



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

“Tratamiento estándar de la hemorragia variceal”

Agustín Albillos

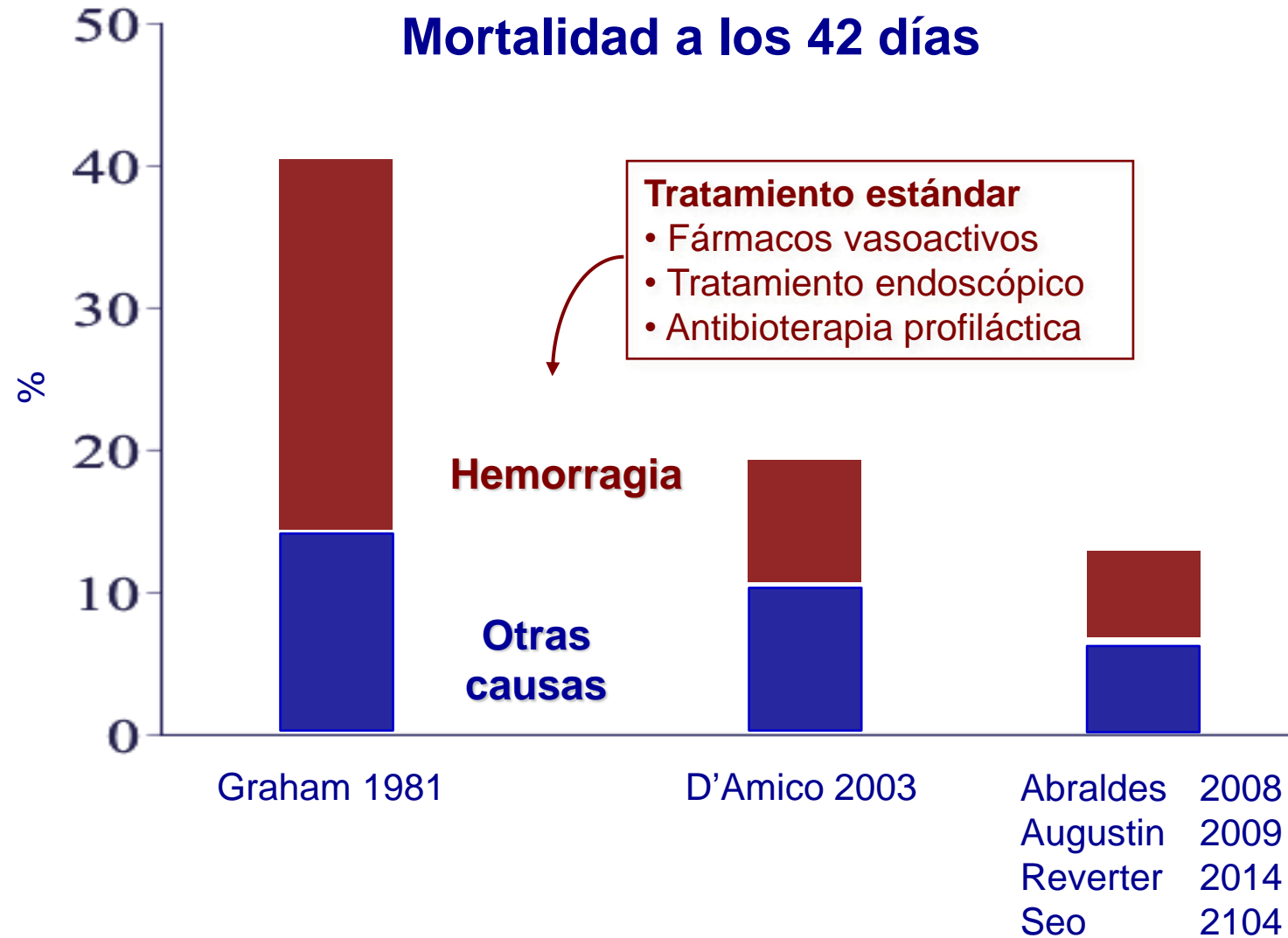
Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS,
Universidad de Alcalá, CIBERehd, Madrid

El episodio de hemorragia aguda por varices esofagogástricas

- **Complicación frecuente de la cirrosis (33-50%)**
- **Mortalidad alta (40% → <20%) → UCI**
 - grado de hipertensión portal (GPVH >20 mmHg)
 - grado de insuficiencia hepática (Child-Pugh C, MELD >18)
 - fracaso para conseguir hemostasia primaria
 - enfermedades concomitantes
(hepatitis alcohólica, CHC, infecciones, insuficiencia renal)
- **Riesgo alto de resangrado**
 - 25% durante la primera semana, 62% en 2 años

El marco temporal del episodio de hemorragia aguda es de 5 días

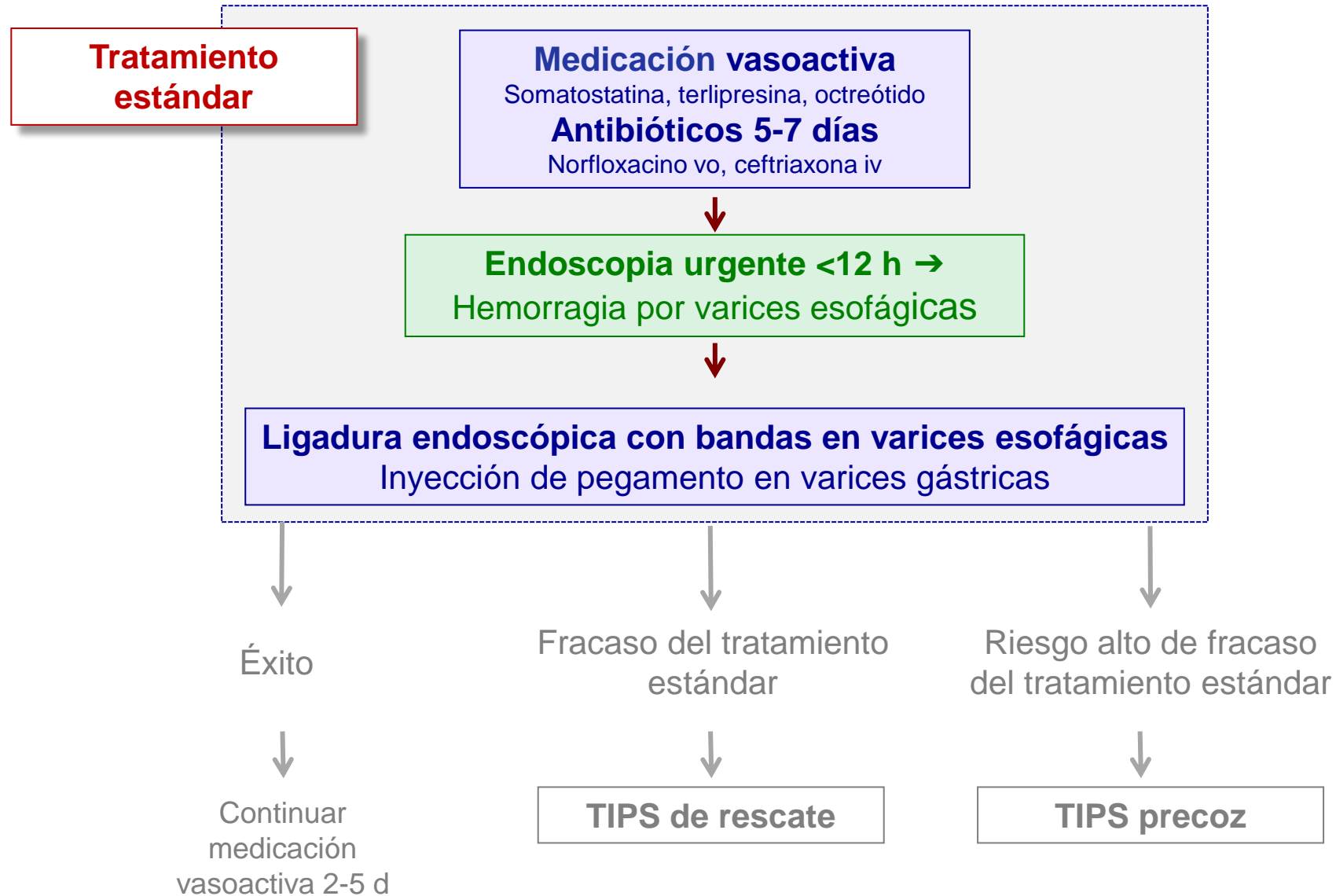
Cambios en la mortalidad por hemorragia por varices desde 1980 a la actualidad



Hemorragia por varices esofágicas

- Tratamiento estándar
- TIPS “precoz” y de “rescate”
- Prevención de las complicaciones

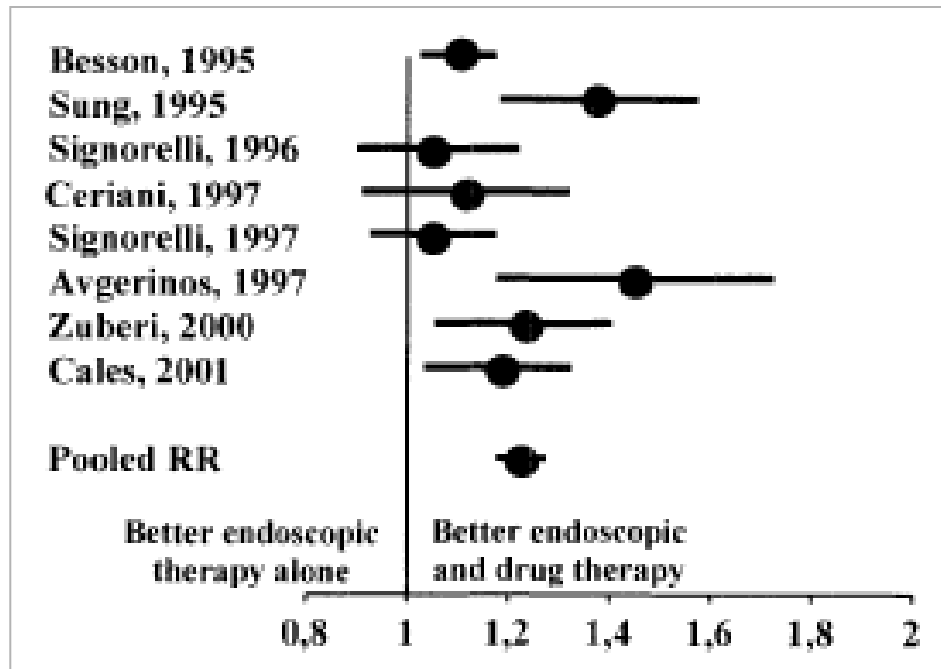
Tratamiento estándar de la hemorragia por varices esofagogástricas



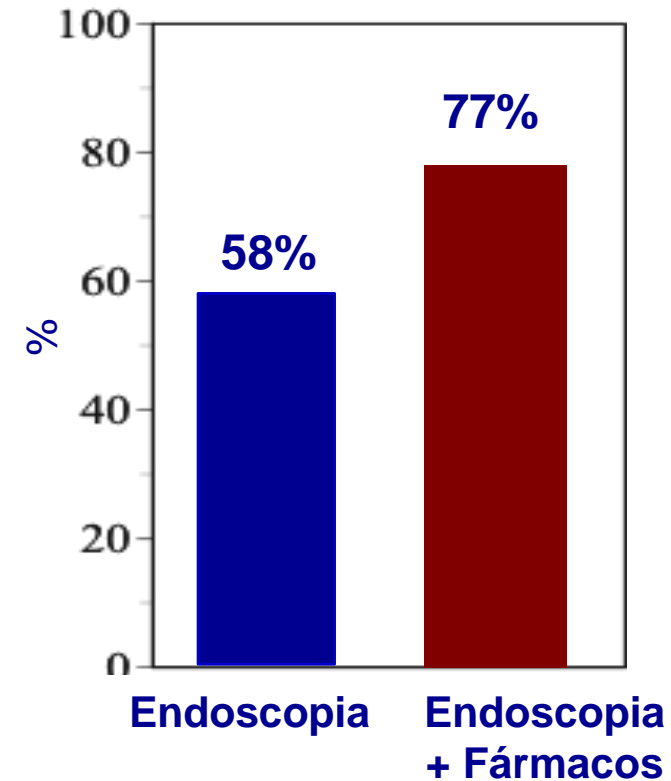
La combinación de fármacos y terapia endoscópica es más efectiva que la terapia endoscópica sola

Meta-análisis, 939 pacientes, 8 estudios

Hemostasia a los 5 días Riesgo relativo



Hemostasia a los 5 días



Eficacia similar de terlipresina, octreótido y somatostatina en el control de la hemorragia aguda por varices esofagogástricas

Ligadura con bandas/inyección pegamento +

- Terlipresina: 2 mg en bolus, 1 mg/6 h IV, 5 días
- Octreotido: 50 mcg en bolus, 25 mcg/h IV, 5 días
- Somatostatina: 250 mcg en bolus, 250 mcg/h IV, 5 días

Treatment Response	All Patients (n = 780)	Terlipressin Group (n = 261)	Somatostatin Group (n = 259)	Octreotide Group (n = 260)	P Value
Control of index bleeding without rescue therapy, n (%)	690 (88.5)	234 (89.7)	227 (87.6)	229 (88.1)	0.752
Time interval from T0 to bleeding control, hours	9.8 ± 10.3	9.6 ± 10.7	10.1 ± 10.1	9.7 ± 10.2	0.839
Time interval from commencement of vasoactive drug to bleeding control, hours	8.0 ± 10.3	7.8 ± 10.6	8.2 ± 10.1	8.1 ± 10.3	0.899
Patients with rebleeding, n (%)*	29 (4.2)	8 (3.4)	11 (4.8)	10 (4.4)	0.739
Time interval from T0 to rebleeding, hours [†]	66.8 ± 23.6	70.0 ± 27.5	69.0 ± 19.6	61.9 ± 26.0	0.730
Time interval from bleeding control to rebleeding, hours [†]	62.1 ± 24.4	64.7 ± 26.4	64.2 ± 22.4	57.9 ± 26.8	0.801
Mortality, n (%) 5 days	67 (8.6)	21 (8.0)	23 (8.9)	23 (8.8)	0.929
Cause of mortality					0.920
Uncontrolled index bleeding, n (%)***	60 (89.6)	19 (90.5)	20 (87.0)	21 (91.3)	
Uncontrolled rebleeding, n (%) [‡]	2 (3.0)	1 (4.8)	1 (4.3)	0 (0)	
Liver failure, n (%) [‡]	3 (4.5)	1 (4.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	
Infection, n (%) [‡]	2 (3.0)	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)	
5-day treatment success, n (%)	659 (84.5)	225 (86.2)	216 (83.4)	218 (83.8)	0.636

Mortality at 42 days, **12%**

YS Seo et al. Hepatology 2014

Eficacia similar de terlipresina, octreótido y somatostatina en el control de la hemorragia aguda por varices esofagogástricas

Characteristics	Patients With 5-day Treatment Success (n = 650)	Patients With 5-day Treatment Failure (n = 90)	P Value
Infection at T0			0.028
No, n (%)	611 (94.0)	79 (87.8)	
Yes, n (%)	39 (6.0)	11 (12.2)	
Systolic BP, mmHg	103.1 ± 22.8	90.7 ± 21.0	<0.001
Diastolic BP, mm Hg	62.6 ± 13.9	55.7 ± 14.5	<0.001
Heart rate, beats/min	103.8 ± 20.4	111.0 ± 28.2	0.021
Child-Pugh score	8.3 ± 2.1	9.4 ± 2.4	<0.001
Child-Pugh grade, n (%)			<0.001
Grade A or B	471 (72.5)	41 (45.6)	
Grade C	179 (27.5)	49 (54.4)	
MELD score	14.4 ± 5.0	17.7 ± 6.6	<0.001
Source of bleeding, n (%)			<0.001
EVs or GOV1	582 (89.5) 90%	64 (71.1)	
GOV2 or IGV1 12%	68 (10.5) 74%	26 (28.9)	
Type of vasoactive drug			0.472
Terlipressin	222 (34.2)	26 (28.9)	
Somatostatin	214 (32.9)	35 (38.9)	
Octreotide	214 (32.9)	29 (32.2)	

Eficacia similar de terlipresina, octreótido y somatostatina en el control de la hemorragia aguda por varices esofagogástricas

Ligadura con bandas/inyección pegamento +

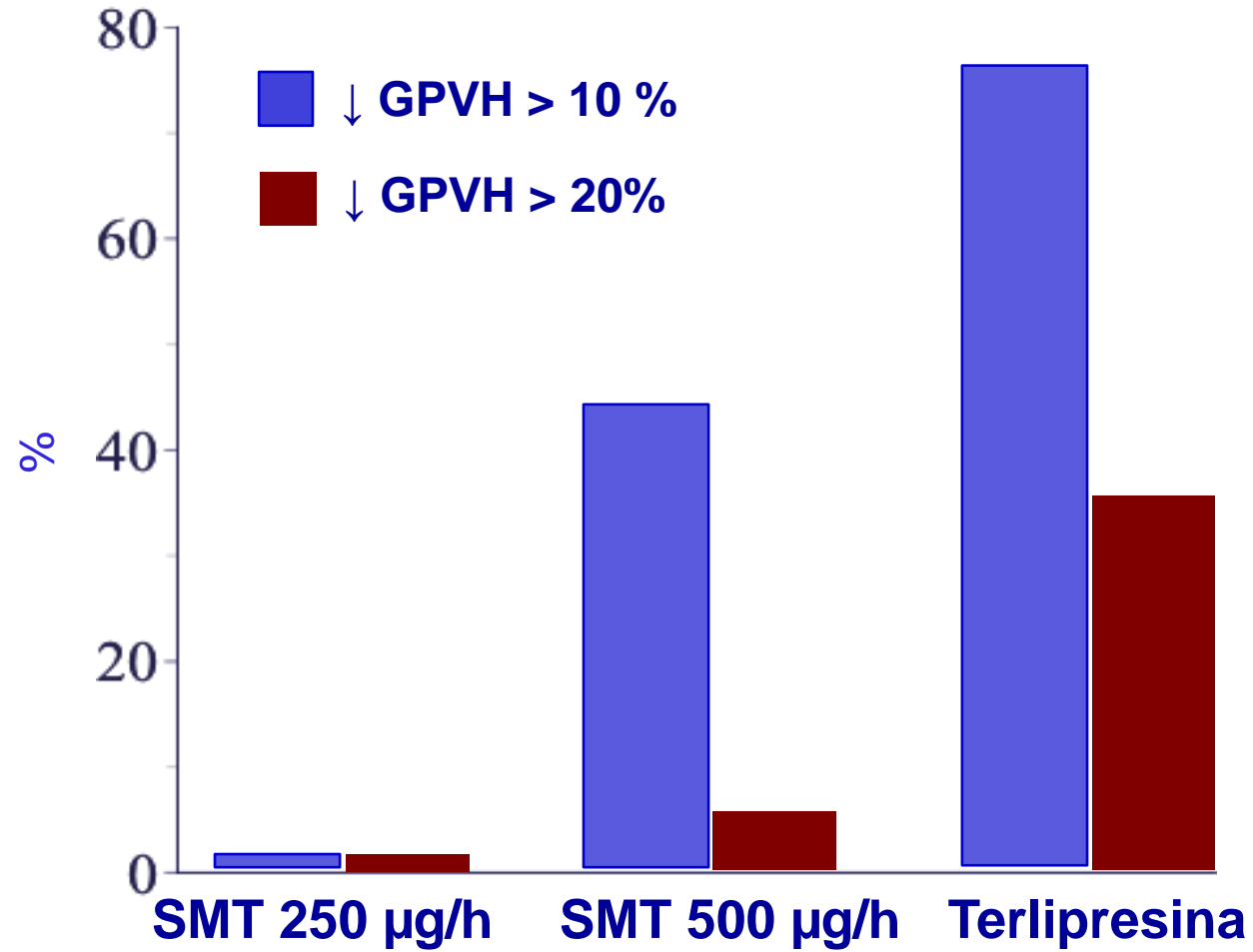
- Terlipresina: 2 mg en bolus, 1 mg/6 h IV, 5 días
- Octreotido: 50 mcg en bolus, 250 mcg/h IV, 5 días
- Somatostatina: 250 mcg en bolus, 250 mcg/h IV, 5 días

Treatment Response	All Patients (n = 780)	Terlipressin Group (n = 261)	Somatostatin Group (n = 259)	Octreotide Group (n = 260)	P Value
Control of index bleeding without rescue therapy, n (%)	690 (88.5)	234 (89.7)	227 (87.6)	229 (88.1)	0.752
Time interval from T0 to bleeding control, hours	9.8 ± 10.3	9.6 ± 10.7	10.1 ± 10.1	9.7 ± 10.2	0.839
Time interval from commencement of vasoactive drug to bleeding control, hours	8.0 ± 10.3	7.8 ± 10.6	8.2 ± 10.1	8.1 ± 10.3	0.899
Patients with rebleeding, n (%)*	29 (4.2)	8 (3.4)	11 (4.8)	10 (4.4)	0.739
Time interval from T0 to rebleeding, hours [†]	66.8 ± 23.6	70.0 ± 27.5	69.0 ± 19.6	61.9 ± 26.0	0.730
Time interval from bleeding control to rebleeding, hours [†]	62.1 ± 24.4	64.7 ± 26.4	64.2 ± 22.4	57.9 ± 26.8	0.801
Mortality, n (%)	67 (8.6)	21 (8.0)	23 (8.9)	23 (8.8)	0.929
Cause of mortality					0.920
Uncontrolled index bleeding, n (%)***	60 (89.6)	19 (90.5)	20 (87.0)	21 (91.3)	
Uncontrolled rebleeding, n (%) [‡]	2 (3.0)	1 (4.8)	1 (4.3)	0 (0)	
Liver failure, n (%) [‡]	3 (4.5)	1 (4.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	
Infection, n (%) [‡]	2 (3.0)	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)	
5-day treatment success, n (%)	659 (84.5)	225 (86.2)	216 (83.4)	218 (83.8)	0.636

Los pacientes con hemorragia activa en la endoscopia requieren dosis más altas de somatostatina

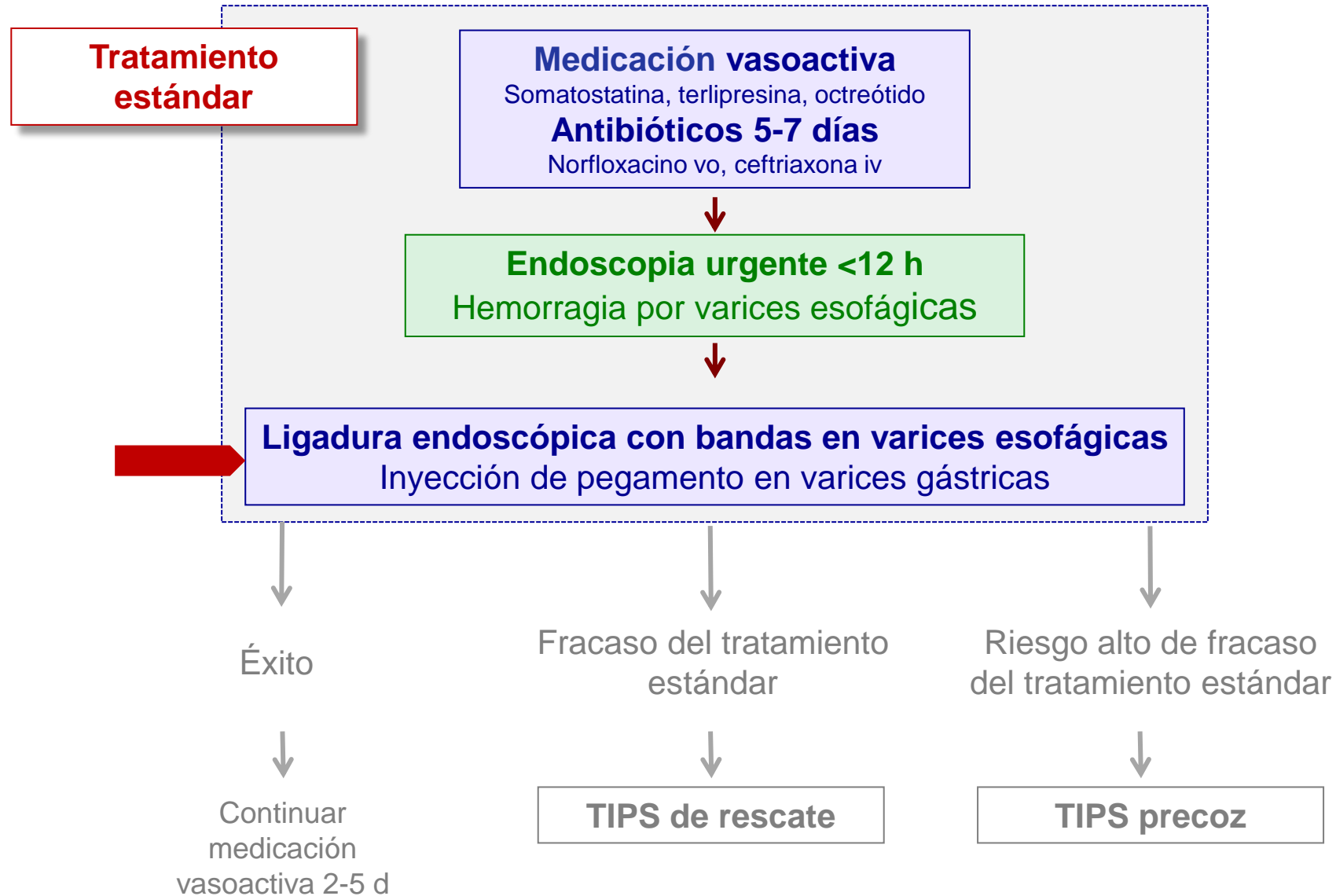
Variable	Dosis estándar 250 µg/h	Dosis alta 500 µg/h	P
Resangrado precoz (%)	21	13	NS
Transfusiones (unidades)	2.8 ± 2.3	1.7 ± 1.8	0.07
Mortalidad en 1 semana (%)	20	0	0.02
Mortalidad en 6 semanas (%)	32	8	0.02

Terlipresina causa mayor reduccion del GPVH que la somatostatina durante la hemorragia por varices



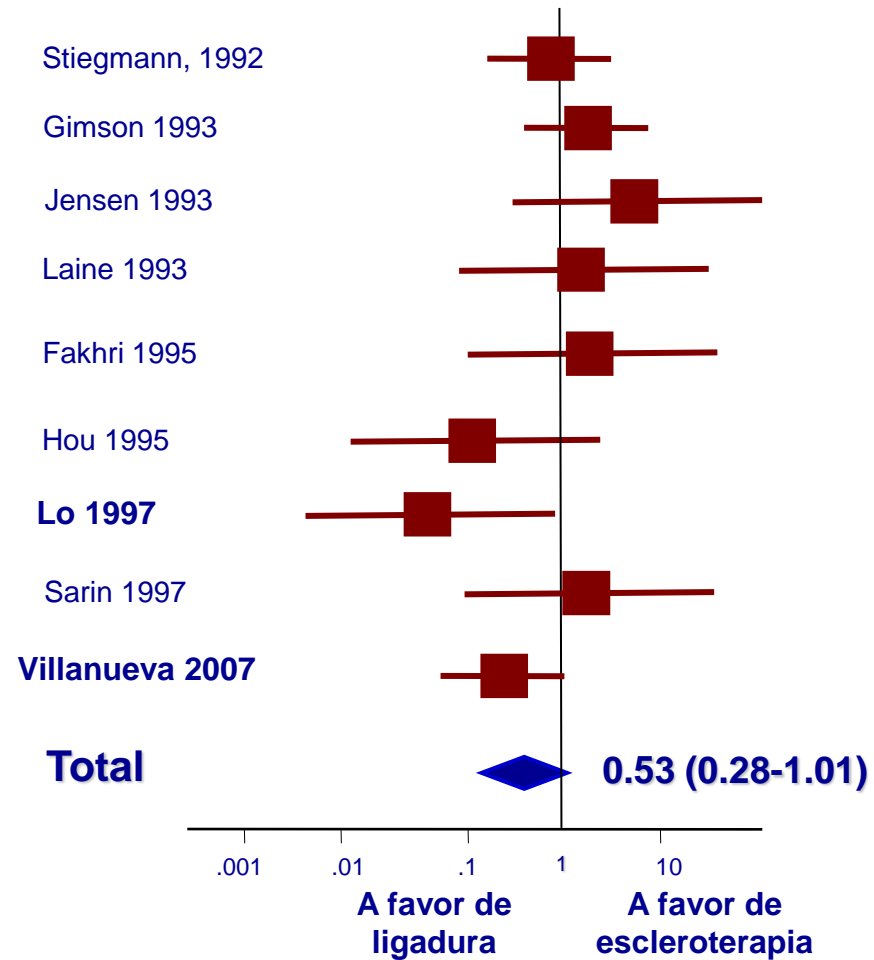
C Villanueva et al. AJG 2005

Tratamiento estándar de la hemorragia por varices esofagogástricas

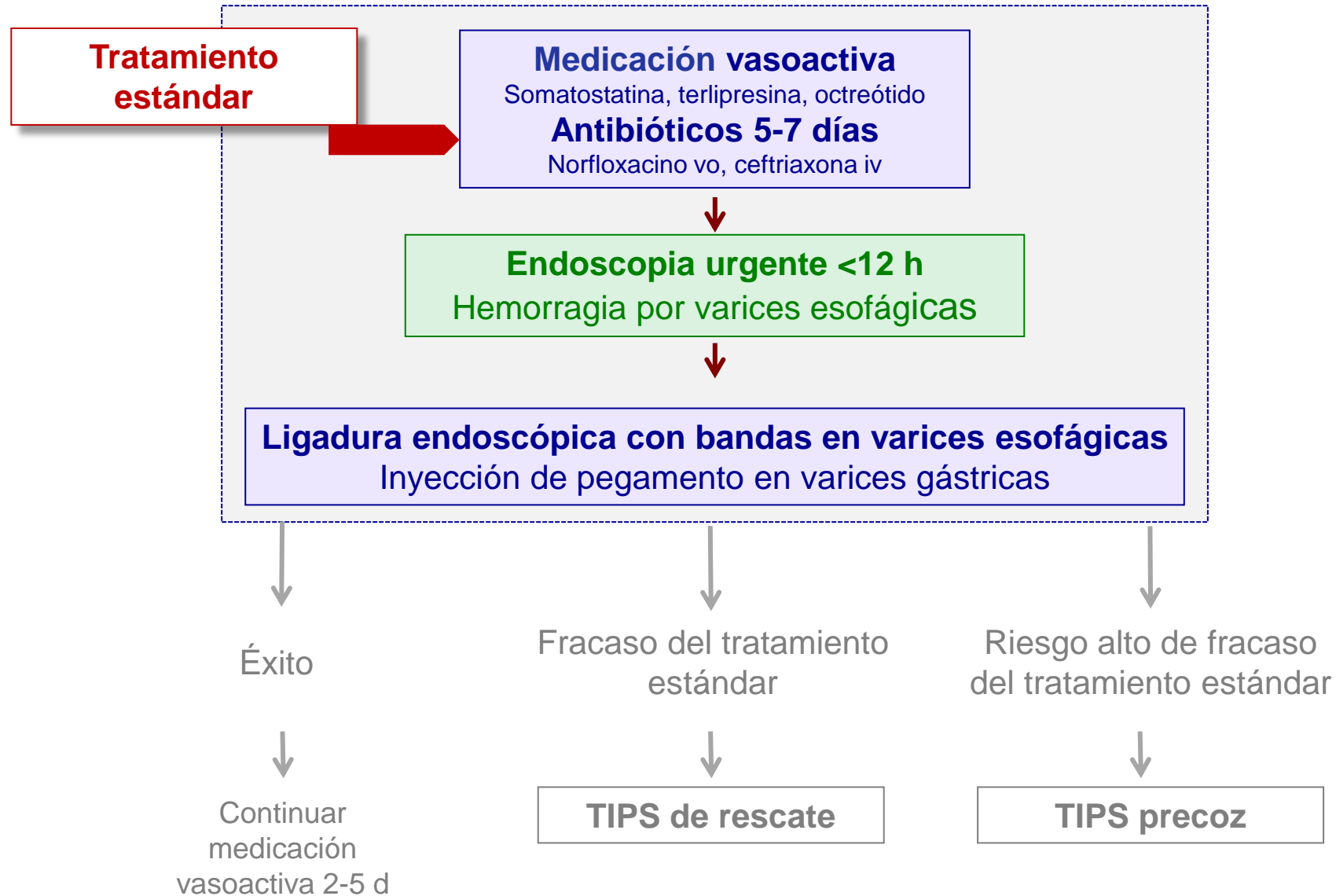


La ligadura endoscópica con bandas es más eficaz que la escleroterapia en el control inicial de la hemorragia por varices esofágicas

Control inicial de la hemorragia Riesgo relativo

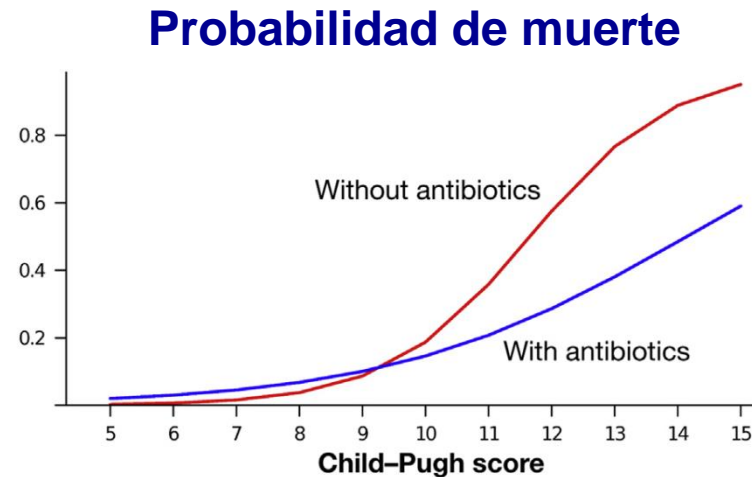
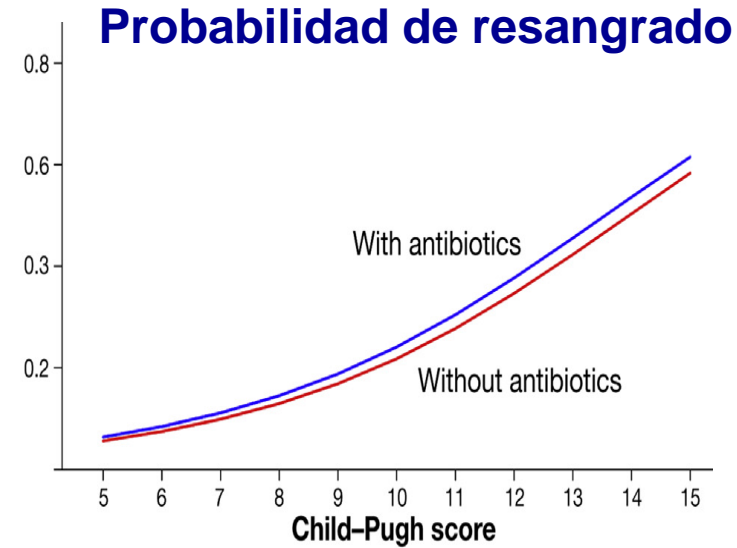
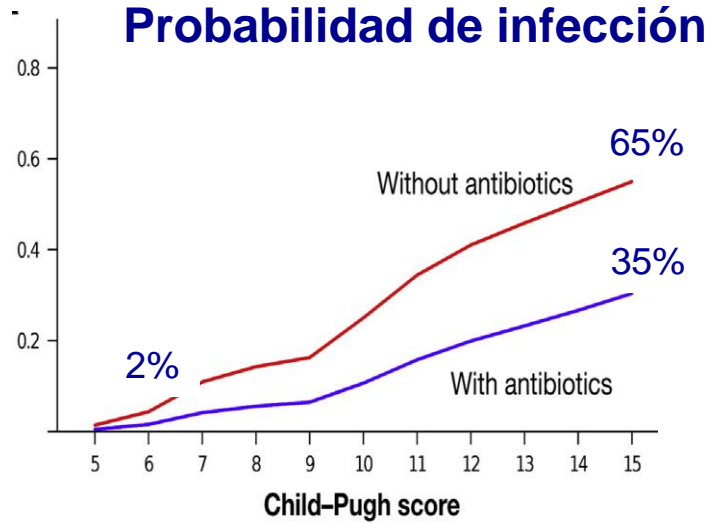


Tratamiento estándar de la hemorragia por varices esofagogástricas



Baja probabilidad de infección bacteriana en pacientes cirróticos Child-Pugh A

381 pacientes con cirrosis y HVA, 2000-2009,
54% antibióticos



Profilaxis de la infección bacteriana en pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva

Elección del antibiótico

Quinolonas vo/iv (norfloxacino 400 mg/12 h vo)

- Recomendación del consenso (Baveno V, 2010)

Cefalosporinas 3ª generación (ceftriaxona 1 g/24 h iv)

Abordaje pragmático

... Pero selecciona cepas resistentes a β -lactámicos

Indicación (Baveno V, 2010):

- Cirrosis avanzada (Child C)
- Prevalencia elevada de resistencia a quinolonas
- Pacientes en profilaxis con quinolonas

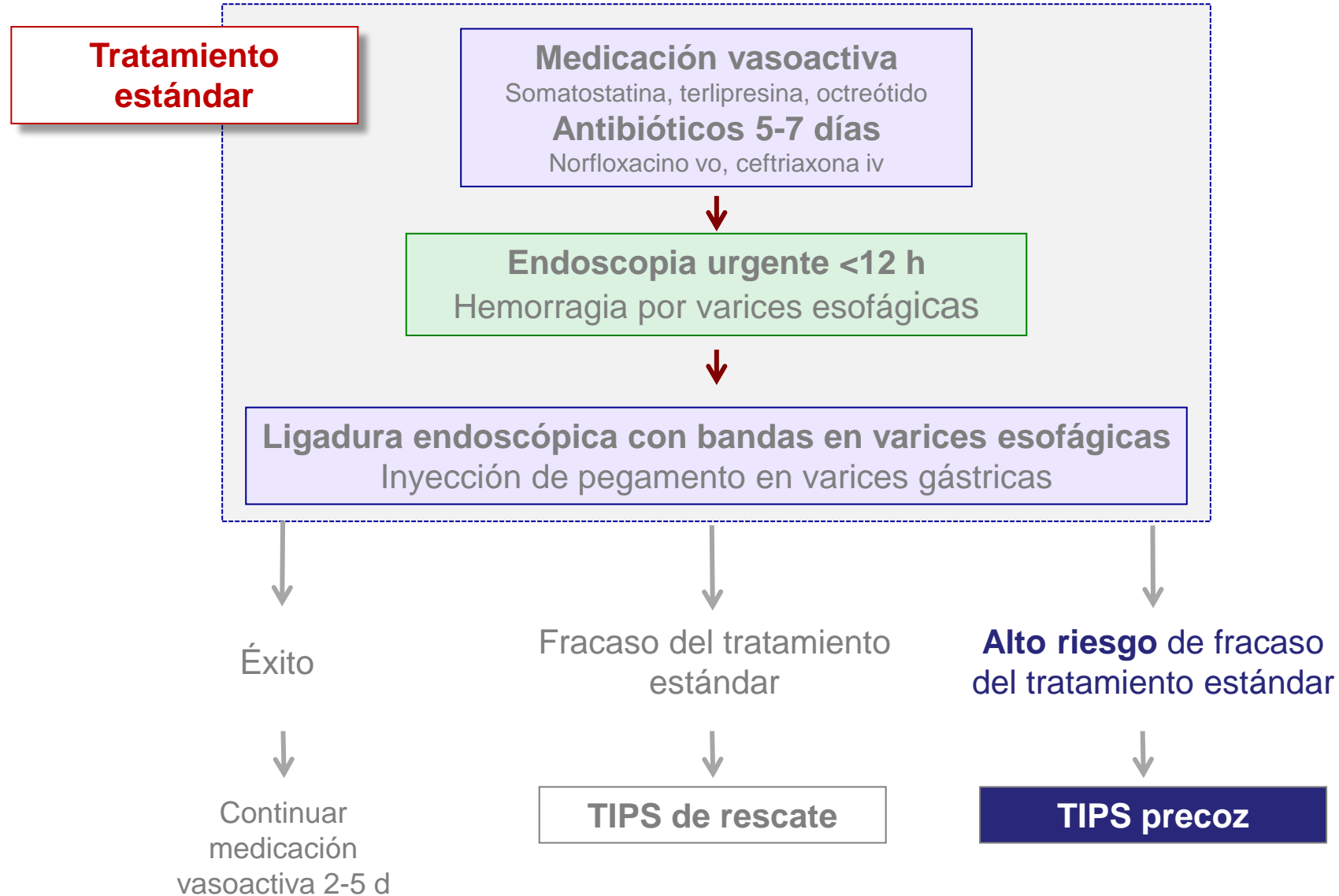
Profilaxis con **antibióticos activos frente a MDR bacterias**, si infección reciente por Enterobacterias BLEE

Baveno V y VI

Hemorragia por varices esofágicas

- Tratamiento estándar
- **TIPS “precoz” y de “rescate”**
- Prevención de las complicaciones

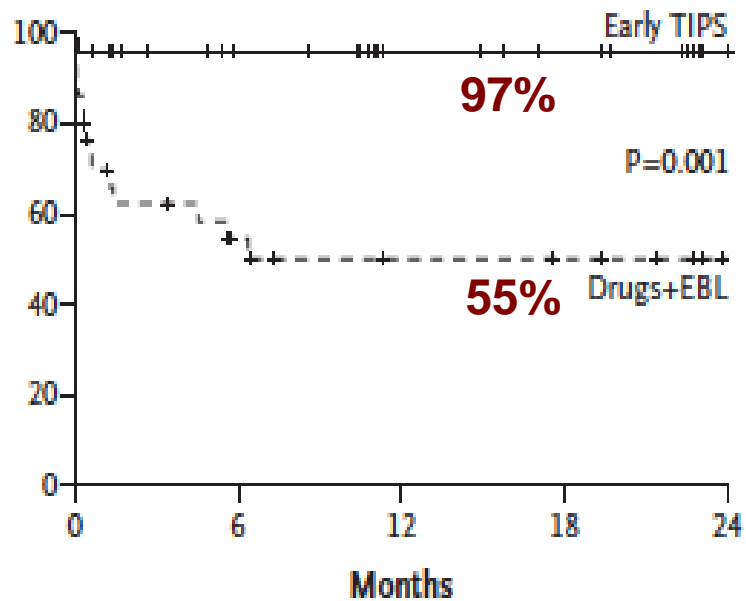
Tratamiento estándar de la hemorragia por varices esofagogástricas



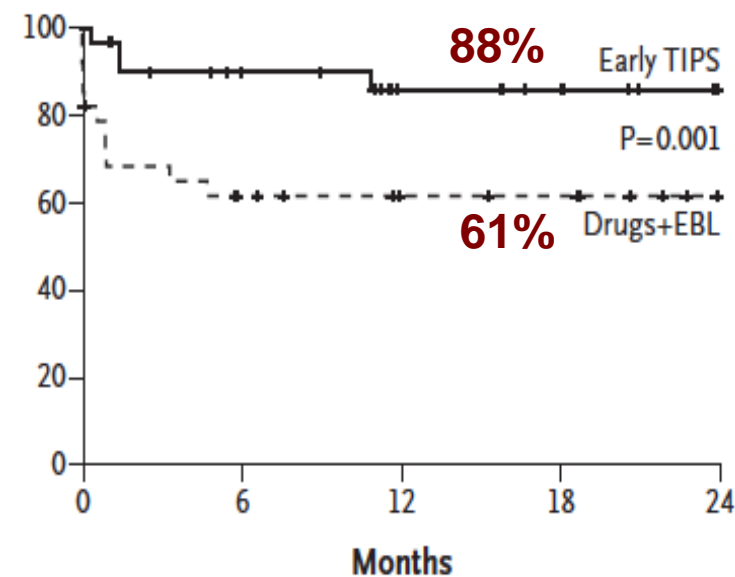
TIPS “precoz” en hemorragia variceal de alto riesgo: Estudio aleatorizado frente a tratamiento estándar

- 63 pacientes (17%) Child B con hemorragia activa o Child C (11-13)
- Aleatorizados a TIPS de “rescate” o “precoz” (<72 h ingreso)
- Seguimiento medio 16 meses

Libres de hemorragia no controlada o resangrado



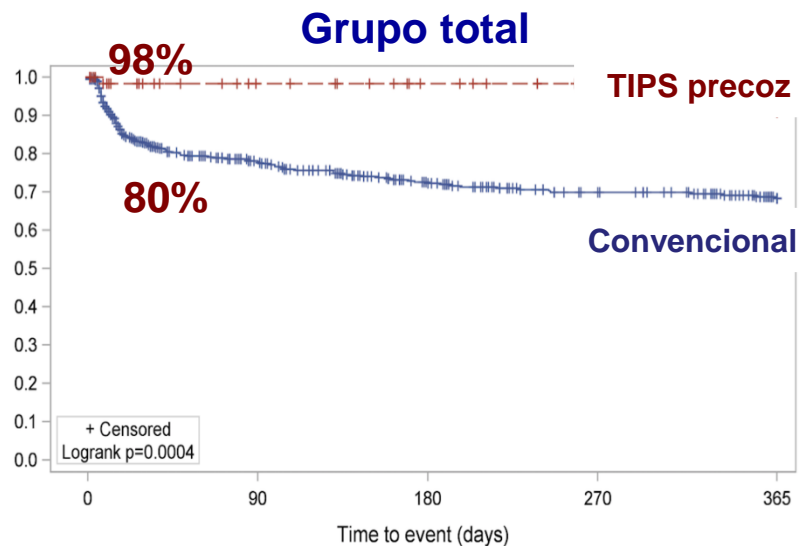
Supervivencia



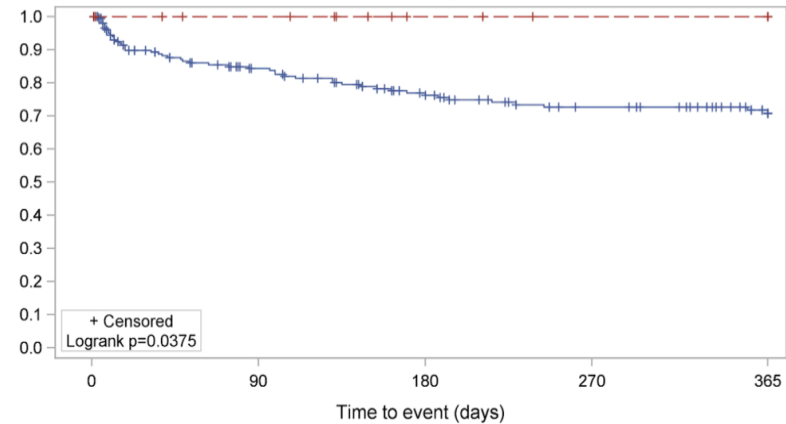
TIPS “precoz” en hemorragia variceal de alto riesgo: Estudio observacional multicéntrico europeo sobre hemorragia variceal

Libres de hemorragia no controlada o resangrado

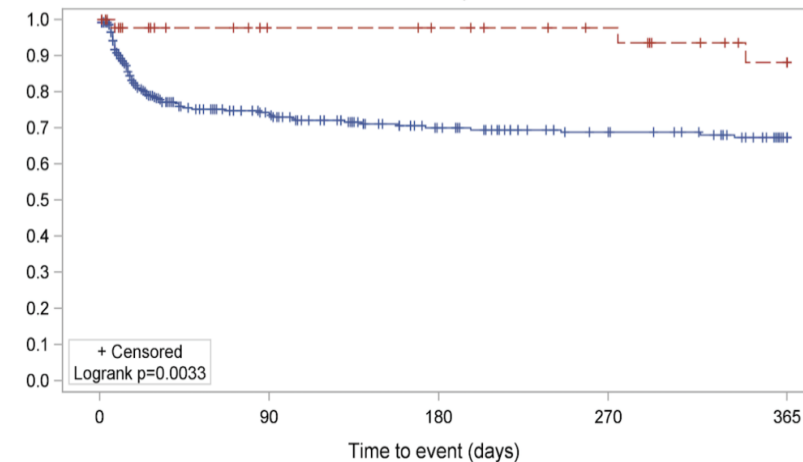
- Estudio observacional, práctica clínica
- 2168 pacientes con hemorragia variceal
498 (31%) de alto riesgo
66 pacientes (13%) TIPS “precoz”



Child-Pugh B + Sangrado activo



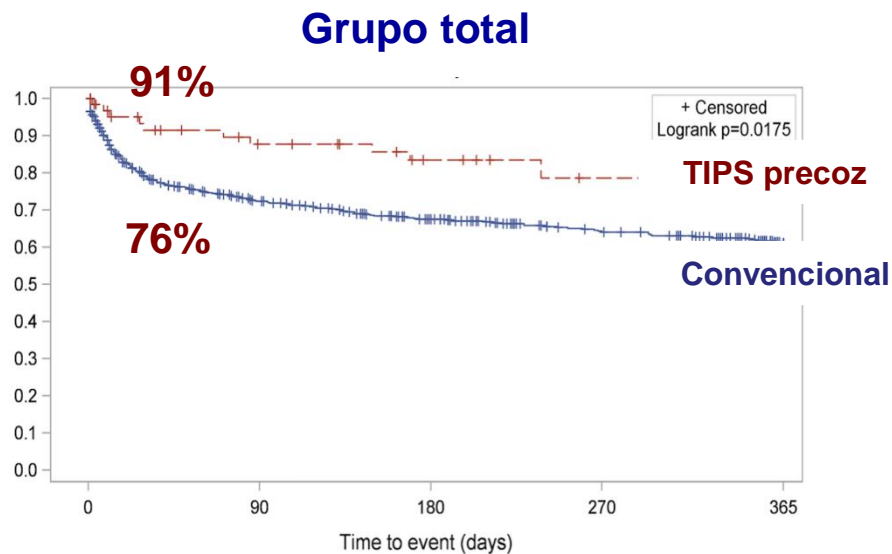
Child-Pugh C



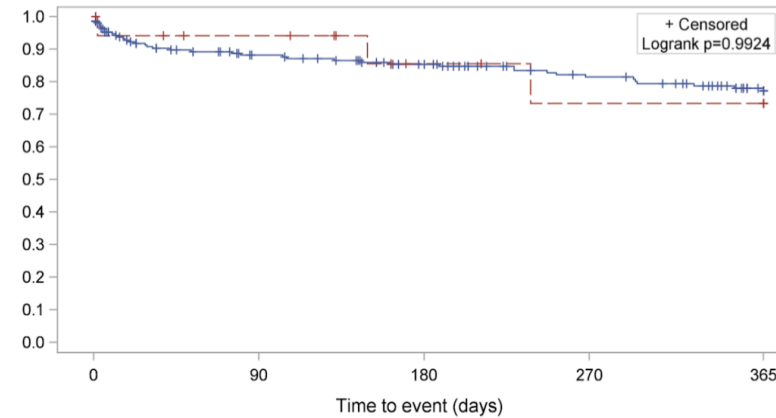
TIPS “precoz” en hemorragia variceal de alto riesgo: Estudio observacional multicéntrico europeo sobre hemorragia variceal

Supervivencia sin trasplante

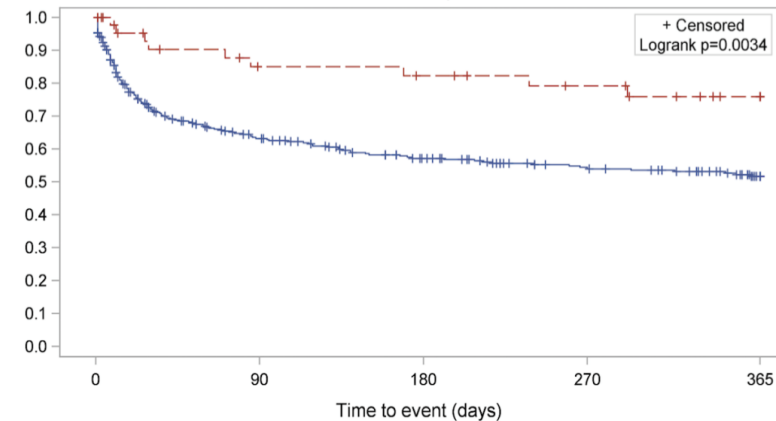
- Estudio observacional, práctica clínica
- 2168 pacientes con hemorragia variceal
498 (31%) de alto riesgo
66 pacientes (13%) TIPS “precoz”



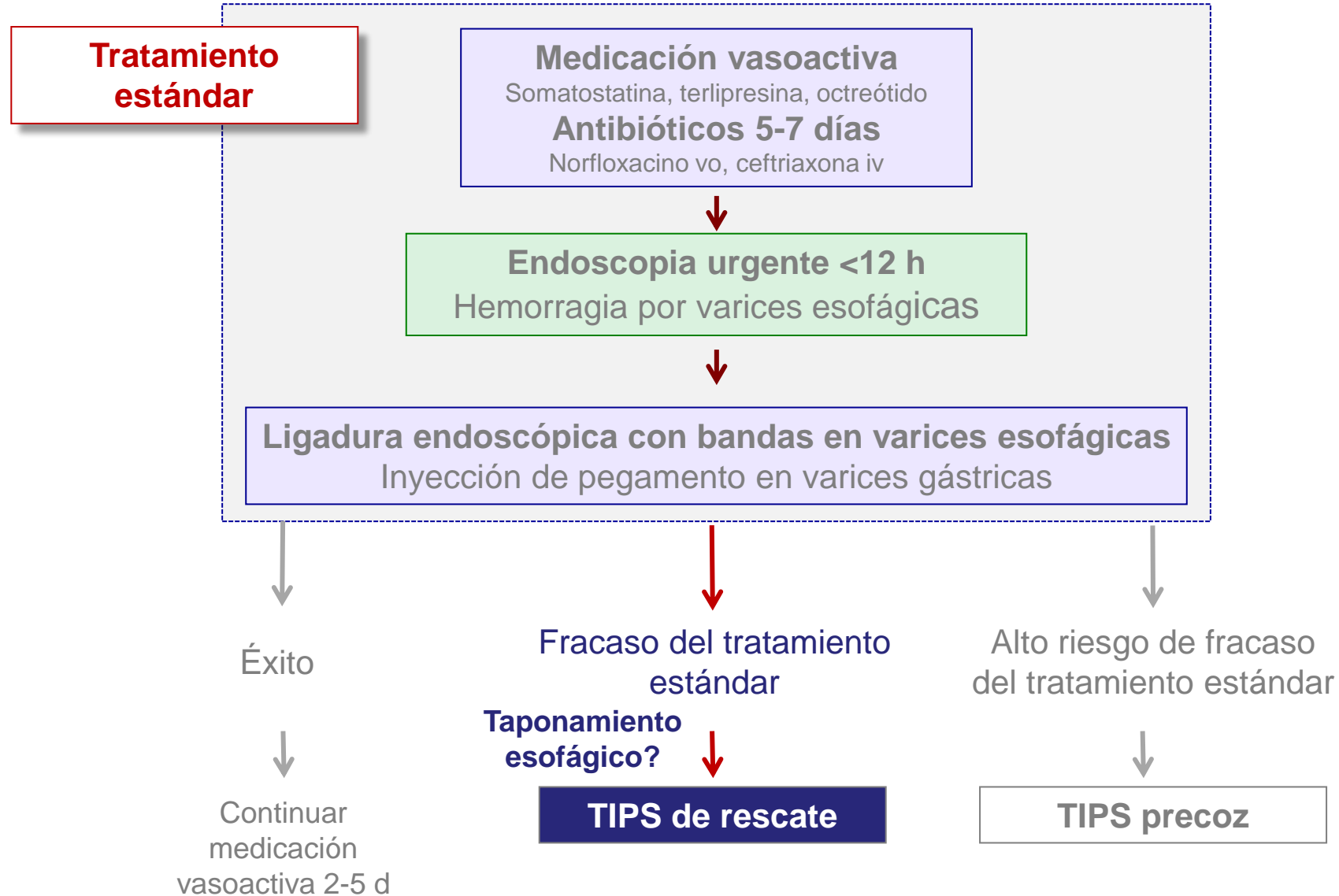
Child-Pugh B + Sangrado activo



Child-Pugh C



Tratamiento estándar de la hemorragia por varices esofagogástricas



TIPS de “rescate” en hemorragia por varices refractaria al tratamiento estándar

Author	N pts	% Pugh's	Immediate control	Previous endoscopic therapy	% rebleeding	Interval of rebleeding (days)	Site of rebleeding ^a	% mortality
LaBerge et al. [3]	32	NG	97	Sclerotherapy	NG	NG	NG	NG
Haag et al. [4]	19	68	100	NG	11	10	SU	26 (30 days)
Helton et al. [5]	23	78	NG	Sclerotherapy	NG	NG	NG	56 (in hospital)
Le Moine et al. [6]	4	NG	NG	Sclerotherapy	NG	NG	NG	75 (30 days)
Rubin et al. [7]	12	NG	75	Sclerotherapy	NG	NG	NG	NG
				Band ligation				
Jalan et al. [8]	19	68	100	Sclerotherapy	15.6	30	V-SU	42 (30 days)
Jabbour et al. [9]	25	48	96	Sclerotherapy	NG	NG	V-SU-DU	44 (30 days)
Sanyal et al. [10]	30	73	100	Sclerotherapy	7	14	V-GU	40 (6 weeks)
Peramau [11]	48	56	92	Sclerotherapy	8.5	NG	NG	25 (30 days)
Banares et al. [12]	56	41	95	Sclerotherapy	14	30	V	15 (30 days)
Gerbes et al. [13]	11	64	91	Sclerotherapy	27	14	NG	27 (30 days)
				Band ligation				
Chau et al. [2] ^b	112	71	96	Sclerotherapy	13 EV	7	EV-GV-SU	37 (30 days)
	EV 84	EV 75			14 GV			EV 34
	GV 28	GV 61						GV 42
Barange et al. [14] ^c	32	47	90	Sclerotherapy	14		NG	25 (30 days)
Bizollon et al. [15]	28	61	96	Sclerotherapy	8	14	V-SU	25 (40 days)
				Band ligation				
Azoulay et al. [1]	58	81	90	Sclerotherapy	6	14	V-GU	29 (30 days)

90-100%

6 -27%

15-75%

Factores pronósticos en TIPS de “rescate” en hemorragia por varices refractaria

Mortalidad

Risk factor	P value	OR	95% CI
Infection	0.001	17.6	3.2-97.5
Catecholamines	0.01	9.0	1.7-46.9
Balloon tamponade	0.04	8.0	1.1-58.3

Estudio retrospectivo, institución única
58 pacientes con TIPS “salvaje” por
hemorragia variceal refractaria

D Azoulay et al. J Hepatol 2001

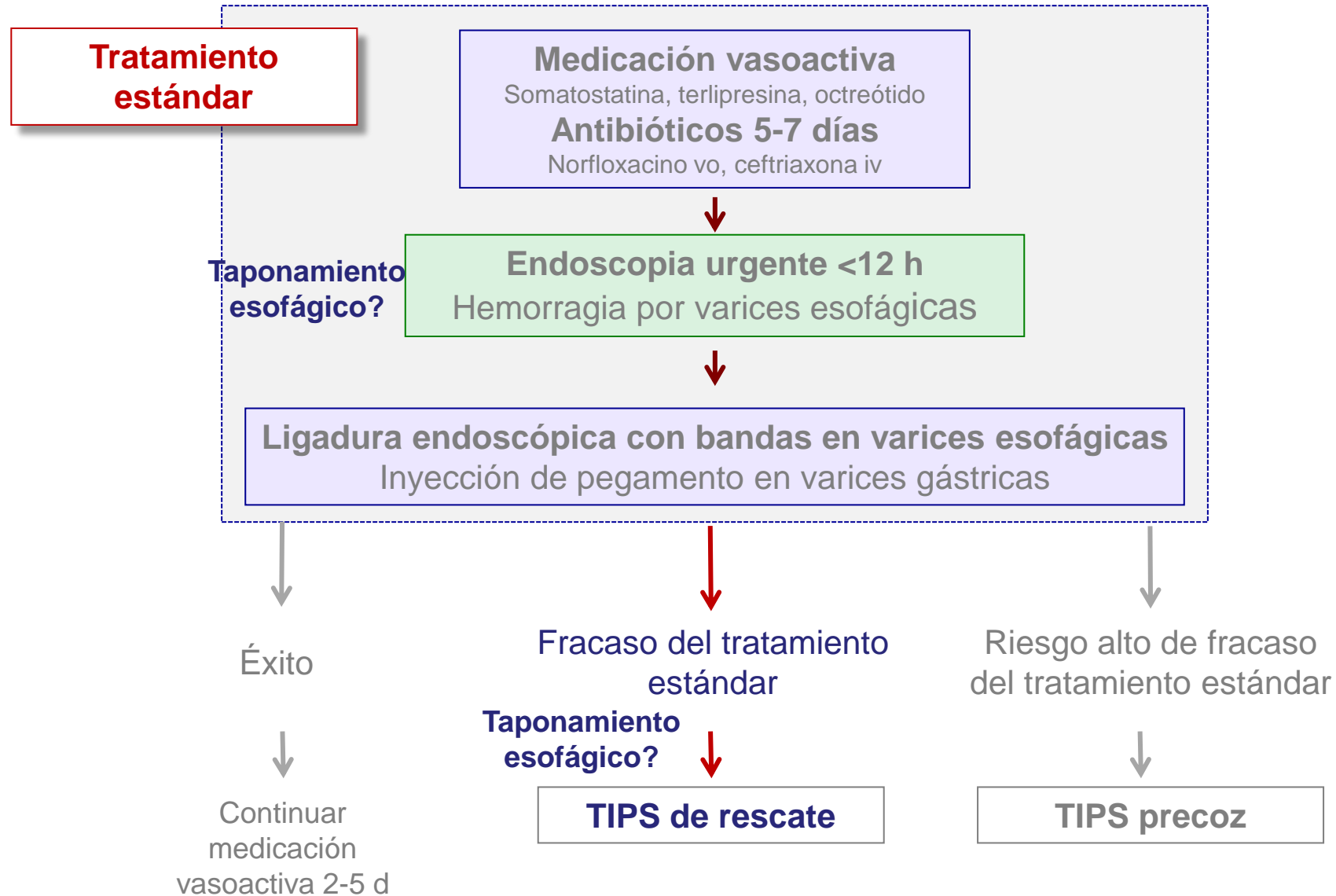
Mortalidad y MELD

MELD score	30-day mortality rate	90-day mortality rate
< 10	0% (0/29)	4% (1/29)
10-18	8% (9/116)	16% (18/115)
19-25	18% (7/39)	33% (12/36)
> 25	72% (18/25)	80% (20/25)

Estudio retrospectivo, institución única
211 pacientes con TIPS por
hemorragia (57%) o ascitis refractaria (34%)

RC Gaba et al. JVIR 2013

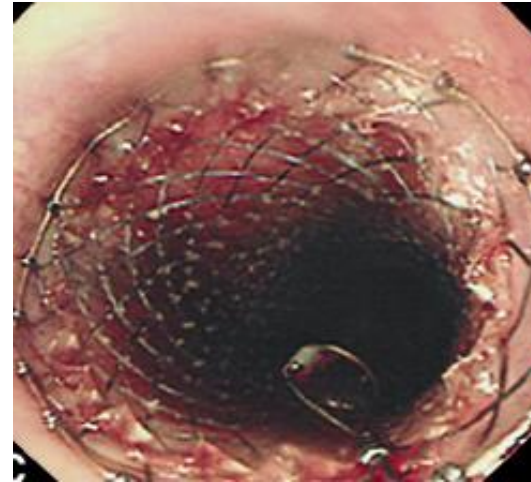
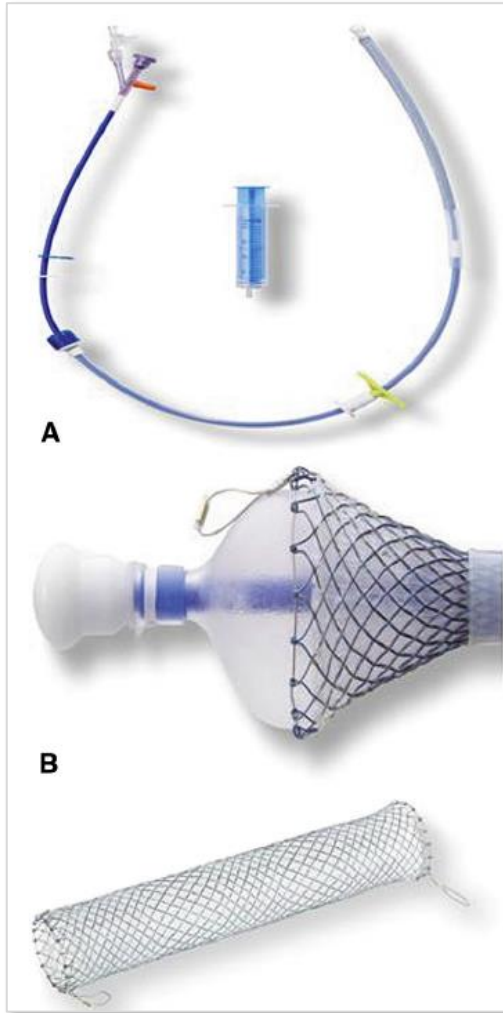
Tratamiento estándar de la hemorragia por varices esofagogástricas



Taponamiento esofágico en hemorragia por varices no controlada: Balón vs. Prótesis metálica autoexpandible

	Balón	Prótesis
Tratamiento temporal	Sí	Sí
Duración máxima	<24-48 h	7-14 d
Hemostasia inicial	90%	70-100%
Complicaciones graves	20-60%	~10%
Complicaciones, tipo	Neumonía aspiración Úlcera/rotura esofágica	Mal posición/ migración

Prótesis metálica recubierta auto-expandible (SX-Ella DANIS) en hemorragia por varices no controlada



- Inserción de la prótesis efectiva en 9/10 pacientes
- Hemorragia activa en 9 pacientes.
Control inmediato de la hemorragia en 7 pacientes.
Hemostasia fallida en 2 pacientes con varices gástricas
- Mediana de retirada 9 días en los 6 supervivientes
- No complicaciones mayores

Prótesis metálica recubierta auto-expandible (SX-Ella DANIS) en hemorragia por varices no controlada

Hemorragia por varices refractaria
Taponamiento con balón, n=15
Prótesis esofágica, n=13

Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	P Value	Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	P Value
Inclusion criteria, n (%)			0.93	Total number of AEs, n	6	14	
Failure of combined therapy	8 (62)	9 (60)		SAEs, n			
Massive bleeding	5 (38)	6 (40)		Cardiorespiratory arrest	1	1	
Interval admission-inclusion, days*	1.5 (0-7)	1 (0-25)	0.60	Aspiration pneumonia	0	5	
Success of therapy, n (%)	8 (66)	3 (20)	0.025	Esophageal rupture	0	1	
Absence of bleeding, 15 days, n (%)	11 (85)	7 (47)	0.037	SBP and hepatorenal syndrome	1	0	
Absence of SAEs, n (%)	11 (84)	8 (53)	0.077	Mild AEs, n			
Survival at 15 days, n (%)	9 (69)	8 (47)	0.39	Infections	2	1	
Absence of bleeding, 6 weeks, n (%)	7 (54)	7 (47)	0.25	Esophageal ulcer (not bleeding)	1	1	
Absence of device-related SAE, n (%)	12 (92)	9 (60)	0.049	Bronchoaspiration not causing pneumonia	1	3	
Causes of death (15 days; n)			0.044	Seizures	0	1	
Hypovolemic shock	1	6†		Transitory acute stroke	0	1	
MOF after sepsis	3	1		Patients with at least one AE, n (%)	4 (31)	11 (73)	0.024
Survival at 6 weeks, n (%)	7 (54)	6 (40)	0.46	Patients with at least one SAE, n (%)	2 (15)	7 (47)	0.077
Use of additional resources (during the hospital stay), n (%)	4 (31)	11 (73)	0.059	Patients with at least one device-related SAE, n (%)	1 (8)	6 (40)	0.049

Hemorragia por varices esofágicas

- Tratamiento estándar
- TIPS “precoz” y de “rescate”
- **Prevención de las complicaciones**

La insuficiencia renal es una variable independiente de riesgo de muerte en la hemorragia digestiva en la cirrosis

175 episodios consecutivos de hemorragia en 161 pacientes con cirrosis

Prevalencia 11% (40% transitoria, 1% en no cirrosis)

**Insuficiencia renal:
variables con valor predictivo independiente**

	No Hypovolemic Shock (n = 155)		Hypovolemic Shock (n = 20)	
	PRBC < 3	PRBC > 3	PRBC < 3	PRBC > 3
Child A or B				
Platelets < 100,000	0/41	0/17	0/0	0/2
Platelets > 100,000	0/35	2/20 (10%)	0/1	2/3 (67%)
Child C				
Platelets < 100,000	0/15	1/10 (10%)	2/2 (100%)	3/5 (60%)
Platelets > 100,000	1/7 (14%)	4/10 (40%)	0/0	5/7 (71%)

**Mortalidad hospitalaria:
variables con valor predictivo independiente**

	No Hypovolemic Shock (n = 155)		Hypovolemic Shock (n = 20)	
No renal failure	4/147 (3%)		1/8 (12%)	
Renal failure	3/8 (37%)		8/12 (67%)	

- Child-Pugh
- Shock hipovolémico
- Infección bacteriana

Prevención de la insuficiencia renal en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva

- Evitar la hipovolemia prolongada mediante una reposición de volumen adecuada
- Evitar fármacos que favorezcan la hipovolemia (diuréticos, β -bloqueantes) o sean nefrotóxicos (AINEs, aminoglucósidos)
- Evitar la paracentesis terapéutica de gran volumen
- Prevenir y tratar la infección bacteriana

Circulación

Expansión de volumen

Objetivo: presión arterial sistólica 90-100 mmHg y FC <100 lpm

Trasfusión sanguínea

Objetivo: hemoglobina 7-8 g/dl, considerando comorbilidades, edad, estado hemodinámico y actividad de la hemorragia (*Baveno V, 2010*)

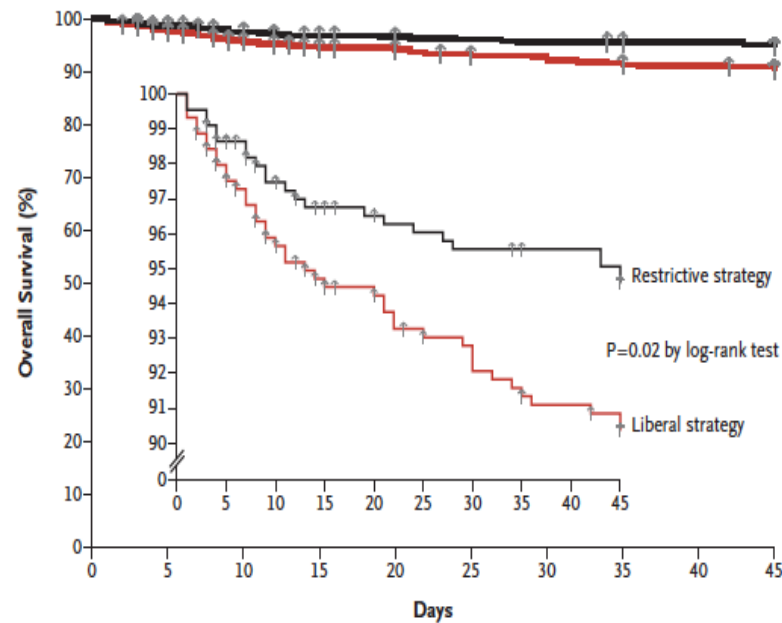
Hb 7 g/dl es segura, excepto en pacientes con IAM y angina inestable (*Herbert PC et al. NEJM 1999*)

Menor mortalidad y resangrado con transfusión restringida en la hemorragia digestiva alta, especialmente en cirrosis

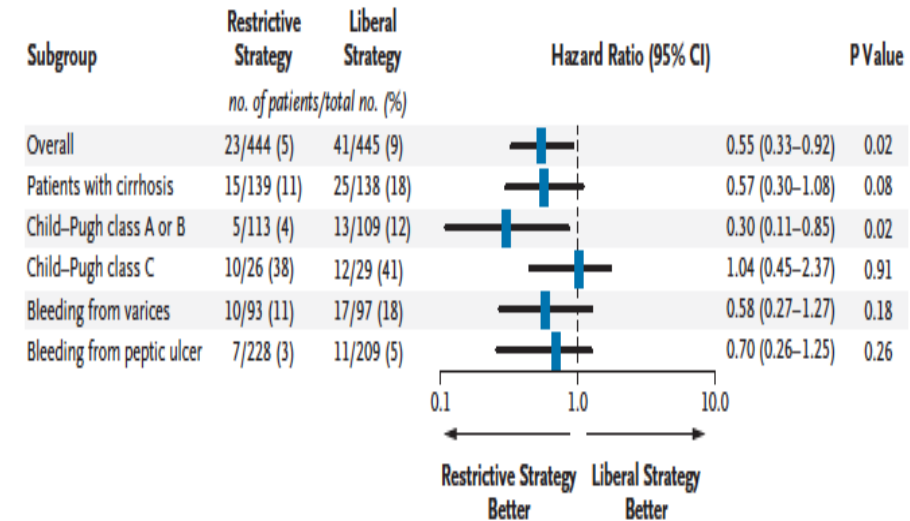
889 pacientes, 277 (31%) con cirrosis

- Estrategia **liberal** de transfusión, Hb 9-10 g/dl
- Estrategia **restringida** de transfusión, Hb 7-8 g/dl

Supervivencia según estrategia transfusional



Supervivencia a 6 sem en pacientes con cirrosis



Prevención de la neumonía aspirativa en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva

Factores de riesgo

- Presencia de sangre en el estómago
- Encefalopatía hepática
- Procedimientos endoscópicos

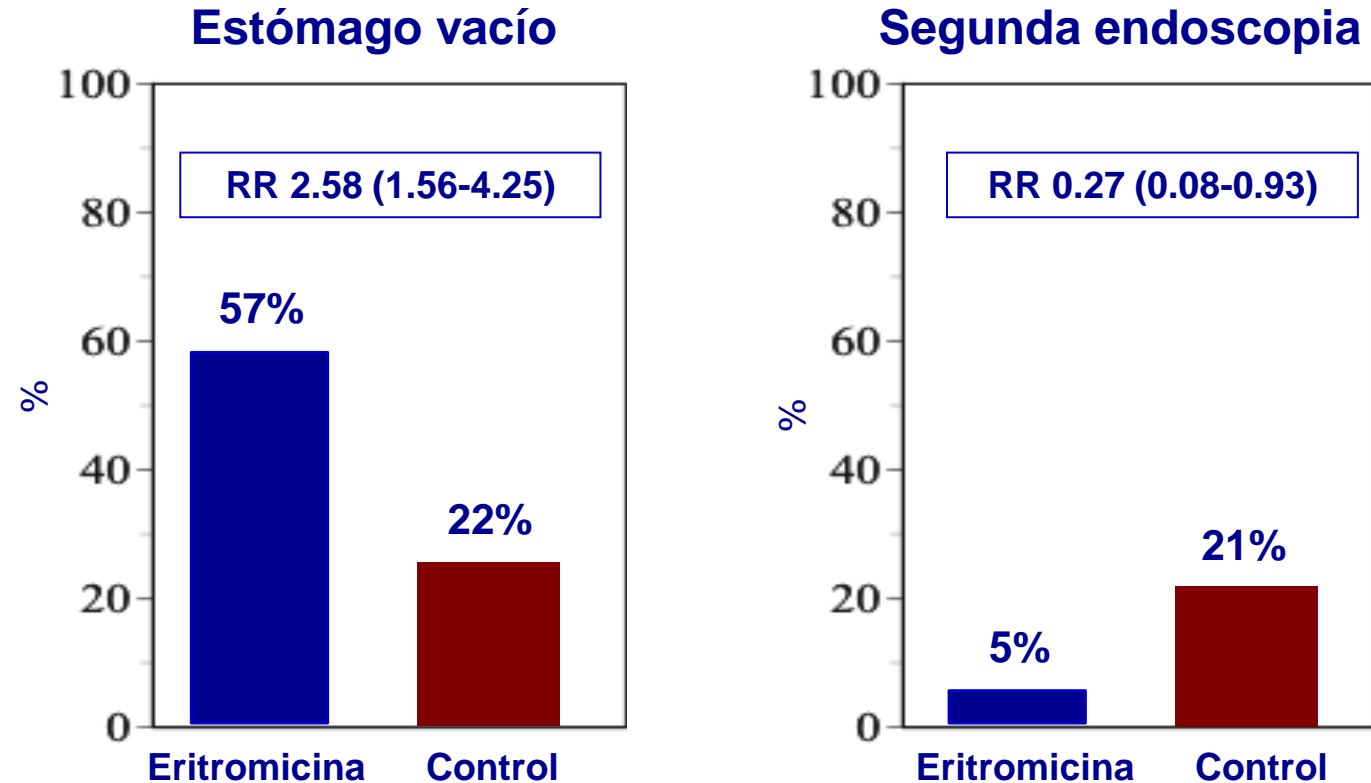
Medidas preventivas

- Oxigenoterapia y pulsioximetría
- Aspiración de sangre y secreciones de la vía aérea
- Intubación endotraqueal
- Limpiar el estómago de coágulos y de sangre

La eritromicina es eficaz para vaciar el estómago y facilitar la endoscopia en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva

Meta-análisis

122 pacientes con cirrosis, 2 estudios



Neumonía aspirativa 4.7% (placebo) → 0% (eritromicina) *Altraif et al, 2010*

Frossard et al, 2002. 32 pacientes con cirrosis. Eritromicina 250 mg iv 20 min antes endoscopia
Altraif et al, 2010. 90 pacientes con cirrosis. Eritromicina 125 mg iv 30 min antes endoscopia

- **Reanimación inicial**

- evitar la hipovolemia → expansores plasmáticos
- evitar la sobre-transfusión → concentrados hematíes, Hb 7-8 g/dl

- **Control de la hemorragia**

- Tratamiento estándar: Vasoconstrictores + Ligadura + Antibióticos
- Eficacia hemostática similar de los vasoconstrictores disponibles combinados con tratamiento endoscópico
- TIPS recubierto “precoz” → alto riesgo de fracaso del tratamiento estándar (Child C)
- TIPS recubierto “rescate” → hemorragia refractaria al tratamiento estándar (futilidad? MELD >25?)
- Prótesis metálica autoexpandible (Danis) → terapia hemostática temporal

- **Prevención y tratamiento de las complicaciones**

- Prevenir la infección → C3G en Child C, abordaje pragmático?
- Prevenir la insuficiencia renal → evitar la hipovolemia
- Prevenir la neumonía por aspiración → intubación, eritromicina iv

Caso clínico #1

Varón, 54 años

Cirrosis enólica con hipertensión portal en abstinencia

- Trombosis parcial tronco y rama derecha vena porta, acenocumarol desde hace 7 meses

Cardiopatía isquémica

- IAM en 2011

Día 0. Hemorragia por varices esofágicas → ligadura endoscópica con bandas

- Encefalopatía grado II. Ascitis grave
- Creatinina 1.1 mg/dl, INR 1.3, bilirrubina 2.4 mg/dl, albúmina 2.9 g/dl
- Pla_q 70000/ μ l
- Child-Pugh C-11, MELD
- Intubación orotraqueal para endoscopia y durante 4 días

Día +4. Hemostasia, control de la hemorragia

- Ingreso en planta
- Paracentesis evacuadora

Día +5. Traslado por alto riesgo de resangrado

- Ingreso en planta. TA 110/70 mmHg, FC 82 lpm. Ascitis a tensión
- Creatinina 0.6 mg/dl, INR 1.4, bilirrubina 1.4 mg/dl, albúmina 3.0 g/dl
- Ecografía-Doppler: trombosis parcial tronco principal y rama derecha vena porta

Día +6. Hemorragia masiva

- Encefalopatía hepática grado III. Intubación orotraqueal
- Ligadura con bandas en la endoscopia y persistencia hemorragia. Trasfusión de 4 CH
- Colocación prótesis de Danis

Día +7. Hemostasia

Día +8. Continua sin hemorragia

- Deterioro analítico: ALT 72 → 519 UI/ml, bilirrubina 12 mg/dl, creatinina 2.8 mg/dl, INR 1.8
- MELD 29
- TAC: trombosis parcial rama derecha y tronco principal (70%) de vena porta, ascitis,

Día +10. Exitus

- Progresión de insuficiencia hepática y renal días 8-10



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá