

Tratamiento farmacológico de la hipertensión portal

Guadalupe García-Tsao

La hemorragia por várices gastroesofágicas es la complicación más letal de la hipertensión portal. Se ha estimado que existen 50 millones de pacientes con hipertensión portal en el mundo, de los cuales el 60% tiene várices en el momento en que se diagnostica la hipertensión portal. Puesto que la incidencia de hemorragia por várices es de aproximadamente 20% al año, cerca de 6 millones de pacientes sangrarán por várices en un año. Cada episodio de hemorragia por várices se acompaña de una alta mortalidad, que es en promedio del 50%, y de una recurrencia también elevada ya que 60% de los pacientes que sobreviven una hemorragia aguda tendrán una segunda hemorragia dentro del primer año, siendo el riesgo más alto en las primeras 6 semanas post-hemorragia.

De lo anterior se desprende que el tratamiento de la hemorragia por várices debe cubrir tres aspectos importantes:

- 1) Tratamiento de la hemorragia activa.
- 2) Prevención de recurrencia de hemorragia (en pacientes que han sangrado previamente). Este tipo de terapéutica será obviamente más eficaz mientras más pronto se instale después de la hemorragia inicial.
- 3) Prevención de la primera hemorragia (en pacientes con várices que nunca han sangrado).

La hemorragia por várices (y de hecho, el desarrollo de várices) no ocurre con presiones portales menores de 11-12 mmHg. De manera que, aunque en la génesis de la hemorragia por várices, la presión portal no sea el único factor desencadenante, reducir la presión portal debe ser el objetivo del tratamiento de la hemorragia por várices.

El tratamiento farmacológico de la hipertensión portal se basa en la administración de drogas vasoactivas que disminuyen la presión portal ya sea mediante una reducción en el flujo de sangre que llega a la circulación portal (vasoconstrictores espláncnicos) o mediante una reducción en la resistencia venosa portal (venodilatadores). Aunque son muchas las drogas vasoactivas capaces de reducir la presión portal, son pocas las que,

se han estudiado clínicamente en las tres áreas de tratamiento de la hemorragia por várices:

- 1) Para el control de la hemorragia activa se han utilizado la vasopresina y la somatostatina.
- 2) Para la prevención de la recurrencia de hemorragia se han utilizado beta-bloqueadores adrenérgicos no selectivos.
- 3) Para la profilaxis de la primera hemorragia también se han utilizado beta-bloqueadores adrenérgicos no selectivos.

Tratamiento de la hemorragia activa

La vasopresina es el vasoconstrictor espláncnico más potente, de manera que se ha utilizado durante muchos años en el manejo de la hemorragia activa por várices. Existen cuatro estudios controlados que comparan la eficacia de la vasopresina con la eficacia de un placebo en el control de la hemorragia activa: en tres de ellos (Merigan 1962, Conn 1975, Mallory 1980) se demuestra que la vasopresina es significativamente más efectiva que el placebo, mientras que en el estudio restante (Fogel 1982) no se encuentra tal diferencia. Ninguno de los cuatro estudios muestra una diferencia en sobrevida. La vasopresina tiene el inconveniente de tener que ser administrada por infusión intravenosa continua y su inconveniente principal es el de acompañarse de efectos colaterales deletéreos que ameritan suspender el medicamento en casi la mitad de los enfermos. Estos efectos colaterales son debidos a sus efectos vasoconstrictores a nivel de la circulación sistémica que se manifiestan por un aumento en la presión arterial así como por una reducción en el flujo coronario, pudiendo dar como resultado isquemia y/o infarto miocárdico, arritmias ventriculares o disfunción cardíaca.

Con el fin de contrarrestar estos efectos deletéreos, se ha investigado el efecto que tiene la adición de nitratos (venodilatadores) al tratamiento con vasopresina. Estudios hemodinámicos en perros y en humanos (Groszmann 1982) demostraron que la combinación de vasopresina con nitroglicerina revertía los efectos sistémicos de la vasopresina, además de tener un efecto aditivo en la reducción de la presión portal inducida por vasopresina. Existen tres estudios controlados que comparan la combinación vasopresina + nitratos con vasopresina sola: dos de ellos (Tsai 1986, Bosch 1989) muestran que la

Dra. Guadalupe García-Tsao: Sección de Enfermedades Digestivas, West Haven V.A.M.C., West Haven, Ct., USA.

combinación es tan efectiva como la vasopresina sola en el control de la hemorragia activa; el restante (Gimson 1986) muestra que la combinación vasopresina-nitroglicerina (por infusión intravenosa continua) es más efectiva que la vasopresina sola. Dos de estos tres trabajos (Tsai 1986, Gimson 1986) muestran un número significativamente menor de complicaciones con el uso de la combinación vasopresina-nitratos.

Recientemente se ha encontrado que la somatostatina reduce la presión portal a través de una reducción en el flujo portal, efecto que ha sido demostrado tanto en modelos experimentales de hipertensión portal como en pacientes con hipertensión portal. Existen cuatro estudios clínicos controlados que muestran que la somatostatina es tanto (Jenkins 1985, Bagarani 1987) o más efectiva (Kravetz 1984, Cardona 1989) que la vasopresina en el control de la hemorragia variceal aguda sin tener los efectos colaterales de la vasopresina. Dos estudios controlados recientes comparan a la somatostatina con placebo en el control de la hemorragia activa con resultados contradictorios: el primero de ellos (Valenzuela 1989), un estudio americano multicéntrico, muestra una ausente efectividad de la somatostatina, mientras que el segundo estudio (Burrroughs, 1990), un estudio europeo metodológicamente superior, muestra un control significativamente mayor de la somatostatina después de 5 días de tratamiento. Otro estudio europeo que no ha sido publicado en extenso (Shields 1989) muestra que la somatostatina es tan efectiva como la escleroterapia en el control de la hemorragia activa por várices.

Prevención de recurrencia de hemorragia por várices

Desde que en 1980 se encontró que el propranolol reducía la presión portal en pacientes con hipertensión portal (Lebrec 1980), se han publicado 11 estudios controlados de propranolol vs. placebo en la prevención de recurrencia de hemorragia. El propranolol (y otros beta bloqueadores adrenérgicos no selectivos) actúan reduciendo el flujo venoso portal mediante una reducción en el gasto cardíaco (bloqueo beta-1) y mediante vasoconstricción esplácnica por un efecto alfa-adrenérgico (bloqueo beta-2).

Seis son los estudios principales del propranolol vs placebo en la prevención de recurrencia: tres de ellos (Lebrec 1984, Cerbelaud 1988, Colombo 1989) muestran un efecto benéfico del propranolol, mientras que los tres restantes (Burrroughs 1983, Villeneuve 1986, Queuniet 1987) no encuentran que el propranolol sea mejor que el placebo. Un meta-análisis reciente (Pagliaro 1989) que incluye la mayor parte de los estudios controlados publicados, muestra que los beta-

bloqueadores reducen significativamente el riesgo de resangrado (riesgo relativo = 0.4). Ningún estudio ha mostrado una mayor frecuencia de resangrado en el grupo de beta-bloqueadores.

Profilaxis primaria

Existen cinco estudios controlados que comparan el uso de bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos con placebo en la prevención de la primera hemorragia por várices. Los cinco estudios (Pascal 1987, Pagliaro 1989, Lebrec 1988, Ideo 1988, Conn 1991) muestran que el tratamiento con beta-bloqueadores es seguro y benéfico en pacientes cirróticos con várices. Un meta-análisis reciente (Pagliaro 1989) muestra que la hemorragia por várices es significativamente menor con el uso de beta-bloqueadores. Uno de los estudios, en el cual se analizan por separado los cambios hemodinámicos (Groszman 1990), muestra que ninguno de los pacientes en quienes la presión portal se redujo a 12 mmHg o menos presentaron hemorragia por várices, de manera que esta reducción podría considerarse el objetivo del tratamiento farmacológico de la hipertensión portal.

ABSTRACT

Variceal bleeding is the most lethal complication of portal hypertension. Recent estimates have shown worldwide 50 million people with this entity, of which 60% have varices at the time of diagnosis and 20% bleeds each year. The mortality of each bleeding episode approaches 50%, the rate of recurrence in the first year after the initial hemorrhage is 60% and even higher in the first six weeks after bleeding. Treatment of portal hypertension must include the following aspects: 1) Treatment of active bleeding, 2) Prevention of recurrence and 3) Prevention of the first bleeding episode. Variceal bleeding never occurs with portal pressure below 12 mmHg, which means that although portal pressure is only one of the factors that determines the incidence of bleeding, reduction of portal pressure is the goal of the treatment. Pharmacologic treatment is based on vasoactive drugs that decrease portal pressure by a reduction of the blood flow that reaches the portal circulation (splanchnic vasoconstrictors), or through a reduction of the portal vein resistance (venodilators). Many drugs can reduce portal pressure, but few have received clinical evaluation. Vasopressin and somatostatin have been used successfully in the treatment of active variceal bleeding, the latter has shown absence of significant cardiovascular side effects commonly seen with the former. Addition of nitrates have increased the positive effects of vasopressin with a salutary reduction of side effects. Non selective betablockers such as propranolol and other compounds have been proved effective by several controlled studies and recent meta-analysis in the control of the recurrence of bleeding and the initial bleeding episode.