

Cirrosis avanzada combinada con trombosis venosa portal: un estudio clínico randomizado de TIPS *versus* ligadura variceal endoscópica más propranolol para la prevención de la recurrencia del sangrado variceal esofágico

Rodrigo Tagle D.¹, Valeria Tapia G.¹, Jorge Holmberg P.¹, Javier Uribe M.¹, María Ignacia Pérez G.¹ y Carlos Benítez G.²

Advanced cirrhosis combined with portal vein thrombosis: a randomized trial of TIPS *versus* endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding

Pregunta clínica

En pacientes con cirrosis avanzada y trombosis venosa portal (TVP) que han tenido un episodio de sangrado variceal esofágico, ¿existe diferencia entre la instalación de TIPS (*transyugular intrahepatic porto systemic shunt*) con o sin embolización variceal y la ligadura variceal endoscópica más propranolol para prevenir la recurrencia del sangrado de várices esofágicas?

Para responder a la pregunta clínica se revisará el siguiente artículo: Luo X, Wang Z, Tsao J, Zhou B, Zhang H, Li X. Advanced Cirrhosis Combined with Portal Vein Thrombosis: A Randomized Trial of TIPS *versus* Endoscopic Band Ligation Plus Propranolol for the Prevention of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding. *Radiology* 2015; 276:286-93¹.

Contexto

La hemorragia variceal es una de las grandes causas de muerte en pacientes con cirrosis avanzada. La presencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis está correlacionada con el grado insuficiencia hepática, presentándose en 85% de los pacientes con Child C *versus* 40% con Child A (clasificación Child-Turcotte-Pugh)². Asimismo, el fracaso en el control del sangrado variceal agudo, su recurrencia temprana y elevaciones en la presión portal se asocian a alta mortalidad³.

Dada la alta tasa de recurrencia, todo paciente tras un episodio de sangrado variceal debe recibir terapia profiláctica⁴. A la fecha del estudio, el tratamiento de primera línea era la ligadura endoscópica (LE) más el uso de β -bloqueadores no selectivos, reservando el

uso de otras técnicas como el TIPS para casos refractarios al tratamiento convencional⁵. Recientemente, algunos autores reportaron que el empleo de TIPS podría ser más efectivo que el tratamiento convencional, sin embargo, faltan estudios clínicos aleatorizados que avalen esta estrategia⁶.

Un factor predisponente a hemorragias variceales, correlacionado con el grado de daño hepático, es la trombosis venosa portal (TVP). Su impacto en la historia natural de la cirrosis es controversial, sin embargo, podría empeorar la función hepática y agravar la hipertensión portal, lo que podría llevar a un aumento del riesgo de ruptura de várices y desarrollo de ascitis⁷. Además, la presencia de TVP aumenta la morbilidad y mortalidad post-trasplante. Existen estudios retrospectivos que muestran que la instalación de TIPS previene la recurrencia de sangrado variceal y recanaliza la vena portal^{8,9}. Pero, aún no existe un algoritmo de manejo para la prevención de sangrado variceal recurrente en pacientes con cirrosis y TVP. Tampoco se ha comparado la eficacia de TIPS *versus* LE en el manejo de sangrado variceal en estos pacientes.

En este contexto y ante el riesgo de sangrado variceal, el presente estudio evalúa si existe diferencia entre la instalación de TIPS y LE más propranolol para prevenir la recurrencia de sangrado de várices esofágicas.

Métodos

Características generales

Pacientes: 73 pacientes entre 18 y 70 años con cirrosis y TVP con un episodio previo de sangrado

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 11 de agosto de 2017
Aceptado: 15 de octubre de 2017

Correspondencia a:
Dr. Carlos Benítez G.
Departamento de Gastroenterología,
Pontificia Universidad Católica de Chile,
Marcoleta 367,
Santiago, Chile.
Tel: [+56 2] 2354 3820
benitezcg@gmail.com

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

variceal y puntaje Child-Pugh de 7 a 13 fueron elegibles para inclusión en este estudio (Tabla 1), estudiados entre enero de 2010 y diciembre de 2012 en el hospital de West China. El diagnóstico de cirrosis hepática se hizo mediante historia clínica, examen físico, laboratorio, hallazgos imagenológicos y biopsia. No se explicita cómo se diagnosticó la TVP. De los 114 considerados inicialmente, se excluyeron a 41 con cualquiera de los criterios de la Tabla 2. Los 73 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente al grupo sometido a *TIPS* (n = 37) o LE (n = 36).

En un grupo se procedió a la instalación de *TIPS* por dos radiólogos con técnica estandarizada previamente. Se accedió a la vena porta, para atravesar la sección trombosada e instalar una endoprótesis autoexpandible recubierta con politetrafluoroetileno de 10 mm de diámetro, con su extremo proximal en la unión hepatocaval y el distal en la porción trombosada de la vena porta, colocando una segunda endoprótesis si no se lograba flujo suficiente, además de la embolización de venas colaterales portosistémicas si éstas se encontraban (21 pacientes). A todos los pacientes se les administró heparina intravenosa (3.000 U) al ingresar a la vena porta, heparina de bajo peso mole-

cular por 3 días, y warfarina por 6 meses posteriores a la recanalización con un INR (*International Normalized Ratio*) objetivo entre 2 y 3.

El otro grupo fue sometido a sesiones de LE por un mismo hepatólogo. En cada sesión se usaron de 4-6 bandas elásticas para ligar las várices, realizándose sesiones cada 4-6 semanas hasta la erradicación de las várices. Fueron sometidos a endoscopias de rutina cada 3-6 meses, tratando las recurrencias con más ligaduras. Se inició propranolol 20 mg/día, incrementando la dosis de 20-40 mg/día cada semana, hasta lograr una reducción de un 25% en la frecuencia cardíaca de reposo o hasta la dosis tolerada máxima. También se prescribió warfarina por seis meses con un INR objetivo entre 2 y 3, tras la erradicación de las várices.

Resultados: El objetivo primario fue la incidencia de sangrado variceal recurrente. Los objetivos secundarios fueron la incidencia de disfunción del *TIPS*, recanalización del sistema venoso portal, ocurrencia de encefalopatía hepática y mortalidad global.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico prospectivo aleatorizado y abierto.

Aleatorización y ocultamiento de la secuencia de aleatorización: Los grupos fueron asignados aleatoriamente usando números consecutivos generados y distribuidos en forma aleatoria por computador. No está explícito que esto haya sido realizado en forma centralizada, y aunque parece una forma aceptable de generar una secuencia aleatoria en que no habría forma de prever qué procedimiento sería ocupado en cada paciente, no existe certeza de que hubo ocultamiento de la secuencia de aleatorización¹⁰.

Grupos de estudio: Los grupos tras su randomización eran similares, sin diferencias estadísticamente significativas en sus variables biológicas y pronósticas. Sin embargo, al estratificar la encefalopatía hepática y la ascitis por grado sí aparecen diferencias. Por ejemplo, en el grupo *TIPS* 2,7% de los pacientes presentaba encefalopatía hepática grado 2 (la más grave en este estudio) versus 8,3% del grupo LE. En el caso de la ascitis, 8,1% de los pacientes del grupo *TIPS* presentaba ascitis grado II versus 25% del grupo LE.

Ciego: No hubo ciego.

Análisis de resultados: Por intención de tratar¹¹.

Escenario: Centro de Radiología Intervencional y el Departamento de Gastroenterología del Hospital West China, Universidad de Sichuan, en China.

Seguimiento: En el grupo de *TIPS* el 91,9% de los pacientes se mantuvo en seguimiento, mientras que en

Tabla 1. Criterios de inclusión del estudio

Criterio de inclusión
Paciente con cirrosis y TVP
Edad: 18 a 70 años
Antecedente de sangrado variceal esofágico
Puntaje Child-Pugh de 7 a 13
Total = 114 pacientes elegibles

TVP (Trombosis venosa portal).

Tabla 2. Criterios de exclusión del estudio

Criterio de exclusión	n de pacientes
TVP igual o menor a 25% del lumen del vaso	n = 11
Trombosis limitada en la rama portal intrahepática	n = 8
Cavernoma portal	n = 5
Várices gástricas	n = 9
Carcinoma hepatocelular	n = 2
Tratamiento previo de várices dentro de 3 meses previos	n = 2
Contraindicaciones a <i>TIPS</i> , LVE o propranolol	n = 4
Total = 41 pacientes excluidos	

TVP (Trombosis venosa portal), *TIPS* (*transyugular intrahepatic porto systemic shunt*), LVE (Ligadura de várices esofágicas).

Tabla 3. *Outcomes* principales

<i>Outcome</i>	RA TIPS n (%)	RA LE n (%)	RRR	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Primario Recurrencia de hemorragia variceal (n 31)	10 (27,0%)	21 (58,3%)	53,7%	31,3% (9,8%-52,8%)	3 (2-10)
Secundario Disfunción de TIPS (n 12)	12 (32,4%)	NA	NA	NA	NA
Recanalización de sistema venoso porta (n 31)	24 (64,9%)	7 (19,4%)	235% (IBR)	45,5% (IBA) (25,4%-65,6%)	2 (2-4)
Ocurrencia de encefalopatía hepática (n 31)	15 (40,5%)	16 (44,4%)	No significativo	No significativo	No significativo
Muerte por cualquier razón (n 29)	12 (32,4%)	17 (47,2%)	No significativo	No significativo	No significativo

RA = Riesgo absoluto. RRR = Reducción riesgo relativo. RRA = Reducción riesgo absoluto. NNT = Número necesario a tratar. IBR = Incremento del beneficio relativo. IBA = Incremento del beneficio absoluto.

el grupo de LE el 94,44% de los pacientes se mantuvo en seguimiento.

Tiempo de seguimiento: El tiempo promedio de seguimiento para el grupo TIPS fue de $28 \pm 7,7$ meses, y de $20,9 \pm 8,9$ meses para el grupo LE.

Interrupción precoz por beneficio: No.

Tratamiento: Hubo diferencias en el tratamiento farmacológico y seguimiento de los pacientes. El grupo TIPS fue evaluado 1, 3 y 6 meses después de ser dado de alta y cada 6 meses tras esto, o cuando fuera clínicamente necesario. El grupo LE fue evaluado cada 4-6 semanas mientras se hacía el tratamiento y cada 3-6 meses tras la erradicación de las várices. Además, el grupo TIPS recibió warfarina inmediatamente tras la instalación del stent, mientras que el grupo LE lo hizo por el mismo tiempo de 6 meses, pero tras la erradicación de las várices. El estudio no especifica cuál fue el promedio de tiempo que demoró el grupo LE en lograr erradicación de várices. El uso de warfarina fue diferente en cada grupo, esto podría influir en los resultados debido a que podría verse diferencias en el manejo de la TVP. (Se menciona en la discusión).

Resultados principales

Los principales resultados del estudio se describen en la Tabla 3. Otros resultados relacionados de interés se refieren a la probabilidad de mantenerse libre de sangrado variceal recurrente al 1er y 2do año, que fue de 89,2 y 77,8% en el grupo TIPS y de 58,2 y 42,9% en el grupo LE, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,002$). Además, hubo un sangrado considerado como incontrolable en 12 pacientes LE, de los cuales 9 fueron tratados con TIPS y los otros 3 murieron antes de poder instalarlo.

Respecto al objetivo primario (recurrencia de hemorragia variceal), cabe destacar que los resultados del estudio muestran un riesgo basal más alto que el estimado *a priori* (45% en el grupo LE, 15% en el grupo TIPS), lo que se puede deber a las características de los pacientes seleccionados (Child-Pugh 7-13 y coexistencia de TVP que agravaría la hipertensión portal).

Comentario

Generales: A pesar de ser un estudio interesante e innovador al abordar un tema sobre el que no existe mucha información actualmente, creemos que esta falta de información respecto a las implicancias de la TVP en cirrosis no nos permite una correcta interpretación de este estudio y por tanto su aplicación clínica.

Riesgo de sesgo: En este estudio hay un riesgo importante de sesgo de selección, pues no está explicitada la ocultación en la secuencia de aleatorización. A esto se suma que el grado de ascitis y encefalopatía hepática era distinto entre ambos grupos, existiendo más pacientes con encefalopatía hepática grado 2 y ascitis grado II en el grupo LE. En segundo lugar preocupa la integridad de los datos y la forma en que fueron calculados los resultados del estudio, al encontrar varias incongruencias entre el número de pacientes que el estudio reporta que experimentaron sangrado recurrente, encefalopatía hepática y sobrevivencia y los porcentajes de pacientes que experimentaron dichos *outcomes* a los dos años. Las comparaciones realizadas pueden verse en la Tabla 4.

Relevancia de los datos: La relevancia de los datos respecto a la tasa de sangrado variceal recurrente es alta, debido a la diferencia significativa que se encontró entre el grupo TIPS y el grupo LE. Sin

Tabla 4. Comparación de probabilidades

<i>Outcome</i>	Probabilidad a los dos años reportada por investigadores	Probabilidad calculada según n de casos del estudio
Sangrado recurrente		
Grupo <i>TIPS</i>	22,2%	21%
Grupo LE	57,1%	55,5%
Encefalopatía hepática		
Grupo <i>TIPS</i>	38,5%	37,8%
Grupo LE	46,5%	44,4%
Muerte		
Grupo <i>TIPS</i>	27,1%	27,02%
Grupo LE	42,8%	41,6%

El cálculo manual se realizó considerando n = 37 *TIPS* y n = 36 LE en las probabilidades calculadas.

embargo, la falta de diferencia significativa en la tasa de mortalidad entre los grupos no parece estar en concordancia con lo anterior (debido al alto riesgo de mortalidad que tiene una hemorragia variceal, cuya frecuencia y letalidad se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia hepática), lo que nos hace cuestionar la relevancia última de comparar estos procedimientos, siendo una alternativa que haya faltado mayor tiempo de seguimiento². Por otro lado, llama la atención la ausencia de una diferencia significativa en el desarrollo de encefalopatía hepática entre ambos grupos, ya que esta constituye una de las principales complicaciones del *TIPS*, sin embargo, resultados similares se han visto en otros estudios¹². *Aplicabilidad (Validez externa)*: La tasa de resangrado variceal y su diferencia significativa sugiere una mayor efectividad de *TIPS* y pareciera ser aplicable en la prevención de resangrado en los pacientes cirróticos con TVP de nuestra población. Sin embargo, los problemas metodológicos antes explorados y la ausencia de diferencia en la tasa de mortalidad global nos hacen ser cautelosos al momento de interpretar estos resultados. A esto se suma las diferencias en el tratamiento farmacológico entre ambos grupos, ya mencionados, donde destaca el empleo de embolización de colaterales en una proporción importante de pacientes en el grupo *TIPS* y el uso más temprano de warfarina en el grupo *TIPS* lo que con probabilidad impactó en los resultados del estudio.

Además, otro punto que nos preocupa respecto a la aplicabilidad de este estudio en una mayor cantidad de pacientes es la información relativamente escasa sobre cirrosis asociada a TVP, considerada una

complicación frecuente en pacientes cirróticos, en un rango de 0,6-15,8%. No existen consensos acerca del tratamiento óptimo de TVP en cirrosis, a pesar de que aumente el riesgo de sangrado variceal y es un factor de riesgo independiente para la incapacidad de controlar dichos sangrados⁷. Es interesante destacar que la progresión o regresión de TVP parcial no se asocia a sangrado variceal esofágico recurrente, y la presencia de TVP no se asocia a un aumento en el riesgo de mortalidad¹³. El único predictor independiente de sobrevivencia en estos pacientes es el puntaje de Child-Pugh al momento del diagnóstico¹⁴.

Por último, la instalación de *TIPS*, que es considerada en el estudio como superior a la de LE para la prevención del resangrado variceal, tiene una dificultad técnica que hace imposible su instalación masiva en nuestro medio.

Conclusiones

El sangrado variceal es una complicación relevante en pacientes cirróticos debido a su alta mortalidad. Si bien el estudio encontró una diferencia significativa entre el grupo *TIPS* y el grupo LE más propranolol para prevenir el resangrado variceal en pacientes cirróticos con TVP, es necesario corregir los aspectos metodológicos criticados, revisar las discordancias encontradas y la realización de estudios que comparen las intervenciones realizadas en cuanto su mortalidad e incidencia de encefalopatía hepática, y se requieren estudios que investiguen la significancia pronóstica general de la TVP en cirrosis, aún desconocida.

Referencias

- 1.- Luo X, Wang Z, Tsao J, Zhou B, Zhang H, Li X. Advanced cirrhosis combined with portal vein thrombosis: A randomized trial of TIPS *versus* endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding. *Radiology* 2015; 276: 286-93.
- 2.- Dite P, Labrecque D, Fried M, Gangl A, Khan AG, Bjorkman D, et al. Esophageal varices. *World Gastroenterology Organisation Practice Guideline: January*. (2014).
- 3.- Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, Benz C, Richter GM, Stiehl A. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt *versus* sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1997; 113: 1623-31.
- 4.- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-32.
- 5.- Tripathi D, Stanley A, Hayes P, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-704.
- 6.- Zheng M, Chen Y, Bai J, Zeng Q, You J, Jin R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt *versus* endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 507-16.
- 7.- Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2014; 6: 64-71.
- 8.- Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 846-52.
- 9.- Perarnau J, Baju A, D'Alteroche L, Viguier J, Ayoub J. Feasibility and long-term evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1093-98.
- 10.- Dettori J. The random allocation process: two things you need to know. *Evid Based Spine Care J* 2010; 1: 7-9.
- 11.- Capurro D, Gabrielli L, Letelier LM. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1557-60.
- 12.- García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-9.
- 13.- Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6769-84.
- 14.- Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012; 265: 124-32.