**Profilaxis primaria de la hemorragia digestiva por varices esofágicas**

La hemorragia por varices esofágicas es la principal complicación de la hipertensión portal, con una elevada morbimortalidad. La incidencia de hemorragia variceal en pacientes con cirrosis y varices esofágicas se sitúa entre el 19 y el 40% a los 2 años de seguimiento y los factores de riesgo conocidos son: la función hepática,el tamaño de las varices y la presencia de signos rojos. Los bloqueadores beta no cardioselectivos han demostrado ser eficaces en la prevención de la primera hemorragia por varices en la cirrosis y son,en la actualidad,el único tratamiento aceptado en pacientes con varices que nunca han sangrado.

Introducción La hipertensión portal es responsable de las complicaciones más graves de la cirrosis,incluyendo el desarrollo de ascitis,encefalopatía hepática y hemorragia digestiva por varices gastroesofágicas.A pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes con hemorragia variceal,ésta se sigue acompañando de una elevada mortalidad (30-40%) y con frecuencia comporta descompensaciones de la hepatopatía tributarias de trasplante hepático1,2. Estudios epidemiológicos transversales han demostrado una prevalencia de varices de gran tamaño (y,por tanto, con riesgo significativo de ruptura) del 35% en pacientes con cirrosis.En pacientes sin varices en la endoscopia inicial,los escasos estudios prospectivos realizados han permitido cifrar la incidencia de desarrollo de varices en el seguimiento en un 4-5% anual.Una vez aparecen las varices,se estima que un 10-12% de ellas aumenta de tamaño cada año durante los primeros 2 años posteriores al diagnóstico2. Se ha identificado una serie de factores pronósticos del desarrollo de hemorragia por varices en pacientes con cirrosis.Entre ellos existe un factor determinante: la presencia de hipertensión portal significativa,es decir,de un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) superior a 12 mmHg.Se considera que un GPVH ≥ 12 mmHg es una condición necesaria,aunque no suficiente,para la ruptura de las varices gastroesofágicas3. Los demás factores,cuya presencia se ha asociado a un mayor riesgo de hemorragia4,son: varices de gran tamaño (diámetro > 5 mm),presencia de signos rojos de pared (que traducen la existencia de zonas de pared más delgada en la superficie de la variz),fallo hepático avanzado (valorado según la clasificación de Child-Pugh) y una tensión de la pared de la variz elevada.La tensión de la variz es directamente proporcional a su radio (que correspondería a su tamaño),a la presión transmural (determinada por la presión portal) e inversamente proporcional al grosor de la pared de la variz (cuanto más delgada más signos rojos)5.

**Valoración clínica del riesgo de primera hemorragia por varices esofágicas**

En primer lugar,debe constatarse la presencia de varices esofágicas.El único método diagnóstico fiable en la actualidad es la fibrogastroscopia. En conferencias de consenso al respecto se acordó que todos los pacientes con cirrosis deberían ser evaluados mediante fibrogastroscopia en el momento del diagnóstico6. De hecho, existen datos clínicos (recuento plaquetario < 100.000/ml; índice de protrombina < 70%) y ecográficos (diámetro de la vena porta > 13 mm) que se correlacionan de manera significativa con la presencia de varices.Sin embargo, se cifra que un 20% los pacientes que presentan varices no presenta ninguno de estos hallazgos patológicos7. En los pacientes que no presentan varices en la evaluación inicial, se recomienda repetir el estudio endoscópico a los 23 años. Cuando aparezcan varices de pequeño tamaño se recomienda realizar un estudio endoscópico cada 1-2 años a fin de evaluar su posible aumento de tamaño6. El tamaño de las varices, evaluado durante la endoscopia, es el indicador más ampliamente utilizado para valorar el riesgo de hemorragia. Así, la incidencia bianual de hemorragia por varices es de alrededor de un 30% en pacientes con varices de mediano-gran tamaño y un 10% en pacientes con varices pequeñas8.

**Tratamiento farmacológico**

Base racional Muchos estudios han demostrado que la aparición de complicaciones de la hipertensión portal se correlaciona con los cambios hemodinámicos que se observan durante el tratamiento. Así, la reducción del GPVH, espontánea o secundaria al tratamiento, a valores inferiores a 12 mmHg, reduce a valores ínfimos el riesgo de hemorragia y se asocia a un aumento de la supervivencia en pacientes que ya han presentado un episodio hemorrágico9,10.Una reducción del GPVH de al menos el 20% respecto al valor basal implica un riesgo < 10% a los 2 años de recidiva hemorrágica10. Teniendo en cuenta estos datos podemos concluir que la prevención de la hemorragia se logra de forma eficaz reduciendo la presión portal por debajo de determinados valores dintel. Este objetivo puede lograrse mediante diversos métodos. El primero es evitar la progresión de la hepatopatía mediante la detención del hábito alcohólico o la profilaxis del desarrollo de fibrosis; el otro es la administración de fármacos que reduzcan la presión portal reduciendo el flujo sanguíneo portal con vasocontrictores esplácnicos (bloqueadores beta); reduciendo la resistencia al flujo sanguíneo portal y colateral con fármacos vasodilatadores (nitratos) o reduciendo la volemia (fármacos diuréticos).

Bloqueadores beta no cardioselectivos

La utilización de bloqueadores beta en la profilaxis primaria es una de las pocas circunstancias clínicas en la que todos los ensayos terapéuticos controlados realizados han mostrado resultados similares, todos favorables. El tratamiento con propranolol o nadolol reduce de forma muy significativa la incidencia 25 a un 15% a los 2 años)11. El efecto beneficioso de estos fármacos se limita al período de administración,por lo que una vez iniciado,debe mantenerse de forma indefinida. 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 el tratamiento12.

Dosificación. El propranolol se administra a la máxima dosis tolerada.La pauta convencional es administrar dosis progresivas, empezando por 20 mg/12 h y aumentar cada 3-4 días hasta conseguir disminuir la frecuencia cardíaca un mínimo de un 25% respecto al basal, siempre que sea inferior a 50 ppm, pues a partir de estos valores suele aparecer cansancio excesivo e incluso disnea de esfuerzo. No se recomienda la utilización de dosis superiores a 160 mg/12 h. Caso de usar nadolol, la dosis total es la mitad,administrada en una sola toma diaria.

Contraindicaciones. Los bloqueadores beta no cardioselectivos están contraindicados en pacientes asmáticos, en caso de EPOC grave,en la estenosis aórtica,el bloqueo A-V,la claudicación intermitente y psicosis graves.La bradicardia sinusal y la diabetes insulinodependiente son contraindicaciones relativas. Respetando estas contraindicaciones, el índice de efectos secundarios es bajo, de alrededor del 15%. Los más frecuentes son la disnea de esfuerzo,la broncoconstricción,el insomnio, el cansancio muscular y la apatía. Muchos de estos efectos secundarios son fácilmente controlables disminuyendo la dosis de fármaco.

Aplicabilidad. En pacientes que nunca han sangrado por varices, el tratamiento con bloqueadores beta disminuye el riesgo de hemorragia a menos de la mitad, a la vez que se reduce el riesgo de muerte por hemorragia. Así, se considera que todos los pacientes con varices esofágicas > 5 mm de diámetro deben recibir tratamiento con bloqueadores beta, siempre que no existan contraindicaciones13. Como se ha mencionado, el tratamiento debe mantenerse de manera indefinida a no ser que aparezca intolerancia o efectos secundarios (15% de los pacientes), en cuyo caso se considerarán tratamientos alternativos,como veremos.

Nitratos Alrededor del 25% de los pacientes subsidiarios de profilaxis tienen ontraindicaciones o intolerancia al uso de los bloqueadores beta. Ante esta situación, se estudió la administración aislada de 5-mononitrato de isosorbide en la prevención de la primera hemorragia por varices esofágicas.Los estudios indicaron que este tratamiento se asociaba a un mayor riesgo de hemorragia que la administración de propranolol en los pacientes que podían recibirlo11, y no fue significativamente mejor que el placebo en el subgrupo de pacientes con contraindicaciones a los bloqueadores beta14. Además, la administración aislada de nitratos causa efectos indeseables sobre la función renal de los pacientes con cirrosis15. La asociación de bloqueadores beta y nitratos ha sido superior a la administración aislada de los primeros en la reducción del GPVH16, sin efectos adversos sobre la función renal17. Diversos estudios han comparado la eficacia clínica de propranolol o nadolol frente al tratamiento combinado (bloqueadores beta + nitratos) en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices.Sobre un total de 552 pacientes estudiados,la incidencia de hemorragia en pacientes con bloqueadores beta fue del 15 y del 10% en el grupo de tratamiento combinado, diferencia no estadísticamente significativa11. Además, aumentaba la incidencia de efectos adversos en los pacientes tratados con la asociación11. Estos resultados no apoyan el uso de tratamiento combinado en esta indicación.

Diuréticos

La administración de espironolactona ha demostrado ser eficaz reduciendo el GPVH mediante una reducción de la volemia18. Sin embargo,su asociación con nadolol no reduce la incidencia de primera hemorragia en pacientes con varices esofágicas11.

**Tratamiento endoscópico mediante ligadura**

Se basa en la obliteración de las varices esofágicas mediante ligadura endoscópica19. La ligadura endoscópica de las varices utiliza bandas elásticas que se insertan, mediante un dispositivo adosado al extremo del endoscopio, sobre las varices esofágicas. Con esto se interrumpe su flujo sanguíneo y provoca la necrosis isquémica de la mucosa y la submucosa, seguida de granulación, fibrosis y caída de las bandas elásticas. Después del proceso quedan unas ulceraciones en la mucosa que curan en un período de 14-21 días20. Se pueden aplicar de 4 a 10 bandas en una sola sesión y el procedimiento habitual es repetir las sesiones cada 14 días hasta conseguir la obliteración de las varices (usualmente, entre 2 y 4 sesiones). Las complicaciones del procedimiento son similares a las de la esclerosis de varices,es decir,disfagia transitoria y dolor torácico. Las úlceras en el lugar de aplicación son menos frecuentes que con la esclerosis20. En 6 estudios se ha comparado la eficacia de la ligadura con la del placebo en la profilaxis primaria.En todos ellos se produce una reducción significativa tanto del riesgo de hemorragia como de fallecimiento en los pacientes tratados. Sin embargo,existen cuestiones éticas sobre el empleo de placebo en una situación de riesgo en la que está demostrada la existencia de un tratamiento eficaz (bloqueadores beta)21. Es por esto que se ha comparado la eficacia de la ligadura endoscópica con los bloqueadores beta en profilaxis primaria. Se han publicado 5 estudios que han incluido a un total de 346 pacientes. En todos excepto en uno, ambos tratamientos han demostrado ser equivalentes. El único estudio que indica superioridad de la ligadura respecto al tratamiento farmacológico presenta ciertos problemas metodológicos, como una dosis de propranolol muy inferior a la habitual en estudios previos y una incidencia de hemorragia en el subgrupo tratado con propranolol excepcionalmente elevada11. Es por esto que podemos concluir que en la actualidad no existen datos que apoyen el uso de la ligadura endoscópica de las varices como tratamiento preventivo de primera línea, frente a los bloqueadores beta, excepto en pacientes de alto riesgo (varices grandes o con signos de riesgo) con contraindicaciones o intolerancia al tratamiento farmacológico13.

**Profilaxis pre-primaria**

Estudios experimentales habían puesto de manifiesto que la administración temprana de fármacos que reducían la presión portal se asociaba a la prevención o retraso de la aparición de varices22. Estos datos y la evidencia clínica que la reducción del GPVH inferior a 12 mmHg se asociaba con una reducción o desaparición de las varices9, llevaron al planteamiento de tratar a pacientes cirróticos sin varices con bloqueadores beta. Sin embargo, los datos existentes hasta este momento no muestran la eficacia de la administración precoz de bloqueadores beta ni en la prevención de la aparición de varices (G. García-Tsao, comunicación personal) ni en el retraso de la progresión de varices pequeñas a varices de gran tamaño

Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. Hepatology 2000;31: 1061-7. 6. D’Amico G, García-Tsao G, Calès P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, et al. Diagnosis of Portal Hypertension.How and when? En:de Franchis R,editor.Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science Limited,2001;p.36-63. ■ 7. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? Hepatology 2001;33:333-8. ■ 8. D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a metaanalytic review.Hepatology 1995;22:332-54.(MET) 9. Groszmann RJ,Bosch J,Grace N,Conn HO,García-Tsao G,Navasa M,et al.Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage.Gastroenterology 1990;99:1401-7. 10. Primer estudio que plantea la existencia de dinteles de GPVH en la historia natural de la hemorragia por varices. 11. Feu F,García-Pagán JC,Bosch J,Luca A,Terés J,Escorsell A,et al.Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis.Lancet 1995;346:1056-9. 12. Estudio que plantea la existencia de objetivos hemodinámicos en el tratamiento de la hipertensión portal. ■ 13. D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension