

Factores pronósticos asociados con mortalidad en pacientes cirróticos con sangrado varicoso en dos hospitales de Bogotá, Colombia

Prognostic Factors Associated with Mortality in Cirrhotic Patients with Bleeding Varices at Two Hospitals in Bogotá D.C. Colombia

Julián David Martínez, MD,^{1,2} Martín Alonso Garzón, MD,^{2,3} Mario H. Rey, MD,² Geovanny Hernández, MD,³ Óscar Beltrán, MD,³ Jorge Ceballos, MD,³ Enrique Ponce de León, MD,³ Adriana Varón Puerta, MD.³

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Unidad de Gastroenterología, Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

³ Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Fundación Cardiolinfantil. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 24-09-15
Fecha aceptado: 01-10-16

Resumen

Antecedentes: el 90% de los pacientes cirróticos desarrollará várices esofágicas, y en algún momento de su vida, el 30% de ellos sangrarán. **Objetivo:** identificar los factores pronósticos asociados con mortalidad en cirróticos con sangrado digestivo varicoso. **Método:** se presenta una cohorte retrospectiva de pacientes con sangrado digestivo varicoso en un período de 30 meses. **Resultados:** se presentan 63 pacientes (33 hombres y 30 mujeres), de 56 años (desviación estándar [DE] 16 años) de edad media. El 52,4% tenía una clase funcional Child-Pugh B. El promedio de hospitalización fue de 10 días. De estas, 12 (19%) fallecieron; el choque hipovolémico ($p = 0,033$) y la transfusión de glóbulos rojos ($p = 0,05$) estuvieron relacionados con la mortalidad. En el análisis bivariado, la variable más relacionada con la mortalidad fue el compromiso funcional hepático Child-Pugh C ($p = 0,00$). Las comparaciones de las variables numéricas encontraron que el valor de creatinina; media 1,74 mg/dL ($p = 0,043$); y la duración de la hospitalización; media de 10 días ($p = 0,057$); fueron superiores en los pacientes fallecidos. En los análisis bivariados, las variables Child-Pugh C ($\text{Exp}(B) = 0,068$; $p = 0,002$) y creatinina ($\text{Exp}(B) = 0,094$; $p = 0,034$) se mantuvieron estadísticamente relacionadas con el desenlace de interés. **Conclusiones:** la mortalidad del paciente con sangrado varicoso en este estudio es comparable con los estándares internacionales actuales. La enfermedad hepática avanzada y una función renal deteriorada están relacionadas con mayor mortalidad, razón por la cual los pacientes con predictores de mortalidad presentes durante la descompensación por sangrado varicoso ameritan una vigilancia estrecha e intervenciones tempranas para evitar desenlaces negativos.

Palabras clave

Hemorragia, digestiva, várices, esofágicas.

Abstract

Background: Ninety percent of cirrhotic patients will develop esophageal varices, and bleeding will occur in 30% of these patients at some point in their lives. **Objective:** The objective of this study was to identify prognostic factors associated with mortality in cirrhotic patients with bleeding varices. **Method:** We present a retrospective cohort study of patients with bleeding digestive varices over a period of 30 months. **Results:** This study included 63 patients (33 men and 30 women) whose average age was 56 years (SD: 16 years). 52.4% of these patients' Child-Pugh classification was B. The average stay in the hospital was 10 days. Twelve (19%) died. Hypovolemic shock ($p = 0.033$) and red blood cell transfusion ($p = 0.05$) were related to mortality. Bivariate analysis showed that the variable most closely related to mortality was hepatic impairment with Child-Pugh C classification ($p = 0.00$). Comparisons of numerical variables found that the creatinine value (Mean: 1.74 mg/dl, $p = 0.043$) and length of hospital stay (mean time: 10 days, $p = 0.057$) were higher in patients who died. In the bivariate analysis, Child-Pugh C ($\text{Exp}(B) = 0.068$, $p = 0.002$) and creatinine ($\text{Exp}(B) = 0.094$, $p = 0.034$) remained statistically related to the outcome of interest. **Conclusions:** Mortality from bleeding varices in the patients in this study is comparable to current international standards. Because advanced liver disease and impaired renal function are associated with increased mortality, patients with bleeding varices who have predictors for mortality during decompensation due to bleeding warrant close monitoring and early interventions to avoid negative outcomes.

Keywords

Hemorrhaging, digestive, varices, esophageal varices.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal lleva al desarrollo de vasos venosos colaterales portosistémicos. De estos, los esofagogástricos son los más importantes, pues su sangrado es una complicación frecuente, grave y a menudo fatal. Más del 90% de los pacientes con cirrosis desarrollará várices esofágicas (VE) y en algún momento de su vida, el 30% de ellos sangrarán. En el 40% de los cirróticos compensados se hallará VE en la endoscopia digestiva y en los pacientes con ascitis estará presente en el 60% de estos (1).

El aumento en el tamaño de las várices incrementa significativamente el riesgo de sangrado. Los cirróticos descompensados (clasificación Child B y C), los alcohólicos, la presencia de manchas rojas en la superficie de las VE y un gradiente de presión venosa hepática mayor de 20 mm Hg son los principales factores asociados con el aumento en su tamaño y también con el riesgo de sangrado. Una vez detectada la presencia de VE, la incidencia anual de hemorragia es del 5% en las VE pequeñas y del 15% en las de tamaño mediano y grande (2). La hemorragia varicosa es la causa más frecuente (70%) de sangrado digestivo en los pacientes con cirrosis, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 6% y 42% de los casos. El sangrado inicial puede ser la causa del deceso, aunque las complicaciones graves como infecciones, insuficiencia renal, encefalopatía hepática o los episodios de resangrado son también causas importantes de muerte (3).

El tratamiento endoscópico de las várices pretende reducir la tensión de su pared mediante su obliteración. Los dos métodos más empleados son la inyección de sustancias esclerosantes y la ligadura con bandas elásticas. La terapia por ligadura consiste en la estrangulación mecánica de la vena mediante la colocación de pequeños anillos de caucho, la cual genera obliteración del vaso y una reacción inflamatoria limitada a la mucosa esofágica. El control del sangrado agudo se logra en el 90% de los casos y también disminuye el riesgo de resangrado (4).

La terlipresina es un análogo sintético de la vasopresina con una vida media más larga y menores efectos secundarios, que disminuye considerablemente la presión portal 4 horas después de su administración. Comparada contra placebo, controla el sangrado agudo por várices esofágicas en un 80% a las 48 horas y en un 67% a los 5 días (5).

Un metaanálisis de 20 estudios demostró que la terlipresina disminuyó significativamente el riesgo relativo en mortalidad en el 34%, lo que la posiciona como el medicamento a elegir en el manejo inicial de sangrado por várices esofágicas junto con la terapia endoscópica (6).

El objetivo del presente estudio fue identificar los factores pronósticos asociados con mortalidad en pacientes cirróticos con sangrado digestivo de origen varicoso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio tipo cohorte retrospectiva, entre enero de 2010 y diciembre de 2012, con pacientes que ingresaron por urgencias a dos instituciones universitarias de Bogotá, Colombia, por cuadro de hemorragia digestiva alta, en quienes por antecedentes de enfermedad hepática crónica y/o síndrome de hipertensión portal o sospecha clínica de estas, además de la reanimación inicial con cristaloides, se inició terlipresina (Glypresin, Serring, Alemania) parenteral. Ulteriormente, en un período promedio de 12 horas, una vez reanimados y en adecuadas condiciones hemodinámicas, se les practicó esofagogastroduodenoscopia (equipo Olympus Exera II CV 180, Tokio, Japón) para determinar el origen del sangrado. Al encontrarse várices esofágicas o gástricas y considerar estas como la fuente del sangrado, se procedió a la ligadura con bandas de caucho (Cook Medical MBL-6-I, Estados Unidos). Se midieron variables demográficas, sus antecedentes, la clasificación de Child, MELD, el control del sangrado, el resangrado intrahospitalario, la mortalidad y los días de estancia hospitalaria.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de las dos instituciones.

RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes en el análisis. La media de edad de los pacientes fue de 56 ± 16 años. El promedio de la creatinina y del recuento plaquetario se encontró en rangos normales en la población general. El promedio de días de hospitalización fue de 10. El MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) fue de 12 en la población de estudio. De estos, el 19% (12 casos) falleció. La mortalidad fue similar en ambos hospitales y sexos. En la población estudiada, la hematemesis fue el síntoma más frecuente. La terlipresina y los antibióticos fueron medicamentos usados en la mayoría de los casos. Las causas más frecuentes de cirrosis fueron la alcohólica y la criptogénica. La mayoría de los pacientes tuvieron una severidad de su enfermedad clasificada como Child B. Cerca de la mitad de los pacientes tuvieron várices grandes (tablas 1 y 2).

De las variables categóricas evaluadas, el antecedente de choque hipovolémico y la necesidad de transfusión de hemoderivados estuvieron estadísticamente relacionados en forma significativa con la mortalidad. El análisis bivariado muestra que la variable independiente más relacionada con la mortalidad fue la presencia de una clasificación de Child-Pugh C de su enfermedad.

Regresión logística binaria

Para descartar las variables de confusión y determinar las variables relacionadas definitivamente con la mortalidad,

Tabla 1. Características de los pacientes

	n	Sobrevivientes	Muertos	OR	IC 95%	sig. Chi2
FCI	31 (49%)	24 (47%)	7 (58,3%)	1,58	0,44-5,62	0,48
HUS	32 (50,8%)	27 (52,9%)	5 (41,7%)			
Terlipresina	61 (96,8%)	49 (96,1%)	12 (100%)			1,000
Choque	19 (30,2%)	12 (23,5%)	7 (58,3%)	4,55	1,22-16,99	0,033
Transfusión	25 (39,7%)	17 (33%)	8 (66,7%)	4,00	1,05-15,18	0,050

se realizó una regresión logística binaria. Como variable dependiente se consideró la mortalidad. Se incluyeron los 63 casos en el modelo. Al analizar las variables que tuvieron asociación o diferencias estadísticamente significativas en los análisis bivariados, las variables Child-Pugh C ($\text{Exp}(B) = 0,068$; $p = 0,002$) y creatinina ($\text{Exp}(B) = 0,094$; $p = 0,034$) se mantuvieron estadísticamente relacionadas con el desenlace de interés (sig. del modelo = 0,000; porcentaje de pacientes clasificados adecuadamente = 85,7%) (tabla 3).

Tabla 2. Etiología

Etiología	n
OH	24 (38,1%)
Autoinmune	10 (15,9%)
Criptogénica	20 (31,7%)
CBP	2 (3,2%)
VHC	5 (7,9%)
Fibrosis hepática congénita	2 (3,2%)

DISCUSIÓN

En los pacientes cirróticos, el sangrado digestivo de origen varicoso constituye una causa grave de descompensación que conlleva altas tasas de mortalidad, con cifras alrededor del 20% (7). Se han reconocido como factores predictores de mortalidad su severidad, según la escala de Child-Pugh, la etiología alcohólica, el compromiso renal y los requerimientos de transfusión de glóbulos rojos empaquetados.

En la última década se ha observado un notable descenso en la mortalidad en estos pacientes, que ha sido asociado con intervenciones terapéuticas tempranas, tales como la optimización del soporte en cuidado intensivo, el uso de agentes vasopresores para disminuir la presión portal, el uso de antibióticos profilácticos y la intervención endoscópica de manera oportuna (8).

En el presente estudio, la mortalidad encontrada fue del 19,04%, la cual es comparable con estándares internacionales actuales (9) y significativamente menor que la cifra reportada por los autores en 2003, que fue del 30% (10, 11), época en la que no se disponía de herramientas como

la ligadura endoscópica de las várices, las cuales eran tratadas exclusivamente con escleroterapia con oleato de etanolamina y vasopresina como agente reductor de la presión portal, y no se prescribía profilaxis antibiótica sistemáticamente a los pacientes con sangrado varicoso.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad cuando se comparan los resultados en las dos instituciones; del mismo modo no hubo diferencias con respecto al sexo. En Latinoamérica, dos publicaciones previas (Argentina y Perú) también encontraron que la principal causa de hepatopatía crónica en los pacientes con hemorragia varicosa fue el origen alcohólico. La mayoría de los pacientes ingresó con clase funcional Child-Pugh B-C y más de la mitad de estos tenía várices esofágicas medianas y grandes al momento de la primera endoscopia (11, 12), resultados similares a los del presente estudio.

Se observaron diferencias notables en cuanto al género de los pacientes, pues en el estudio de Berreta y colaboradores (Argentina), el 98% eran hombres, y en el de Parra y colaboradores (Perú), el 55,6%. En nuestra cohorte, el 52,4% fueron hombres. La mortalidad en el estudio de Berreta fue del 19,8%, mientras que en la de Pérez y colaboradores fue del 17,5%, cifras comparables con las halladas en nuestros resultados.

El manejo endoscópico se enmarca dentro de los estándares internacionales: realizarlo de manera oportuna bajo la premisa de tener un paciente con protección de la vía aérea y hemodinámicamente estable. Con una reanimación adecuada y el inicio precoz de vasopresores, el éxito del tratamiento endoscópico de acuerdo con nuestros hallazgos fue del 94%, resultados considerados buenos en los informes internacionales.

En cuanto a las terapias específicas para el control del sangrado (13), el uso de tratamiento vasoactivo en la población estudiada fue en su mayoría con terlipresina (97%), sin encontrarse diferencias en la mortalidad con el uso de este tratamiento y con datos similares a los disponibles en la literatura (14).

Los informes previos de América Latina sobre sangrado varicoso no informan el uso de agentes vasopresores (Colombia, Argentina y Perú). La administración de estas

Tabla 3. Variables categóricas y su relación con la mortalidad

Nombre de la variable	Alternativas de la variable	Población total		Sobrevivientes		Muertos		OR	IC 95%	sig. Chi2
		n	%	n	%	n	%			
Hospital	FCI	31	49,2	24	47,1	7	58,3	1,58	0,44-5,62	0,482
	HUS	32	50,8	27	52,9	5	41,7			
Sexo	M	33	52,4	27	52,9	6	50,0	0,89	0,25-3,13	0,854
	F	30	47,6	24	47,1	6	50,0			
Encefalopatía		7	11,1	4	7,8	3	25,0	3,92	0,75-20,56	0,120
Hematemesis		49	77,8	39	76,5	10	83,3	1,54	0,30-8,01	1,000
Melenas		24	38,1	22	43,1	2	16,7	0,26	0,05-1,33	0,110
Uso de terlipresina		61	96,8	49	96,1	12	100,0			1,000
Choque hipovolémico		19	30,2	12	23,5	7	58,3	4,55	1,22-16,99	0,033
Antibiótico		53	84,1	42	82,4	11	91,7	2,36	0,27-20,64	0,671
Transfusión de GRE		25	39,7	17	33,3	8	66,7	4,00	1,05-15,18	0,050
Propranolol		26	41,3	20	39,2	6	50,0	1,55	0,44-5,48	0,530
TIPS		3	4,8	3	5,9	0	0,0			1,000
Etiología	Alcohólica	24	38,1	20	39,2	4	33,3			
	Autoinmune	10	15,9	9	17,6	1	8,3			
	Criptogénica	20	31,7	14	27,5	6	50,0			
	CBP	2	3,2	2	3,9	0	0,0			0,682
	VHC	5	7,9	4	7,8	1	8,3			
	Fibrosis hepática congénita	2	3,2	2	3,9	0	0,0			
Child-Pugh	A	16	25,4	16	31,4	0	0,0			
	B	33	52,4	29	56,9	4	33,3			0,000
	C	14	22,2	6	11,8	8	66,7	15,00	3,44-65,36	0,000
Várices	Pequeñas	4	6,3	3	5,9	1	8,3			
	Medianas	28	44,4	24	47,1	4	33,3			0,686
	Grandes	31	49,2	24	47,1	7	58,3			
Muerte		12	19,0			12	100,0			
Total		63	100,0	51	100,0	12	100,0			

sustancias vasoactivas es una recomendación internacional (8) para el manejo de todos los pacientes con hemorragia de vías digestivas altas de origen varicoso.

El 84% de los pacientes del presente estudio recibió terapia antibiótica profiláctica, siguiendo también las recomendaciones internacionales de manejo de este tipo de pacientes, por la utilidad en la reducción de la mortalidad, del riesgo de resangrado y del compromiso renal en este tipo de complicación (15, 16), como lo mostrado en el metaanálisis de Soares-Weiser y colaboradores (6).

Con respecto al uso de TIPS (*transyugular intrahepatic portosystemic shunt*), García-Pagan y colaboradores recomiendan implantes de TIPS tempranos; es decir, en las primeras 72 horas después del ingreso en pacientes con Child-Pugh C menor de 14 puntos o en pacientes con sangrado

agudo Child-Pugh B, con el objetivo de reducir el riesgo de resangrado y la mortalidad (17). En nuestro estudio, solo 3 pacientes recibieron TIPS como terapia de rescate, lo que plantea que la falta de experiencia en nuestro medio hace que se retarden los tiempos y la decisión para el uso de dicha herramienta.

Los factores pronósticos de mortalidad en los pacientes con hemorragia digestiva de origen varicoso han sido ampliamente estudiados. Abrales y colaboradores encontraron que la etiología de la cirrosis, la clase Child-Pugh y la presión arterial al ingreso predecían el riesgo de fracaso terapéutico en los primeros 5 días (18).

Piqueras y colaboradores encontraron mayor mortalidad en pacientes mayores de 65 años de edad, con mayor puntaje en la escala de Child-Pugh, la presencia de carcinoma

hepatocelular y la presencia de encefalopatía o algún tipo de infección bacteriana (19). Gómez y colaboradores, en un estudio previo en Colombia, informaron que la mortalidad de los pacientes se asociaba directamente con la clase funcional Child-Pugh avanzada, el tamaño de las várices esofágicas y la presencia de infección en el líquido ascítico (10). Berreta reportó como factores predictores de mortalidad hospitalaria el fracaso de la terapia endoscópica inicial y la clase funcional Child-Pugh C (11). García-Pagán definió como *pacientes de alto riesgo de mortalidad* a aquellos con sangrado activo al momento del ingreso y con clases funcionales Child-Pugh B y C (17). Agustín encontró que la clase funcional Child-Pugh C con creatinina mayor de 1 mg/dL presentaba un alto riesgo de mortalidad asociada con el sangrado en las siguientes 6 semanas de su ingreso (13). Pérez y colaboradores reportaron resultados similares. En el presente estudio, de las variables categóricas evaluadas, el antecedente de choque y la necesidad de transfusión estuvieron estadísticamente relacionadas con la mortalidad; al analizar las variables que tuvieron asociación o diferencias estadísticamente significativas en los análisis bivariados, las variables Child-Pugh C (Exp(B) = 0,068; p = 0,002) y creatinina (Exp(B) = 0,094; p = 0,034) se mantuvieron estadísticamente relacionadas con el desenlace de interés.

La mortalidad del paciente con sangrado varicoso en los dos hospitales universitarios es comparable con los actuales estándares internacionales. El tener una enfermedad hepática avanzada según la clasificación de Child-Pugh y una función renal deteriorada están relacionadas con la mortalidad en pacientes cirróticos que cursan con sangrado de origen varicoso, razón por la cual los pacientes con predictores de mortalidad presentes durante la descompensación por sangrado varicoso ameritan una vigilancia estrecha y posiblemente intervenciones tempranas para evitar desenlaces negativos.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, et al. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(2):141-55.
- Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, et al. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl 1):S68-92.
- Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(7):1802-29.
- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362(9):823-32.
- Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002147.
- Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(1):53-64.
- Seo YS, Kim YH, Ahn SH, et al. Clinical features and treatment outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Korean Med Sci.* 2008;23(4):635-43.
- de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53(4):762-8.
- Boyd R, Butler J. Best evidence topic report. Terlipressin or somatostatin for the treatment of bleeding oesophageal varices. *Emerg Med J.* 2005;22(6):433-4.
- Gómez D, Garzón MA. Várices esofágicas: experiencia clínica en un hospital de referencia regional. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2003;18:20-3.
- Berreta J, Kociak D, Corti R, et al. Predictors of intrahospitalary mortality in the upper gastrointestinal variceal bleeding due to chronic liver disease treated endoscopically. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2008;38(1):43-50.
- Parra Pérez VF, Raymundo Cajo RM, Gutiérrez de Aranguren CF. Related factors to re-bleeding and mortality in cirrhotic patients with acute variceal bleeding at Hipolito Unanue Hospital, Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru.* 2013;33(4):314-20.
- Augustin S, Gonzalez A, Genesca J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol.* 2010;2(7):261-74.
- Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 1999;117(3):626-31.
- Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, et al. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2003;35(7):473-8.
- Nevens F. Non-invasive variceal pressure measurements: validation and clinical implications. *Verh K Acad Geneeskd Belg.* 1996;58(4):413-37.
- Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2370-9.

18. Abralde JG, Villanueva C, Banares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol.* 2008;48(2):229-36.
19. Piqueras B, Banares R, Rincon D, et al. Predictive factors of the mortality of digestive hemorrhage caused by esophageal varices in elderly patients. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24(2):51-5.