



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Medicina**  
**División de estudios de posgrado e investigación**

**ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA**  
**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE CIANOACRILATO PARA TRATAMIENTO DE  
VÁRICES ESOFÁGICAS Y GÁSTRICAS**

**TESIS**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**  
**GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA:**  
**YARETH SOFÍA ORNELAS ARROYO**

**MÉXICO., D.F. 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TUTOR:**  
**NORBERTO CARLOS CHÁVEZ TAPIA**  
**GASTROENTEROLOGIA FUNDACIÓN CLINICA MEDICA SUR**  
**MÈXICO, D.F. JULIO 2014**

**Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg**

Director académico

Fundación Clínica Médica Sur

**Dr. Misael Uribe Esquivel**

Profesor titular del curso de especialización

Gastroenterología

Fundación Clínica Médica Sur

**Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia**

Asesor de tesis

Gastroenterología

Fundación Clínica Médica Sur

**Indice:**

<b>1. Introducción</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Epidemiología de cirrosis</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Fisiopatología de cirrosis</b>	<b>5</b>
<b>1.3 Hipertensión portal</b>	<b>6</b>
<b>1.4 Historia natural de cirrosis</b>	<b>9</b>
<b>1.5 Pronóstico</b>	<b>13</b>
<b>1.6 Factores predictores variceales</b>	<b>14</b>
<b>1.7 Tratamiento</b>	<b>16</b>
<b>1.8 Escalas pronósticas</b>	<b>24</b>
<b>2. Justificación</b>	<b>28</b>
<b>3. Objetivo</b>	<b>28</b>
<b>4. Material y métodos</b>	<b>28</b>
<b>5. Análisis estadístico</b>	<b>30</b>

<b>6. Resultados</b>	<b>31</b>
<b>7. Discusión</b>	<b>38</b>
<b>8. Conclusiones</b>	<b>43</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>44</b>

## **1. Introducción**

### **1.1 Epidemiología de cirrosis hepática**

La cirrosis hepática es un importante problema de salud pública a nivel mundial. Está considerada como una de las 10 principales causas de muerte, con variaciones en su mortalidad durante el paso de los años (1). En 2009 se reportó en Europa una frecuencia de 2,000-3,300 casos por cada millón

de habitantes. En México, en 1987, reportaron una tasa de 24.4 casos por cada 100,000 habitantes, en el 2002 ocupó el quinto lugar (2). Apenas en este año fue considerada la sexta causa de mortalidad en México, ocasionando más de 28 mil muertes al año.

La cirrosis hepática por alcohol y enfermedad viral crónica es la primera causa de hipertensión portal en México. De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el año 2003 fue la tercera causa de mortalidad en hombres adultos (20,478 casos) y la octava causa en mujeres (6,332 casos), con un total de 26,810 muertes a nivel nacional. (3)

Es la población económicamente activa la principalmente afectada. Ocasiona un gran número de consultas médicas, además requiere un consumo importante de recursos a nivel de áreas hospitalarias, de urgencias médicas o de terapia intensiva y se

encuentra altamente asociada a discapacidad. Constituye un verdadero problema de salud pública ya que se estima que para el año 2020 habrá alrededor de dos millones de pacientes con enfermedad hepática crónica (4, 5)

## **1.2 Fisiopatología**

El factor que desempeña un papel determinante en la evolución a cirrosis es la fibrosis hepática; ésta consiste en un aumento difuso de la matriz extracelular en respuesta a un daño persistente hepático a partir de una amplia gama de enfermedades hepáticas. En su desarrollo, están involucrados la modificación y/o incremento de la producción de colágena, tejido conjuntivo y membrana basal, sumados a una serie de señales que modifican la matriz extracelular, así como la modulación de diferentes funciones celulares.

Tres vías fisiopatológicas están involucradas en el desarrollo de la fibrosis: respuesta inmune, lesión crónica con cicatrización permanente y respuesta a agentes inductores de fibrosis. En la mayoría de las enfermedades coexisten más de una vía.(6)

La fibrosis hepática tiene dos etapas. La primera de ellas es potencialmente reversible y consiste en la modificación de la matriz extracelular a expensas del depósito de colágena densa con formación de enlaces cruzados. La segunda etapa involucra, no sólo al depósito de colágena, sino también a la proliferación celular a expensas de miofibroblastos de localización en el espacio de Disse, con la consecuente aparición de fibrosis sinusoidal y portal. Estas alteraciones producen

distorsión de la arquitectura con la consecuente formación de nódulos de regeneración. El incremento de tejido fibrótico modifica la función de los hepatocitos, por alteraciones de la microcirculación hepática. (7,8).

### **1.3 Hipertensión portal**

Una de las principales consecuencias de la cirrosis hepática que conlleva múltiples complicaciones es la hipertensión portal. Ésta se define como un incremento del gradiente de presión portal: a diferencia entre la presión portal y la presión en la vena cava inferior o en la vena suprahepática.. El método más utilizado para medir el gradiente de presión portal consiste en la determinación del gradiente de presión en la vena hepática (GPVH) definido como la diferencia entre la presión venosa hepática de enclavamiento y la presión libre. El valor normal es entre 1-5mmHg, existiendo hipertensión portal cuando el GPVH está elevado. Si la elevación es inferior a 10 mmHg, se considera que la hipertensión portal es subclínica, mientras que valores del GPVH mayores o iguales a 10 mmHg definen una hipertensión portal clínicamente significativa, ya que a partir de estos valores pueden aparecer todas las complicaciones de la hipertensión portal.

El factor inicial que conduce a la aparición de hipertensión portal en la cirrosis es el aumento de la resistencia vascular hepática. A este componente, relativamente fijo del incremento de la resistencia vascular, se suma otro componente dinámico, dependiente de la contracción activa de las células estrelladas perisinusoidales, que se activan en la cirrosis hepática y desarrollan capacidades contráctiles que les

permiten funcionar como pericitos sinusoidales. También se incluyen a los miofibroblastos periportales y las células del músculo liso de las vénulas portales. La activación de estos elementos contráctiles se ve favorecida por un estado de disfunción endotelial en los sinusoides, que da lugar a una insuficiente producción de factores vasodilatadores endógenos, como el óxido nítrico (ON), junto con el aumento de factores vasoconstrictores, como el tromboxano A<sub>2</sub>, la endotelina y el sistema renina angiotensina.

El ON es un potente vasodilatador sobre músculo liso vascular a través de la guanilato ciclasa; se produce a nivel del endotelio del precursor L-arginina por la sintasa de NO. Su efecto vasodilatador en la circulación sistémica ocasiona disminución de la presión arterial sistémica y de la resistencia vascular sistémica, pulmonar y esplácnica, con retención de sodio e incremento del volumen plasmático. Su producción en la circulación esplácnica es esencial para el desarrollo del estado hiperdinámico en la hipertensión portal; además, existen factores que aumentan su producción, especialmente el estrés de pared vascular durante el incremento del flujo.

El componente dinámico de la resistencia vascular intrahepática es reversible y, por tanto, una diana terapéutica. De hecho, la mayoría de los tratamientos existentes para la hipertensión portal se centran en la corrección de las alteraciones hemodinámicas mediante fármacos vasoactivos como terlipresina, somatostatina y betabloqueadores no selectivos. Mientras que el componente mecánico podría

modificarse favorablemente mediante tratamientos que mejoren la enfermedad hepática subyacente.

La consecuencia del aumento de la presión portal es el desarrollo de una extensa red de colaterales portosistémicas, cuya finalidad es derivar una proporción significativa del flujo esplácnico hasta la circulación general, sin pasar por el hígado. Ello origina múltiples consecuencias relevantes, entre ellas destaca la formación de varices esofágicas, evento clave en la historia natural de la cirrosis hepática. De otra parte el shunt portosistémico permite que bacterias o productos bacterianos de procedencia intestinal alcancen la circulación general, lo que favorece la liberación de citocinas que promueven tanto la síntesis de óxido nítrico (ON), como de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) en la circulación extrahepática, donde provocan una intensa vasodilatación y atenúan la respuesta a estímulos vasoconstrictores. Finalmente, a través del shunt circulan péptidos gastrointestinales con poder vasoactivo que escapan al catabolismo hepático ejerciendo efectos vasodilatadores sistémicos. Éstos y otros mecanismos vinculados a la intervención de péptidos vasodilatadores con efectos parácrinos y/o la intervención de endocannabinoides y de un reflejo neural sensorial que inhibe el tono vascular, se conjugan para inducir un estado de vasodilatación esplácnica. Este fenómeno contribuye a explicar la disfunción circulatoria observada en la cirrosis hepática con hipertensión portal, con repercusiones sobre el pulmón y la circulación renal (9).

Existe una circulación hiperdinámica, de la cual es responsable la vasodilatación esplácnica. Esta vasodilatación se manifiesta por un descenso de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica, aumento del gasto cardiaco y elevación del flujo de sangre al territorio portal; todo lo anterior contribuye a elevar y mantener la hipertensión portal en fases avanzadas de la enfermedad. (10)

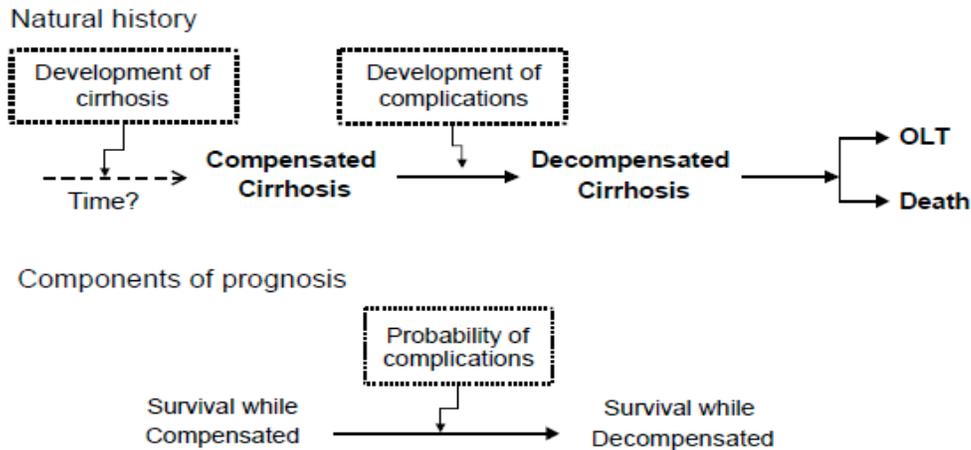
Son activados diversos fenómenos angiogénicos, que son dependientes del factor de crecimiento vascular derivado de endotelio (VEGF) y de plaquetas (PDGF); este fenómeno contribuye en gran medida a la progresión de la cirrosis y de la hipertensión portal, ya que contribuyen a la activación de las células estrelladas, a la fibrogénesis e inflamación hepáticas, y a la vasodilatación esplácnica y formación de colaterales portosistémicas. Se han propuesto terapias antiangiogénicas ya que al antagonizar la vía de señalización de VEGF/PDGF hay una disminución significativa de la fibrosis hepática, la vasodilatación esplácnica, de la presión portal y por lo tanto de la formación de vasos colaterales. (11).

La presencia de ascitis, la circulación colateral cutánea abdominal, la esplenomegalia y el sangrado asociado a várices esofágicas son manifestaciones clínicas asociadas con la hipertensión portal. A pesar de que la existencia de telangetasias se observa con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, no se ha encontrado una relación directa entre el grado de su presencia y el de hipertensión portal.

#### **1.4 Historia natural de la cirrosis**

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase compensada, la cual es asintomática. Posteriormente se presenta una fase descompensada, la cual es sintomática y rápidamente progresiva, en donde finalmente se manifiestan las complicaciones derivadas de la hipertensión portal, así como de la insuficiencia hepática. El fenómeno clave que marca el paso de una fase a la siguiente es precisamente el aumento de la presión portal.

Al menos la mitad de los pacientes con cirrosis se encuentran en una fase compensada al momento del diagnóstico de la enfermedad; lo anterior debido a que el acúmulo de fibrosis es un proceso lento y asintomático, que se encuentra relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad de base. La formación de septos fibrosos y pequeños nódulos se asocia significativamente con un aumento de la presión portal. La progresión de la fibrosis y de la hipertensión portal condicionan el desarrollo de varices esofágicas. La prevalencia de varices en esta fase es del 44%, mientras que en la fase de cirrosis descompensada es del 73% (12). A partir de un gradiente de presión portal por encima de 10 mmHg, se pueden presentar varices y otras complicaciones de la hipertensión portal. La mortalidad en esta fase es baja, estimándose en un 2-4% al año, siendo más importante en el subgrupo de pacientes con varices esofágicas (13). En ellos se incrementa la mortalidad a expensas de la asociada a episodios de sangrado por varices, cuya mortalidad es de alrededor del 15% a las 6 semanas.



**Fig. 1. The natural history of cirrhosis and components of prognosis. A simplified view.**

En una etapa inicial de la cirrosis, cuando la presión portal supera un umbral crítico y aumenta la concentración de óxido nítrico, se produce una vasodilatación sistémica y, como consecuencia, una disminución de la volemia efectiva que activa los mecanismos de compensación, como el sistema nervioso simpático, el eje renina-angiotensina-aldosterona, y la secreción no osmótica de vasopresina. Todos estos sistemas favorecen la retención de Na y H<sub>2</sub>O, a la vez que tienden a evitar una disminución adicional de la resistencia periférica, normalizando la homeostasis circulatoria. En tal situación, la retención de Na se desactiva y el enfermo no desarrolla ascitis. En una fase más avanzada, la disfunción circulatoria se acentúa, bien sea por la propia evolución natural de la enfermedad o por la intervención de un factor desencadenante.(14) En ambas circunstancias el trastorno hemodinámico se agrava, de manera que los mecanismos mencionados resultan inadecuados para mantener la homeostasis circulatoria. Ello provoca una exacerbada retención de Na y

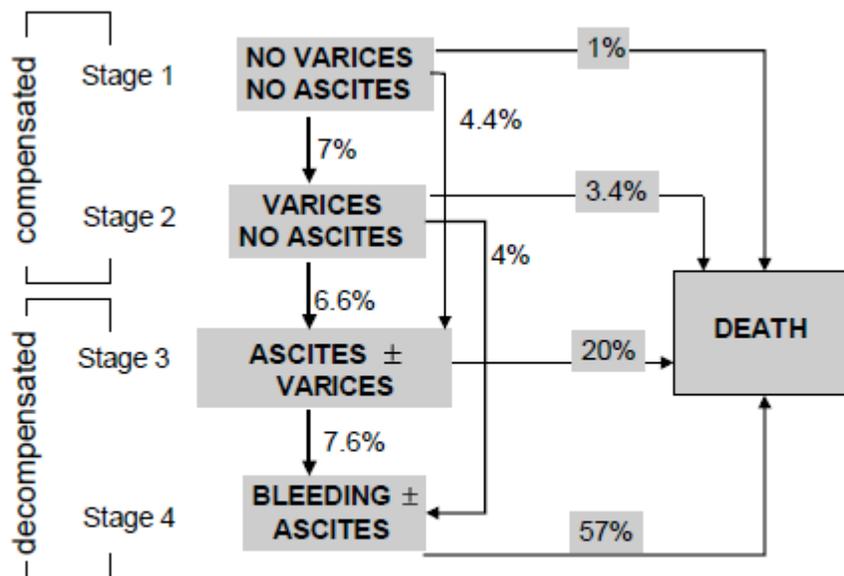
H<sub>2</sub>O, fenómeno que, unido a la trasudación linfática secundaria a la hipertensión portal, explica la formación de ascitis. Un tiempo después, la disminución del aclaramiento de agua libre inducido por la ADH determina una desproporcionada retención de agua, superior a la de Na, lo que explica la coexistencia de hiponatremia dilucional.(15)

La vasoconstricción arteriolar renal inducida por sustancias vasoactivas produce isquemia renal. Durante un tiempo, el riñón es capaz de compensar esta situación, incrementando la producción de sustancias vasodilatadoras como prostaglandinas, óxido nítrico, péptidos natriuréticos, lo que permite mantener el estado de la función renal. Sin embargo, a medida que se agrava el trastorno hemodinámico, aumenta la producción de sustancias vasoconstrictoras, provocando intensa vasoconstricción arteriolar, descenso del filtrado glomerular y falla renal.(16)

El incremento de la presión portal y los fenómenos de angiogénesis asociados promueven la apertura de colaterales y la consiguiente formación de varices esofagogástricas, que desvían una parte del flujo sanguíneo hacia la vena cava. Globalmente, la probabilidad de que un enfermo con cirrosis hepática desarrolle varices esofágicas es del 5% al año de establecer el diagnóstico y del 12% a los tres años. Este hecho no es probable que ocurra sin un gradiente de presión portal superior a 10 mm Hg. Con el tiempo, el aumento de la presión portal produce una dilatación progresiva de la várice y un adelgazamiento de su pared. Cuando la presión

hidrostática intravaricosa supera el límite elástico de su pared, se genera una tensión excesiva que produce su ruptura.(17)

Cualquier circunstancia que conduce a un deterioro significativo de la función hepática o a un agravamiento de la hipertensión portal puede ser el detonante de un episodio de sangrado. La mortalidad de la HDA por hipertensión portal oscila entre un 10-15% para cada episodio y depende, no solamente del sangrado, sino de otros factores, como la magnitud del incremento del GPVH (GPVH mayor de 20 mmHg), la existencia de comorbilidades y la aparición de recidiva precoz (mayor frecuente en las primeras 48 horas) o el fallo multiorgánico que conlleva el deterioro de la función hepática.(18)



**Fig. 4. Clinical course of cirrhosis: 1-year outcome probabilities according to clinical stages.**

## **1.5 Pronóstico**

La supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática sin hipertensión portal descontrolada o complicaciones asociadas como encefalopatía hepática e insuficiencia renal es mayor de 10 años; el abandono del consumo crónico de alcohol incrementa aún más esta cifra. La coexistencia de hipertensión portal progresiva disminuye la supervivencia hasta el 30% a los tres años de realizarse el diagnóstico. La complicación de sangrado por ruptura de várices esofágicas tiene una mortalidad del 30% durante cada episodio y existe recurrencia de sangrado hasta en el 72% de los casos en los siguientes seis meses. Por otro lado, la ascitis no refractaria no incrementa el riesgo de muerte, pero cuando se desarrolla en coexistencia con insuficiencia renal aguda y/o síndrome hepatorenal, la mortalidad a tres meses es del 90% (19).

## **1.6 Factores predictivos para sangrado variceal**

La hemorragia variceal ocurre en 25 a 40% de los pacientes con cirrosis además de ser una complicación que disminuye el pronóstico de vida de los pacientes ya que se asocia a mortalidad en un 30%. Los pacientes que sobreviven a un episodio de sangrado variceal, tienen hasta un 70% de recurrencia de sangrado. (20,21)

Las várices esofágicas aparecen cuando existe un gradiente de presión portal  $> 10$  mmHg y sangran cuando presentan  $> 12$  mmHg. Esta medición se realiza con cateterismo hepático y midiendo la diferencia entre la presión venosa en cuña y la presión hepática libre. Esta medición no predice el tamaño de las várices, sin

embargo es útil para monitorizar el efecto a tratamiento como son los beta bloqueadores. Existe un metáanálisis el cual la reducción del gradiente menor o igual a 12 mmHg o 25% reduce significativamente el riesgo de sangrado y mortalidad (22).

El rango de progresión de desarrollo de várices esofágicas en cirrosis se evaluó en un estudio prospectivo con 206 pacientes cirróticos en donde se observó que se formaron nuevas várices en 5% de los pacientes al primer año y 28% a los 3 años. El riesgo de sangrado a dos años fue significativamente mayor en pacientes con várices pequeñas comparados a pacientes sin várices. Los factores predictores de sangrado fueron: la escala de Child-Pugh, datos de mal pronóstico en varices esofágicas y alcohol como causa de cirrosis (22). Otro estudio en pacientes con infección por virus de hepatitis C se observó que los pacientes que presentaron una respuesta viral sostenida desarrollaron menos várices a comparación de pacientes que no la presentaron, además que la escala de MELD y el genotipo fueron factores predictivos para desarrollo de las mismas (23).

Existen múltiples factores predictivos tanto clínicos como fisiológicos para hemorragia variceal, estos incluyen: localización, tamaño y apariencia de las várices, gradiente de presión portal y características clínicas del paciente,

**Localización de várices:** los sitios más comunes de desarrollo de várices son el esófago distal, estómago y recto, sin embargo se puede desarrollar a cualquier nivel de tracto gastrointestinal. Las várices a nivel de tercio proximal de esófago se forman dentro de la submucosa, no obstante a nivel de tercio distal del esófago se tornan más superficiales, por lo que son más propensas a ruptura y sangrado. Las várices

fúndicas GOV 1 y 2 que son continuación de las esofágicas hacia la curvatura menor y mayor respectivamente son más comunes que las IGV1 o várices gástricas aisladas en pacientes cirróticos. Las várices gástricas tienden a sangrar más que las esofágicas como se observó en un estudio de 568 pacientes, que los pacientes con esta localización variceal requirieron mayor número de transfusión de paquetes globulares 4.8 VS. 2.9 unidades por paciente respectivamente el cual fue estadísticamente significativo (24).

**Tamaño y apariencia endoscópica de várices esofágicas:** várices esofágicas grandes con datos de mal pronóstico como puntos rojos, puntos hematoquísticos tienden a provocar mayor número de hemorragia.

Factores clínicos: el grado de falla hepática del paciente cirrótico medido por las escalas Child- Pugh o MELD, que miden variables como bilirrubina, INR, encefalopatía ascitis y falla renal, entre mayor puntaje se ha relacionado como factor para desarrollar sangrado variceal. El antecedente de sangrado variceal previo predice recurrencia de sangrado, es por eso que se requiere un seguimiento y doble terapia (profilaxis secundaria) para evitar dichos episodios.

Existe evidencia que el tratamiento de la causa de hepatopatía crónica, reduce la severidad de la hipertensión portal y por consiguiente el riesgo de sangrado. Este hecho se ha evidenciado más en pacientes por causa alcohólica o viral (25).

Presión portal: las variaciones en la presión portales un importante predictor de hemorragia variceal. La incidencia de sangradi por los diferentes niveles de presión

son los siguientes: < 13 mmHg (0%), 13-14 mmHG (9%), 14-15 mmHg (17%), 15-16 mmHg (50%), > 16 mmHG (72%) (26).

## 1.7 TRATAMIENTO

- **Profilaxis primaria y preprimaria**

El primer episodio de sangrado variceal en pacientes cirróticos ocurre en un rango anual de 15%, además que la mortalidad de un episodio es menor que en las últimas dos décadas, sin embargo tiene una mortalidad de 7-15%.

El objetivo de la profilaxis primaria es prevenir hemorragia variceal en pacientes con várices, pero sin antecedente de sangrado. Profilaxis preprimaria se refiere al tratamiento para prevenir el desarrollo de várices esofágicas.

La prevención preprimaria no está recomendada ya que existen estudios que demuestran que no esta terapia no es efectiva y solamente produce mayores efectos adversos. Un estudio de 213 pacientes cirróticos sin várices se asignaron a beta bloqueador o placebo con seguimiento a 55 meses, en donde se observó que el grupo con tratamiento desarrollan 39% vs 40% en el grupo de placebo ( $p=0.89$ ) no siendo estadísticamente significativo (27). Al igual que no hubo diferencia en mortalidad o desarrollar ascitis.

Las guías clínicas del consenso de Baveno V recomiendan profilaxis primaria con beta bloqueadores en pacientes con várices pequeñas y datos de mal pronóstico o pacientes con cirrosis Child- Pugh C. Sin embargo las várices medianas o grandes pueden ser tratadas con beta bloqueadores o ligadura endoscópica. Estos

tratamientos reducen el riesgo de hemorragia y la mortalidad asociada a la misma. Los tratamientos para profilaxis primaria que no son recomendados son nitratos, TIPS o escleroterapia. Profilaxis primaria con carvedilol se ha observado con buenos resultados incluso con mayor disminución en la presión portal y sin efectos secundarios significativos como la hipotensión siendo la más importante. El propanolol y nadolol bloquean el tono adrenérgico por vasoconstricción y por lo tanto disminuyen el flujo portal. La dosis de beta bloqueadores se puede ajustar según la frecuencia cardíaca del paciente que es un manejo adecuado en consultorio, teniendo como objetivo lograr 55-60 latidos por minuto y/o disminución del 20% o  $< 12$  mmHG de presión portal por cateterismo hepático que es una estrategia poco utilizada e impráctica (28,29).

El propanolol se puede utilizar como dosis máxima de 120 mg/día, que en muchas ocasiones puede llevar a efectos adversos. Si a pesar de esta dosis el paciente no disminuye su frecuencia cardíaca o se observan datos de descompensación son datos de falla a tratamiento y por lo tanto requerir otro tipo de beta bloqueador como carvedilol y/o ligadura de várices. Los factores asociados a mal efecto a tratamiento con beta bloqueadores son pacientes jóvenes, várices grandes, cirrosis avanzada y dosis bajas de medicamento (30).

Se ha observado que el 15% de los pacientes tienen contraindicaciones relativas o absolutas y otro 15% requiere disminución de dosis por efectos adversos con los beta bloqueadores (31).

El carvedilol como había mencionado además de ser un beta bloqueador potente también tiene efecto alfa 1 el cual reduce el tono vascular y resistencia hepática. En un estudio se observó reducción estadísticamente significativa de presión portal de 20% vs 13% a comparación de propranolol, así como mayor número de pacientes con carvedilol llegaron al objetivo de < 12 mmHG en presión portal 64% vs 12% a comparación de propranolol (32). De igual forma se ha comparado carvedilol vs ligadura endoscópica en donde no se observó diferencia en mortalidad relacionada a hemorragia (33). Los efectos adversos más significativos de los beta bloqueadores son: broncoespasmo, falla cardíaca, hipotensión e impotencia; los cuales son frecuentes y por lo tanto es difícil llegar a dosis terapéuticas deseadas.

Las estatinas han demostrado que disminuyen la presión portal en pacientes con cirrosis, incluso en ocasiones se utilizan en conjunto con beta bloqueadores (34,35).

La ligadura de várices endoscópica es otra alternativa a beta bloqueadores como profilaxis primaria. Se han comparado ambos tratamientos en metanálisis sin mostrar diferencias significativas en cuando a hemorragia o mortalidad. Se han realizado estudios con ambos tratamientos vs solo ligadura para profilaxis primaria en pacientes con alto riesgo de sangrado en el cual no mostró diferencia significativa para hemorragia (35). Los pacientes que se realizan ligadura endoscópica se debe realizar seguimiento cada 3-4 semanas con sesiones endoscópicas hasta erradicarlas por completo. Posteriormente se realiza una endoscopia 6 meses después de erradicadas y de 6-12 meses después para vigilar si existe recurrencia de várices (36).

La ligadura de várices tiene riesgos como procedimiento como son: hemorragia, broncoaspiración, perforación y reacción a medicamentos, sin embargo la cantidad de efectos adversos es mayor con los beta bloqueadores. En cuanto a mortalidad no se ha observado muertes relacionadas al uso de beta bloqueadores y sin con ligadura principalmente por sangrado de úlceras.

El seguimiento de los pacientes con várices pequeñas sin tratamiento con beta bloqueador es cada 2 años con endoscopia, sin embargo en pacientes que desarrollan datos de mal pronóstico en várices, así como cambio de tamaño se debe iniciar tratamiento profiláctico, incluso si hay evidencia de descompensación hepática se debe realizar endoscopia en ese momento y de forma anual (36).

- **Tratamiento de sangrado variceal agudo**

La hemorragia variceal aguda es una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato y cuidado intrahospitalario. Los principios básicos son cuidado de la vía aérea y circulación así como estabilidad hemodinámica. El tratamiento ideal de un sangrado variceal agudo incluye procedimientos endoscópicos, medicamentos, cirugía y TIPSS.

El objetivo en niveles de hemoglobina deseados en un paciente con un cuadro agudo son de 7-8 g/dL, ya que con restitución de volumen excesivo puede incrementar la presión portal. No hay recomendaciones en manejo de coagulopatía o trombocitopenia en estos casos, ya que estudios con factor VII recombinante no demostraron ventajas significativas (20).

Los antibióticos profilácticos en pacientes cirróticos hospitalizados por un sangrado variceal disminuye de forma significativa mortalidad así como complicaciones infecciosas. El periodo que se deben administrar es de 7 días. Los antibióticos recomendados son ciprofloxacino intravenoso u norfloxacino via oral, sin embargo en centros con alta prevalencia de bacterias resistentes a quinolonas se recomienda administrar ceftriaxona (37).

La terlipresina es un análogo de la vasopresina que produce vasoconstricción de arteriolas mesentéricas, disminuyendo el flujo portal y por consiguiente la presión portal. La dosis inicial es de 2 mg cada 4 horas y posteriormente se disminuye a 1 mg cada 4 horas. Un metanálisis encontró disminución en mortalidad a comparación de placebo con un riesgo relativo de 0.66 (38).

La somatostatina inhibe la excreción de hormonas vasodilatadoras como glucagon, causando de forma indirecta vasoconstricción espláncay disminución de flujo portal. El octreotide es un análogo de somatostatina que se utiliza en sangrado variceal agudo. Este medicamento tiene vida media corta por lo que se utiliza en infusión. Este medicamento se debe utilizar en conjunto con ligadura endoscópica ya que reduce la recurrencia de sangrado 9% vs 38% al solamente realizar tratamiento endoscópico (39).

El tratamiento endoscópico es el de elección para hemorragia variceal aguda y se debe realizar lo antes posible y no mayor a 12 horas de la presentación. Existe la escleroterapia o la ligadura de várices, sin embargo esta última es la que se ha utilizado con mayor frecuencia en los últimos años además de tener menores

complicaciones. Existe un rango de 10-20% con falla a tratamiento endoscópico, provocando un riesgo a choque hipovolémico y muerte en estos pacientes. Los factores de riesgo para falla a tratamiento endoscópico son: hematemesis >100 mL posterior a > 2 horas de tratamiento farmacológico, choque hipovolémico y caída en niveles de hemoglobina de 3 g/dL ó 9% en hematocrito en un periodo de 24 horas (40).

Los pacientes que presentan sangrado 48 horas después de un sangrado activo se considera recurrencia de sangrado, si ocurre a los 6 semanas es un recurrencia temprana de sangrado y mayores a 6 semanas recurrencia tardía.

En pacientes que falla a tratamiento endoscópico y médico, se puede realizar un segundo intento por vía endoscópica tratando de realizar ligadura en várices restantes sin embargo es técnicamente difícil ya que las ligaduras pasadas impiden el paso del endoscopio por el esófago.

Existen procedimientos quirúrgicos los cuales pueden ser por cortocircuitos no selectivos, selectivos o parciales o sin utilizar cortocircuitos como el procedimiento de Sugiura. Este último es adecuado para pacientes que no son candidatos para cirugías con cortocircuitos como los pacientes con trombosis portal con extensión a las venas mesentéricas superior. Las cirugías de urgencias tienden a desarrollar mayor tasas de trombosis que las electivas. Es importante saber que este tipo de cirugías tienden a producir mayor grado de encefalopatía en los pacientes por lo que los pacientes deben ser seleccionados. Sin embargo estos procedimientos son efectivos para prevenir recurrencia de sangrado (41).

El tratamiento de várices gástricas se da mediante inyección de cianoacrilato y/o medicamentos intravenosos como terlipresina/octreotide o por medio de TIPSS. El cianoacrilato previene la recurrencia de sangrado en estos pacientes. Sin embargo tiene complicaciones como: recurrencia de sangrado, sepsis, émbolos distales (pulmonar, cerebral y esplénico) y hematoma mesentérico asociado a hemoperitoneo y peritonitis bacteriana. La mortalidad relacionada a complicaciones es de 0.5% (42). Tratamientos alternativos para várices gástricas ligadura endoscópica, inyección de trombina y obliteración retrograda transvenosa por balón que es un técnica de intervención radiológica. Esta última técnica se ha visto prometedora con control del sangrado hasta el 90%, sin embargo la técnica es difícil y solamente lo realizan en centros específicos especializados que se encuentran principalmente en Japón (43). Las complicaciones de este procedimiento son aumento de presión portal y por consiguiente desarrollo de mayor número de várices y ascitis.

Existen várices que se pueden formar fuera del estómago o esófago que se conocen como ectópicas. Los sitios más frecuentes son duodeno, recto y periestomales (alrededor de colostomías). El tratamiento endoscópico no es efectivo en estos casos y su tratamiento es quirúrgico.

Los TIPS (cortocircuitos portosistémicos intrahepáticos transyugulares) consisten en la colocación de un catéter vía yugular el cual llega a las venas suprahepáticas hasta la vena porta a través del parénquima hepático produciendo un cortocircuito portocava. En un estudio se observó un beneficio en pacientes con colocación de TIPS

temprano como tratamiento de primera línea en pacientes con sangrado variceal agudo (44).

- **Profilaxis secundaria**

La recurrencia de sangrado en pacientes que sobreviven a un episodio de hemorragia variceal es hasta 60% y con una mortalidad de 33%. La prevención de recurrencia es una parte esencial en el manejo de paciente cirrótico descompensado por sangrado variceal. Los pacientes a los cuales se realizó TIPS durante un episodio agudo, no requieren terapia para hipertensión portal, sin embargo deben ser referidos a un centro de trasplantes ya que esta procedimiento es un puente para un trasplante. El TIPS debe ser revisado por ultrasonido Doppler cada 6 meses para ver si existen datos de trombosis.

La combinación de ligadura de várices endoscópica y terapia farmacológica con beta bloqueadores son la terapia de opción como profilaxis secundaria posterior a episodio de sangrado variceal.

En pacientes que presentan hemorragia variceal recurrente a pesar de la terapia antes mencionada, los TIPS, cirugía o trasplante son las terapias de opción (20).

Los rangos más bajos de hemorragia variceal recurrente se observan en pacientes que tienen una respuesta hemodinámica a la terapia farmacológica que se define como una disminución  $< 12$  mmHg o  $> 20\%$  de la presión portal basal, que corresponde solamente al 10% de todos los pacientes. La estrategia más racional equivaldría a una

terapia basada en respuesta hemodinámica y por lo tanto los pacientes que la presentan no tendrían necesidad de realizar terapia endoscópica.

Los pacientes que son intolerantes o tienen contraindicación a betabloqueadores serán beneficiados solamente con terapia endoscópica (31).

Un estudio recientes sugiere que los beta bloqueadores están asociados a menor supervivencia en pacientes con ascitis refractaria, sin embargo se requieren más estudios para comprobarlo y por el momento en este tipo de pacientes los beta bloqueadores no deben ser contraindicados (20).

La combinación de beta bloqueadores y mononitrato de isosorbide tiene la tasa de mayor efectos adversos principalmente cefalea. Al igual que la ligadura de várices puede producir sangrado secundario a úlceras postligadura. El tratamiento con inhibidores de bomba de protones postligadura, reduce el tamaño de las úlceras con menor tasa de sangrado.

Los predictores de recurrencia de sangrado es la clasificación de Child-Pugh, ya que pacientes en estadio Child A solo requieren un tipo de tratamiento a comparación de pacientes con grado más avanzado de cirrosis necesitan terapia combinada. Los pacientes que no responden a este tratamiento deben ser considerados para colocación de TIPS y/o trasplante hepático (31).

- **Utilidad del Cianoacrilato**

Los polimeros de cianoacrilato son considerados como alternativas para el tratamiento de las várices gástricas y esofágicas. Actualmetne son utilizadas dos

formas de polímeros de cianoacrilato en endoscopia: enbucrilato (N-butyl-2-cianoacrilato), comercializado como Indermil e Histoacril, y Ocrilato (2-octil cianoacrilato) comercializado como Dermabond. Los polímeros de cianoacrilato se degradan lentamente en los tejidos, a una velocidad inversamente proporcional a la longitud de la cadena de compuestos alquilo, produciendo los compuestos histotóxicos formaldehído y cianoacetato que pueden ocasionar una reacción de cuerpo extraño con necrosis tisular e infección (3). Desde su primera utilización para várices gástricas, se han reportado tasas de hemostasia de >90%, tasas de obliteración variceal 70% a 90% y tasas de resangrado <30% (4,5). Como profilaxis secundaria la inyección de enbucrilato puede reducir las tasas de resangrado comparado con la ligadura variceal y propranolol (6,7). Existen reportes aislados de profilaxis primaria que demuestran reducción del riesgo de sangrado y mortalidad con el uso de enbucrilato comparado con propranolol (8). El control del sangrado agudo ha sido similar que el reportado con ligadura variceal, pero con tasas de resangrado mayores (9).

El uso de cianoacrilato para várices esofágicas se ha asociado a algunas complicaciones catastróficas (10). En un análisis retrospectivo reciente de 753 pacientes la mayoría de las complicaciones ocurrieron de resangrado ocasionado por la extrusión del pegamento (4.4%), sépsis (1.35%), émbolos a distancia (0.7%), formación de úlceras (0.15), sangrado variceal masivo(0.1%) y hematoma mesentérico asociado a hemoperitoneal y peritonitis bacteriana (0.1%) (11).

## **2. Justificación**

El consenso de Baveno V y las guías AASLD sugieren la ligadura variceal para várices gástricas GOV-1 ya que en general se consideran extensión de las várices esofágicas, y como una opción para las várices fúndicas si no existe disponibilidad de cianoacrilato (12,13), sin embargo existe poca información altamente específica y de calidad respecto al uso de cianoacrilato para el tratamiento de várices gástricas y esofágicas.

A pesar del avance en las técnicas de endoscopía la mortalidad por sangrado variceal continúa siendo hasta del % a las 6 semanas del episodio inicial de sangrado.

## **3. Objetivo**

Comparar los beneficio y daños del uso de cianoacrilato para el tratamiento de várices gástricas y esofágicas en pacientes con cirrosis, en sangrado variceal agudo, profilaxis primaria y profilaxis secundaria.

## **4. Material y métodos**

### Búsqueda de datos

La búsqueda de los estudios controlados aleatorizados se identifico mediante búsqueda en la base de datos de MEDLINE y EMBASE desde su origen hasta marzo del 2014. Los términos incluidos para la búsqueda fueron *cirrosis hepática, hipertensión portal, várices esofágicas, várices gástricas, várices cardiales, varices*

*gastroesofágicas, hemorragia variceal, adhesivos tisulares, cianoacrilato, N-butil-2-cianoacrilato, histoacril, dermabond.*

#### Criterios de inclusión

La búsqueda se limitó a estudios aleatorizados controlados que compararan la administración de cianoacrilato (en cualquier forma comercial) contra cualquier terapia endoscópica o cualquier otra intervención farmacológica para profilaxis primaria y secundaria y/o tratamiento de sangrado agudo para várices esofágicas o gástricas en pacientes con cirrosis. Se consideraron artículos que incluyeran pacientes con cirrosis independientemente de la etiología.

Se consideraron artículos que utilizaran cualquier tipo de cianoacrilato, solo o en combinación con alguna otra intervención, independientemente de la dosis, con o sin dilución, e independientemente de la intención del tratamiento (profilaxis primaria, profilaxis secundaria o sangrado activo) comparando con un grupo control recibiendo cualquier otro tratamiento endoscópico o farmacológico o placebo.

#### Extracción de los datos

Dos autores revisaron cada título y resumen para excluir reportes que no cumplieran con los criterios de inclusión. De los estudios potencialmente relevantes se obtenía el texto completo y se revisaba independientemente por los dos autores. En caso de desacuerdo entre los revisores un tercer autor revisaba el artículo. Los estudios se identificaban con el apellido del primer autor y el año de publicación en orden cronológico. Los siguientes datos fueron extraídos de los artículos: características de

los pacientes, características de la intervención, características de los desenlaces, severidad de la enfermedad hepática crónica y etiología de la cirrosis.

Los desenlaces primarios fueron mortalidad por cualquier causa, mortalidad relacionada a sangrado, hemostasia, resangrado, falla al tratamiento y para profilaxis primaria y secundaria tasa de obliteración de acuerdo al principio de intención a tratar. También se analizaron la presencia de efectos adversos severos. Se consideró hemostasis, resangrado, obliteración y falla al tratamiento de acuerdo a la definición de cada autor cuando se disponía.

#### Valoración del riesgo de sesgo

Dos autores de manera independiente valoraron el riesgo de sesgo de los artículos incluidos, de acuerdo a las instrucciones de manual Cochrane para revisiones sistemáticas y meta análisis. Tomándose en cuenta la generación de la secuencia, generación de la asignación, seguimiento de los participantes y personal, reporte incompleto de datos, reporte selectivo de información y otros riesgos de sesgo.

### **5. Análisis estadístico**

Las variables dicotómicas se analizaron utilizando razones de momio (OR), con intervalos de confianza (CI) de 95%. La heterogeneidad se valoró utilizando la prueba de  $X^2$  e  $I^2$ , considerándose heterogéneo un valor de  $P < 0.10$  para  $X^2$  y  $> 25\%$  para  $I^2$ . Los sesgos de publicación se examinaron mediante gráficas de funnel plot comparando el efecto del tratamiento contra la precisión del ensayo. Se utilizó el

método de Mantel-Haenszel para modelo de efectos aleatorios para estimar las razones de momios y 95% IC.

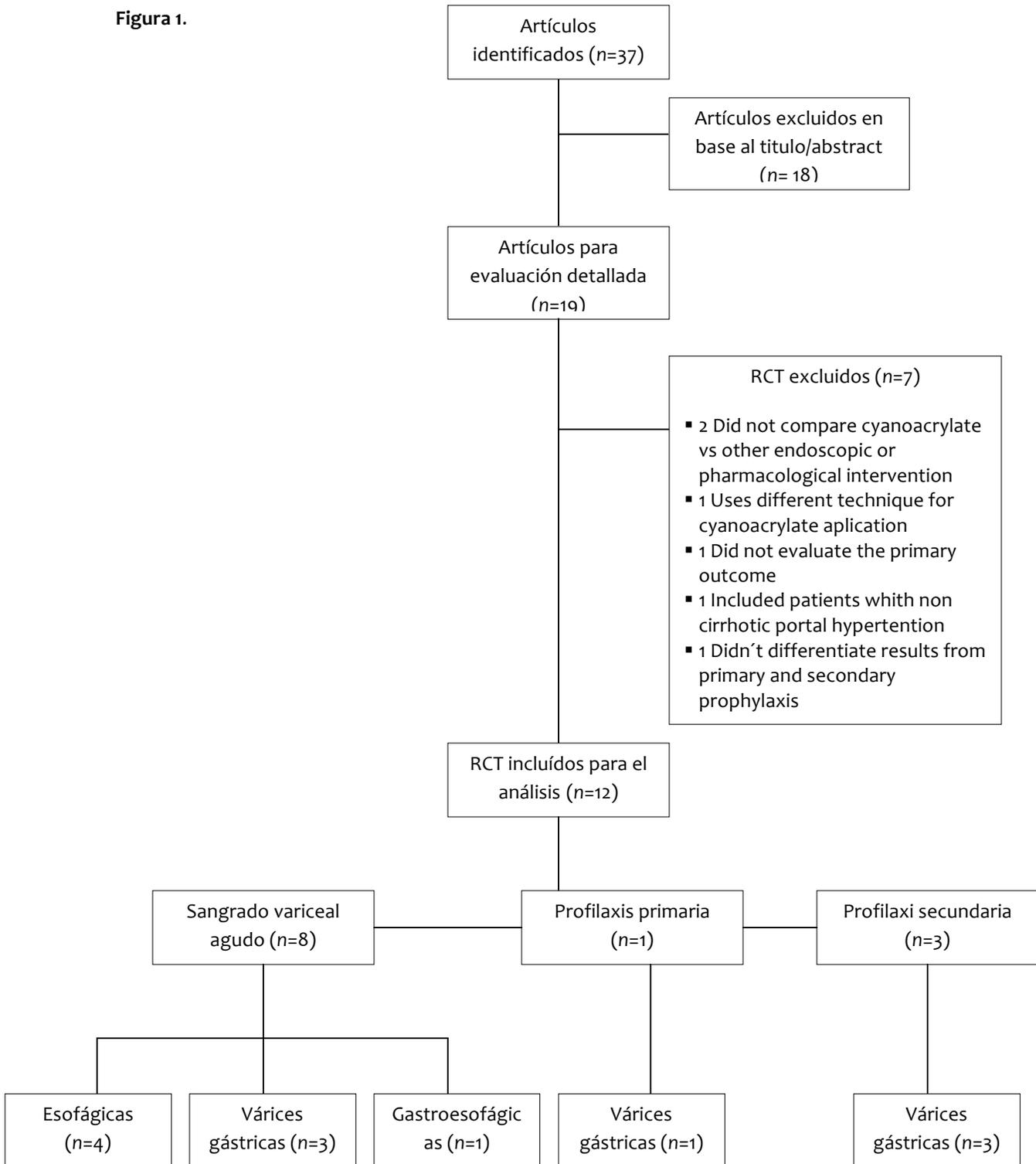
Se utilizó Review Manager versión 5.2 para las gráficas de Forest plot de las tasas de riesgo puras con 95% de intervalos de confianza. El número necesario para dañar (NNH) para cianoacrilato se calculó utilizando la fórmula  $NNH=1/\text{reducción absoluta del riesgo (ARR)}$ .

## **6. Resultados**

Inicialmente se identificaron y revisaron 37 referencias relevantes. Diecinueve artículos se consideraron potencialmente relevantes para revisión del texto completo. Se excluyeron siete artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente 12 artículos fueron incluidos para el meta análisis, ocho para sangrado activo (6,14-20), tres para profilaxis secundaria (7,21, 22) y uno para profilaxis primaria (8) (Figura 1).

Todos los artículos utilizaron N-Butyl-2-cyanoacrilato (0.5-2 mL) como adhesivo tisular. A excepción de un artículo para profilaxis secundaria, todos utilizaron lipiodol (0.5-2 mL) para dilución, y se aplicó intravascularmente. La mayoría de los pacientes fueron Child C, la principal etiología de la falla hepática fue hepatitis viral y alcohol (Tabla I). Solo dos artículos definieron claramente hemostasis, cinco re sangrado y cinco falla al tratamiento. Sólo dos artículos fueron evaluados como bajo riesgo de sesgo. La figura 2 resume los riesgos de sesgo de los artículos incluidos.

Figura 1.



Author, year	Country	Patients N	Etiology (viral/alcohol/other)	CHILD A/B/C	Clinical scenario	Type of intervention	Type of varices
Thakeb 1995	Egypt	114	16/0/98	25/75/18	Acute bleeding	Cyanoacrylate + ethanolamine oleate vs ethanolamine oleate	Esophago-gastric
Ferretis 1995	Greece	126	81/37/8	12/83/35	Acute bleeding	Hystoacryl vs polidocanol	Esophageal
Sung 1998	China	50	37/13/0	0/26/24	Acute bleeding	Cyanoacrylate vs sodium tetradecyl sulphate	Esophageal
MAluf-Filho 2001	Brasil	36	21/5/10	0/0/36	Acute bleeding	Cyanoacrylate vs ethanolamine oleate 3%	Esophageal
Lo 2001	Taiwan	60	44/16/0	13/33/14	Acute bleeding	Cyanoacrylate vs band ligation	Gastric
Evrard 2003	Belgium	41	0/26/15	n.a.	Secondary prophylaxis	Cyanoacrylate vs $\beta$ -blocker	Esophago-gastric
Tan 2006	Taiwan	97	63/5/29	25/51/21	Acute bleeding	Cyanoacrylate vs band ligation	Gastric
Lo 2007	Taiwan	72	56/12/4	21/39/12	Secondary prophylaxis	Cyanoacrylate vs TIPS	Gastric
Mishra 2009	India	64	15/23/29	9/25/33	Secondary prophylaxis	Cyanoacrylate vs $\beta$ -blocker	Gastric
El Amin 2010	Egypt	150	133/0/17	35/72/43	Acute bleeding	Cyanoacrylate vs band ligation	Gastric
LJubic 2011	Croatia	43	0/37/6	12/18/13	Acute bleeding	Cyanoacrylate vs band ligation	Esophageal
Mishra 2011	India	59	0/30/29	19/23/17	Primary Prophylaxis	Cyanoacrylate vs $\beta$ -blocker	Gastric

**Tabla I.** Características generales de los artículos incluidos

## **Sangrado agudo**

Para el sangrado variceal agudo, se incluyeron 8 artículos, cuatro compararon cianoacrilato vs ligadura variceal (6,14,15,17), y cuatro cianoacrilato vs escleroterapia (16,18-20). Cuatro artículos para várices esofágicas, 3 para gástricas y uno para varices gastroesofágicas, incluyendo un total de 667 pacientes.

Cuando se comparó cianoacrilato vs otros métodos endoscópicos (ligadura variceal y/o escleroterapia) para sangrado agudo, los pacientes que recibieron cianoacrilato mostraron mayores tasas de hemostasia (OR 1.57; 95% CI 1.05-2.35;  $p=0.03$ ) y menores tasas de re sangrado (OR 0.43; 95% CI 0.29-0.63;  $p \leq 0.0001$ ), con menor mortalidad por cualquier causa (OR 0.48; 95% CI 0.28-0.83;  $p=0.008$ ) y menor mortalidad relacionada al sangrado (OR 0.40; 95% CI 0.23-0.70;  $p=0.001$ ), así como menor falla al tratamiento (OR 0.21; 95% CI 0.05-0.83;  $p=0.03$ ) (Tabla II). Cuando se comparó cianoacrilato vs ligadura variceal para cualquier tipo de várices, los pacientes que recibieron cianoacrilato presentaron menor tasa de re-sangrado (OR 0.45; 95% IC 0.26-0.78;  $p=0.005$ ). Cuando se comparó con escleroterapia para cualquier tipo de várices, los pacientes que recibieron cianoacrilato presentaron menor mortalidad por cualquier causa (OR 0.48; 95% IC 0.28-0.83;  $p=0.008$ ), mortalidad relacionada al sangrado (OR 0.43; 95% IC 0.12-0.63;  $p=0.002$ ), re-sangrado (OR 0.40; 95% IC 0.23-0.70;  $p=0.001$ ) y menor falla al tratamiento (OR 0.21; 95% IC 0.05-0.83;  $p=0.03$ ) (Tabla III).

Cuando se valoró la efectividad de cianoacrilato para várices gástricas, al comparar con ligadura variceal los pacientes que recibieron cianoacrilato presentaron menos re-sangrado (OR 0.39; 95% IC 0.22-0.70;  $p=0.001$ ) y mayores tasas de hemostasis (OR

1.76; 95% IC 1.00-3.07;  $p=0.05$ ). No se identificaron estudios que compararan cianoacrilato vs escleroterapia para várices gástricas (Tabla II).

Cuando se comparó para várices esofágicas cianoacrilato mostro menor mortalidad relacionada a sangrado (OR 0.32; 95% IC 0.13-0.78;  $p=0.01$ ), con tendencia a presentar mejores tasas de hemostasis y menos tasas de re-sangrado, cuando se comparó con otros métodos endoscópicos. Al comparar cianoacrilato vs escleroterapia para várices esofágicas se observó menos mortalidad (OR 0.53; 95% IC 0.29-0.97;  $p=0.04$ ), mortalidad relacionada a sangrado (OR 0.32; 95% IC 0.13-0.78;  $p=0.01$ ) y menos re-sangrado (OR 0.46; IC 95% 0.24-0.88;  $p=0.02$ ), sin observarse diferencia en tasas de hemostasia (Tabla II). Solo un artículo comparó cianoacrilato vs ligadura variceal para várices esofágicas, sin observarse diferencias en hemostasia, re-sangrado y

Descenlaces	Cianoacrilato vs otros métodos			Cianoacrilato vs ligadura			Cianoacrilato vs escleroterapia		
	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P
<b>Todos los tipos de várices</b>									
Mortalidad	0.63	0.43-0.91	0.01	0.81	0.47-1.38	0.43	0.48	0.28-0.83	0.008
Mort. por sangrado	0.41	0.22-0.74	0.003	0.69	0.27-1.73	0.43	0.28	0.12-0.63	0.002
Hemostasis	1.57	1.05-2.35	0.03	1.75	1.00-3.07	0.05	1.39	0.78-2.50	0.27
Resangrado	0.43	0.29-0.63	<0.0001	0.45	0.26-0.78	0.005	0.40	0.23-0.70	0.001
Falla al Tx	0.55	0.28-1.08	0.08	0.82	0.36-1.86	0.64	0.21	0.05-0.83	0.03
<b>Várices gástricas</b>									
	OR	95%CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Mortalidad				0.68	0.37-1.23	0.20			
Mort. por sangrado				0.69	0.27-1.73	0.43			

Hemostasis				1.75	1.00-3.07	0.05			
Resangrado				0.39	0.22-0.70	0.001			
<b>Várices esofágicas</b>									
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Mortalidad	0.66	0.39-1.13	0.13				0.53	0.29-0.97	0.04
Mort. por sangrado	0.32	0.13-0.78	0.01				0.32	0.13-0.78	0.01
Hemostasis	1.75	1.00-3.07	0.05				1.29	0.71-2.36	0.41
Resangrado	0.54	0.29-1.01	0.05				0.46	0.24-0.88	0.02

**Tabla II.** Descenlaces sangrado variceal

### Profilaxis secundaria

Para profilaxis secundaria se incluyeron tres artículos con un total de 180 pacientes, dos artículos compararon cianoacrilato vs  $\beta$ -bloqueador (7,22), ambos utilizaron propranolol a dosis promedio de 160 mg (20-320 mg), y un artículo comparó cianoacrilato vs TIPS (21). No hubieron diferencias entre cianoacrilato y otros métodos respecto a mortalidad por cualquier causa, mortalidad relacionada a sangrado y re-sangrado, sin embargo se observaron mayores tasas de efectos adversos para cianoacrilato comparado con  $\beta$ -bloqueador (OR 5.01; IC 95% 1.54-16.29;  $p=0.007$ ) (Tabla III).

Descenlace	Cianoacrilato vs otro Tx			Cianoacrilato vs $\beta$ -bloqueador		
	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P
Mortalidad	0.58	0.29-1.17	0.13	0.62	0.24-1.60	0.32
Mortalidad por sangrado	0.62	0.21-1.87	0.40	0.31	0.07-1.35	0.12
Resangrado	0.71	0.36-1.40	0.32			
Efectos adversos	1.95	0.97-3.94	0.06	5.01	1.54-16.29	0.007

**Tabla III.** Descenlaces profilaxis secundaria

### **Profilaxis primaria**

Se incluyó un artículo para profilaxis primaria, comparando cianoacrilato  $\beta$ -bloqueador (8). La dosis promedio de propranolol fue de 140 mg (80-240 mg). Se logró obliteration variceal en todos los pacientes, no se observaron diferencias significativas en mortalidad y tasas de complicaciones. Durante el seguimiento los pacientes que recibieron propranolol presentaron mas episodios de sangrado agudo (10% vs 38%  $p=0.003$ ) y mortalidad relacionada a sangrado comparado con cianoacrilato (0% vs 10%  $p=0.034$ ).

### **Efectos adversos**

Solo cinco artículos para sangrado activo reportaron efectos adversos. Los mas frecuentemente reportados fueron úlceras, disfagia, dolor torácico, fiebre/bacteremia e infecciones. Solo se reportaron 3 casos de eventos embólicos relacionados a la administración de cianoacrilato, de un total de 119 eventos reportados, todos hacia la vena porta en pacientes con sangrado agudo, ninguno de ellos con desenlace fatal. Cuando se comparó cianoacrilato vs otros métodos endoscópicos para sangrado agudo en cualquier tipode várices, los pacientes que recibieron cianoacrilato tuvieron mayor probabilidad de presentar alguna complicación (OR 2.65; IC 95% 1.39-5.06;  $p=0.003$ ). Al comparar con ligadura variceal para cualquier tipo de várices, los pacientes que recibieron cianoacrilato tuvieron menor probabilidad de presentar cualquier tipo de infección (OR 0.37; IC 95% 0.15-0.96;  $p=0.04$ ), y al compararse con escleroterapia para cualquier tipo de várices, los

pacientes que recibieron cianoacrilato tuvieron menor probabilidad de presentar fiebre/bacteremia (OR 0.33; IC 95% 0.16-0.69;  $p=0.003$ ) (Tabla IV).

Para profilaxis secundaria los pacientes que recibieron cianoacrilato tuvieron mayor probabilidad de presentar efectos adversos comparado con los pacientes que recibieron  $\beta$ -bloqueador (OR 5.01; IC 95% 1.54-16.29;  $p=0.007$ ).

Para profilaxis secundaria no hubieron diferencia significativas respecto a efectos adversos al comparar cianoacrilato vs  $\beta$ -bloqueador (3% vs 3%  $p= 1$ )

<i>Análisis de seguridad</i>				
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>	<b>NNH</b>
<i>Cualquier EA</i>	2.65	1.39, 5.06	0.003	6.24
<i>Úlcera</i>	0.91	0.49, 1.69	0.77	NC
<i>Dolor torácico</i>	0.40	0.21, 0.77	0.006	NC
<i>Fiebre/Bacteremia</i>	0.61	0.36, 1.05	0.08	NC
<i>Infección</i>	0.37	0.15, 0.96	0.04	NC
<i>Disfagia</i>	1.07	0.51, 2.27	0.85	158.33

**Tabla IV.** Análisis de seguridad cianoacrilato vs otros métodos, sangrado activo

## 7. Discusión

Desde su utilización por primera vez en 1942 los polímeros de cianoacrilato han sido ampliamente estudiados y utilizados clínicamente como adhesivos tisulares. Se han aplicado desde los años 70s para procedimientos quirúrgicos, al igual que para procedimientos de radiología intervencionista (3). En el tubo digestivo los polimeros de cianoacrilato han sido utilizados para reparar fístulas biliares y pancreáticas, control de sangrado de tubo digestivo de origen variceal y no variceal, reportando

resultados con beneficios significativos en series de casos y estudios retrospectivos, sin embargo sin evidencia proporcionada por estudios aleatorizados controlados que apoyen firmemente su uso como primera línea de tratamiento.

Éste meta-análisis demostró que para sangrado variceal agudo el uso de cianoacrilato se relaciona con menos mortalidad por cualquier causa, menos tasas de resangrado y mayores tasas de hemostasia, al igual que mayor probabilidad de efectos adversos al compararse contra otros métodos endoscópicos para cualquier tipo de várices. Sin embargo el efecto del cianoacrilato sobre la mortalidad no fue constante al compararlo en várices gástricas probablemente debido a que la menor mortalidad se reportó con el uso de cianoacrilato para várices esofágicas y al ser comparado con escleroterapia.

En un meta-análisis reciente de Xiaohua y cols, exclusivo para várices gástricas, se observó una mayor probabilidad de lograr hemostasis con el uso de cianoacrilato vs ligadura variceal, en nuestro estudio también se observó una tendencia a mayor tasa de hemostasis con el uso de cianoacrilato vs ligadura, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Previamente había sido descrito por algunos autores que el tratamiento de las várices gástricas GOV1 se debería realizar mediante ligadura variceal, ya que estas se consideran como una extensión de las várices esofágicas; sin embargo en este meta-análisis, los pacientes que recibieron cianoacrilato presentaron menores tasas de resangrado así como una tendencia a mejor hemostasis y menor mortalidad; si bien en este meta-análisis los artículos incluidos no fueron exclusivamente de várices

gástricas GOV1, los pacientes con otros tipos de várices solo representaron el 20% de la población de pacientes con várices gástricas, sugiriendo que probablemente el uso de cianoacrilato sea mejor que la ligadura variceal para el tratamiento del sangrado agudo en pacientes con várices gástricas GOV1.

La seguridad y eficacia de la ligadura variceal para el tratamiento de las várices esofágicas ha sido bien descrito. Sin embargo la existencia de artículos bien diseñados que comparen el uso de cianoacrilato con ligadura variceal es escasa. En la búsqueda realizada de la literatura solo se encontró un artículo que lo comparara, a pesar del tamaño de la muestra y algunas limitaciones metodológicas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a tasas de hemostasis, re-sangrado y mortalidad. Sin embargo se requiere de mayor estudios aleatorizados controlados para corroborar éstos resultados.

Este meta-análisis mostró también otros beneficios en otros escenarios clínicos como menos episodios de sangrado agudo y mortalidad relacionada a sangrado comparado con propranolol para profilaxis primaria. Sin embargo únicamente se incluyó un solo artículo para este desenlace con un número pequeño de pacientes.

Probablemente las altas tasas de hemostasis observadas en este estudio probablemente sean atribuibles a la cuidadosa estandarización de la técnica de aplicación del cianoacrilato descrita por los autores de todos los artículos incluidos, lo que previamente ha demostrado reducir el riesgo de complicaciones y garantizar mejores resultados (27).

Sin embargo, estos resultados deben de ser interpretados con cuidado por varias razones. Debido a que la mayoría de los artículos fueron realizados en centros de referencia, con personal altamente capacitado, la experiencia del personal en la técnica de aplicación del cianoacrilato probablemente pudo haber influido en los buenos resultados del cianoacrilato, particularmente en el bajo número de complicaciones, lo que probablemente no haría al cianoacrilato como primera opción en centros hospitalarios sin personal altamente capacitado y con suficiente experiencia. Las diferencias en el tiempo de seguimiento de los pacientes después del alta y la falta de especificación del tiempo del fallecimiento posterior al procedimiento endoscópico, hacen difícil identificar el impacto de dicha intervención en las tasas de mortalidad, ya que probablemente algunas de las defunciones hayan sido consecuencia de la historia natural de la cirrosis mas que una consecuencia del episodio agudo de sangrado.

Las diferencia en las difiniciones, así como la falta de reporte de algunos desenlaces en algunos artículos pudo haber influido en algunos desenlaces, particularmente al reportar complicaciones, ya que algunos efectos adversos al ser transitorios no fueron reportados por los autores, de igual forma mientras algunos reportaron efectos adversos de manera individual, otros lo hicieron por paciente, independientemente del número de complicaciones por paciente.

Respecto a la calidad de los estudios, solo dos se catalogaron como con bajo riesgo de sesgo. De igual forma tambien hubo heterogeneidad significativa en la mayoría de

los desenlaces analizados, probablemente debido a las diferencias en la población incluida.

A nuestro conocimiento éste es el primer estudio que compara la efectividad del cianoacrilato para várices gástricas y esofágicas en 3 diferentes escenarios clínicos, incluyendo únicamente estudios aleatorizados controlados, con un número importante de pacientes. Cuando se aplica de la manera apropiada y por personal capacitado el uso de cianoacrilato podría ser una opción aceptable particularmente para control del sangrado agudo, cuando otros métodos, como la ligadura variceal sean técnicamente difíciles debido a la poca visibilidad debida al sangrado. De igual forma el cianoacrilato podría considerarse como buena opción para otros escenarios como profilaxis secundaria, ya que probablemente para los pacientes sea mas rentable uno a dos procedimientos endoscópicos para lograr la erradicación, que consumir de manera indefinida propranolol, lo garantizaría mayor adherencia al tratamiento.

Existen también una fuerte necesidad en el consenso de algunas definiciones de manera que futuros ensayos valoren de manera más específica y homogénea los desenlaces para poder impactar en la toma de decisiones.

## **8. Conclusiones**

Durante los episodios de sangrado variceal agudo, el uso de cianoacrilato disminuye la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad relacionada a sangrado, con mayores tasas de hemostasis y menos episodios de resangrado. Se necesita de mas y mejores estudios aleatorizados controlados para apoyar estos resultados, particularmente para profilaxis primaria y secundaria.

## Bibliografía

1. Uribe M, Morales-Blanhir J, Rosas Romero R. Epidemiología, fisiopatología y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el cirrótico. *Gaceta Médica de México*. 2012;148:153-61
2. Poo JL, Delgadillo-Torre A, López-Fuerte F, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de la cirrosis hepática. 2009.
3. Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam JS, Castañón-Santillán MC, Arámbula-Chávez M, Martínez-Aguilar G. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Regional del IMSS, Durango. *Gac Med Mex*. 2002;138:325-31.
4. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol*. 2005;4:52-5.
5. La mortalidad por cirrosis hepática en México I. Características epidemiológicas relevantes. *Salud Pública Méx* 1992; Vol. 34(4):378-387
6. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. update and diagnostic problems. *Mod Pathol*. 2000;13:679-704.
7. Rodríguez-Vilarrupla A, Fernández M, Bosch J, García Pagán JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol*. 2007;6:28-36.
8. Boyer TD. Portal hypertensive hemorrhage. Pathogenesis and risk factors. *Semin Gastrointest Dis*. 1995;6:125-33.
9. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrosis: aspectos clínicos. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntre N, Rizzetto M, eds. *Tratado de Hepatología Clínica*. Ediciones Científico-Técnicas, S.A. Barcelona, 1993:447-460.
10. Marks JB, Skyler JS. The liver and the endocrine system. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC eds. *Diseases of the liver*. Lippincott- Williams & Wilkins. 2003: 529-41.
11. Fernández-Gómez J, Fernández-Balsells M, Acevedo J, Arroyo V. Adrenal dysfunction in liver failure. En: Arroyo V, Sánchez-Fueyo A, Fernández-Gómez J et al., eds. *Advances in the therapy of liver diseases*. Ars Medica. Barcelona, 2007:115-129.
12. Goldberg E, Chopra S. Diagnostic approach to the patient with cirrhosis. In: *UpToDate*, Runyon BA (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
13. Conn H, Atterbury C. Cirrhosis. En: Schiff L, Schiff E, eds. *Diseases of the Liver*, 7th edition, Lippencott Company, Philadelphia, 1993:875- 900.
14. Bosch J, D'Amico G, García-Pagán JC. Portal hypertension. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of The Liver*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002:429-86.
15. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* (2010).
16. Gennaro D'Amico<sup>1</sup>, Guadalupe Garcia-Tsao<sup>2</sup>, Luigi Pagliaro<sup>1</sup>

- Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 44 (2006) 217–231
17. Torregrosa M, Genesca J, González A, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation*. 2001;71:572-4.
  18. Swanson KL, Mc Goon MD, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A683.
  19. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24:861-80.
  20. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362:823.
  21. Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982; 82:968.
  22. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38:266.
  23. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010; 51:2069.
  24. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16:1343.
  25. Singal AG, Volk ML, Jensen D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:280.
  26. Nevens F, Bustami R, Scheys I, et al. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology* 1998; 27:15.
  27. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2254.
  28. De-Madaria E, Palazón JM, Hernández FT, et al. Acute and chronic hemodynamic changes after propranolol in patients with cirrhosis under primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22:507.
  29. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology* 2009; 137:119.
  30. Calès P. Factors associated with failure of propranolol for the prevention of first bleeding in cirrhotic patients. The Study Group of Primary Prophylaxis. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16:504.
  31. Khurram Bari, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012 March 21; 18(11): 1166-1175

32. Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, et al. 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; 30:79.
33. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50:825.
34. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136:1651.
35. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 126:749.
36. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46:922.
37. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131:1049.
38. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
39. Sung JJ, Chung SC, Yung MY, et al. Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 1995; 346:1666.
40. 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; 53:762.
41. Selzner M, Tuttle-Newhall JE, Dahm F, et al. Current indication of a modified Sugiura procedure in the management of variceal bleeding. *J Am Coll Surg* 2001; 193:166.
42. Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, et al. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:760.
43. Akahoshi T, Hashizume M, Tomikawa M, et al. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric variceal bleeding and risky gastric varices: a 10-year experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1702.
44. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40:793.
45. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, Warshow U, Groome M, Cahill A, Benson G, Blatchford O, Murray W. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):42-7

46. De Groot NL, Bosman JH, Siersema PD, van Oijen MG. *Endoscopy*. 2012 Aug;44(8):731-9
47. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, Kumar NL, Brozovic S, Claggett BL, Travis AC, Saltzman JR. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2013 Apr;77(4):551-7. doi: 10.1016/j.gie.2012.11.022. Epub 2013 Jan 26.
48. A. J. Stanley, H. R. Dalton, O. Blatchford, D. Ashley, C. Mowat, A. Cahill, D. R. Gaya, E. Thompson. U. Warshow, N. Hare, M. Groome, G. Benson, W. Murray. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 470–475.