

Hemorragia variceal: terapia con drogas vasoactivas ¿siempre o en casos seleccionados?

Blanca Norero M.¹

¹Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 1 de abril de 2013
Aceptado: 19 de mayo de 2013

Correspondencia a:

Dra. Blanca Norero Muñoz
Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago, Chile.
Tel: (+56 2) 23543820
E-mail: blanca.norero@gmail.com

Variceal hemorrhage: pharmacological therapy. Always or in selected cases only?

One of the most relevant complications of portal hypertension in cirrhosis is the development of gastroesophageal varices. They are present in 50% of patients with cirrhosis at the diagnosis. The risk of bleeding depends on the degree of portal hypertension and the severity of liver disease. Variceal hemorrhage is the most common lethal complication of cirrhosis. In the last decades there had been numerous clinical trials involving different treatment options for variceal bleeding (pharmacological, endoscopic and surgery) trying to establish the best treatment strategy. Since the rise in portal pressure is the cause of variceal rupture, therapies that can decrease portal pressure have a theoretical rationale for their use. Endoscopic treatment, although effective, has no effect on portal pressure. Vasoactive agents (vasopressin and its analogue terlipressin, somatostatin and its analogue octreotide) cause splanchnic vasoconstriction and decrease portal pressure. Pharmacological treatments have the advantage that they can be easily administered, and started as soon as the diagnosis of variceal bleeding is suspected. This makes pharmacological treatment especially attractive for centers that have no chance of emergency endoscopy. At this moment there is sufficient evidence to recommend combined treatment with vasoactive drugs and endoscopy for the control of variceal hemorrhage.

Key words: Variceal bleeding, vasoactive drugs, portal hypertension.

Introducción

El desarrollo de várices gastro-esofágicas es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes cirróticos con hipertensión portal. Su frecuencia varía según el grado de enfermedad hepática. Se describen en 40% de paciente Child-Pugh A y hasta 85% de pacientes Child-Pugh C¹. La mortalidad por hemorragia variceal en pacientes cirróticos alcanza hasta un 20% a 6 sem². El tratamiento de las várices esofágicas se divide en profilaxis primaria, manejo del episodio agudo, y profilaxis secundaria. En las últimas décadas la mortalidad por hemorragia variceal ha ido en descenso, esto en parte por los avances del manejo general, el uso de profilaxis antibiótica y el acceso a terapia endoscópica. Los objetivos del tratamiento no son sólo controlar el episodio agudo, sino también prevenir el resangrado, controlar las complicaciones asociadas y reducir la mortalidad. Además del tratamiento endoscópico (ligadura o escleroterapia) existe el tratamiento con balón de Sengstaken-Blakemore, el *shunt* transyugular porto-sistémico intrahepático (*TIPS*), las cirugías de derivación portosistémica y el tratamiento farmacológico con drogas vasoconstric-

toras. Estas drogas actúan disminuyendo la presión portal, con lo que se logra disminuir el resangrado variceal. Desde su introducción, las drogas vasoactivas han generados cierta controversia en relación a su eficacia y posibles riesgos. Hasta ahora se ha logrado demostrar su eficacia en el control de la hemorragia, tasas de resangrado, necesidad de transfusiones y tiempos de hospitalización al compararlas con placebo y/o tratamiento endoscópico³⁻⁶. Aunque los estudios han comparado principalmente con escleroterapia, la cual se considera inferior a la ligadura en el control de la hemorragia⁷. En relación a mortalidad existe menos evidencia del beneficio de las drogas vasoactivas.

Tipos de drogas vasoactivas disponibles

La vasopresina es el vasoconstrictor esplácnico más potente. Su uso en la práctica clínica se encuentra limitado por sus efectos secundarios. Los principales eventos descritos son el desarrollo de hipertensión arterial, arritmias e isquemia cardíaca, periférica y abdominal. Para lograr disminuir sus efectos secundarios su uso debe ser asociado a infusión de nitratos.

La terlipresina es el análogo de la vasopresina con vida media más prolongada. Lo que permite su uso en bolos. Se asocia a menos efectos secundarios que la vasopresina. Se inicia a dosis de 2 mg que se mantiene cada 4 h hasta el control endoscópico de la hemorragia. La dosis se puede titular según el riesgo cardiovascular del paciente hasta dosis de 1 mg cada 6 h.

Somatostatina y sus análogos octreotide y vapreotide también producen vasoconstricción esplácnica. Su mecanismo no se encuentra del todo claro. Por un lado tendrían un efecto inhibitorio sobre la liberación de péptidos vasodilatadores, como el glucagón; y además tendrían un efecto vasoconstrictor local directo⁸. Tanto la somatostatina como el octreotide y la vapreotide se utilizan con una dosis de bolo inicial seguido por infusión continua.

En general se han descrito distintos efectos adversos sobre estos fármacos, pero actualmente se consideran drogas seguras y se puede prolongar su uso hasta por 5 días (a excepción de la vasopresina), lo que permite prolongar el tratamiento durante el período de mayor riesgo de resangrado.

Uso clínico

Si bien existe evidencia para sostener que la terapia farmacológica con drogas vasoactivas es efectiva para el control de la hemorragia por várices esofágicas, esta evidencia está basada en estudios en que se compara con placebo o terapia endoscópica (principalmente escleroterapia)³⁻⁶. Lo que demuestra que son eficaces, pero no superiores al tratamiento endoscópico habitual con ligadura. Por otro lado, está establecido que la mejor opción de terapia endoscópica en la hemorragia por várices esofágicas es el tratamiento con ligadura⁷, por lo que parece poco probable que la terapia farmacológica reemplace a la terapia endoscópica con ligadura. Lo cual está avalado en las guías actuales que mantienen como terapia de elección a la terapia endoscópica^{9,10}. La pregunta es si el uso de la terapia farmacológica de entrada asociado a una terapia endoscópica posterior trae beneficios en cuanto a control de la hemorragia, tasas de resangrado, complicaciones generales, transfusiones, días de hospitalización y mortalidad general en comparación a la terapia endoscópica habitual. La evidencia respecto a este punto es más escasa, ya que la mayoría de los estudios incluye una rama placebo (es decir, sin endoscopia) y cuando se incluye una rama endoscópica, ésta no siempre utiliza la mejor opción endoscópica, o sea la ligadura. En los meta-análisis que sólo incluyen terapia endoscópica (ligadura o escleroterapia) con o sin drogas vasoactivas (cualquiera de las disponibles)^{11,12}, se observa beneficio en cuanto al control de la hemorragia y tasas de resangrado en la rama

del tratamiento combinado. En cuanto a mortalidad no existen estudios que muestren disminución de la mortalidad al comparar tratamiento endoscópico por sí solo vs el asociado a terapia farmacológica. Sólo existe un meta-análisis que incluye estudios que comparan el tratamiento farmacológico con placebo o terapia endoscópica, en que sí se encuentra un beneficio en cuanto a mortalidad en la rama de tratamiento farmacológico¹³.

Por lo tanto, si bien el tratamiento farmacológico es seguro y eficaz para controlar la hemorragia por várices esofágicas este no debe reemplazar al tratamiento endoscópico. Su uso debiera estar difundido en los centros en que se recibe a los pacientes para administrarlo previo a la endoscopia, una vez que se sospecha el diagnóstico de hemorragia por várices esofágicas. Los fármacos actualmente disponibles parecen ser seguros en sus dosis terapéuticas, a pesar de cierta inquietud en cuanto a sus riesgos cardiovasculares que existía previamente en la literatura. No existen contraindicaciones absolutas para su uso. En Chile específicamente sabemos que no siempre es posible realizar una endoscopia dentro de las primeras 12 h desde el ingreso del paciente¹⁴. Es quizás en este escenario donde se podría utilizar con mayor beneficio las drogas vasoactivas. Aunque no existe evidencia en la literatura que apoye esta conducta. Sin embargo, parece ser algo bastante racional.

Conclusión

El tratamiento endoscópico asociado a terapia farmacológica con drogas vasoactivas parece ser la mejor estrategia para el manejo de la hemorragia variceal aguda. La ventaja del uso de tratamiento farmacológico está en que interviene en la causa de la hemorragia, es decir, disminuyendo la presión portal, y en su fácil aplicación. Si bien existen efectos secundarios descritos con su uso, estos parecen ser menores. Su uso en centros donde no existe acceso rápido a terapia endoscópica podría tener un impacto importante en el control de la hemorragia y eventualmente en la mortalidad.

Resumen

Una de las principales complicaciones de los pacientes cirróticos con hipertensión portal es el desarrollo de várices gastroesofágicas. Éstas están presentes al momento del diagnóstico en alrededor de 50% de los pacientes con cirrosis. La hemorragia variceal es la complicación letal más frecuente en los pacientes cirróticos. En las últimas décadas se han realizado múltiples esfuerzos para lograr definir la mejor com-

Artículos de Revisión

binación de técnicas (endoscópicas, farmacológicas y quirúrgicas) para disminuir la morbimortalidad asociada a la hemorragia variceal. Dado que la causa de la ruptura de las várices es un aumento de la presión portal, todas las medidas que logren disminuirla son medidas racionales para lograr detener la hemorragia. El tratamiento endoscópico, si bien efectivo, no afecta la fisiopatología de la hemorragia variceal. Las drogas vasoconstrictoras (vasopresina y su derivado terlipresina o somatostatina y su derivado octreotide) actúan a nivel de la circulación esplácnica, disminuyendo el

flujo sanguíneo. El tratamiento farmacológico tiene la ventaja de ser fácilmente administrado, incluso antes de realizar una endoscopia, toda vez que se sospecha una hemorragia variceal, lo que hace particularmente atractivo su uso en centros en que no se cuenta con endoscopia de urgencia. Actualmente, existe suficiente evidencia para recomendar el uso de estos fármacos como terapia adicional a la endoscopia ante la sospecha de una hemorragia variceal.

Palabras clave: Hemorragia variceal, drogas vasoconstrictoras, hipertensión portal.

Referencias

- 1.- Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, et al. Portal hypertension in cirrhosis: Natural History. In: Bosch J GR, ed. Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment. Vol 5. Oxford, UK. Blackwell Scientific 1994; 72-92.
- 2.- Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-9.
- 3.- Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001; 120: 946-54.
- 4.- D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277-91.
- 5.- Gotzsche PC, Hrobjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD000193.
- 6.- Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD002147.
- 7.- Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, Kougiomtzian A, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1623-30.
- 8.- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
- 9.- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-8.
- 10.- García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
- 11.- Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment *versus* endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609-15.
- 12.- Lo GH, Chen WC, Wang HM, Lin CK, Chan HH, Tsai WL, et al. Low-dose terlipressin plus banding ligation *versus* low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices. *Gut* 2009; 58: 1275-80.
- 13.- Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1267-78.
- 14.- Vargas L, Ovalle L, Morales X, Agar S, Estay R, Soto JR, et al. Diagnóstico y tratamiento de las várices esófago gástricas en Chile: Realidad nacional. *Rev Med Chile* 2008; 837-43.