

Prevención de resangrado de várices esofágicas en pacientes con cirrosis a quienes se les aplicó *stents* de diámetro pequeño vs terapia médica basada en titulación hemodinámica

Annette Madison R.¹, Francisca Honold G.¹, Fernanda Castro V.¹,
Juan Escobar B.¹, Violeta Rivas P.² y Francisco Barrera M.²

Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents vs hemodynamically controlled medical therapy

Pregunta clínica

En pacientes con cirrosis hepática con sangrado variceal previo, ¿Existen diferencias significativas entre el uso de un *shunt* portosistémico transyugular intrahepático (*Transjugular intrahepatic portosystemic shunts*-TIPS) cubierto, de pequeño diámetro vs tratamiento farmacológico titulado hemodinámicamente para la prevención secundaria del sangrado variceal?

Para responder a la pregunta clínica se analiza el artículo Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zippich A, Rössle M, Panther E, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents vs hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology* 2015;149:660-68¹.

Contexto

El sangrado variceal es una complicación de la cirrosis hepática asociada a una importante mortalidad, entre 15-24%². Se estima que las várices esofágicas se encuentran presentes en 30% de los pacientes cirróticos compensados al momento del diagnóstico. Así mismo, la presencia de éstas se relaciona con el nivel de daño hepático crónico (DHC) medido según la clasificación Child-Turcotte-Pugh. La hemorragia variceal ocurre en 25-40% de los cirróticos y la mortalidad asociada dependerá del estado de su DHC, con un promedio de 15 a 20% a 30 días del episodio hemorrágico. Se ha visto que más de 70% de los pacientes presenta un nuevo episodio de sangrado dentro del primero año a partir del episodio índice, con mayor incidencia dentro de los primeros 10 días^{3,4} y 70% de mortalidad por diversas causas si no se indica

tratamiento. Las medidas utilizadas para profilaxis secundaria incluyen: betabloqueadores no selectivos (*Non-selective Beta-Blockers*: NSBB), nitratos, terapia endoscópica (ya sea ligadura o escleroterapia) y como segunda línea TIPS o cirugía. No está del todo claro cuál de estas medidas por sí sola es la más efectiva, sin embargo, se ha demostrado que la combinación de NSBB y ligadura variceal endoscópica es superior a su uso en forma individual, considerándose actualmente como el estándar de cuidado^{4,5}. Algunos estudios han evidenciado una mayor reducción del resangrado con el uso de TIPS, comparado con las otras medidas de profilaxis secundaria, pero a costa de mayor encefalopatía y falla hepática, y sin diferencias significativas en mortalidad⁶.

En este trabajo se comparó la terapia farmacológica, incluyendo propranolol e isosorbide, con un TIPS cubierto, de 8 mm, (distinto a los TIPS no cubiertos de 10 mm utilizados en la mayoría de los estudios previos) en pacientes cirróticos para profilaxis secundaria de hemorragia variceal.

Evaluación de validez interna. Pacientes y Métodos

Diseño del estudio

Corresponde a un estudio aleatorizado abierto realizado en 10 centros médicos de Alemania. Se randomizó a pacientes con cirrosis hepática y sangrado variceal reciente en dos grupos: Grupo A, en los que se instaló TIPS (n = 92) y Grupo B, quienes recibieron terapia farmacológica basada en titulación hemodinámica (n = 95) titulada según gradiente de presión venosa hepática (*hepatic venous pressure gradient*-HVPG), luego del tratamiento estándar de

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 20 de diciembre de 2017
Aceptado: 8 de febrero de 2018

Correspondencia a:
Dr. Francisco Barrera Martínez
Marcoleta 367,
Santiago, Chile
Tel.: [+56 2] 235 43820
fjbarrer@gmail.com

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

hemorragia variceal (ligadura, terapia vasoactiva y antibióticos). Se subdividieron ambos grupos en estratos, según los días que demoraban en iniciar la terapia posterior a la hemorragia variceal: 5-21 días (estrato I) o > 3 semanas (estrato II). Al Grupo B se les monitorizó la HVPG al inicio del tratamiento y 2 semanas después. Los pacientes respondedores a dosis plenas de propranolol e isosorbide, definido como reducción menor de 12 mmHg o de 20% de la presión portal, permanecieron con terapia médica, mientras que a los no respondedores se les suspendió y fueron sometidos sólo a ligadura variceal endoscópica.

Aleatorización

Luego de verificar los criterios de inclusión y exclusión, se asignaron los pacientes al grupo A o B siguiendo un esquema de randomización en bloque, estratificando por complejidad del centro y tiempo desde el sangrado índice (estratos). El esquema fue creado por el *Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie* (IMBIE), de la Universidad de Bonn, Alemania. Para ocultar la secuencia de asignación a los distintos grupos, la aleatorización a cada grupo fue realizada por individuos independientes no involucrados en el estudio.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión: Pacientes con cirrosis hepática (histológica o clínica), Child-Pugh < 12 puntos, bilirrubina ≤ 3 mg/dl, sangrado variceal significativo > 5 días previo a la aleatorización, várices esofágicas > 2, edad entre 18 y 75 años y presentar consentimiento informado debidamente firmado.

Exclusión: Encefalopatía hepática evidente, hipertensión hepática pre portal, várices gástricas tipo II como sitio de sangrado, tratamiento crónico para la hipertensión portal con betabloqueadores y/o nitratos, estar en lista de trasplante hepático en estado T2 o MELD > 30, cortocircuito portosistémico existente, insuficiencia cardíaca CF > 2 NYHA, fracción de eyección < 40%, contraindicaciones para el uso de propranolol o nitratos, recuento de plaquetas < 30.000/μL, tiempo de protrombina < 30%, coagulación intravascular diseminada, cáncer avanzado, infección grave, mujeres potencialmente fértiles sin tratamiento anticonceptivo durante el estudio, mujeres embarazadas o que estén dando lactancia⁴.

En cuanto a los centros que participaron, los criterios de elegibilidad fueron: alto nivel de experiencia en cirrosis, instalación de TIPS, ligadura variceal endoscópica, terapia decompresiva médica e infraestructura adecuada para estudios clínicos.

Intervención

Grupo A: Recibió TIPS de 8 mm de politetrafluoroetileno. Dentro del estudio 5 (6%) pacientes de 88

(total) se les debió poner un *stent* de 10 mm y no se excluyeron de la investigación. El 57% de los pacientes de este grupo es estrato I y 43% es estrato II.

Grupo B: Recibió propranolol 40 mg dos veces al día, la dosis fue aumentada en 10 mg dos veces al día, hasta reducir en 25% la frecuencia cardíaca basal o llegar a la máxima dosis tolerada. Después de tener una titulación hemodinámica exitosa, se agregó 5-mononitrato de isosorbide (20 mg 2 veces al día). Luego de la administración por 2 semanas de los medicamentos establecidos, se evaluó la respuesta midiendo la HVPG. En quienes presentaron respuesta favorable (respondedores) se mantuvo la terapia, mientras que a los no respondedores se les cambió por ligadura endoscópica exclusiva. En caso de resangrado, los pacientes recibieron tratamiento estándar. El 56% es del estrato I y 44% del estrato II.

Grupos similares

Los grupos fueron escogidos desde un *pool* de pacientes con similares características como: sexo, edad, etiología del DHC y estado de progresión de la enfermedad. Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria y se ajustaron los parámetros de comparación, permitiendo tener grupos equivalentes.

Sin embargo, en el transcurso del estudio, fue necesario trasladar sujetos de un grupo al otro por distintas circunstancias alterando la composición de los grupos.

Los parámetros de comparación se pueden observar en la Tabla 2 en el apartado Anexo.

Ciego

El estudio fue abierto. Dado las características diametralmente distintas de las intervenciones, no es posible realizar un diseño doble ciego. Por otra parte, la secuencia de aleatorización fue oculta, realizada por una persona externa.

Seguimiento, documentación y monitorización

Se realizó seguimiento a los 14, 90 y 180 días y luego cada 6 meses, en donde se evaluó mediante examen físico, chequeo de medicación, electrocardiograma (ECG), *score* encefalopatía (criterio de West Haven), Child-Pugh y MELD, calidad de vida (SF-36), pruebas de laboratorio y ecografía *Doppler* para monitorizar el funcionamiento del TIPS o endoscopia en los pacientes sometidos a ligadura variceal.

Escenario

El estudio es desarrollado en 10 centros médicos de Alemania y estuvo a cargo de la Universidad de Bonn. Los centros participantes fueron escogidos basándose en su experiencia en cirrosis hepática y procedimientos relacionados. Los métodos de monitorización fueron llevados a cabo por *Study Center Bonn*.

Tipo de análisis

El análisis de las características clínicas, resangrado, episodios libres de hemorragia y mortalidad fue por intención de tratar (100% de los pacientes aleatorizados).

Tiempo de seguimiento

El rango de tiempo fue desde junio de 2006 hasta septiembre de 2012, cerrando el estudio en junio de 2013. Se citó a control a todos los pacientes a los 14, 90 y 180 días y luego cada 6 meses. El seguimiento promedio en relación al *outcome* primario fue de 2,48 años (0-6,97) en el grupo A y 1,32 años (0-6,44) en el grupo B.

Interrupción precoz por beneficio

No existió interrupción precoz por beneficio. Se alcanzaron los tamaños muestrales calculados para obtener un poder de 90%, considerando un riesgo de resangrado de 10% en el Grupo A y 25% en el Grupo B. Se realizaron cálculos adicionales considerando la heterogeneidad del riesgo de resangrado en el grupo B y 10% de abandono, sugiriendo una muestra de 93 pacientes por grupo. En el caso del grupo B, los pacientes que no respondieron a terapia médica fueron cambiados a terapia endoscópica.

Medición de outcomes

Outcome primario: Tiempo hasta el siguiente episodio de resangrado significativo según Baveno III (6), es decir, hematemesis o melena junto con transfusión de > 2 unidades de sangre dentro de las primeras 48 h, más una presión sistólica menor de 100 mmHg o un cambio postural ≥ 20 mmHg y/o un pulso > 100/látidos por minuto. El sitio de sangrado tenía que ser confirmado con endoscopia.

Outcome secundario: Sobrevida general, seguridad (efectos adversos graves según *system organ classes* (SOC) por MedDRA, seguimiento de valores hepáticos) y calidad de vida según la encuesta SF-36.

Resultados**Selección y aleatorización**

De un total de 836 pacientes elegibles, 187 (22%) fueron aleatorizados. 92 pacientes fueron aleatorizados al Grupo A y 95 al Grupo B. Las razones de exclusión más importantes fueron rechazo, historia ambigua de sangrado, presunto sangrado de várices gástricas, malignidad concomitante o parámetros de laboratorio fuera de los criterios de inclusión.

Respuesta hemodinámica a las intervenciones

La instalación de TIPS fue en promedio 4 días después de la aleatorización. Se logró una baja de HVP

del 50% (22 ± 6 mmHg a 11 ± 5 mmHg). En 43% de los pacientes la HVP se redujo a < 10 mmHg, mientras que, en el resto, post-TIPS el promedio de HVP fue de 14 ± 4 mmHg. La reducción de HVP a < 12 mmHg se logró en 61% de los pacientes. En el Grupo B, 19% de los pacientes no recibió segunda medición HVP debido a abandono o a resangrado antes de la segunda revisión. Así, 76 (80%) de los pacientes del Grupo B recibieron segunda medición donde 32 (42%) respondieron y 44 (58%) no respondieron y fueron cambiados a ligadura. En los que sí respondieron, la HVP disminuyó en promedio 29%, mientras que en los no respondedores solo bajó 5%.

Seguimiento (outcomes primario y secundarios)

Los resultados del *outcome* primario se resumen en la Tabla 1. Estos muestran una diferencia de la tasa de resangrado variceal significativamente menor en el grupo TIPS (7%) *versus* el grupo de control hemodinámico (26%). Esta diferencia fue predominante en el Estrato I, donde fue significativa ($p = 0,002$).

No hubo diferencias en mortalidad o resangrado entre los pacientes cuya HVP post TIPS fue ≤ 12 mmHg. En el Grupo B, el resangrado fue menor entre los pacientes que respondieron a terapia médica (18% a 2 años) comparado con los no respondedores y resangradores precoces combinados (31% a 2 años).

En cuanto a los *outcomes* secundarios, el estudio determinó que no existe una diferencia significativa en la sobrevida en ambos tratamientos, pero sí existe diferencia en cuanto a la seguridad. Se reportaron 773 eventos adversos en total. De éstos, fueron clasificados como serios de acuerdo a ICH GCP, 287 en el Grupo A (71 pacientes que corresponden a 79%) y 196 en el Grupo B (64 pacientes que corresponden a 67%). Los pacientes del Grupo A tuvieron que ser intervenidos en más oportunidades, principalmente debido trastornos del sistema nervioso (encefalopatía 18% a 2 años vs 8% en grupo B, HR 2,4, IC 0,99-5,9; $p = 0,05$), trastornos cardiacos y estudios y procedimientos médicos (revisiones de TIPS). Los pacientes del Grupo B presentaron mayor proporción de trastornos hepatobiliares (ascitis) y trastornos gastrointestinales a causa de hemorragias y ligadura. En contraparte, el grupo TIPS presentó menos efectos gastrointestinales y hepatobiliares (ascitis).

Tabla 1. Outcome primario TIPS vs TF

	RR (IC = 95%)	RRR (IC = 95%)	NNT (IC = 95%)	HR (IC = 95%)	Valor p
Resangrado a los 2 años	0,31 (0,14 - 0,69)	0,69	6,02	0,28 (0,12 - 0,66)	0,002

TF: tratamiento farmacológico (NSBB+isosorbide). RR: Riesgo relativo. RRR = Incremento del riesgo relativo. NNT = Número necesario para tratar. HR: Hazard ratio.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

En cuanto a la calidad de vida, la puntuación obtenida de SF-36 relativa a componentes físicos (*physical component summary*-PCS) o mentales (*mental component summary*-MCS) no demostró diferencias significativas entre los grupos en su nivel basal, ni durante el seguimiento.

Murieron 27 pacientes en el Grupo A y 25 en el Grupo B. Las causas de muerte se ven en la Tabla 3 en la sección Anexo.

Discusión

Este estudio de comparación entre TIPS y tratamiento médico (NSBB + isosorbide), demuestra la superioridad de TIPS cubierto de 8 mm para la prevención de resangrado en pacientes con cirrosis regularmente compensada. Sin embargo, no demuestra efecto sobre la sobrevida ni calidad de vida. Se observaron más eventos adversos entre los pacientes sometidos a TIPS, pero la proporción catalogada como grave fue solo levemente superior respecto al grupo control. También éste redujo la presión portal en 50%, mientras que propranolol y nitratos lograron una reducción de 15% después de 2 semanas, similar a lo descrito en la literatura⁷. Se comprobó que una reducción suficiente de la presión portal previene el resangrado, dado que los pacientes respondedores a la terapia médica tuvieron tasas similares de resangrado a 2 años que los del grupo TIPS (18% vs 7%, $p = 0,15$). Sin embargo, tal como se ha visto en otros estudios, esto no se traduce en diferencias en la tasa de mortalidad^{8,9}. Por otra parte, se ha planteado que los NSBB pueden tener beneficios más allá de la reducción de la presión portal, dado que, a pesar de reducirla solo moderadamente, constituyen un régimen eficaz de profilaxis secundaria de sangrado variceal, con un posible efecto benéfico en términos de sobrevida.

Se seleccionaron pacientes con función hepática regularmente compensada mostrando una sobrevida a 2 años de 76% en Grupo A y 81% en Grupo B. La tasa a los 5 años de sobrevida fue de 65% para A y 54% para B. Por lo tanto, ambos enfoques son similares, incluso con niveles de calidad de vida, causas de muerte y tasa de trasplante parecidas.

El TIPS cubierto de 8 mm utilizado en el estudio mostró ser efectivo como medida de profilaxis secundaria de sangrado variceal, con una tasa de encefalopatía evidente relativamente baja. En 61% de los pacientes se logró una HVPG < 12 mmHg, que se cree confiere protección total contra hemorragia. Se comprobó que el mayor efecto se logra al instalar el TIPS en estrecha relación temporal con el sangrado índice. En comparación con otros estudios, se mostró el *stent* de menor diámetro reducía el número de episodios

de encefalopatía, sin mayores tasas de complicación comparado al de 10 mm.

En conclusión, los aportes de este estudio respecto a la literatura existente en relación al TIPS como profilaxis secundaria de hemorragia variceal son los siguientes: mostrar que un *stent* cubierto de pequeño diámetro es efectivo en prevenir resangrado. Por otra parte, plantear la necesidad de evaluar la respuesta a tratamiento farmacológico, dado que solo los pacientes que tienen respuesta hemodinámica favorable están protegidos efectivamente. Finalmente, destacar que la superioridad del TIPS respecto al tratamiento médico se pierde si se instala luego de 3 semanas posterior al sangrado índice.

Las limitaciones del estudio fueron que solo se logró reclutar a 22% de los pacientes evaluados para ingresar al estudio, no todos los pacientes con tratamiento farmacológico recibieron dos medidas de HVPG; el tiempo entre el evento de sangrado y la aleatorización tuvo una gran dispersión, y el enfoque del tratamiento del Grupo B fue más heterogéneo.

Comentarios y conclusiones

Generales: Aunque no es el tratamiento de primera línea, el TIPS cubierto de pequeño diámetro puede considerarse más simple y efectivo que el tratamiento farmacológico hemodinámicamente titulado, ya que este último requiere más ajustes y monitorización. El porcentaje de pacientes con eventos adversos, así como la sobrevida y la calidad de vida, parecen ser bastante similares entre ambas terapias.

Riesgo de sesgo: El principal riesgo de sesgo es que no se comparó el TIPS con el tratamiento considerado como estándar de cuidado, ligadura variceal endoscópica asociado a NSBB, si no con una intervención con evidencia contradictoria, como lo es la combinación de NSBB y nitratos. Otros datos que aumentan el sesgo son la medición de la respuesta hemodinámica, que fue arbitrariamente a las 2 semanas; periodo de tiempo en que no se tiene certeza si efectivamente están haciendo todo su efecto los fármacos.

Finalmente, resulta confuso los resultados con un análisis por intención de tratar considerando que varios sujetos del Grupo B recibieron TIPS.

Relevancia de los datos: El estudio muestra que el TIPS de 8 mm es un tratamiento efectivo para disminuir el resangrado en la población estudiada que requiere solo una intervención. Junto con lo anterior, disminuye la incidencia de encefalopatía respecto a lo reportado en estudios que utilizaron *stents* de 10 mm. Sin embargo, esta disminución de resangrado no se traduce en disminución de mortalidad ni mejor calidad

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

de vida. Son necesarios otros estudios que comparen esta intervención con el tratamiento estándar para determinar su real efectividad y relevancia.

Validez externa: Este estudio apoya la incorporación del TIPS dentro del arsenal terapéutico para prevención de resangrado variceal. Sin embargo, dado la ausencia de beneficio en cuanto a sobrevida, asociado al alto costo y acceso limitado en muchos hospitales de nuestro país, limitan la recomendación de uso masivo de TIPS en todos los sujetos con hemorragia

variceal, y apoyan su uso en sujetos con hemorragias refractarias a manejo habitual (como se recomienda en Baveno VI¹⁰) o en individuos con poco acceso por ruralidad a terapias que requieren múltiples ajustes o procedimientos.

En cuanto a la aplicación de este estudio en Chile, al comparar las características descritas se puede concluir que la población alemana, es bastante similar a la población chilena por lo que este estudio resulta relevante y aplicable a la realidad de nuestro país.

Anexo**Tabla 2. Características de los Grupos A y B**

Parámetros	Grupo A (n = 90)	Grupo B (n = 95)
Hombres	69%	66%
Cirrosis alcohólica	67%	74%
Edad	55,4 ± 9,8	54,4 ± 9,7
Várices con puntos rojos	51%	49%
Hemoglobina (g/dL)	11 ± 2,0	10 ± 1,7
Plaquetas (recuento plaq/ μ L)	130 ± 74	134 ± 86
Ascitis	48%	55%
Bilirrubina (mg/dL)	1,4 ± 0,7	1,5 ± 0,8
Sodio (mEq/L)	138 ± 3,3	138 ± 3,6
INR	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,2
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,6	0,9 ± 0,6
Child-Pugh score	6,9 ± 1,5	7,0 ± 1,7
Child A	45%	49%
Meld score	10 ± 2,8	10 ± 3,4
HVPG (mmHg)	20,4 ± 5,6	20,5 ± 6,1
Estrato i/ii	57%/43%	56%/44%

INR: *International normalized ratio*. HVPG: *Hepatic Venous pressure gradient* (gradiente de presión venosa hepática).

Tabla 3. Causas de muerte de pacientes del estudio

	Grupo A	Grupo B
Falla hepática	11	9
Infección	6	8
Carcinoma hepatocelular	1	2
Sangrado	1	3
Complicaciones del TIPS	1	-
Trasplante de hígado	-	1
Otros	7	-
Desconocidas	-	2

Otros: Falla renal, cáncer de vejiga, leucemia, accidente cerebrovascular, sangrado por úlcera péptica, arritmia cardíaca.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología**Referencias**

1. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents vs hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology* 2015;149:660-68.
2. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Fushimi K, et al. Variceal hemorrhage: Analysis of 9987 cases from a Japanese nationwide database. *Hepato Res* 2015;45:288-93.
3. Sanyal A. General principles of the management of variceal hemorrhage. Uptodate 2017, 1254. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-the-management-of-variceal-hemorrhage> [Consultado el 19 de diciembre de 2017].
4. Sanyal A, Bajaj J. Prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with Cirrhosis. Uptodate 2017, 1252. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-recurrent-variceal-hemorrhage-in-patients-with-cirrhosis> [Consultado el 19 de diciembre de 2017].
5. García-Tsao G, Sanyal A, Grace N, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterology* 2007;102:2086-102.
6. García Pagán J, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370-9.
7. 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.
8. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPg measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:573-82.
9. Patch D, Armonis A, Sabin C, Christopoulou K, Greenslade L, McCormick A, et al. Single portal pressure measurement predicts survival in cirrhotic patients with recent bleeding. *Gut* 1999;44:264-9.
10. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-52.