

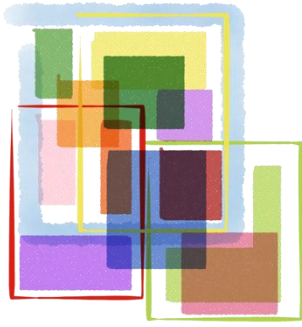


Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# **Tesis doctoral**

## **Hemorragia Digestiva Alta: Prevención y Tratamiento**

---

**Alan Colomo Ordóñez**

**Director: Càndid Villanueva Sánchez**

**Tutor: Carlos Guarner Aguilar**

**Departamento de Medicina, Programa de Doctorado en Medicina**

**Universidad Autònoma de Barcelona**

**Barcelona, 2016**



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

### **Declaración de conflictos de interés:**

Para los propósitos de la presente Tesis Doctoral y de este formulario, se entiende como conflicto de interés aquella vinculación económica o de otra naturaleza que de alguna manera pudiera afectar las opiniones, conclusiones u otros aspectos del presente manuscrito. Mediante esta declaración, el autor se compromete a revelar conflictos de interés incluso si está convencido de que estas circunstancias carecen realmente de influencia en en él o en su obra.

Yo, Alan Colomo Ordóñez, autor de la presente Tesis Doctoral, me declaro libre de conflictos de interés, tanto durante el periodo de elaboración de la misma, como durante el periodo de mi Formación Investigadora y Estudios de Doctorado. Los trabajos de investigación incluidos en esta Tesis doctoral han recibido financiación parcial de una ayuda de la Fundació Investigació Sant Pau, de una beca del Instituto de Salud Carlos III (CO3/02) y de una ayuda de la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (SGR05)

## **Agradecimientos:**

A mi familia, amigos, compañeros y maestros, cada uno de los cuales, para mi suerte, es frecuente que forme parte de más de una de esas categorías. A Cándid, por darme el empujón que necesitaba. A mi mujer, Loreto, por su inquebrantable apoyo. Y, sobre todo, ante todo, a mi hijo Alejandro, verdadero inspirador del esfuerzo, a quien va dedicada esta Tesis Doctoral. Sé que algún día te sentirás orgulloso al leer este trabajo.

**Abreviaturas:**

Hb: hemoglobina

HDA: hemorragia digestiva alta (aguda)

HDB: hemorragia digestiva baja

HTP: hipertensión portal.

H.P.: *Helicobacter pylori*

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

IBP: inhibidores de la bomba de protones

TIPS: shunt postsistémico transyugular.

GPSH: gradiente de presión en la suprahepática

HVPG: gradiente de presión en la suprahepática

# Índice:

---

- I. Prefacio.**
- II. Generalidades**
  - i. Epidemiología**
  - ii. Fisiopatología**
  - iii. Clínica**
  - iv. Hemorragia Digestiva e Hipertensión Portal**
  - v. Manejo Terapéutico**
- III. Trabajo nº 1: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding**
  - i. Introducción.**
  - ii. Resultados Principales.**
  - iii. Discusión**
- IV. Trabajo nº 2: Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding**
  - i. Introducción**
  - ii. Resultados Principales**
  - iii. Discusión**
- V. Conclusiones**
- VI. Bibliografía**
- VII. Anexos (trabajos 1 y 2)**

# I. Prefacio

---

«El objetivo de una buena introducción definitiva es que el lector se contente con ella, lo entienda todo y no lea el resto<sup>1</sup>

Umberto Eco»

En el presente manuscrito se presentan dos trabajos de investigación que abordan diferentes aspectos del área de la hemorragia digestiva alta. Por un lado, el trabajo nº 1, cuyo título en inglés es *Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding*<sup>2</sup> se centra en el área de conocimiento del manejo terapéutico de la hemorragia aguda. Por otro lado, el trabajo nº 2, titulado *Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding*<sup>3</sup>, abarca otro aspecto de la hemorragia digestiva, concretamente la profilaxis de la hemorragia en una población de riesgo. Ambos trabajos han sido publicados en revistas científicas indexadas del primer decil de la especialidad (*New England Journal of Medicine* y *Gastroenterology*, respectivamente) Ambos trabajos pueden consultarse en su formato impreso en los Anexos.

Como se expone en el índice, esta Tesis Doctoral se distribuye en dos apartados: una introducción, y la presentación de los trabajos. La introducción, a su vez se subdivide en el presente prefacio; una sección de generalidades, en la cual se desarrollan aspectos comunes de la epidemiología y la fisiopatología de la hemorragia digestiva; una introducción específica para los temas sobre los que trata cada uno de los trabajos y una discusión muy breve acerca de cada uno de ellos. El contenido de dichos apartados se ciñe al objetivo de aportar al lector un pequeño recordatorio sobre la materia que se discute, y por tanto no tiene la intención de ser tomada como una revisión sistemática y exhaustiva sobre el estado de conocimiento de la subespecialidad.

La presente Tesis Doctoral abarca un área muy especializada, y posiblemente árida para el lector generalista. En lo posible se ha intentado, sin abandonar el rigor científico, utilizar un lenguaje llano y abundar en ejemplos y explicaciones, no tanto con el objeto de hacer accesible el texto al lector profano sino tratando de hacer agradable la lectura al experto. También con el objetivo de facilitar la lectura, se ha procurado evitar salpimentar el presente texto con una profusión de cifras, porcentajes, tablas y fórmulas, que por otro lado aparecen y

---

<sup>1</sup> Umberto Eco. *Cómo se hace una tesis*. Barcelona: Gedisa, 1977.

<sup>2</sup> Villanueva C, Colomo A. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):11-21.

<sup>3</sup> Villanueva C, Aracil C. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):119-28

pueden consultarse en la versiones publicadas de los trabajos a los que se refiere esta Tesis Doctoral. Para hacer más sencilla la consulta de las referencias bibliográficas se ha preferido utilizar el sistema de notas a pie de página, puesto que se ha considerado más cómodo en un texto que, aunque breve, excede la longitud de un artículo científico convencional. En cualquier caso, se ha mantenido el apartado tradicional de Bibliografía, en el que las citas pueden también consultarse.



## II. Generalidades

La hemorragia digestiva alta se define como aquella extravasación de sangre hacia la luz del tubo digestivo que ocurre proximalmente al ángulo de Treitz, es decir, en algún punto a lo largo del esófago, estómago o duodeno<sup>4</sup>. Aunque de manera estricta la boca y la faringe pueden considerarse parte del tubo digestivo, las hemorragias que tienen origen en estos territorios normalmente se excluyen de la definición de hemorragia digestiva alta. Tampoco se suelen contemplar las hemorragias que, procediendo de un vaso que irriga al tubo digestivo, sangran hacia la cavidad peritoneal en lugar de intraluminalmente. Esta definición restringida de la hemorragia digestiva alta, la más habitual, puede parecer arbitraria desde el punto de vista anatómico, pero clínicamente es más útil separar estos tipos de sangrado<sup>5</sup>. Por ejemplo, una misma lesión, como el adenocarcinoma gástrico de crecimiento endofítico puede producir tanto un sangrado intraluminal como un hemoperitoneo (al sangrar hacia la cavidad mesentérica), pero mientras que en el primer caso el manejo clínico inicial es similar al de un sangrado por úlcera péptica, en el segundo caso el tratamiento tiene más en común con el de un abdomen agudo. Menos habitual es excluir también hemorragias que tienen traducción intraluminal, pero que proceden de órganos anejos (por ejemplo, la hemobilia) o de comunicaciones anómalas enterovasculares (por ejemplo, la fístula aortoentérica)

La hemorragia digestiva puede subdividirse en función del lapso de tiempo durante el que ocurre la efusión sanguínea. Existen algunas definiciones objetivas no siempre fáciles de implementar en la práctica clínica, pero el concepto es muy simple: en la hemorragia aguda se sangra mucho en poco tiempo, en la hemorragia crónica se sangra poco en mucho tiempo (aunque la pérdida acumulativa de sangre en la hemorragia crónica puede ser mucho mayor) La distinción de ambos tipos de hemorragia tiene también un interés clínico, como se describe en la tabla 1.

	<b>HDA aguda</b>	<b>HDA crónica</b>
<b>Síntomas</b>	Melena, hematemesis, shock	Síndrome anémico
<b>Presentación</b>	Abrupta, en horas	Larvada, en días o semanas.
<b>Descenso de Hb</b>	Hb puede estar normal en las primeras horas	Hb normalmente baja al diagnóstico
<b>Repercusión Hemodinámica</b>	Frecuente	No
<b>Volumen Corpuscular</b>	Normal	Bajo

<sup>4</sup> N. del A.: En este apartado se citan datos y definiciones que pueden ser de utilidad en la comprensión global del abarcado. Las definiciones específicas que se han utilizado en los trabajos de investigación incluidos en esta Tesis Doctoral pueden encontrarse en las secciones Material y Métodos de los propios artículos.

<sup>5</sup> Barkun AN, Bardou M. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):101–113.

<b>Medio</b>		
<b>Ferritina</b>	Normal al inicio	Baja
<b>Urea</b>	Elevada	Normal
<b>Morbimortalidad</b>	Asociada al sangrado	Asociada al factor etiológico
<b>Riesgo vital inmediato</b>	Elevado	Bajo
<b>Endoscopia</b>	Urgente	Electiva
<b>Manejo</b>	Casi siempre hospitalario	Normalmente ambulatorio

Distinguir entre la hemorragia digestiva alta y baja, es decir, considerar separadamente la que proximalmente ángulo de Treitz de la que ocurre distalmente a dicho ángulo también tiene su justificación en la clínica. Ambas tienen una serie de peculiaridades en su sintomatología, epidemiología, pronóstico y manejo que hace útil su distinción. Algunas de las características diferenciales entre la HDA y la HDB se resumen en la tabla 2

	<b>HDA</b>	<b>HDB</b>
<b>Situación</b>	Por encima del ángulo de Treitz	Por debajo del ángulo de Treitz
<b>Síntomas</b>	Hematemesis, poso de café, melena, rectorragia (poco frecuente)	Rectorragia, melena (menos frecuente)
<b>Edad de presentación</b>	Pacientes más jóvenes	Pacientes más añosos
<b>Comorbilidades</b>	Habitualmente ausentes	Habitualmente presentes
<b>Anticoagulación</b>	Menos frecuente	Más frecuente
<b>Morbimortalidad</b>	Moderadamente alta, en relación con la hemorragia	Baja, en relación con la comorbilidad
<b>Necesidad de ingreso</b>	Casi siempre	En casos seleccionados
<b>Necesidad de endoscopia urgente</b>	Siempre	En casos seleccionados
<b>Frecuencia relativa</b>	70%	30%

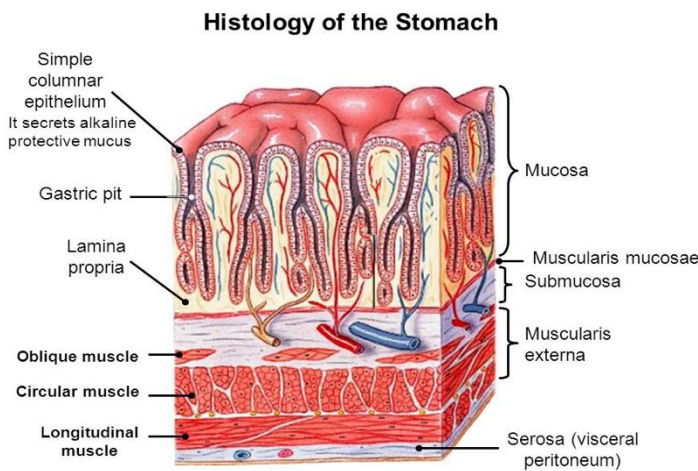
En adelante, en este manuscrito me referiré en exclusiva a la hemorragia digestiva alta aguda, y por tanto, a partir de este punto, utilizaré de manera indistinta los términos hemorragia digestiva, hemorragia digestiva alta, hemorragia digestiva alta aguda o la abreviatura HDA para referirme a la misma entidad (hemorragia digestiva alta aguda).

## i. Epidemiología:

A pesar de los avances en la prevención y tratamiento que han tenido lugar en los últimos tiempos, la hemorragia digestiva sigue siendo una patología frecuente (unos 40-150 casos por cada 10 000 habitantes), con una mortalidad no despreciable (alrededor del 10%) que, si bien parece haber descendido desde 1950, sigue siendo aún relevante<sup>6</sup> y que condiciona un impacto sociosanitario importante<sup>7</sup>. Cuando se comparan los datos actuales con respecto a los de décadas pasadas, parece que existe una tendencia clara a la disminución de la incidencia de la hemorragia digestiva alta<sup>8</sup>, tanto la de origen péptico como la de origen varicoso, aunque el volumen total de hemorragias digestivas se mantiene más o menos invariable a consecuencia del aumento en la frecuencia de la hemorragia digestiva baja. Como posibles explicaciones a dicha tendencia, se han citado el advenimiento de nuevos tratamientos como los inhibidores de la bomba de protones, la terapia antiviral, y la profilaxis primaria de la hemorragia por varices esofágicas, así como el progresivo envejecimiento de la población de los países desarrollados<sup>9</sup>.

## ii. Fisiopatología:

En el tubo digestivo, los vasos mucosos -los más superficiales- son de pequeño calibre y baja presión, y su ruptura, excepto en casos de coagulopatías extremas, suele acabar en una



hemostasia casi inmediata sin ningún tipo de repercusión para la salud. De hecho, a lo largo de la vida todos sufrimos múltiples microhemorragias por ruptura de vasos mucosos, y por tanto puede considerarse un fenómeno fisiológico, como la descamación de la epidermis o el lagrimeo. La hemorragia digestiva clínicamente significativa ocurre con la ruptura, horadamiento o erosión de un vaso de mayor calibre: una arteriola, una vénula, una arteria, una vena o una vena varicosa. Como es lógico, habitualmente existe una

<sup>6</sup> Crooks C, Card T. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 2011; 141(1):62-70

<sup>7</sup> Lanas A, Perez-Aisa MA, A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1685-93.

<sup>8</sup> van Leerdam ME, Vreeburg EM, Acute upper GI bleeding: did anything change Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1494-1499

<sup>9</sup> Hearnshaw SA, Logan RF. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60: 1327 – 1335

relación directa entre el calibre y la presión sanguínea en el vaso afecto y la gravedad del sangrado<sup>10</sup>. En comparación con otros vasos, las arterias (y las venas varicosas con flujos anormalmente elevados) suelen producir hemorragias de mayor débito, la hemostasia (si ocurre) suele ser más tardía, y la tendencia a la recidiva es mucho mayor. Los vasos de mayor tamaño se encuentran en una capa más profunda de la pared del tubo digestivo, la submucosa, y por lo tanto, para que ocurra una hemorragia digestiva alta aguda es necesario o bien que la mucosa se ulcere hasta horadar uno de estos vasos, o bien que exista un vaso anómalo más superficial, como sucede en las venas varicosas asociadas a la hipertensión portal, o en las arteriolas aberrantes de hábito mucoso que se observan en el síndrome de Dieulafoy. El punto anatómico en el que ocurre la lesión mucosa tiene, por tanto, una influencia en el curso de la hemorragia: por ejemplo, las úlceras de la cara posterior del bulbo duodenal suelen causar hemorragias más graves que, por ejemplo, las úlceras gástricas, puesto que existen grandes vasos en su vecindad. Un tercer mecanismo de desarrollo del sangrado es la “explosión” del vaso, que sucede cuando la presión sanguínea dentro del mismo supera la capacidad de resistencia de su pared: este es el proceso que típicamente da lugar al sangrado por varices esofágicas, aunque también puede verse en la rotura de aneurismas arteriales. Desde el punto de vista fisiopatológico, la HDA comparte características con las hemorragias de cualquier otro territorio vascular, aunque presenta algunas peculiaridades significativas. En común con todas las hemorragias tiene la pérdida de volumen circulante que puede producir situaciones de bajo gasto y shock hemorrágico, así como la hipoxemia tisular asociada a la pérdida de capacidad de transporte de oxígeno por la pérdida de hemoglobina. También es común a todas las hemorragias la respuesta adaptativa hemodinámica, con el aumento reflejo del gasto cardíaco y eventualmente la vasoconstricción selectiva de territorios como el esplácnico o el muscular, y la activación de los sistemas de retención de agua y líquidos. Lo mismo puede decirse de la activación local de la cascada de coagulación, y la respuesta medular con el incremento de la producción de elementos formes sanguíneos. Desde el punto de vista clínico, sin embargo, una de las características diferenciales más evidentes de la hemorragia digestiva es que, a diferencia de la mayoría de las hemorragias en las que la sangre se vierte al exterior, los vasos sanguíneos implicados en una hemorragia digestiva no son compresibles, ni accesibles sin el instrumental adecuado. Sin embargo, el sangrado de la HDA tiene una alta tendencia a autolimitarse, y en la mayoría de los casos, en el momento de realizarse la endoscopia, no se evidencia sangrado activo<sup>11</sup>. Como contrapartida, es muy frecuente que la hemorragia se reactive en un segundo momento, y esta reactivación se asocia con una alta morbimortalidad. La tendencia a la recidiva que presentan las hemorragias digestivas altas tiene su explicación en alguna de las peculiaridades del territorio en el que ocurre, por ejemplo, la acción del ácido gástrico tiene una acción deletérea sobre el coágulo que dificulta su estabilización. Asimismo, en la hemorragia por varices esofágicas, la tendencia de la recidiva se asocia a la persistencia del factor fisiopatológico determinante en la aparición

---

<sup>10</sup> Sung JJ, Tsoi KK, Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:84–89.

<sup>11</sup> Barkun AN, Moosavi S Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:692–700.

de este tipo de hemorragia, la hipertensión portal, que se discutirá en detalle más adelante. Las causas más frecuentes de hemorragia digestiva alta se desgranar en la Tabla 4<sup>12</sup>:

Causas	Características distintivas	Frecuencia (%)
Úlcera péptica	Asociada a AINEs o H.P. Dispepsia, pirosis.	62
Gastritis y duodenitis	Igual que la úlcera péptica	8
Varices esofágicas	Cirrosis hepática e HTP	6
Mallorca-Weiss	Vómitos previos	4
Neoplasia	Síndrome tóxico	2
Angiodisplasias	Hemorragia asintomática, condiciones predisponentes	10
Esofagitis o úlcera esofágica	Pirosis, ERGE	-
Dieulafoy	Hemorragia asintomática	-
Origen incierto	No se identifica causa en la endoscopia	8

### iii. Clínica:

Desde el punto de vista de la semiología, la hemorragia digestiva alta se caracteriza por la efusión macroscópica de sangre por alguno de los orificios naturales del tubo intestinal, es decir, por la boca, en forma de hematemesis o vómitos en poso de café; o por el ano, en forma de melenas o rectorragia. La efusión de sangre macroscópica es el síntoma que define la HDA, aunque esta puede faltar en casos excepcionales, como en el caso de una anamnesis incompleta, o en hemorragias que ocurren *in situ* durante la realización de una endoscopia. Otros síntomas y signos no definitorios pero habitualmente presentes son los asociados a la pérdida de sangre, que pueden variar según la entidad del sangrado y van desde el shock hemorrágico y situaciones de bajo gasto a una discreta palidez o taquicardia<sup>13</sup>. También es posible encontrar en la anamnesis signos y síntomas asociados a la causa del sangrado, como la pirosis en casos de hemorragia de origen péptico, o la ictericia en el caso de la hemorragia por varices esofágicas. Los hallazgos analíticos también pueden variar considerablemente y no es extraño encontrar analíticas de pacientes con HDA con los parámetros habituales absolutamente normales, aunque es característico el descenso en la cifra de hemoglobina y el aumento de la urea, así como coagulopatía, deterioro de la función renal y acidosis metabólica en los casos más extremos. En el caso de la hemorragia asociada a la hipertensión portal, es habitual encontrar hallazgos analíticos compatibles con el deterioro de la función hepatocelular del paciente con respecto a su estado basal<sup>14</sup>.

<sup>12</sup> Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(2):206–210.

<sup>13</sup> Laine L CLINICAL PRACTICE. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *N Engl J Med.* 2016 Jun 16;374(24):2367-76

<sup>14</sup> Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;13(12):2109-17.

## iv. Hemorragia digestiva alta e hipertensión portal:

La hemorragia digestiva asociada a la hipertensión portal merece ser tratada en un apartado específico debido a sus características peculiares. En primer lugar, la patogénesis del sangrado, a diferencia de la hemorragia péptica, depende poco de los factores locales en el punto de sangrado<sup>15</sup>. Por el contrario, su origen depende de una condición sistémica, la hipertensión portal. En nuestro medio, la causa más frecuente de hipertensión portal es la cirrosis hepática, la cual se origina habitualmente a consecuencia de un daño hepático crónico producido por la acción prolongada en el tiempo de uno o varios factores etiológicos. En los países de nuestro entorno, los factores etiológicos más frecuentes son el alcohol y la infección crónica por el virus de la hepatitis C. El factor inicial en la aparición de un aumento de la resistencia vascular intrahepática. Dicho incremento depende a su vez de dos factores: uno de ellos es pasivo, y es dependiente de la distorsión arquitectural asociada al acúmulo de tejido fibrótico, que es responsable de aproximadamente el 70% del citado aumento de la resistencia vascular intrahepática. En 30% restante, sin embargo, depende de un incremento activo de la resistencia vascular producto de una vasoconstricción activa (con consumo de energía) de los vasos intrahepáticos, causado principalmente a una producción deficitaria de óxido nítrico. Sin embargo, para que progrese la hipertensión portal es necesario un factor adicional: efectivamente, a la vasoconstricción intrahepática se ha de sumar una vasodilatación sistémica de predominio esplácnico que conlleva un hiperflujo en la vena porta. Este último mecanismo es de suma importancia, puesto que su aparición lleva implícito un marcado empeoramiento de la hipertensión portal. La aparición de vasodilatación esplácnica se debe al predominio en dicho territorio vascular de sustancias vasodilatadoras, en especial del óxido nítrico, en lo que se denomina coloquialmente "la paradoja del óxido nítrico" La "paradoja del óxido nítrico" ilustra la importancia de esta sustancia en la génesis y mantenimiento tanto del aumento de resistencia vascular como de la vasodilatación esplácnica, debido (respectivamente) a su déficit y exceso relativo<sup>16</sup> En resumen, la hipertensión portal es producto de la combinación de ambos factores: aumento de resistencia intrahepática e hiperflujo portal.

Por tanto, la hipertensión portal es un síndrome sistémico que produce diversos cambios hemodinámicos, tanto primarios como adaptativos, entre los que cabe destacar la hipovolemia relativa, la retención de agua y sales, el aumento del gasto cardiaco y los *shunts* portosistémicos, intra y extrahepáticos. Las varices esofágicas (y también las gástricas y ectópicas) son dilataciones venosas que aparecen como consecuencia directa de la hipertensión portal, y la presión sanguínea que soporta la pared de las varices es proporcional a la presión portal. Si la presión sanguínea en la pared supera su punto de ruptura, la variz se rompe y la hemorragia comienza. Entender bien el mecanismo subyacente a la hemorragia varicosa ha permitido explicar la alta tendencia a la recidiva de la hemorragia cuando observada en las series históricas cuando sólo se aplican medidas locales, y diseñar

---

<sup>15</sup> Abraldes JG, Bosch J The treatment of acute variceal bleeding J Clin Gastroenterol. 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S312-7.

<sup>16</sup>Wiest R, Groszmann RJ The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. Hepatology. 2002 Feb;35(2):478-91

esquemas terapéuticos más eficaces, que no sólo comprenden el control de la hemorragia aguda, sino también la prevención del sangrado<sup>17</sup>. Desde el punto de vista tanto práctico como científico, la hemorragia digestiva alta aguda se suele subdividir o estratificar en atención a su causa y la distinción más habitual y significativa se realiza al separar la HDA asociada a hipertensión portal (o más específicamente, HDA de origen varicoso) del resto de causas. Esta estratificación se justifica por las peculiaridades de manejo, curso clínico y pronóstico de la HDA de origen varicoso con respecto al resto de causas de HDA. Hay que matizar que el sangrado asociado a la hipertensión portal no siempre es de origen varicoso. Un paciente con cirrosis hepática puede sangrar, por ejemplo, por una úlcera péptica. Por sus características, este tipo de sangrado estaría a caballo entre la hemorragia varicosa y la hemorragia péptica, compartiendo características de ambas entidades. En la mayoría de estudios clínicos que se realizan en pacientes con hipertensión portal se consideran solamente pacientes con hemorragia de origen varicoso; en el estudio 1, sin embargo, también se incluyen en el subgrupo de la hipertensión portal los pacientes con sangrado no varicoso. En los pacientes con cirrosis hepática, la hemorragia por varices esofágicas es la más frecuente, pero también las varices de otros territorios (ectópicas y gástricas) pueden sangrar. El sangrado por varices diferentes a las esofágicas tiene características peculiares que no serán objeto de consideración para los efectos de este manuscrito. Otro hecho diferencial específico de la hemorragia asociada a la hipertensión portal la morbimortalidad no sólo está asociada a la exanguinación, sino también a otros factores como al deterioro de la función hepatocelular, la aparición de infecciones o al desarrollo de complicaciones de la propia hipertensión portal como el síndrome hepatorenal<sup>18</sup>. En la tabla 5 se enumeran otras características diferenciales entre la hemorragia digestiva varicosa y la no varicosa.

	<b>HDA no varicosa (péptica)</b>	<b>HDA varicosa</b>
<b>Población de riesgo</b>	Toda	Hipertensión portal
<b>Etiopatogenia</b>	Local	Sistémica
<b>Tratamiento agudo</b>	IBP + Endoscopia	IBP+Endoscopia+SMT+ATB
<b>Frecuencia de recidiva</b>	Moderada	Elevada
<b>Profilaxis secundaria</b>	Ocasional: ATB si H.P. +	Sí
<b>Profilaxis primaria</b>	Ocasional: IBP si AINEs	Sí
<b>Frecuencia de complicaciones</b>	Baja	Elevada
<b>Necesidad de tratamiento de rescate</b>	Baja	Moderada
<b>Mortalidad</b>	Moderada	Elevada
<b>Causa de mortalidad</b>	Principalmente, la propia hemorragia	Principalmente, otras causas (infección, insuficiencia hepática...)
<b>Mortalidad &gt;5 días &lt;45 días</b>	Muy baja	Elevada

<sup>17</sup> Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov;13(12):2109-17.

<sup>18</sup> Abraldes JC, Villanueva C. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. Gastroenterology. 2016 May;150(5):1160-1170.e3.

La hemodinámica portal es una técnica que permite estimar la presión en los sinusoides hepáticos calculando el gradiente de presión portal (también denominado gradiente de presión de la suprahepática –GPSH o HVPG por sus iniciales en inglés) La presión en los sinusoides es a su vez reflejo de la presión portal en la mayoría de ocasiones (son notables excepciones las hepatopatías colestáticas, por ejemplo) El GPSH se determina habitualmente midiendo, con un catéter intravenoso insertado en una de las venas suprahepáticas, la diferencia de presión entre la posición libre (es decir, la sangre fluye sin obstáculos) y la enclavada (se detiene el flujo sanguíneo inflando un balón neumático incorporado al propio catéter) La determinación del GPSH se relaciona sólidamente no sólo con el grado de hipertensión portal y la fibrosis hepática, sino que además tiene un valor pronóstico contrastado para predecir eventos asociados a la cirrosis hepática<sup>19,20</sup>

Valor de GPSH en mmHg	Situación clínica	Valor pronóstico
<10	Cirrosis compensada	Bajo riesgo de descompensación y de desarrollo de varices
Igual o mayor a 10	Cirrosis compensada	Alto riesgo de descompensación y de desarrollo de varices
Igual o mayor a 12	Cirrosis compensada y varices esofágicas	Alto riesgo de sangrado por varices esofágicas
Igual o mayor a 20	HDA por varices esofágicas	Alto riesgo de recidiva

Por otro lado, la variación del GPSH también permite predecir el riesgo de otras situaciones clínicas.<sup>21</sup> El valor de dicha variación se obtiene comparando el valor basal de GPSH con el obtenido evolutivamente en una segunda medición tras la intervención terapéutica.

Disminución del GPSH en %	Situación clínica (intervención)	Valor pronóstico
Mayor o igual a 10	Cirrosis compensada y varices esofágicas (profilaxis primaria)	Bajo riesgo de desarrollo de ascitis
Mayor o igual a 20	Varices esofágicas (profilaxis primaria)	Bajo riesgo de sangrado por varices esofágicas
Mayor o igual a 20	HDA por varices esofágicas (profilaxis secundaria)	Bajo riesgo de recidiva

<sup>19</sup> D'Amico G, Garcia-Pagan JC. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-1624

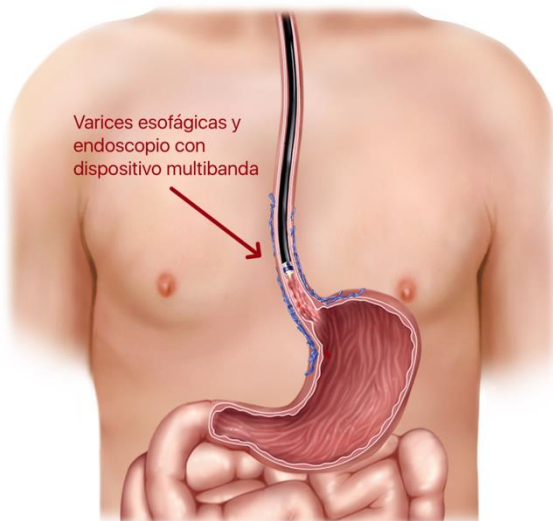
<sup>20</sup> Moitinho E, Escorsell A. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117:626-631

<sup>21</sup> Abraldes JG, Tarantino I. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908



## v. Manejo Terapéutico:

El manejo de la hemorragia digestiva alta es eminentemente hospitalario, y requiere la colaboración de un equipo multidisciplinario que incluye diversas especialidades médicas (principalmente urgencias, digestivo, radiología intervencionista, medicina intensiva y cirugía) y diferentes áreas hospitalarias (sala de urgencias, planta de hospitalización, cuidados intensivos, sala de endoscopia, unidad de radiodiagnóstico, quirófano), idealmente bajo la organización de una unidad especializada (Unidad de Sangrantes)<sup>22</sup>, compuesta principalmente por médicos gastroenterólogos con capacitación para realizar endoscopia terapéutica durante las 24h, y el apoyo del resto de especialistas.<sup>23</sup>



El diagnóstico de sospecha de una hemorragia digestiva alta aguda es eminentemente clínico, y se basa en la presencia objetivada o referida de restos hemáticos macroscópicos en el tubo digestivo, bien por su salida espontánea a través de los orificios naturales, bien por su detección en el producto de los lavados por la sonda nasogástrica, tras la realización de un tacto

rectal, o tras la administración de un enema de limpieza. En la anamnesis dirigida deben ser recogidos datos específicos como la presencia de enfermedad hepática conocida, el hábito alcohólico, o el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) Desde su admisión en la sala de Urgencias, el paciente debe ser monitorizado de modo exhaustivo, se deben colocar dos vías periféricas gruesas, e iniciarse precozmente la resucitación con una adecuada reposición hidroelectrolítica. Prácticas extendidas como la colocación de una sonda nasogástrica o la oxigenoterapia para mejorar la oxigenación tisular suelen recomendarse en las diversas guías clínicas, aunque sin una evidencia científica firme que las respalde<sup>24</sup>. Existen estudios que sugieren que el uso de eritromicina<sup>25</sup> u otros fármacos procinéticos antes de la realización de la endoscopia puede mejorar la visualización durante la endoscopia al facilitar la eliminación de

<sup>22</sup> Lanás A. Update on non variceal gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 57-65

<sup>23</sup> Gralnek IM1, Barkun AN, Management of acute bleeding from a peptic ulcer *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):928-37.

<sup>24</sup> Fortinsky KJ, Bardou M Role of Medical Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul;25(3):463-78

<sup>25</sup> Coffin B, Pocard MI. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 174-179

los restos hemáticos incrementando el vaciado gástrico<sup>26</sup>, aunque se trata de una práctica no demasiado extendida y que no recogen todas las guías clínicas<sup>27</sup>.

Es prioritario evaluar precozmente la situación hemodinámica del paciente al mismo tiempo que se confirma la presencia de HDA. Para ello, se ha de ubicar al paciente en una unidad clínica con (al menos) la capacidad de monitorizar de modo continuado constantes vitales como la tensión arterial y la frecuencia cardiaca; se ha de indagar en la anamnesis dirigida sobre situaciones que sugieran bajo gasto; a la vez que se explora la presencia de signos de baja perfusión tisular. En función de la integración de los datos obtenidos es crucial iniciar con premura una reposición adecuada de la volemia, individualizada y adaptada a la respuesta hemodinámica en cada caso. Hay que tener en cuenta que la situación hemodinámica del paciente puede variar en poco tiempo, por lo que conviene insistir en la necesidad de mantener al paciente bajo vigilancia clínica en todo momento, idealmente en una unidad especializada<sup>28</sup>. Con respecto al tipo de fluidoterapia a utilizar para la reposición de la volemia, tampoco existe evidencia científica que apoye el uso de cristaloides sobre los coloides o viceversa<sup>29</sup>, y por tanto es una opción sujeta a la preferencia del clínico. El uso de la transfusión sanguínea se discutirá más adelante de manera extensa. Desde la propia sala de Urgencias se debe iniciar el tratamiento médico: inhibidores de la bomba de protones en perfusión continua<sup>30</sup>, además de terlipresina, octreótide o somatostatina<sup>31</sup> en caso de sospecha clínica de sangrado asociado a la hipertensión portal. En los pacientes con sospecha de hipertensión portal se deberá iniciar también antibioterapia profiláctica. El inicio precoz de ambos tipos de tratamiento ha sido asociado a diversos beneficios clínicos en estudios aleatorizados. Existen índices clínicos estandarizados, como la escala del Rockall y la de Blatchford, que si bien tienen una capacidad pronóstica muy limitada antes de la endoscopia, son fáciles de aplicar y pueden ayudar a la estandarización de los pacientes y a objetivar los criterios para ubicar adecuadamente al paciente<sup>32</sup>.

En las primeras 12-24h se debería realizar una endoscopia<sup>33</sup>, durante la cual, se debería identificar la causa del sangrado y, en base a los hallazgos, decidir si es pertinente realizar un

---

<sup>26</sup> Habashi SL, Lambiase LR. Prokinetics infusion prior endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: A randomized, controlled, double-blind and placebo-controlled trial [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: S526

<sup>27</sup> Khamaysi I, Gralnek IM Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Timing of Endoscopy and Ways to Improve Endoscopic Visualization. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015 Jul;25(3):443-8.

<sup>28</sup> Kollef MH, Canfield DA Triage considerations for patients with acute gastrointestinal hemorrhage admitted to a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 1995 Jun;23(6):1048-54

<sup>29</sup> Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2)

<sup>30</sup> Sharma V, Grigoris L, Proton Pump Inhibitor Therapy for Peptic Ulcer Bleeding: Cochrane Collaboration Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings*, Mar 2007, Vol.82(3):286–296

<sup>31</sup> Seo YS, Park SY Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology.* 2014 Sep;60(3):954-63

<sup>32</sup> Stanley AJ. Update on risk scoring systems for patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 14;18(22):2739-4

<sup>33</sup> Tsoi KKF, Ma TKW. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 463-46

tratamiento endoscópico, y aplicarlo durante el mismo procedimiento. Los hallazgos endoscópicos son claves a la hora de diagnosticar, tratar y establecer un pronóstico en el curso de una hemorragia digestiva alta. En la hemorragia de origen péptico, existen escalas para evaluar los hallazgos endoscópicos, como la de Forrest, que tienen un interés pronóstico y por tanto ayudan a estandarizar el manejo terapéutico<sup>34</sup>. Los pacientes con hemorragia digestiva alta y bajo riesgo, por ejemplo, podrían ser dados de alta de forma precoz tras la realización de la Endoscopia<sup>35</sup>.

Clasificación	Hallazgo endoscópico	Recidiva (%)
<b>Hemorragia activa</b>		
Forrest Ia	Hemorragia en jet	55
Forrest Ib	Hemorragia babeante	50
<b>Hemorragia reciente</b>		
Forrest IIa	Vaso visible	43
Forrest IIb	Coágulo adherido	22
Forrest IIc	Mácula roja	7
<b>Ausencia de signos de hemorragia</b>		
Forrest III	Base de fibrina	2

La hemorragia por varices esofágicas sigue su propio algoritmo terapéutico<sup>36</sup>. Existen varias opciones terapéuticas endoscópicas tanto para la hemorragia de origen varicoso como para la hemorragia de origen péptico. En el caso de la hemorragia de origen péptico, se recomienda la combinación de un agente inyectable como la adrenalina con un método térmico de contacto como la termocoagulación bipolar, un método mecánico como el hemoclip, o al menos un segundo método inyectable como la trombina<sup>37</sup>. El tratamiento endoscópico de elección para la hemorragia por varices esofágicas es la ligadura endoscópica, puesto que en comparación con otros métodos como la esclerosis, la ligadura es más eficaz y más segura<sup>38</sup>. Existen otras opciones terapéuticas con poca experiencia de uso y de las que se dispone de una limitada evidencia científica sobre su beneficio, como la administración endoscópica de un spray hemostático<sup>39</sup> o la colocación de un stent esofágico diseñado para la hemostasia<sup>40</sup>. En

<sup>34</sup> Laine L. CLINICAL PRACTICE. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. N Engl J Med. 2016 Jun 16;374(24):2367-76

<sup>35</sup> Cipolletta L, Bianco MA Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 2002; 55: 1-5

<sup>36</sup> Garcia-Tsao G1, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis N Engl J Med. 2010 Mar 4;362(9):823-32.

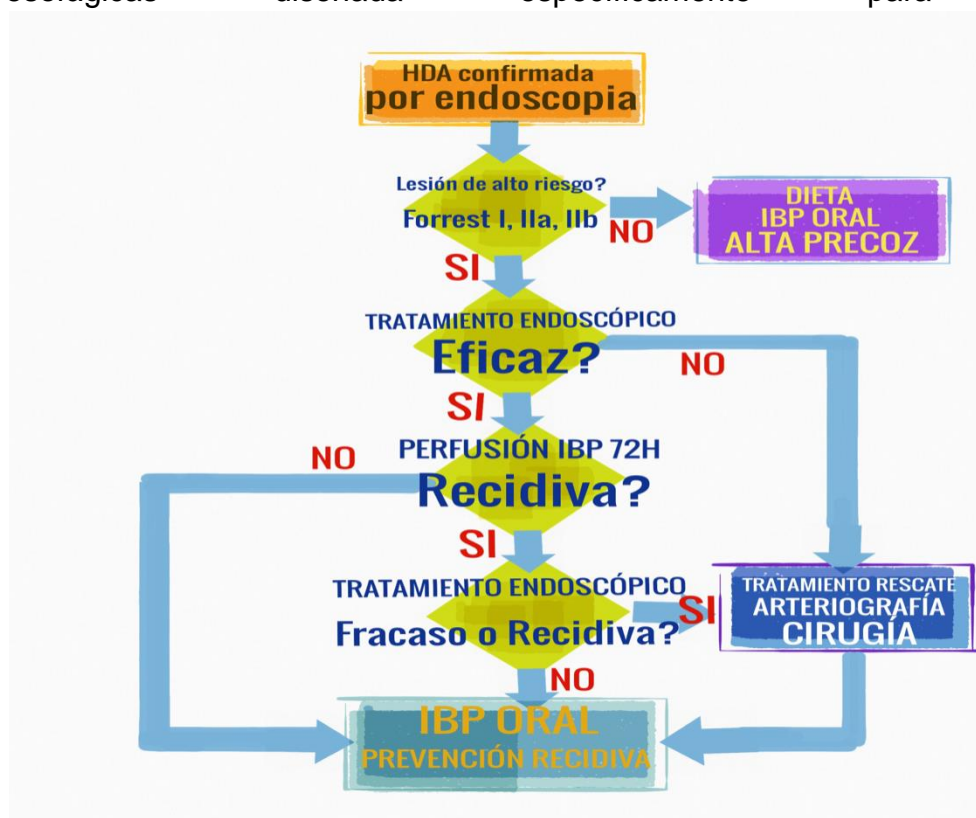
<sup>37</sup> Villanueva C, Balanzó J. A practical guide to the management of bleeding ulcers. Drugs. 1997 Mar;53(3):389-403

<sup>38</sup> Villanueva C, Colomo A Current endoscopic therapy of variceal bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22(2)

<sup>39</sup> Weusten B, Bergman JJ. A hemostatic spray: the easy way out for upper gastrointestinal bleeding? Endoscopy. 2011 Apr;43(4):343-4

<sup>40</sup> Fujii-Lau LL, Wong Kee Song LM New Technologies and Approaches to Endoscopic Control of Gastrointestinal Bleeding. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2015 Jul;25(3):553-67

general se considera que dos fracasos terapéuticos del tratamiento endoscópico hacen necesario un tratamiento de rescate. En el caso de la hemorragia péptica, los tratamientos alternativos de rescate son principalmente la arteriografía o la cirugía urgente<sup>41</sup>. En el diagrama 1 se recoge una propuesta de árbol de decisiones en el caso de hemorragia no varicosa. Cabe incidir en que diferentes guías clínicas recomiendan diagramas de flujo ligeramente diferentes argumentando diversas interpretaciones de la evidencia científica disponible: no es el propósito de este autor entrar a valorar en detalle estos aspectos. En el caso de la hemorragia de origen varicoso, la principal opción de rescate es la colocación de un TIPS, aunque previamente a su colocación puede valorarse repetir el procedimiento endoscópico o aumentar el tratamiento médico<sup>42</sup>. En la hemorragia por varices, el tratamiento de rescate suele precederse, particularmente en caso de shock hipovolémico, de un tratamiento-puente con la colocación de un balón neumático intraesofágico (balón de Sengstaken) o bien de una prótesis expansible esofágicas diseñada específicamente para la indicación<sup>43</sup>.



En el caso de la hemorragia de origen varicoso, una adecuada selección de los pacientes en base a su riesgo puede ayudar a establecer mejores conductas terapéuticas. Por

<sup>41</sup>Barkun A, Bardou M, Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-5

<sup>42</sup> Guadalupe Garcia-Tsao, Jaime Bosch. (2015) Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13:12, 2109-2117

<sup>43</sup> Escorsell, À., Pavel, O Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*, 63: 1957–1967

ejemplo, colocar precozmente un TIPS, sin esperar a la recidiva, puede beneficiar a pacientes seleccionados de alto riesgo<sup>44</sup>.

Tras la consecución de la hemostasia, el paciente deberá mantener el tratamiento médico y seguir en observación durante el periodo de mayor riesgo de recidiva: aproximadamente hasta el tercer día en la hemorragia péptica, hasta el quinto día en la hemorragia de origen varicoso. La monitorización debería incluir (al menos) el seguimiento de las constantes vitales, el control del número y aspecto de las deposiciones, y controles analíticos diarios. En caso de recidiva durante el periodo de observación se aplica el mismo esquema que en la persistencia hemorrágica: según el criterio clínico, puede aplicarse un tratamiento de rescate, o repetirse el tratamiento endoscópico. Una vez superado el periodo de más riesgo, los pacientes con sangrado por varices esofagogástricas deberán comenzar un tratamiento profiláctico para la prevención de la recidiva, que en el momento actual consiste en realizar ligaduras periódicas hasta la erradicación de las varices esofágicas y la administración de betabloqueantes – a los que se pueden añadir otros fármacos como los nitratos<sup>45</sup>. En el caso de las hemorragias de origen péptico, el paciente deberá continuar siendo tratado con IBP durante un tiempo no bien establecido (habitualmente un mes) y ser erradicado de *Helicobacter pylori* en caso de presentarlo (o empíricamente en casos seleccionados)<sup>46,47</sup>

---

<sup>44</sup> Gacia-Pagán JC, Caca K, Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding N Engl J Med 2010; 362:2370-2379

<sup>45</sup> Turon F, Casu S Variceal and other portal hypertension related bleeding Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013 Oct;27(5):649-64  
, Hernández-Gea V, Garcia-Pagán JC.

<sup>46</sup> Brullet E, Campo R. A randomized study of the safety of outpatient care for patients with bleeding peptic ulcer treated by endoscopic injection. Gastrointest Endosc 2004; 60: 15-21

<sup>47</sup> Gisbert JP, Khorrami S Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. anti-secretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 617-629

# III. Trabajo nº 1: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding

## i. Introducción:

El objetivo del tratamiento de la hemorragia digestiva alta es mantener al paciente con vida. Incidir en este adagio, propio de los tratados de medicina basada en la evidencia, es la clave para comprender la necesidad del primero de los trabajos que se presenta a evaluación, titulado en inglés *Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding*, en adelante simplemente Trabajo nº1. Remarcar la importancia de basar la evidencia en objetivos “fuertes” como la supervivencia no sólo tiene un interés teórico y académico, sino también tiene importantes implicaciones tanto en la práctica clínica como en la revisión crítica de la literatura científica: en un paciente que sufre una hemorragia digestiva se ha de mantener un adecuado equilibrio hemodinámico, asegurar la perfusión tisular, conseguir la hemostasia, prevenir la recidiva y evitar complicaciones... pero ninguna de las anteriores medidas es de utilidad si el paciente acaba falleciendo. Esta afirmación puede calificarse con justicia de perogrullada, pero conviene recordar que, en el contexto de la hemorragia digestiva, muchas de las actuaciones médicas que se realizan en la práctica clínica diaria -y que están recogidas en las guías clínicas de la especialidad- no han demostrado impacto en la supervivencia, sino en algún valor subrogado: hemostasia, cifra de hemoglobina, estigmas de hemostasia reciente, etc. Y de hecho, existen fármacos que en estudios preliminares han demostrado eficacia en la consecución del objetivo subrogado y que posteriormente se ha demostrado que no mejoran la supervivencia al ser evaluados en estudios específicamente diseñados para demostrar diferencias en mortalidad, siendo un ejemplo reciente la administración del factor VIIa en la hemorragia de origen varicoso (mejora las cifras de coagulación, pero no la supervivencia)<sup>48</sup> La transfusión en la hemorragia digestiva era otro de estos ejemplos. Se trata de un tratamiento ampliamente utilizado desde hace más de un siglo en el contexto del shock hemorrágico<sup>49</sup> (y en la actualidad, aproximadamente un tercio del total de sangre transfundida en un hospital de tercer nivel se administra a pacientes con hemorragias digestivas<sup>50</sup>) sin evidencia acerca de su impacto sobre la supervivencia. Sin embargo, la transfusión en el contexto de una hemorragia tiene un enfoque fisiopatológico impecable: cuando se establece una solución de continuidad en un vaso sanguíneo se pierde plasma y células sanguíneas, lo que conlleva una disminución del volumen circulante y una disminución de la capacidad de transporte de oxígeno, lo cual

<sup>48</sup> Bosch J, Thabut D. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1123-1130

<sup>49</sup> Milne LS. Post-hemorrhagic anemia. *J Exp Med.* 1912 Sep 1;16(3):325-35.

<sup>50</sup> Jairath V, Kahan BC Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet.* 2015 Jul 11;386(9989):137-44.

puede derivar en desequilibrios hemodinámicos e hipoxemia tisular. La administración intravenosa de cristaloides o coloides aumenta el volumen circulante y corrige la situación hemodinámica, pero la capacidad de transporte de oxígeno sigue disminuida por la pérdida de hemoglobina contenida en los eritrocitos. Cuando se comenzó a implementar el estudio nº1, a inicios de la década de 2000, desde el punto de vista de la evidencia científica solo se sabían dos cosas con certeza: la primera, es que en individuos sanos, si se mantiene constante la volemia, la disminución de la hemoglobina es segura hasta una cifra de hemoglobina de 7 gramos por litro -los mecanismos de compensación, principalmente el aumento del gasto cardiaco, son suficientes para mantener la oxigenación tisular<sup>51</sup>-. La segunda es que transfundir aumenta las cifras de hemoglobina circulante. Durante décadas, y aunque los riesgos inherentes a la transfusión sanguínea (tabla 5) ya eran en su mayor parte conocidos, la principal restricción que contemplaba un clínico para tomar la decisión de transfundir o no a un paciente era de tipo socioeconómico, ya que la sangre para transfusión, que proviene de la donación voluntaria, es un bien escaso. El criterio clínico de cuándo y cuánto transfundir variaba ampliamente desde una cierta cautela a “*the more, the better*”. También eran prácticas clínicas habituales no guiarse (solamente) por la cifra de hemoglobina para la toma de la decisión de transfundir, sino tomar en cuenta otros parámetros más o menos subjetivos como la pérdida aparente de sangre y resucitar la volemia con la transfusión de sangre completa o concentrados de hematíes. Las recomendaciones para la transfusión de las guías clínicas estaban centradas principalmente en el cálculo objetivo de las pérdidas sanguíneas<sup>52,53</sup>. Sin embargo, a partir de mediados de los años 1980 comienza un cierto cambio de actitud, más que por dudas acerca del beneficio de la propia transfusión, a causa del descubrimiento de que la sangre puede vehicular el contagio de virus como el VIH, el VHB y el VHC. Posteriormente se empezó a acumular una evidencia creciente que sembraba dudas sobre el beneficio de la transfusión en el contexto de la hemorragia<sup>54,55</sup>: así, en el momento de presentar el estudio para su aprobación por el comité ético de referencia, habían sido publicados estudios fisiopatológicos en animales que demostraban aspectos deletéreos de la transfusión en el aspecto específico de la hemorragia (inestabilidad del coágulo, aumento de la presión portal<sup>56,57</sup>...) y estudios clínicos en otros tipos de hemorragia<sup>58</sup> que demostraban el beneficio de una estrategia de transfusión restringida. Aún así, la propuesta del estudio no cayó en terreno

---

<sup>51</sup> Weiskopf RB, Viele MK Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA. 1998;279:217–221.

<sup>52</sup> 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;33:846-852

<sup>53</sup> de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension: report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005;43:167-176

<sup>54</sup> Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. Crit Care Med 2008;36:2667-74

<sup>55</sup> McCormick PA, Jenkins SA Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. Gut 1995;36:100-3

<sup>56</sup> Kravetz D, Sikuler E Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. Gastroenterology 1986;90:1232-40

<sup>57</sup> Castañeda B, Morales J Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. Hepatology 2001;33:821-5.

<sup>58</sup> Herbert, P. C. et al. A multicenter, randomized, controlled trial of transfusion requirements in critical care. N. Engl. J. Med. 340, 409–417 (1999).

fértil y no resultó fácil de implementar. El paradigma previo estaba fuertemente implantado, y se plantearon muchas dudas al respecto, tanto desde el Comité de Ética como desde el personal que habría de implicarse en la realización del estudio. Tampoco se consiguió ningún tipo de financiación, pública o privada, para el desarrollo del estudio. Sin embargo, la pertinencia del estudio no está justificada solamente por la ausencia de estudios aleatorizados (previos al nuestro) sobre transfusión en la hemorragia digestiva. A veces rellenar huecos en el armazón de la medicina basada en la evidencia con estudios clínicos aleatorizados tiene un dudoso interés práctico, limitaciones logísticas o dificultades éticas y la toma de decisiones se puede basar de forma alternativa en la evidencia indirecta, mediante estudios observacionales. Pero en el contexto del uso de la transfusión existe un problema añadido, y es que los estudios observacionales están limitados por los factores de confusión, y la transfusión está sujeta a un factor intrínseco de confusión. Hay que tener en cuenta que situaciones como la gravedad o la persistencia del sangrado pueden seleccionar a los pacientes con peor pronóstico, y por tanto introducir sesgos (*bias*) en relación con estos factores de confusión. Más técnicamente, la transfusión es una variable dependiente. Una variable dependiente es aquella cuyo valor depende del valor numérico que adopta la variable independiente en la función. Una magnitud, de este modo, es función de otra cuando el valor de la primera magnitud depende de forma exclusiva del valor que evidencia la segunda magnitud. La primera magnitud es la variable dependiente; la segunda magnitud, la variable independiente. Supongamos por ejemplo que una persona planea realizar un viaje en automóvil entre Barcelona y Mataró. Ambas ciudades se encuentran a unos 30 kilómetros de distancia por carretera. A una velocidad constante, la duración del viaje dependerá de la distancia. La duración, de este modo, es una variable dependiente de la distancia, que es la variable independiente. En el caso de la transfusión la variable independiente sería la cuantía del sangrado, es decir, en la práctica clínica habitual, el paciente X se transfunde más porque pierde más sangre, mientras que el paciente Y se transfunde menos porque la cuantía de su pérdida de sangre es menor. Por tanto, por ejemplo, en un estudio retrospectivo de cohortes no se puede concluir que recibir más sangre en transfusión es mejor o peor que recibir menos, puesto que en este caso la cantidad de sangre recibida no será más que un parámetro subrogado de la severidad de la hemorragia (y de otros factores como la edad, comorbilidad, etc) Para discernir si transfundir más liberalmente es más o menos beneficioso, el diseño del estudio ha de ser capaz de separar o “independizar” la cantidad de sangre recibida de la severidad de la hemorragia, y esto solo puede realizarse de manera fiable con un estudio controlado y aleatorizado que compare dos estrategias de transfusión diferentes. El diseño del estudio establece que dos pacientes con idéntica pérdida de sangre se transfundirán diferentemente según pertenezcan al grupo de transfusión liberal, o al grupo de transfusión restringida. El estudio busca confirmar la hipótesis de que una estrategia de transfusión restringida proporciona un beneficio en la supervivencia en comparación con una estrategia de transfusión liberal, y por tanto el objetivo principal para el que está calculado el tamaño de la muestra es demostrar diferencias en mortalidad. Para ayudar a dilucidar los mecanismos por los que se produce esta hipotética diferencia en supervivencia se han evaluado otros objetivos secundarios como la recidiva hemorrágica, la cantidad de concentrados de hematíes transfundidos, la tasa de complicaciones, la necesidad de tratamientos de rescate, la estancia hospitalaria, etc. Asimismo se realizó un seguimiento de la variación de los valores de GPSH basales y durante el seguimiento.



Complicación	Características	Notas
<b>TACO (transfusión-associated circulatory overload)</b>	Durante los primeros minutos o las primeras horas, presentando un cuadro de insuficiencia respiratoria con taquipnea, taquicardia, hipertensión y cianosis. Todos los hemoderivados pueden estar implicados en el desarrollo de TACO.	Buena respuesta a diuréticos
<b>TRALI (transfusion related acute lung injury)</b>	Insuficiencia respiratoria aguda y/o edema agudo de pulmón no cardiogénico en las horas siguientes a una transfusión (primeras 6 horas). Puede estar mediado inmunológicamente o debido a lípidos biológicamente activos presentes en componentes sanguíneos almacenados. No existe tratamiento específico, únicamente tratamiento de soporte ventilatorio y hemodinámico. La mayoría presentan mejoría clínica en las primeras 72 horas. Mortalidad del 5 al 25%.	Incidencia de 1 entre 2.000-7.000 transfusiones.
<b>Reacciones hemolíticas</b>	Destrucción acelerada de los hematíes transfundidos por anticuerpos presentes en el plasma del receptor.	La causa más frecuente es la incompatibilidad ABO por errores de tipificación y/o administración.
<b>Reacciones alérgicas</b>	Por la presencia de anticuerpos en el receptor contra las proteínas del plasma del donante.	Normalmente leves, pero puede aparecer shock anafiláctico.
<b>Hipotermia</b>	frecuente cuando se reciben infusiones rápidas de grandes cantidades de hemoderivados sin calentar y favorecido por la exposición del paciente a un ambiente frío durante el examen y tratamiento.	La hipotermia favorece la coagulopatía, disminuye el gasto cardíaco, favorece arritmias cardíacas y desplaza la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda.
<b>Coagulopatía</b>	Desarrollo multifactorial.	Frecuente en transfusión masiva.
<b>Hiperpotasemia</b>	Existe una importante concentración extracelular de potasio en los CH almacenados.	La presencia de oliguria y acidosis metabólica asociada al shock, agravan la hiperpotasemia. Puede producir fibrilación ventricular
<b>Infecciones</b>	Transmisión de virus como VIH, VHC, VHB	Muy infrecuente hoy en día

Las definiciones, diseño, material y métodos, desarrollo y resultados del estudio pueden consultarse en el documento adjunto en el Anexo, pero seguidamente se expone un resumen del mismo.

## MÉTODOS

Se incluyó a 921 pacientes con HDA severa que se asignaron aleatoriamente a un grupo de estrategia de transfusión restringida (n=461), en los cuales el criterio de transfusión fue el descenso de la hemoglobina por debajo de nivel de los 7 g por decilitro o a un grupo de estrategia de transfusión liberal (n=460) que se transfundieron cuando la hemoglobina descendía por debajo de 9 g por decilitro. La aleatorización se estratificó de acuerdo con la presencia o ausencia de la cirrosis hepática. La cirrosis fue diagnosticada por criterios clínicos, bioquímicos, y hallazgos ecográficos.

Desde junio de 2003 hasta diciembre de 2009, se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (ver gráfico adjunto) Se obtuvo el consentimiento de todos los pacientes o sus familiares, y el ensayo fue aprobado por el comité de ética institucional en el hospital. Inmediatamente después de la admisión en Urgencias, los pacientes fueron aleatoriamente asignados a una estrategia de transfusión restrictiva o liberal transfusión. Como se ha mencionado, en el grupo de estrategia restrictiva, el umbral de hemoglobina para transfusión fue de 7 g por decilitro, con el objetivo de mantener un rango 7 a 9 g por decilitro. En el grupo de la estrategia liberal, el umbral de hemoglobina fue de 9 g por decilitro, con un rango objetivo 9 a 11 g por decilitro. En ambos grupos, los concentrados de hematíes fueron transfundidos de uno en uno, evaluando posteriormente el nivel de hemoglobina, y transfundiendo posteriormente un concentrado más si era preciso. El protocolo de transfusión se aplicó hasta el momento del alta hospitalaria o el fallecimiento. El protocolo permitía, para ambos grupos, transfundir en caso de sospecha clínica de isquemia, hemorragia masiva ocurrida durante el seguimiento, o intervención quirúrgica. Los niveles de hemoglobina se midieron a la admisión y posteriormente cada 8 horas durante los primeros 2 días, y cada 24h a partir de entonces. También se realizaron determinaciones adicionales en caso necesario.

El objetivo primario fue la tasa de mortalidad por cualquier causa dentro de los primeros 45 días. Los objetivos secundarios incluían la tasa de recidiva y la tasa de complicaciones intrahospitalarias.

Se definió el sangrado como la efusión macroscópica de sangre (hematemesis, melena) constatada clínicamente, junto a la presencia de inestabilidad hemodinámica (Presión arterial sistólica <100 mm Hg; frecuencia cardiaca de > 100 latidos por minuto, o ambos) y/o un descenso de hemoglobina de 2 g por decilitro o más en un período de 6 horas. Las complicaciones se definieron como cualquier evento desfavorable que hiciera necesaria una terapia activa o prolongar la hospitalización. Se consideraron efectos secundarios graves aquellos que hicieron peligrar la salud o la seguridad del paciente.

El cálculo de la muestra se basó en la estimación de que con 430 pacientes en cada grupo, el estudio tendría el poder para detectar una diferencia entre grupos en la mortalidad de por lo menos 5 puntos porcentuales, en el supuesto de una mortalidad del 10% en el grupo de la estrategia liberal, con el uso de una prueba de dos colas y con valores alfa y beta de 0,05 y 0,2, respectivamente. El análisis estadístico se realizó por intención de tratamiento.

## RESULTADOS

Un total de 225 pacientes asignados a la estrategia restrictiva (51%), no recibió transfusiones por 61 de los asignados a la estrategia liberal (14%) ( $P < 0,001$ ) (ver gráfico adjunto)

La probabilidad de supervivencia a las 6 semanas fue mayor en el grupo de estrategia de transfusión restrictiva en comparación con el grupo de estrategia liberal (intervalo de confianza [IC], 0,33 a la 0,92;  $P = 0,02$ ).

La recidiva hemorrágica ocurrió en el 10% de los pacientes en el grupo de estrategia restrictiva en comparación con el 16% de los pacientes del grupo de la estrategia liberal ( $P = 0,01$ )

Se registraron eventos adversos en el 40% de los pacientes del grupo de transfusión restringida en comparación con el 48% del grupo de estrategia liberal ( $P = 0,02$ ).

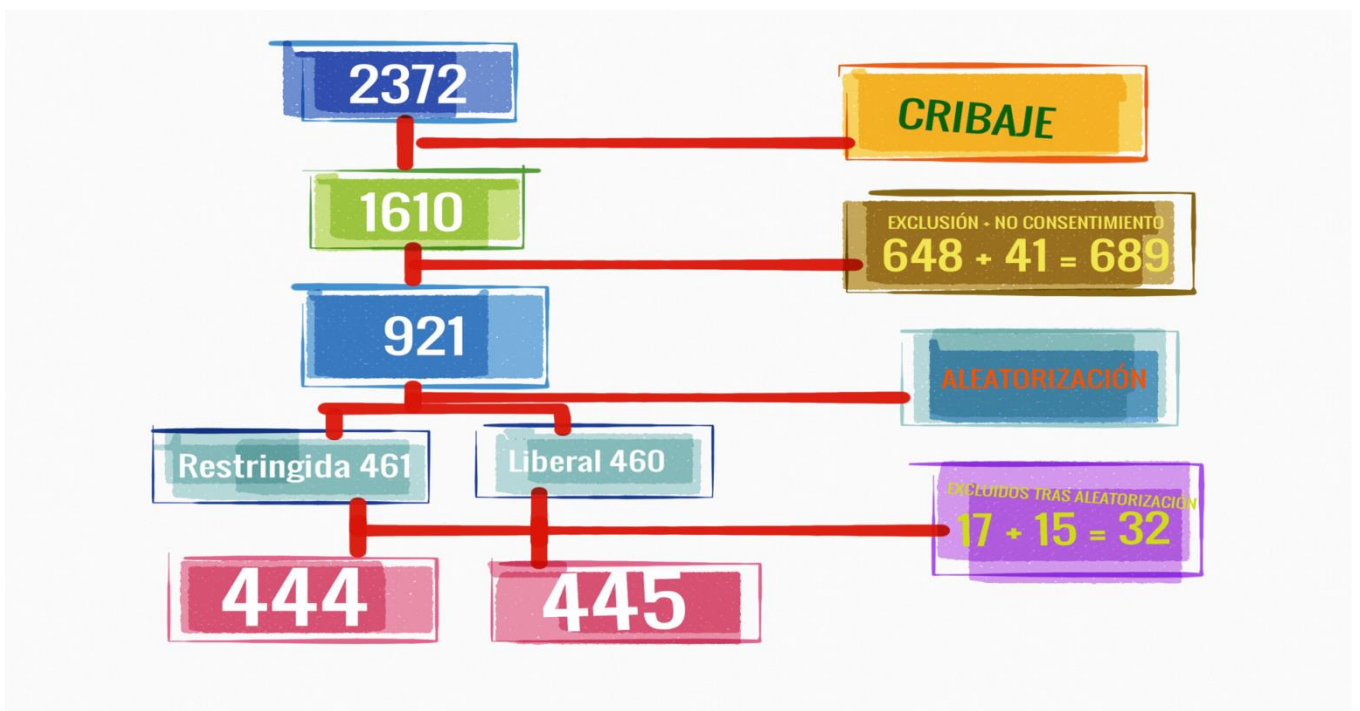
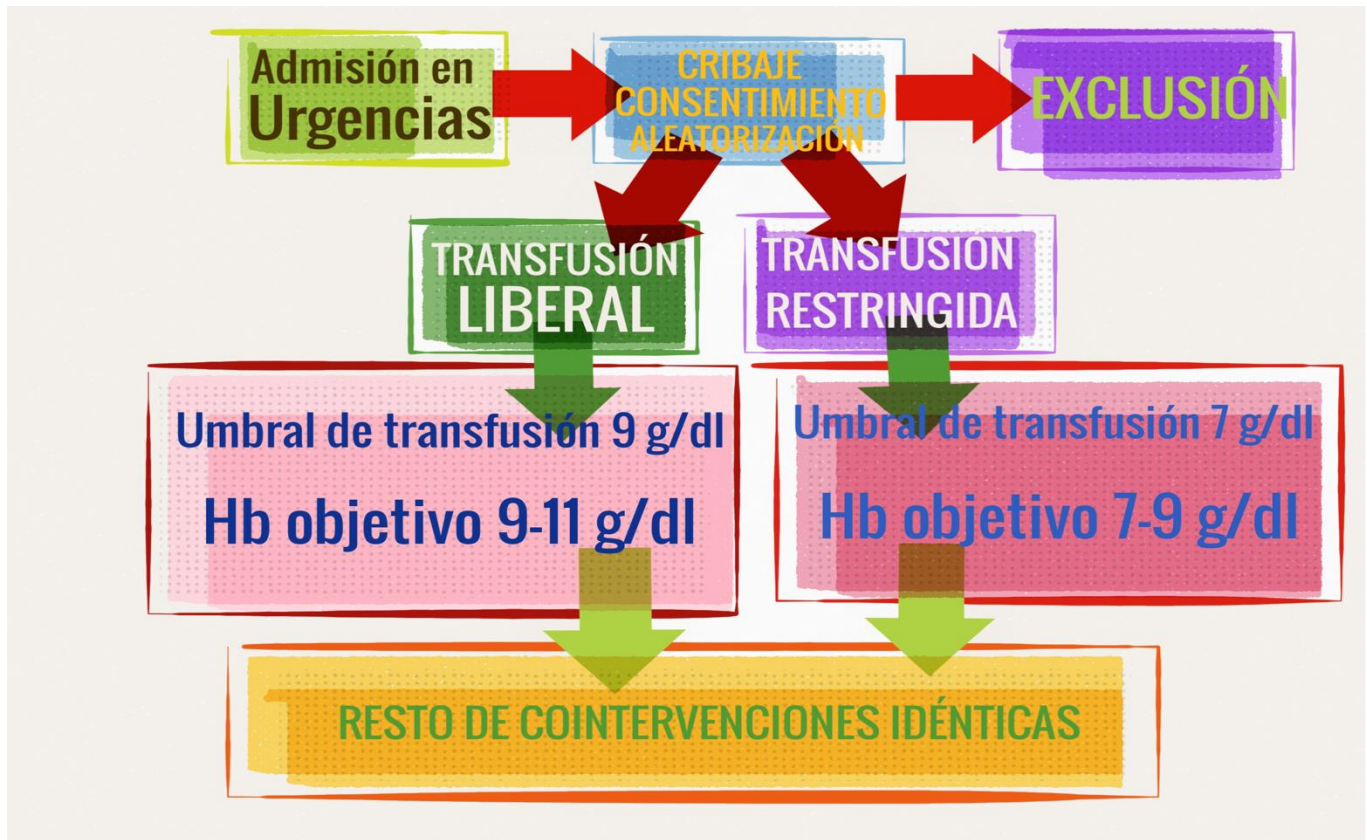
Por subgrupos, la probabilidad de supervivencia fue ligeramente superior en los pacientes de estrategia de transfusión restringida en comparación con el grupo de estrategia liberal con hemorragia de origen péptico y fue significativamente mayor en el subgrupo de pacientes con cirrosis y Child-Pugh clase A o B de la enfermedad pero no en aquellos con cirrosis y Child-Pugh clase C.

Dentro de los primeros 5 días, el gradiente de presión portal aumentó significativamente en los pacientes asignados a la estrategia liberal ( $P = 0,03$ ), pero no en los asignados a la estrategia restrictiva.

# Criterios de Inclusión y Exclusión



# Diagrama de flujo del estudio e intervención:



## Resultados (transfusión restringida vs liberal):



### ii. Resultados Principales:

- 1) Mortalidad: La mortalidad a los 45 días fue significativamente menor en el grupo de transfusión restringida en comparación con el grupo de transfusión liberal (5% versus 9%,  $P=0.02$ )
- 2) Recidiva: la tasa de recidiva fue significativamente menor en el grupo de transfusión restringida en comparación con el grupo de transfusión liberal (10% versus 16%,  $P=0.01$ )
- 3) Niveles de Hemoglobina y Transfusión: la hemoglobina al ingreso fue similar al ingreso. Tanto la hemoglobina mínima en las primeras 24h como la hemoglobina diaria hasta el alta fueron significativamente menores en el grupo de transfusión restringida en comparación con el grupo de transfusión liberal ( $P<0.001$ ). La hemoglobina a los 45 días fue similar en ambos grupos. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de transfusión restringida no recibieron transfusión durante el seguimiento en comparación con el grupo de transfusión liberal (51% versus 14%,  $P<0.001$ )
- 4) Efectos adversos: la tasa global de complicaciones fue significativamente menor en el grupo de transfusión restringida en comparación con el grupo de transfusión liberal (40% versus 48%,  $P=0.02$ )

### iii. Discusión:

El resultado principal del estudio es la confirmación de la hipótesis: en la HDA aguda grave (pero no exanguinante), sin comorbilidad cardiovascular, una estrategia de transfusión restringida mejora significativamente la supervivencia con respecto a una estrategia de transfusión liberal. Los pacientes en el grupo de transfusión restringida, además, presentan una menor tasa de recidiva y menos complicaciones graves. De manera esperable, también reciben menos transfusiones, y un porcentaje mayor de los pacientes no reciben ninguna transfusión. Este resultado está en consonancia con estudios previos en el contexto de otros tipos de hemorragia aguda. Desde su publicación en *New England Journal of Medicine* en 2013, *Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding* se ha convertido en uno de los artículos más citados del año, y sus conclusiones han sido incorporadas en la práctica clínica diaria, y se han modificado las principales guías clínicas de la especialidad para incluir entre sus recomendaciones una estrategia de transfusión restringida<sup>59, 60, 61</sup>. A pesar de todo, el estudio tiene ciertas limitaciones en su aplicabilidad. El estudio excluye pacientes con hemorragia masiva, en los cuales la cifra de hemoglobina no es una buena guía para determinar la pertinencia de la transfusión, y que en general son transfundidos en base a criterios clínicos empíricos. Tampoco incluye pacientes con eventos isquémicos recientes, los cuales teóricamente presentan un riesgo aumentado de hipoxia tisular regional por defectos en la irrigación de áreas vasculares concretas, y en los que por tanto las recomendaciones del estudio no son aplicables. El estudio se realizó en el entorno controlado de un hospital de tercer nivel, y por tanto es posible que sea de aplicabilidad limitada en otras situaciones, como en el manejo inicial de la hemorragia en centros generalistas de segundo nivel, o durante el transporte sanitario urgente. En los análisis por subgrupos se observa que los pacientes con hemorragia asociada a la hipertensión portal tienen un beneficio estadísticamente más claro de la estrategia de transfusión restringida que los pacientes con hemorragia no asociada a la hipertensión portal. En estos últimos pacientes existe una clara tendencia hacia una mejor supervivencia, pero la diferencia no es estadísticamente significativa. Al tratarse de un análisis por subgrupos no se invalida la conclusión principal del estudio, y de hecho, probablemente se trate simplemente de un resultado dependiente del tamaño muestral, puesto que la *n* fue calculada para demostrar diferencias teniendo en cuenta la mortalidad global de la hemorragia digestiva. La hemorragia digestiva de origen no varicoso tiene una mortalidad menor, y probablemente se necesite una muestra mayor para demostrar diferencias significativas en supervivencia en este subgrupo. En el presente estudio no se detectaron diferencias

---

<sup>59</sup> Gralnek IM, Dumonceau JM Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Oct;47(10)

<sup>60</sup> Cardenas A, Mendez-Bocanegra A. Report of the Baveno VI Consensus Workshop. *Ann Hepatol*. 2016 Mar-Apr;15(2):289-90.

<sup>61</sup> de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743-52.

significativas ínter grupales en los días de almacenamiento de la sangre transfundida, pero el número de concentrados de hematíes transfundido fue significativamente mayor en el grupo de transfusión liberal, así como el número de pacientes que recibieron alguna transfusión -si bien todas las transfusiones se realizaron con concentrados de hematíes que estaban dentro del tiempo de almacenaje recomendado-. Existen estudios<sup>62</sup> que atribuyen un efecto deletéreo al tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes previo a la transfusión, aunque existe controversia al respecto, ya que los resultados de estudios aleatorizados recientes no refuerzan esta conclusión<sup>63</sup>. El estudio no fue diseñado para discernir el mecanismo por el cual la transfusión liberal empeora la supervivencia; sin embargo, el protocolo de estudio incluía un estudio hemodinámico secuencial en los pacientes con hemorragia asociada a la hipertensión portal. Se realizó un estudio hemodinámico basal en las primeras 24-48h, y otro 3-5 días después, antes de iniciar la profilaxis secundaria, con el objetivo de determinar la variación del GPSH en los diferentes grupos de tratamiento. Los resultados de este estudio, muestran que el descenso del GPSH es significativamente menor en los pacientes del grupo de transfusión liberal en comparación al grupo de transfusión restringida. Hay que tener en cuenta que la gran parte de las transfusiones que se realizan en pacientes con HTP se administran en el periodo en el que el paciente está estable hemodinámicamente y sin sangrado activo, puesto que la hemoglobina tiende a caer en los días posteriores al sangrado por fenómenos como la hemodilución y el secuestro esplénico, y por tanto es atribuible al incremento del flujo portal debido al aumento de la volemia que produce la transfusión. Este resultado concuerda con estudios previos realizados en animales. Otros mecanismos que se han propuesto en el conjunto de las hemorragias son el incremento de la inestabilidad del coágulo por el sobreaporte de volumen, la coagulopatía asociada a la transfusión masiva o a un efecto de los conservantes<sup>64</sup>.

La transfusión de hematíes, a pesar de utilizarse en su forma moderna desde hace más de un siglo (en 1901 el médico austriaco Karl Landsteiner describió el sistema de grupos sanguíneos ABO<sup>65</sup>, y la transfusión diferida de sangre conservada fue práctica habitual en la Primera Guerra Mundial<sup>66</sup>), presenta aún muchos puntos oscuros. El objetivo de la transfusión es aumentar la capacidad de transporte de oxígeno para evitar la hipoxemia tisular, y, sin embargo, no existe un método estandarizado para determinar la falta de oxígeno en los tejidos, ni para predecir el riesgo de su aparición<sup>67</sup>. La decisión de transfundir se toma esencialmente en base a un valor subrogado, el valor de la hemoglobina (o parámetros derivados, como el

---

<sup>62</sup> Kanas T, Gladwin MT. Nitric oxide, hemolysis, and the red blood cell storage lesion: interactions between transfusion, donor, and recipient. *Transfusion* 2012; 52:1388-9

<sup>63</sup> Dhabangi A, Ainomugisha B Effect of Transfusion of Red Blood Cells With Longer vs Shorter Storage Duration on Elevated Blood Lactate Levels in Children With Severe Anemia: The TOTAL Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2015 Dec 15;314(23):2514-23

<sup>64</sup> Roberts I, Evans P Is the normalisation of blood pressure in bleeding trauma patients harmful? *Lancet* 2001;357:385-7

<sup>65</sup> Wiener AS. Karl Landsteiner, M.D. History of Rh-Hr blood group system. *N Y State J Med*. 1969 Nov 15;69(22):2915-35.

<sup>66</sup> Boulton FE Blood transfusion; additional historical aspects. Part 1. The birth of transfusion immunology. *Transfus Med*. 2013 Dec;23(6):375-81.

<sup>67</sup> Tschirch E, Weber B Vascular endothelial growth factor as marker for tissue hypoxia and transfusion need in anemic infants: a prospective clinical study *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):784-90



hematocrito) según ésta es determinada en un análisis de sangre periférica. Sin embargo, el nivel de hemoglobina dista de ser un parámetro perfecto para medir la hipoxemia tisular. En primer lugar, cifra en sí que se obtiene en un laboratorio estándar es la ratio de hemoglobina con respecto al plasma; en el contexto de una hemorragia aguda, en la que se pierde tanto plasma como elementos formes, la cifra de hemoglobina puede no reflejar la pérdida de sangre, particularmente en las primeras horas, hasta que la volemia se recupere – espontáneamente o mediante la infusión de líquidos endovenosos- y la hemodilución resultante haga eventualmente descender la cifra de hemoglobina. Por tanto, en el contexto de una hemorragia aguda la hemoglobina es un valor que se conoce con cierto retraso, lo cual influye en una dilación a la hora de tomar la decisión de transfundir. Es posible, por ejemplo, que un paciente con una hemorragia aguda tenga a la vez una cifra normal de hemoglobina y sus tejidos no reciban un adecuado aporte de oxígeno. Cuantificar las pérdidas sanguíneas de manera directa es habitualmente poco factible, pero además también hay que tomar en cuenta que el riesgo de presentar hipoxemia tisular no sólo depende de la cifra de hemoglobina, sino de otros factores como el gasto cardiaco, la resistencia vascular y el intercambio gaseoso pulmonar. Además, dichos factores son plásticos y el organismo presenta una capacidad de adaptación a la hemorragia que permite que, variando parámetros como el gasto cardiaco o la vasoconstricción esplácnica, se mantenga la oxigenación tisular a pesar de la disminución de cifras de hemoglobina. De hecho, algunos pacientes que desarrollan anemia con un periodo largo de adaptación toleran cifras de hemoglobina asombrosamente bajas con poca repercusión aparente. Para complicar más las cosas, existen pacientes con riesgo aumentado de hipoxemia local por alteraciones en la anatomía vascular, como es el caso de la arterioesclerosis. Por otro lado, la transfusión de concentrados de hematíes aumenta la cifra de hemoglobina, pero no se conoce con certeza cuánto mejora la capacidad de transporte de oxígeno. Existen estudios que ponen en duda que los hematíes transfundidos funcionen igual que los producidos por la médula ósea del paciente a consecuencia del periodo de almacenaje y los productos utilizados para su conservación. Se sabe además que los hematíes transfundidos tienen una vida media más corta. Es posible por tanto que la eventual implementación de un método fiable para determinar de manera directa la hipoxemia tisular pueda ayudar a optimizar la transfusión, ayudando por un lado a determinar el momento ideal de transfundir, y por otro a conocer mejor cuánta cantidad es necesaria para evitar los fenómenos de hipoxemia.

## IV. Trabajo nº 2: *Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding*

---

### i. Introducción:

La profilaxis de una enfermedad consiste en la identificación de una población de riesgo a la que se le administra un tratamiento seguro y eficaz para la prevención de una enfermedad o complicación antes de que aparezca. La definición no es sólo académica, sino que también tiene una importancia práctica. Pongamos por caso que una enfermedad  $X$  puede afectar al 1% de la población general  $n$ , los cuales, a su vez, desarrollan una complicación mortal  $Y$  con una incidencia del 1% anual – y el resto de afectados por la enfermedad  $X$  viven de manera similarmente saludable al resto de la población  $n$  no enferma. Podría parecer un gran paso adelante el desarrollo de un fármaco  $H$  que permite prevenir en el 80% de las ocasiones el desarrollo de la complicación, a costa de sólo un 1% de efectos secundarios graves, pero en realidad la posibilidad de utilizarlo como profilaxis primaria depende de la capacidad que haya de identificar fiablemente a la población de riesgo. Si se consigue administrar solo a los que van a desarrollar  $Y$ , es probable que la profilaxis sea un éxito: teóricamente conseguiremos un descenso de mortalidad del 80%. Sin embargo si ha de administrarse a todos los enfermos de  $X$  (o peor aún, a toda la población  $n$ ) es probable que la intervención sea un fracaso: tendremos muchos efectos secundarios en personas que no desarrollarán nunca la complicación mortal  $Y$ .

La profilaxis primaria es aquella que se aplica a la población de riesgo que aún no ha sufrido la enfermedad o complicación. La profilaxis secundaria, en cambio, se refiere a la prevención de la recidiva de una enfermedad después de que esta aparezca anteriormente. Por ejemplo, tratar el colesterol o dejar de fumar serían estrategias de profilaxis primaria en la población general que nunca ha sufrido un evento cardiovascular, pero se trataría de profilaxis secundaria en el grupo de pacientes que ya ha sufrido un infarto.

La hemorragia digestiva alta por varices esofágicas es una complicación asociada a una mortalidad a las 6 semanas de aproximadamente el 20%, aún en la actualidad, que ocurre en una población de riesgo potencialmente identificable, y para la que existen tratamientos preventivos de probada eficacia que disminuyen el riesgo de su aparición<sup>68</sup>. Se ha de tener en cuenta que, si bien la mortalidad de un primer episodio de sangrado por varices puede no ser diferente de la de una recidiva tardía, la incidencia de la hemorragia sí es muy diferente. En pacientes que han sufrido un episodio previo de hemorragia por varices, el riesgo de sufrir un nuevo episodio de sangrado (sin profilaxis) durante el primer año es de alrededor del 60%,

---

<sup>68</sup> Villanueva C, Escorsell A. Optimizing General Management of Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis. *Current Hepatology Reports* 2014 13, 198-207

mientras que en pacientes que nunca han sangrado previamente la incidencia de una primera hemorragia es mucho menor (alrededor del 12-15% anual)<sup>69</sup>. Esto conlleva que ambos tipos de profilaxis se consideren separadamente.<sup>70</sup> Los tratamientos empleados para la profilaxis primaria pueden dividirse en dos grupos: endoscópicos y farmacológicos.

Para la evaluación de la efectividad de los diferentes tratamientos profilácticos hay que recordar que el principal objetivo es aumentar la supervivencia, y no solamente prevenir la hemorragia<sup>71</sup>. Entre los endoscópicos se encuentra la ligadura y la esclerosis, siendo actualmente la ligadura el tratamiento de elección por su menor tasa de efectos secundarios y su mayor eficacia<sup>72</sup>. En el tratamiento farmacológico son de elección los betabloqueantes no selectivos (propranolol, nadolol), aunque fármacos que combinan bloqueo beta con el alfaagonismo (carvedilol) pueden desempeñar también un papel en casos seleccionados<sup>73</sup>. Comparativamente, el tratamiento endoscópico con ligadura y el farmacológico con betabloqueantes han demostrado equivalencia a la hora de prevenir la hemorragia, pero, tras años de acalorado debate, en el consenso actual<sup>74</sup> los fármacos son el tratamiento de primera elección debido a factores como la facilidad de su uso, la prevención de otras complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, y un potencial beneficio en términos de supervivencia. Este beneficio de los betabloqueantes sobre los tratamientos endoscópicos se ha atribuido, entre otros factores, a que tanto la esclerosis como la ligadura actúan a nivel local, erradicando las varices esofágicas, mientras que el tratamiento farmacológico tiene un enfoque más fisiopatológico, contribuyendo a la disminución de la hipertensión portal, y por tanto puede contribuir a la prevención de otras complicaciones como la ascitis o la translocación bacteriana<sup>75</sup>.

La profilaxis endoscópica se reserva, pues, para los pacientes en los que el tratamiento farmacológico no puede aplicarse, como en el caso de alergias, contraindicaciones o efectos secundarios, o que expresen su preferencia por el tratamiento endoscópico. La combinación de fármacos y ligadura, o la adición de otros fármacos que contribuyen a potenciar el efecto de los

---

<sup>69</sup> The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multi-center study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989

<sup>70</sup> Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823-32

<sup>71</sup> Juan G. Abraldes, Puneeta Tandon. (2015) Soft and hard endpoints in acute variceal bleeding. *Hepatology* 61:10.1002/hep.v61.3, 762-765

<sup>72</sup> Slosberg EA1, Keeffe EB. Sclerotherapy versus banding in the treatment of variceal bleeding. *Clin Liver Dis.* 1997 May;1(1):77-84, xi.

<sup>73</sup> Garcia-Tsao G, Sanyal AJ. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2086-2102

<sup>74</sup> De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension Revising consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752

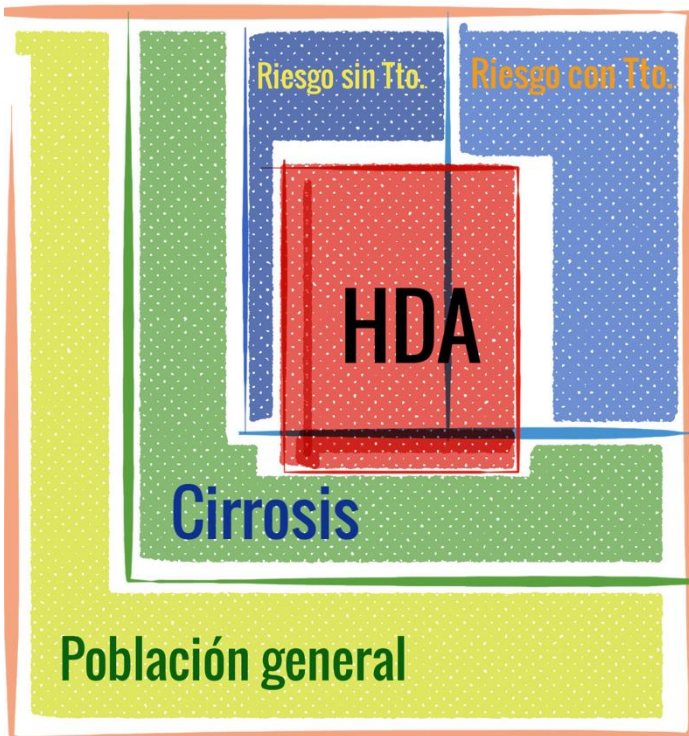
<sup>75</sup> Tiani C, Abraldes JG Portal hypertension: pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2008 May;40(5):318-27

betabloqueantes como los nitratos no ha demostrado mejorar los resultados de los betabloqueantes solos en el contexto de la profilaxis primaria<sup>76</sup>.

Desde el punto de vista práctico, el tratamiento farmacológico consiste en la introducción del fármaco (propranolol, nadolol) inicialmente a dosis bajas, y, a lo largo de varios días, ir aumentando su dosis hasta la máxima tolerada. En la mayoría de casos, el tratamiento se mantiene de por vida, excepto en caso de sangrado por varices esofágicas, tras el cual el paciente pasaría a recibir profilaxis secundaria (que con el consenso actual consiste en el tratamiento combinado endoscópico y fármacos) El tratamiento endoscópico consiste en la aplicación endoscópica de bandas elásticas sobre las varices esofágicas, procedimiento que se repite de forma periódica hasta su completa erradicación. Posteriormente se realiza un seguimiento periódico, y en caso de reaparición de las varices se realiza otro ciclo de ligadura.

Existe una población para la que se ha demostrado un mayor riesgo de sangrado, que constituye la población objetivo de la profilaxis primaria. En el consenso actual, la población de riesgo queda definida por el subgrupo de pacientes con cirrosis hepática (que no hayan sangrado previamente) y que presenten además varices esofágicas de tamaño significativo, o varices de menor tamaño pero con disfunción hepatocelular grave o signos rojos en la endoscopia. En otras palabras, con respecto al sangrado por varices esofágicas, la presencia y el tamaño de las varices esofágicas<sup>77</sup>, la presencia de signos rojos, y el grado de disfunción hepatocelular permite distinguir a una población de alto riesgo (varices grandes con cualquier

función hepática o varices de cualquier tamaño con disfunción hepatocelular grave) de otra de bajo riesgo (pacientes sin varices grandes y con función hepatocelular buena o moderadamente mala) El riesgo de sangrado de la población de pacientes cirróticos de bajo riesgo no es nulo, pero se ha demostrado que administrar el tratamiento que más comúnmente se utiliza para la profilaxis (los betabloqueantes no selectivos) a todo el subgrupo de pacientes de bajo riesgo no es útil<sup>78</sup>. Por el contrario, el grupo de pacientes definidos como de alto riesgo (y por tanto, susceptibles de ser tratados para prevenir primariamente el sangrado) incluye a pacientes que, según la historia natural de la enfermedad, nunca sangrarían a pesar de no ser tratados



<sup>76</sup> Groszmann RJ. Betaadrenergic blockers and nitrovasodilators for the treatment of portal hypertension: The good, the bad, the ugly. *Gastroenterology* 1997;113:1794-1797

<sup>77</sup> Lebrec D, De Fleury P. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1980 Dec;79(6):1139-44

<sup>78</sup> Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2254-61

(figura 5), lo cual implica que la selección de pacientes es susceptible de mejorarse.

En los últimos años, además, se ha añadido un nuevo factor que probablemente haga que en el futuro merezca la pena replantearse la definición de los grupos de riesgo, y en general, reevaluar la profilaxis primaria en su conjunto. Se trata de los nuevos tratamientos antivirales para el VHC, que en la actualidad permiten tratar eficazmente y detener la evolución de la enfermedad en pacientes que hace sólo unos años estaban condenados a un empeoramiento implacablemente progresivo.

Una vez iniciado y ajustado el tratamiento profiláctico en los pacientes de riesgo, la tasa de sangrado disminuye significativamente con respecto a los pacientes que no llevan profilaxis. Sin embargo, de nuevo, la incidencia de hemorragias no es nula, y un porcentaje no despreciable de pacientes que llevan un tratamiento correcto acaban presentando un sangrado por varices esofágicas. Este subgrupo de pacientes en los que la profilaxis primaria fracasa pueden denominarse “no respondedores clínicos” En la figura 6 puede apreciarse una visión completa de la situación: la mayoría de sangrados (pero no todos) se concentran en la población de riesgo. Dentro de la población de riesgo, la hemorragia ocurre en mayor proporción en los pacientes que no llevan profilaxis, pero también ocurre en una proporción significativa de pacientes que sí están tratados profilácticamente (los no respondedores clínicos) El cuadro rojo representa no sólo los eventos hemorrágicos, sino nuestro margen de mejora.

Como se puede ver, teóricamente se podría mejorar la incidencia de hemorragia varicosa 1) discriminando mejor la población de riesgo, principalmente mejorando en 3 puntos: a) Con un diagnóstico precoz de la cirrosis hepática. La cirrosis hepática es una enfermedad prácticamente asintomática mientras permanece compensada, y por tanto no es infrecuente que el diagnóstico de la cirrosis ocurra tras una primera descompensación, y esta sea un sangrado por varices esofágicas. Disminuir la población de pacientes cirróticos sin diagnosticar depende esencialmente de aspectos como el cribaje de la población general en la atención primaria, medidas sociales como las campañas de concienciación, y la implementación de métodos no invasivos para detectar la fibrosis hepática significativa. b) Con un diagnóstico precoz de la población de cirróticos en riesgo de sangrado por varices esofágicos. No todos los pacientes con cirrosis hepática conocida reciben un cribaje adecuado para la detección de varices esofágicas, que actualmente se basa en la sospecha clínica de la hipertensión portal y la confirmación endoscópica de la presencia de varices esofágicas. Esto ocurre a pesar de que existen unos criterios consensuados internacionalmente sobre el momento en el que iniciar el cribaje, y la periodicidad para repetirlo. Mejorar este punto depende entre otros factores de una adecuada comunicación entre la atención primaria y la especializada. También existe margen para la introducción de métodos sencillos y objetivos para la detección tanto de la fibrosis significativa como de la presencia de varices esofágicas, entre los que cabe citarse la elastografía hepática<sup>79</sup>. Y c) Con métodos que aumenten nuestra capacidad discriminativa para

---

<sup>79</sup>de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015 Sep;63(3):743-52

predecir el riesgo de sangrado, no sólo para evitar no incluir a pacientes que vayan a sangrar, sino también para evitar incluir (y tratar) a pacientes que no vayan a presentar una hemorragia en su evolución. Todo ello deja margen al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas o a perfilar mejores criterios. 2) siguiendo el esquema, el propio tratamiento profiláctico tiene también un margen de mejora, puesto que, como se observa, aunque se consigue disminuir la incidencia de los eventos hemorrágicos, éstos siguen apareciendo. El abordaje ideal sería desarrollar un fármaco seguro y eficaz capaz de ofrecer protección a todos los enfermos, pero si esto no es posible, al menos sería de interés poder predecir el riesgo de que los enfermos, a pesar de llevar una profilaxis adecuada, sean no respondedores clínicos, es decir, el riesgo de que sangren a lo largo de su evolución. Esto permitiría teóricamente mantener con seguridad el tratamiento en algunos pacientes, y buscar una solución alternativa en el resto antes de la aparición de la hemorragia<sup>80</sup>. En este contexto es de utilidad la determinación del gradiente de presión portal mediante la realización de una hemodinámica portal, de la que se habla en el siguiente párrafo.

En el contexto de la prevención primaria de la hemorragia por varices esofágicas, la medición evolutiva de la variación del GPSH permite discriminar un grupo de bajo riesgo de recidiva (cuando el descenso del GPSH es mayor o igual al 20%, o cuando el gradiente desciende por debajo de 12 mmHg) y distinguirlo de un grupo de alto riesgo (cuando el gradiente desciende menos del 20% y se mantiene por encima de los 12 mmHg) Estos grupos se denominan habitualmente “respondedores hemodinámicos” y “no respondedores hemodinámicos”, respectivamente. Sin embargo, la hemodinámica portal tiene varias limitaciones. Existe una buena correlación entre la respuesta hemodinámica y la respuesta clínica, pero esta correlación no es perfecta. Con el punto de corte en el 20%, la respuesta hemodinámica se correlaciona bien con la respuesta clínica (pocos respondedores hemodinámicos sangran), pero en el caso de los no respondedores hemodinámicos, la correlación adolece de baja sensibilidad: muchos no respondedores hemodinámicos son respondedores clínicos, es decir, no sangran a lo largo de su evolución. Por otro lado, la hemodinámica portal es una técnica segura, pero invasiva. Determinar la variación del GPSH requiere de la realización de un segundo estudio hemodinámico una vez que se ha ajustado la dosis de betabloqueantes, duplicando el riesgo y la incomodidad a la que se somete el paciente. Por otro lado, la repetición del procedimiento conlleva un retraso en la toma de decisiones que pueden ser vitales. Pero probablemente la limitación más importante que presenta la hemodinámica portal es que, si bien discrimina bien los pacientes de mayor riesgo, y a pesar de ser un campo de investigación muy activa, a día de hoy, no existe un tratamiento alternativo consensuado para disminuir dicho riesgo<sup>81</sup>.

En el segundo estudio que se presenta, adjunto en los anexos, se trata precisamente ampliar la evidencia científica para intentar soslayar varias de estas limitaciones. La hipótesis del trabajo, como se describe en el propio estudio, es 1) dilucidar si la variación del GPSH (en adelante, “respuesta”) que se obtiene, como se describe en la sección de métodos, mediante la

---

<sup>80</sup> Bureau C, Péron JM. ‘A la carte’ treatment of portal hypertension: Adapting therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002;36:1361-1366

<sup>81</sup> GarciaTsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2109-2117

infusión de propranolol endovenoso tras la medición basal de GPSH (respuesta hemodinámica aguda, obtenida en un sólo estudio hemodinámico) se correlaciona tanto con la respuesta hemodinámica crónica (la que se obtiene habitualmente, en un segundo estudio hemodinámico, tras ajustar la dosis de betabloqueantes) como con la respuesta clínica (es decir, el sangrado) y por tanto, permite predecir con un solo estudio hemodinámico lo que habitualmente requiere dos y 2) calcular un punto de corte que permita discriminar mejor a los pacientes, en particular a aquellos no respondedores hemodinámicos (con el criterio habitual) que finalmente son respondedores clínicos (no sangran) Las definiciones, diseño, material y métodos, desarrollo y resultados del estudio pueden consultarse en el propio estudio, pero seguidamente se expone un resumen del mismo.

## MÉTODOS:

El presente estudio se realizó en pacientes consecutivos referidos a nuestro centro para iniciar el tratamiento profiláctico de una primera hemorragia por varices esofágicas (ver criterios de inclusión y exclusión en gráfico anexo) Los pacientes se reclutaron entre enero 1999 y junio de 2005, y fueron seguidos hasta junio de 2007. El consentimiento informado se obtuvo de todos los pacientes y el comité de ética del hospital aprobó el protocolo.

Se realizaron estudios hemodinámicos después de 12h de ayuno nocturno. Según la técnica habitual, bajo anestesia local, se colocó un introductor de catéter en la vena yugular interna derecha utilizando la técnica de Seldinger, el cual se utilizó para avanzar, bajo orientación fluoroscopia, un catéter 7-F con punta de balón hasta la vena hepática principal derecha. Se estimó la presión portal como el HVPG, es decir, la diferencia entre la presión venosa hepática enclavada y libre.

Se realizó un estudio hemodinámico inicial en el que se determinó el GPSH basal. Posteriormente, se administró propranolol por vía endovenosa, en un bolo único (0,15 mg / kg) seguido de una infusión continua de 0,2 mg / h y la medición repitió 20 minutos después. Posteriormente, a los pacientes se les administró nadolol oral diariamente, con una dosis inicial de 40 mg una vez al día, que fue posteriormente ajustada a lo largo de 1-2 semanas hasta la máxima dosis tolerada o hasta reducir la frecuencia cardíaca en reposo en un 25% o a 50 latidos por minuto. Un segundo estudio hemodinámico se repitió 1-3 meses más tarde para evaluar la respuesta crónica. El criterio de respuesta hemodinámica no fue predefinido, ya sea para aguda o crónica.

Tras la inclusión, se realizaron controles programados en todos los pacientes en los meses 1 y 3, y cada 6 meses después. El cumplimiento del tratamiento se evaluó en cada visita de seguimiento. Los pacientes fueron seguidos durante al menos 2 años excepto en el caso de trasplante de hígado o muerte.

Los objetivos primarios fueron el sangrado gastrointestinal, el sangrado debido a la hipertensión portal y la muerte por cualquier causa. Se definió la hemorragia gastrointestinal como cualquier episodio de hematemesis y/o melena durante el seguimiento. La hemorragia varicosa se definió de acuerdo a los criterios Baveno IV. Se registró cualquier muerte ocurrida

durante el seguimiento se registró. El análisis estadístico se realizó de acuerdo a una estrategia de intención de tratar

## RESULTADOS:

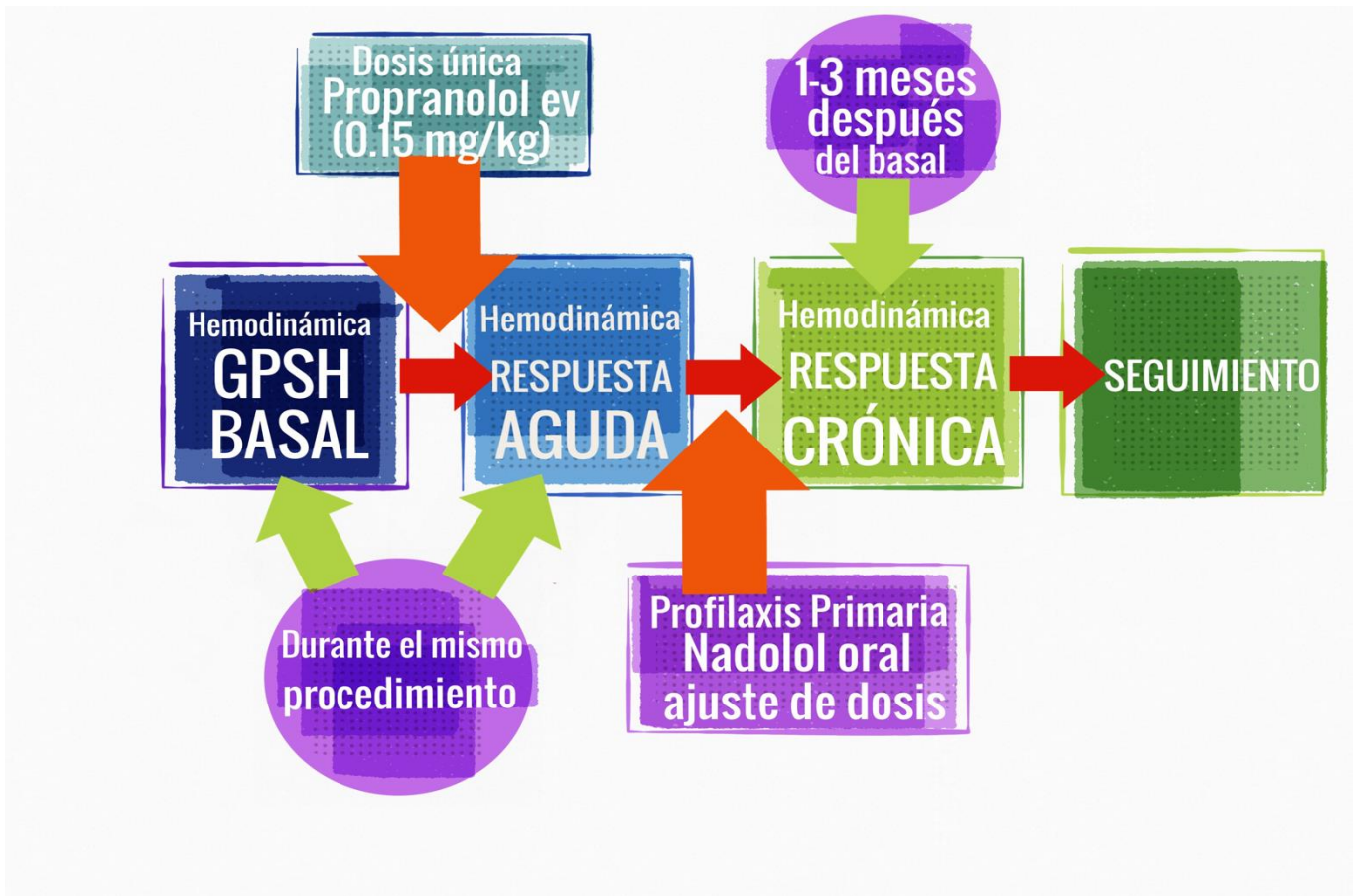
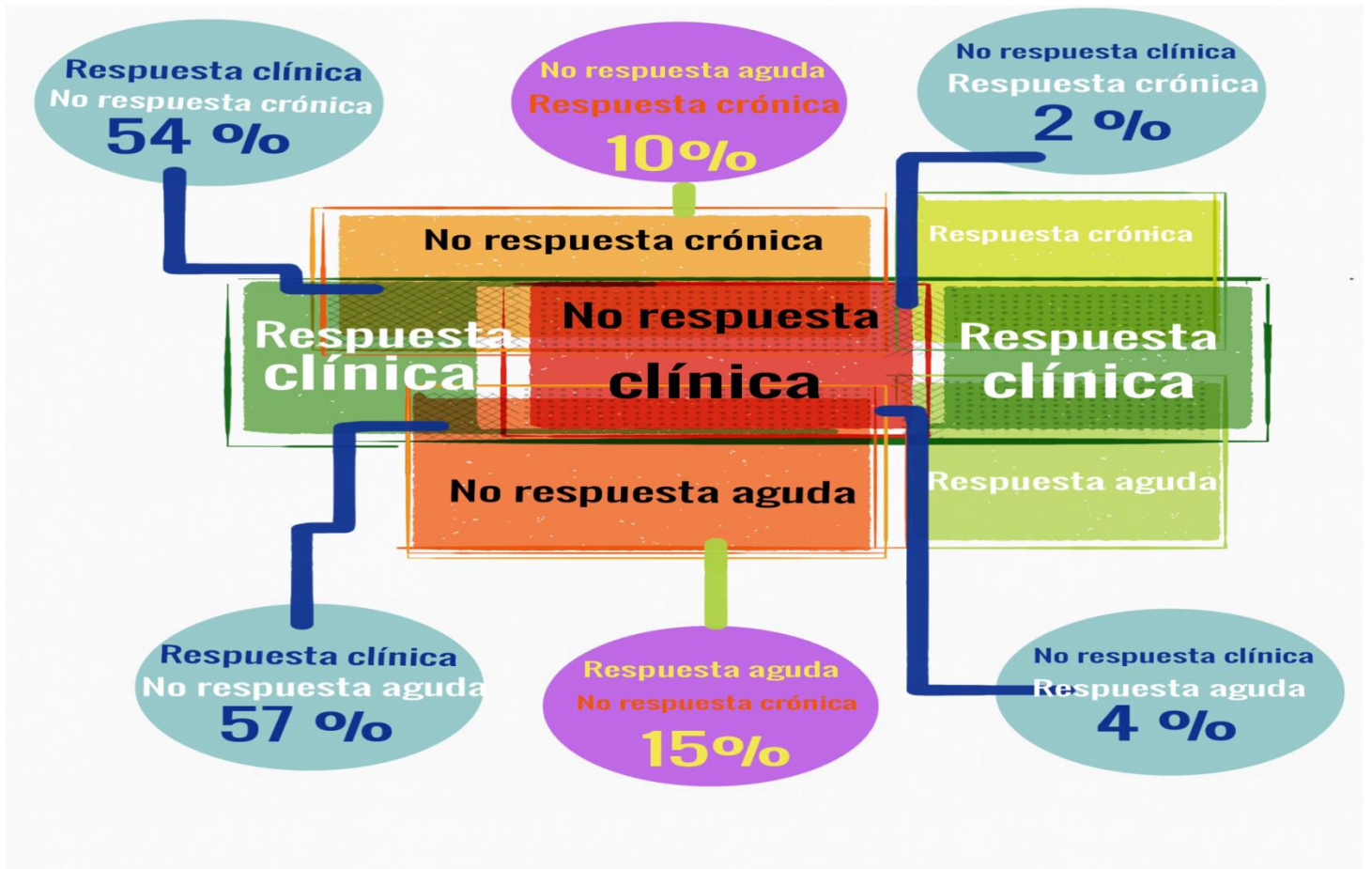
De los 105 pacientes, el 15% presentaron una hemorragia por varices esofágicas durante el seguimiento. Usando análisis de curvas ROC, se determinó que una disminución del HVPG mayor o igual del 10% fue el mejor valor para predecir el sangrado.

En el estudio inicial en el que se evaluó la respuesta aguda tras la infusión de propranolol, 75 pacientes (71%) fueron respondedores (el HVPG presentó un descenso mayor o igual al 12 mmHg o mayor o igual a 10%) y tenían una menor probabilidad de primera sangrado en comparación a los no respondedores (4% vs 46% a los 24 meses;  $P = .001$ ). Los respondedores agudos presentaron también un riesgo menor de desarrollar ascitis ( $P = .001$ ).

Los respondedores crónicos presentaron una menor probabilidad de hemorragia que no los no respondedores ( $P = .001$ ), y se demostró una buena correlación entre los cambios agudos y crónicos en el HVPG ( $R = 0,62$ ;  $P = .01$ )







## ii. Resultados Principales:

- 1) Existe una fuerte correlación entre la respuesta hemodinámica aguda y la crónica: ( $r=0.62$ ;  $P=.01$ )
- 2) Existe una buena correlación entre ambas respuestas hemodinámicas y la respuesta clínica (el sangrado)
- 3) El valor de corte con mejor capacidad discriminativa es del 10% para la respuesta aguda y el 9% para la respuesta crónica.

## iii. Discusión:

Los resultados clínicos avalan la hipótesis de que la respuesta hemodinámica aguda tiene una buena correlación tanto con la respuesta crónica como con la respuesta clínica (el sangrado). Según los resultados del estudio, el punto de corte del descenso de GPSH que mejor discrimina el riesgo de sangrado es el 10%, tanto para la respuesta aguda como para la crónica. Desde su publicación en *Gastroenterology* en 2009, las conclusiones de *Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding* han sido incorporadas al consenso de referencia de la subespecialidad<sup>82,83</sup>. En primer lugar, el presente estudio es el primero que demuestra la capacidad predictiva de un estudio hemodinámico agudo, con la importante implicación clínica de que con un solo estudio hemodinámico puede obtenerse una información que previamente requería dos, con el importante ahorro de invasividad y tiempo que ello supone. Posteriormente a la publicación del presente estudio, otros estudios de diseño similar han sido publicados con similares resultados<sup>84</sup>. En cuanto a la mejora de la capacidad predictiva de la hemodinámica, como puede observarse en el gráfico en el que se exponen los resultados, al utilizar el nuevo punto de corte hay una buena correlación entre la respuesta hemodinámica (tanto aguda como crónica) y la respuesta clínica. El estudio demuestra que es posible identificar con una alta fiabilidad un subgrupo de pacientes que no van a sangrar con el tratamiento con betabloqueantes. A pesar de ello, la hemodinámica portal en la profilaxis primaria sigue adoleciendo de limitaciones, particularmente en el subgrupo de pacientes no respondedores. Efectivamente, a pesar del nuevo punto de corte, la mayoría de no respondedores no sangran durante el seguimiento. Desde el punto de vista teórico, esto podría implicar limitaciones a la hora de considerar a los no respondedores en “bloque” en los estudios en profilaxis primaria del sangrado de varices esofágicas, particularmente en los que tienen como objetivo la administración alternativa de tratamientos profilácticos más agresivos como el TIPS o la ligadura endoscópica: si bien es posible que los pacientes no respondedores que finalmente

---

<sup>82</sup> de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743-52

<sup>83</sup> Cardenas A, Mendez-Bocanegra A. Report of the Baveno VI Consensus Workshop. *Ann Hepatol.* 2016 Mar-Apr;15(2):289-90.

<sup>84</sup> La Mura V, Abalde JG. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol.* 2009 Aug;51(2):279-87.

sangren (es decir, que también sean no respondedores clínicos) se beneficien del tratamiento alternativo, es poco probable que la selección de la población de riesgo no sea lo suficientemente buena como para que el beneficio obtenido compense al aumento de efectos secundarios de la terapia alternativa a la que se someterá a los no respondedores que no sangrarán durante el seguimiento (no respondedores hemodinámicos, pero respondedores clínicos), y de hecho, a pesar de que se trata de una estrategia atractiva, ningún estudio ha demostrado que asignar alguna de las citadas alternativas a los pacientes no respondedores sea de utilidad en profilaxis primaria<sup>85</sup>. Sin embargo, sí que se ha demostrado que los pacientes que no presentan un descenso suficiente del GPSH con los betabloqueantes no selectivos (como el nadolol o el propranolol) pueden conseguir la respuesta hemodinámica mediante la administración de otros fármacos como el carvedilol<sup>86</sup>, lo cual se asocia a una mejoría en el pronóstico comparable con la de los pacientes que han respondido inicialmente a los betabloqueantes no selectivos. Es decir, es posible que un no respondedor hemodinámico pase a ser respondedor si es tratado con otros fármacos con mayor tasa de respuesta (y que habitualmente no se utilizan como primera línea por su mayor potencial de producir efectos secundarios), y asociado a este cambio de respuesta, eventualmente puede cambiar su pronóstico<sup>87</sup>. Por tanto, los resultados del presente estudio pueden contribuir a facilitar tanto el diseño de futuros estudios de terapias guiadas por el GPSH, como su eventual aplicación en la práctica clínica. Cabe señalar, finalmente, el potencial avance que podría suponer el desarrollo de nuevas técnicas no invasivas, como la elastografía hepática, que puedan ofrecer información pronóstica con igual (o mejor) fiabilidad que la hemodinámica portal con una mayor sencillez y aplicabilidad.

---

<sup>85</sup> Albillos A Preventing first variceal hemorrhage in cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S305-11.

<sup>86</sup> Bañares R, Moitinho E Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. Hepatology. 1999 Jul;30(1):79-83.

<sup>87</sup> Reiberger T, Ulbrich G Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. Gut. 2013 Nov;62(11):1634-41

# V. Conclusiones:

---

## **Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding**

- 1) La mortalidad a los 45 días fue significativamente menor en el grupo de transfusión restringida en comparación con el grupo de transfusión liberal
- 2) La tasa de recidiva fue significativamente menor en el grupo de transfusión restringida en comparación con el grupo de transfusión liberal
- 3) Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de transfusión restringida no recibieron transfusión durante el seguimiento en comparación con el grupo de transfusión liberal
- 4) La tasa global de complicaciones fue significativamente menor en el grupo de transfusión restringida en comparación con el grupo de transfusión liberal
- 5) El descenso del GPSH es significativamente menor en los pacientes del grupo de transfusión liberal en comparación al grupo de transfusión restringida
- 6) Limitaciones: en el estudio se excluyeron pacientes con hemorragia masiva y pacientes con eventos isquémicos recientes

## **Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding**

- 1) Existe una fuerte correlación entre la respuesta hemodinámica aguda y la crónica
- 2) Existe una buena correlación entre ambas respuestas hemodinámicas y la respuesta clínica
- 3) El valor de corte con mejor capacidad discriminativa es del 10% para la respuesta aguda
- 4) El estudio demuestra que con un solo estudio hemodinámico puede obtenerse una información superponible a la que previamente requería dos.
- 5) La selección de pacientes por su riesgo de sangrado, en particular los no respondedores, sigue teniendo margen de mejora.

# VI. Bibliografía:

---

1. Umberto Eco. *Cómo se hace una tesis*. Barcelona: Gedisa, 1977.
2. Villanueva C, Colomo A. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):11-21.
3. Villanueva C, Aracil C. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):119-28
4. N. del A.: En este apartado se citan datos y definiciones que pueden ser de utilidad en la comprensión global del abarcado. Las definiciones específicas que se han utilizado en los trabajos de investigación incluidos en esta Tesis Doctoral pueden encontrarse en las secciones Material y Métodos de los propios artículos.
5. Barkun AN, Bardou M. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):101–113.
6. Crooks C, Card T. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 2011; 141(1):62-70
7. Lanás A, Pérez-Aisa MA, A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1685-93.
8. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Acute upper GI bleeding: did anything change Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1494–1499
9. Hearnshaw SA, Logan RF. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60: 1327 – 1335
10. Sung JJ, Tsoi KK, Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:84–89.
11. Barkun AN, Moosavi S Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:692–700.
12. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(2):206–210.
13. Laine L CLINICAL PRACTICE. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *N Engl J Med*. 2016 Jun 16;374(24):2367-76
14. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(12):2109-17.
15. Abraldes JG, Bosch J The treatment of acute variceal bleeding *J Clin Gastroenterol*. 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S312-7.

16. Wiest R, Groszmann RJ The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):478-91
17. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(12):2109-17.
18. Abraldes JC, Villanueva C. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1160-1170.e3.
19. D'Amico G, Garcia-Pagan JC. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-1624
20. Moitinho E, Escorsell A Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117:626-631
21. Abraldes JG, Tarantino I. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908
22. Lanas A. Update on non variceal gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 57-65
23. Gralnek IM1, Barkun AN, Management of acute bleeding from a peptic ulcer *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):928-37.
24. Fortinsky KJ, Bardou M Role of Medical Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul;25(3):463-78
25. Coffin B, Pocard MI. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 174-179
26. Habashi SL, Lambiase LR. Prokinetics infusion prior endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: A randomized, controlled, double-blind and placebo-controlled trial [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: S526
27. Khamaysi I, Gralnek IM Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Timing of Endoscopy and Ways to Improve Endoscopic Visualization. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul;25(3):443-8.
28. Kollef MH, Canfield DA Triage considerations for patients with acute gastrointestinal hemorrhage admitted to a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1995 Jun;23(6):1048-54
29. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2)
30. Sharma V, Grigoris L, Proton Pump Inhibitor Therapy for Peptic Ulcer Bleeding: Cochrane Collaboration Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings*, Mar 2007, Vol.82(3):286–296
31. Seo YS, Park SY Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):954-63
32. Stanley AJ. Update on risk scoring systems for patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun 14;18(22):2739-4
33. Tsoi KKF, Ma TKW. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 463-46
34. Laine L. CLINICAL PRACTICE. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *N Engl J Med*. 2016 Jun 16;374(24):2367-76

35. Cipolletta L, Bianco MA Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 1-5
36. Garcia-Tsao G1, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):823-32.
37. Villanueva C, Balanzó J. A practical guide to the management of bleeding ulcers. *Drugs*. 1997 Mar;53(3):389-403
38. Villanueva C, Colomo A Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(2)
39. Weusten B, Bergman JJ. A hemostatic spray: the easy way out for upper gastrointestinal bleeding? *Endoscopy*. 2011 Apr;43(4):343-4
40. Fujii-Lau LL, Wong Kee Song LM New Technologies and Approaches to Endoscopic Control of Gastrointestinal Bleeding.
41. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul;25(3):553-67
42. Barkun A, Bardou M, Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-5
43. Guadalupe Garcia-Tsao, Jaime Bosch. (2015) Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13:12, 2109-2117
44. Escorsell, À., Pavel, O Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*, 63: 1957–1967
45. Gacia-Pagán JC, Caca K, Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding *N Engl J Med* 2010; 362:2370-2379
46. Turon F, Casu S Variceal and other portal hypertension related bleeding *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Oct;27(5):649-64
47. Gisbert JP, Khorrami S Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. anti-secretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 617-629
48. Bosch J, Thabut D. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1123-1130
49. Milne LS. Post-hemorrhagic anemia. *J Exp Med*. 1912 Sep 1;16(3):325-35.
50. Jairath V, Kahan BC Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet*. 2015 Jul 11;386(9989):137-44.
51. Weiskopf RB, Viele MK Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279:217–221.
52. 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;33:846-852
53. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension: report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176
54. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667-74

55. McCormick PA, Jenkins SA Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut* 1995;36:100-3
56. Kravetz D, Sikuler E Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986;90:1232-40
57. Castañeda B, Morales J Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001;33:821-5.
58. Herbert, P. C. et al. A multicenter, randomized, controlled trial of transfusion requirements in critical care. *N. Engl. J. Med.* 340, 409–417 (1999).
59. Gralnek IM, Dumonceau JM Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Oct;47(10)
60. Cardenas A, Mendez-Bocanegra A. Report of the Baveno VI Consensus Workshop. *Ann Hepatol.* 2016 Mar-Apr;15(2):289-90.
61. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743-52.
62. Kaniyas T, Gladwin MT. Nitric oxide, hemolysis, and the red blood cell storage lesion: interactions between transfusion, donor, and recipient. *Transfusion* 2012; 52:1388-9
63. Dhabangi A, Ainomugisha B Effect of Transfusion of Red Blood Cells With Longer vs Shorter Storage Duration on Elevated Blood Lactate Levels in Children With Severe Anemia: The TOTAL Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2015 Dec 15;314(23):2514-23
64. Roberts I, Evans P Is the normalisation of blood pressure in bleeding trauma patients harmful? *Lancet* 2001;357:385-7
65. Wiener AS. Karl Landsteiner, M.D. History of Rh-Hr blood group system. *N Y State J Med.* 1969 Nov 15;69(22):2915-35.
66. Boulton FE Blood transfusion; additional historical aspects. Part 1. The birth of transfusion immunology. *Transfus Med.* 2013 Dec;23(6):375-81.
67. Tschirch E, Weber B Vascular endothelial growth factor as marker for tissue hypoxia and transfusion need in anemic infants: a prospective clinical study *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):784-90
68. Villanueva C, Escorsell A. Optimizing General Management of Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis. *Current Hepatology Reports* 2014 13, 198-207
69. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multi-center study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989
70. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823-32
71. Juan G. Abraldes, Puneeta Tandon. (2015) Soft and hard endpoints in acute variceal bleeding. *Hepatology* 61:10.1002/hep.v61.3, 762-765
72. Slosberg EA1, Keeffe EB. Sclerotherapy versus banding in the treatment of variceal bleeding. *Clin Liver Dis.* 1997 May;1(1):77-84, xi.
73. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2086-2102



74. 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;63:743–752
75. Tiani C, Abraldes JG Portal hypertension: pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2008 May;40(5):318-27
76. Groszmann RJ. Betaadrenergic blockers and nitrovasodilators for the treatment of portal hypertension: The good, the bad, the ugly. *Gastroenterology* 1997;113:1794-1797
77. Lebrec D, De Fleury P Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1980 Dec;79(6):1139-44
78. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2254-61
79. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743-52
80. Bureau C, Péron JM. 'A la carte' treatment of portal hypertension: Adapting therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002;36:1361-1366
81. GarciaTsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2109-2117
82. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743-52
83. Cardenas A, Mendez-Bocanegra A. Report of the Baveno VI Consensus Workshop. *Ann Hepatol*. 2016 Mar-Apr;15(2):289-90.
84. La Mura V, Abraldes JG Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):279-87.
85. Albillos A Preventing first variceal hemorrhage in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S305-11.
86. Bañares R, Moitinho E Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999 Jul;30(1):79-83.
87. Reiberger T, Ulbrich G Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1634-41