) o varices gastroesofágicas tipo 2 (GOV2) se recomienda la aplicación de cianoacrilato o TIPS (grado B).
- En sangrado previo por varices gastroesofágicas tipo 1 (GOV1) se recomienda

cianoacrilato, ligadura de varices esofágicas o betabloqueadores.

■ Sangrado agudo

- TIPS temprana: La colocación temprana de TIPS en las 72 horas Iniciales deberá considerarse en pacientes con alto riesgo de falla a tratamiento (vasoconstrictores más ligadura endoscópica): Child C < 14 puntos o Child B con sangrado activo al momento de endoscopia o gradiente en venas suprahepáticas > 20 mmHg.¹⁷

Referencias

- Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32:141-156.
- Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4:52-55.
- De Franchis 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.
- 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;43:167-176.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-54.
- Feu F, García Pagán JV, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346:1056-59.
- Abrales J, Tarantino I, Turnes J, et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908.
- García Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodes J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:869-873.
- Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001;345:647-655.
- Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002;123:728-34.
- Patch D, Sabin CA, Goullis J, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1013-19.
- López-Méndez E, Ávila-Escobedo L. Evidencia sobre la utilidad de derivación transyugular intrahepática portosistémica en el tratamiento de la hipertensión portal. En: Yamamoto-Furisho J, Sánchez-Ávila JF, López-Méndez E, Urobe-Esquivel M, editores. *Gastroenterología, hepatología y endoscopia basadas en la evidencia*. 1a edición. México: Fundación Mexicana para la Salud; 2008: 303-8.
- Henderson JM, Boyer T, Kutner M, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: A randomized trial. *Gastroenterology* 2006;130:1643-51.
- Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-8.
- Ripoll C, Bañares R, Rincon D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era. *Hepatology* 2005;42:793-801.
- García-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many stages where before there was one: In search a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-49.
- García Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-2379.
- Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345: 647-55.
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:461-5.
- Patch D, Sabin CA, Goullis J, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1013-9.