

PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA POR HIPERTENSIÓN PORTAL

J Bosch
JC García Pagán

La hipertensión portal es un síndrome clínico frecuente ocasionado por un aumento patológico de la presión hidrostática en el territorio venoso portal. Ello hace que el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava (presión de perfusión hepática portal o gradiente de presión portal) se eleve por encima de las cifras normales (1-5 mmHg). Cuando el gradiente de presión portal alcanza cifras de 12 mmHg o superiores pueden aparecer complicaciones de la hipertensión portal, de ahí que este valor sea considerado como el dintel para considerar a una hipertensión portal como clínicamente significativa.

La importancia de este síndrome viene definida por la frecuencia y gravedad de sus complicaciones: hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas y por gastropatía hipertensiva, ascitis, encefalopatía hepática, hipoxemia arterial, trastornos en el metabolismo de fármacos y sustancias endógenas normalmente depuradas por el hígado, bacteriemia e hiperesplenismo.

Cualquier proceso patológico que interfiera con el flujo sanguíneo en el territorio venoso portal puede provocar hipertensión portal. Según la localización anatómica de estos procesos distinguimos hipertensiones portales de origen prehepático, intrahepático y posthepático. La causa más frecuente de hipertensión portal es la cirrosis hepática posthepatítica y alcohólica (que ocasionan más del 90% de los casos de hipertensión portal en España), seguida por la esquistosomiasis, que tiene una alta incidencia en el norte de África y gran parte de Iberoamérica.

La hipertensión portal es la más frecuente manifestación clínica de la cirrosis; la presentan más del 80% de los pacientes. En el momento del diagnóstico de la enfermedad, el 60% de los pacientes ya presentan varices esofágicas en la fibrogastroscoopia. Aquellos que no tienen varices están expuestos a un riesgo considerable de desarrollarlas con el tiempo, de forma que el 90% de los pacientes que sobreviven más de 10 años presentarán varices esofágicas. La hemorragia por varices es una complicación muy grave, con una mortalidad media del 37%. Ello hace que estos pacientes deban ser atendidos en régimen de cuidados intensivos. Entre los supervivientes, el riesgo de recidiva hemorrágica es muy alto, de aproximadamente un 70% a los dos años.

PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POR VARICES ESOFÁGICAS

El tratamiento preventivo incluye la profilaxis primaria (prevención de la primera hemorragia en pacientes que nunca han sangrado) y la prevención de recidivas hemorrágicas en pacientes que han sobrevivido a un episodio de hemorragia por varices esófago-gástricas. La principal diferencia entre ambos es que el riesgo de hemorragia es mucho más elevado en los pacientes que han sangrado previamente que en aquellos que no han presentado ninguna hemorragia (70% anual vs 20%). Ello hace que los tratamientos más invasivos o con riesgo de complicaciones graves estén reservados a los pacientes que ya han tenido un episodio hemorrágico previo.

PROFILAXIS PRIMARIA

El riesgo de presentar un primer episodio de hemorragia por rotura de varices esofágicas se relaciona de forma directa con el mayor tamaño de las varices y con la presencia de signos rojos en su pared. Este riesgo aumenta aún más en los pacientes con un mayor deterioro de la función hepática. Es por ello que el tratamiento profiláctico es obligado en todos los pacientes con varices grandes (>5 mm) y/o con signos rojos en su pared.

El tratamiento farmacológico con beta-bloqueantes no cardioselectivos (propranolol o nadolol) es el único tratamiento aceptado para la profilaxis primaria. Estos fármacos son beta-bloqueantes no cardioselectivos que disminuyen la presión portal, a través de una reducción del flujo sanguíneo portal y colateral, el flujo sanguíneo de la vena álgica y la presión de las varices esofágicas. Estos efectos hemodinámicos se traducen en una importante eficacia clínica. Así, numerosos estudios y meta-análisis han demostrado que el tratamiento betabloqueante disminuye el riesgo de sangrado a menos de la mitad y también reduce significativamente el riesgo de muerte por hemorragia.

Dosificación. La dosis de propranolol debe de individualizarse y administrarse a la máxima dosis tolerada hasta conseguir disminuir la frecuencia cardíaca en un 25%, siempre que ésta no baje por debajo de 55 ppm ni la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg, pues a partir de estas cifras puede aparecer cansancio excesivo e incluso disnea de esfuerzo. Se administran dosis progresivas, empezando por 20 mg/12 h, aumentando ó disminuyendo la dosis cada 3-4 días. Esta pauta de seguimiento durante la titulación de la dosis permite detectar precozmente los efectos secundarios. La dosis media de propranolol administrado suele ser de 80 mg/día. No obstante, la dosis de nuestros pacientes oscila entre 5mg y 320 mg/día. No recomendamos administrar más de 320 mg/día aunque no se consigan los objetivos anteriormente mencionados. En caso de mala función hepatocelular puede ser recomendable iniciar el propranolol a dosis

menores. En caso de usar nadolol, la dosis total suele ser la mitad, administrada en una sola toma diaria, pero el esquema de dosificación que se realiza es semejante al anteriormente expuesto. No existen claras ventajas de un fármaco respecto al otro pero existe una mayor experiencia clínica con propranolol.

El efecto beneficioso del propranolol se limita al periodo de administración, por lo que una vez iniciado el tratamiento, debe mantenerse indefinidamente. Se ha sugerido que la interrupción del tratamiento puede seguirse de fenómeno de rebote, por lo que es prudente aconsejar que bajo ningún concepto se interrumpa bruscamente la terapéutica.

Contraindicaciones. Aproximadamente un 15% de pacientes tienen alguna contraindicación para el uso de beta-bloqueantes como asma, EPOC severa, estenosis aórtica, bloqueo A-V, claudicación intermitente, o una psicosis grave. La bradicardia sinusal y la diabetes insulino-dependiente son contraindicaciones relativas. Respetando estas contraindicaciones, el índice de efectos secundarios es bajo, y consisten en disnea de esfuerzo, episodios de broncoespasmo, insomnio, cansancio muscular, y apatía. Muchos de estos efectos secundarios desaparecen disminuyendo la dosis de propranolol, sin embargo, en un 10-15% de pacientes obligarán a retirar el fármaco. Es en estos pacientes con contraindicaciones donde es necesario encontrar una alternativa de tratamiento. Tanto la esclerosis endoscópica como la cirugía están contraindicadas en la profilaxis primaria ya que el riesgo y las complicaciones derivadas de la práctica de las mismas superan con creces la prevención del episodio hemorrágico en este grupo de pacientes con un riesgo moderado de presentarlo.

Se había considerado que el tratamiento farmacológico con 5-mononitrato de isosorbida, fármaco que produce un descenso moderado de la presión portal cuando se administra de forma aislada, podría ser una buena alternativa para estos pacientes. Sin embargo, un reciente estudio multicéntrico realizado en un amplio grupo de pacientes con contraindicaciones o intolerancia a los beta-bloqueantes no sólo no ha podido demostrar su eficacia sino que parece aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que no debe ser utilizado. Estudios recientes, de dudosa credibilidad, han sugerido que la ligadura endoscópica podría ser una alternativa de tratamiento. No obstante, hasta que estos estudios no se hayan confirmado en series amplias de pacientes no debe recomendarse la práctica de la ligadura endoscópica para la profilaxis primaria de forma rutinaria.

Así, desgraciadamente de momento no disponemos de ninguna alternativa válida demostrada para la profilaxis primaria en pacientes con contraindicaciones a los beta-bloqueantes.

Alternativas. Existe controversia sobre la posible utilidad del tratamiento combinado de beta-bloqueantes más 5-mononitrato de isosorbida en

la profilaxis primaria. Si bien un estudio inicial sugería una mayor eficacia de esta combinación frente al propranolol administrado de forma aislada, un reciente estudio doble ciego realizado en una amplia serie de pacientes no han podido confirmar estos resultados. Por ello, no creemos indicada la utilización del tratamiento farmacológico combinado en la profilaxis primaria si no es en el contexto de estudios controlados.

Existe controversia acerca de si el tratamiento de profilaxis primaria también debería extenderse a pacientes con varices de pequeño tamaño (<5mm) y sin signos rojos ya que el riesgo de hemorragia en estos pacientes es muy pequeño (<10% a los 2 años). Nosotros recomendamos que, si el paciente accede a realizarse endoscopias anuales de seguimiento para objetivar el posible crecimiento de las varices, lo que obligaría a su tratamiento, se puede tomar una actitud de observación. En caso de que ello no sea posible probablemente la mejor actitud sería iniciar ya el tratamiento beta-bloqueante.

PREVENCIÓN DE LA RECIDIVA HEMORRÁGICA

Tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico con propranolol y/o nadolol reduce de forma significativa el riesgo de recidiva hemorrágica y ello se asocia a una prolongación de la supervivencia. Los estudios comparando el propranolol con la esclerosis de varices muestran que si bien la esclerosis es más eficaz en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices, cuando se evalúan todas las posibles causas de hemorragia (úlceras post-esclerosis, gastropatía de la hipertensión portal) la eficacia de ambas técnicas, así como la supervivencia, es equivalente. Sin embargo, la esclerosis ocasiona un número significativamente superior de complicaciones, frecuentemente graves, por lo que el tratamiento farmacológico deberá ser el de primera elección.

Estudios hemodinámicos han demostrado que el efecto hipotensor portal del propranolol se potencia de forma significativa asociando 5-mononitrato de isosorbida. Tras ajustar la dosis del beta-bloqueante se inicia la administración de 5-mononitrato de isosorbida, empezando con 20 mg/día y aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (40 mg dos veces al día). Al añadir 5-mononitrato de isosorbida, un porcentaje considerable de pacientes puede presentar cefalea e hipotensión ortostática, que suele desaparecer tras 3-4 días y es más tolerable al administrar las primeras dosis por la noche antes de acostarse. Varios estudios clínicos sugieren que esta combinación terapéutica tiene una mayor eficacia clínica que la administración aislada de beta-bloqueantes.

Técnicas endoscópicas. La ligadura endoscópica de las varices, se está difundiendo como la técnica endoscópica de elección para la prevención de la recidiva hemorrágica, ya que los estudios publicados muestran de

forma homogénea que esta tiene una eficacia ligeramente superior a la esclerosis y produce un número significativamente inferior de complicaciones.

Estudios recientes sugieren que el tratamiento farmacológico combinado con beta-bloqueantes más 5-mononitrato de isosorbida es más eficaz y con menos complicaciones que la esclerosis y también que la ligadura endoscópica. Estos resultados sugieren que el tratamiento inicial de elección para prevenir la recidiva hemorrágica debe ser el tratamiento farmacológico combinado. Las técnicas endoscópicas como la esclerosis o preferentemente la ligadura endoscópica deberían reservarse para aquellos pacientes en los que fracase el tratamiento farmacológico, cuando existan contraindicaciones para su administración, o bien en pacientes que presentan un episodio hemorrágico a pesar de estar recibiendo tratamiento farmacológico para profilaxis primaria.

Cuando se utiliza la esclerosis de varices, ésta generalmente se practica bajo sedación, y son necesarias de 4 a 5 sesiones, a intervalos semanales. Con ello se consigue la erradicación de las varices en cerca del 70% de los pacientes. Debe efectuarse un control endoscópico frecuente pues las varices reaparecen en la mayoría de los enfermos, siendo necesarias nuevas sesiones de esclerosis. Como ya hemos mencionado, la esclerosis puede ocasionar complicaciones graves (disfagia, úlceras, estenosis y perforación esofágicas, hemorragia, sepsis, trombosis portal, etc).

La ligadura endoscópica se realiza mediante la colocación de bandas elásticas que se insertan con un dispositivo multibandas adosado en el extremo del endoscopio que permite la colocación de 5 a 8 bandas por sesión. El número de sesiones que se requiere para erradicar las varices es inferior que con la esclerosis pero la tendencia a la reaparición de las varices es superior, lo que obliga a nuevas sesiones de ligadura. Si bien las complicaciones descritas son inferiores a las de la esclerosis, la ligadura también puede ocasionar ulceraciones, perforación y otras complicaciones graves.

Cuando fracasa el tratamiento médico y endoscópico deberemos utilizar técnicas quirúrgicas o de radiología vascular intervencionista como la derivación portosistémica percutánea intrahepática.

Técnicas quirúrgicas. Se basan en anastomosis porto-sistémicas para reducir la presión portal (cirugía derivativa) o en intervenciones dirigidas a actuar sobre las varices esofágicas (desconexión ácidos-portal). Estas últimas comportan mayor morbimortalidad y han quedado prácticamente relegadas a casos con trombosis del eje-esplenoportal que hacen imposible las técnicas derivativas. El mayor inconveniente de las derivaciones portosistémicas es que facilitan la aparición de encefalopatía hepática y agravan la insuficiencia hepatocelular al disminuir la llegada de sangre portal al hígado. En contrapartida, representa el tratamiento que más permite reducir la

presión portal, por lo que es muy eficaz para tratar y prevenir no sólo la hemorragia sino también la ascitis. Existen varias variantes: como la anastomosis portocava, mesocava y espleno-renal proximal. Recientemente, éstas se han ido sustituyendo por las llamadas “derivaciones calibradas” o de pequeño diámetro, que incluyen la derivación mesocava en H con injerto de Goretex, la DPPI o TIPS. Estas pretenden lograr una derivación parcial del flujo portal, que sea suficiente para reducir la presión portal y evitar nuevas hemorragias, pero que no comporte un riesgo excesivo de encefalopatía. En este sentido, las intervenciones más selectivas son aquellas diseñadas para derivar sólo parte del flujo portal, precisamente el que circula por las colaterales gastroesofágicas manteniendo el resto de flujo mesentérico portal. Ello debería reducir el riesgo de encefalopatía y preservar mejor la función hepática. La más utilizada es la anastomosis espleno-renal distal o intervención de Warren. No obstante, incluso estas intervenciones más selectivas, a largo plazo acaban por descomprimir completamente el sistema portal, aumentando también la probabilidad de desarrollar encefalopatía hepática. En nuestra unidad, cuando en la prevención de la recidiva hemorrágica fracasa el tratamiento farmacológico y endoscópico, preferimos la realización de un TIPS cuando el paciente es candidato a trasplante hepático y en general en aquellos con mala reserva hepática y, la anastomosis esplenorenal distal en aquellos con buena función hepatocelular.

RESUMEN

- **Profilaxis primaria**

Propranolol: 20 mg/12 h, aumentando ó disminuyendo la dosis a intervalos de 3-4 días, hasta conseguir disminuir la frecuencia cardíaca en un 25%, siempre que ésta no baje por debajo de 55 ppm ni la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg. En caso de mala función hepatocelular puede ser recomendable iniciar el propranolol a dosis menores.

Nadolol: La dosis total administrada suele ser la mitad. Esquema de dosificación y objetivos igual que con propranolol.

No existen datos suficientes para recomendar la terapéutica farmacológica combinada ni la ligadura. No existen alternativas definidas para los pacientes con contraindicaciones o intolerancia a los beta-bloqueantes. El 5-mononitrato de isosorbida administrado de forma aislada no es efectivo.

El tratamiento farmacológico debe de mantenerse de por vida.

Prevención de la recidiva hemorrágica

Fármacos: La primera opción terapéutica: Propranolol o nadolol asociado a 5-mononitrato de isosorbida.

Técnicas endoscópicas: Esclerosis ó preferiblemente ligadura endoscópica de las varices esofágicas, en fracasos del tratamiento farmacológico o cuando haya contraindicaciones al mismo. El papel de asociar fármacos a técnicas endoscópicas no está claro.

Técnicas derivativas: En caso de recidiva a pesar del tratamiento farmacológico y endoscópico. Si el paciente tiene una buena función hepatocelular indicaremos técnicas quirúrgicas derivativas y si tiene una mala función hepatocelular o está en lista de espera de trasplante hepático un TIPS.

BIBLIOGRAFÍA

Bosch J, D'Amico G, Luca A, et al. Drug Therapy for Variceal Hemorrhage. En: J Bosch, RJ Groszmann (eds): Portal Hypertension: Pathophysiology and Treatment. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994. pp 108-123.

Bosch J, García-Pagán JC, Feu F, et al. Portal Hypertension: Clinical Pathobiology. En The Liver. Biology and Pathobiology. 3rd ed. Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter D, eds. Raven Press, New York, 1994. pp. 1343-1355.

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatology 1995; 22: 332- 354.

De Franchis R, Pascal JP, Ancona E, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development Workshop. J Hepatol 1992; 15:256-261.

García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, et al. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. Ann Inter Med 1991; 114: 869-873.

García-Pagán, Feu F, Bosch J. Derivación percutánea portosistémica intrahepática. Aplicación y eficacia. Gastrum 1995; 114: 38-42.

García-Pagán JC, Feu F, Bosch J. Profilaxis de la hemorragia por hipertensión portal. Gastrum 1994; 104: 54-60.

Pagliario L, D'Amico G, Sørensen TIA, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A metaanalysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992; 117: 59-70.

Rikkers LF, Sorrel WT, Jin G. Which portosystemic shunt is best ?. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 179-196.