

La somatostatina en el tratamiento de la hemorragia aguda por varices

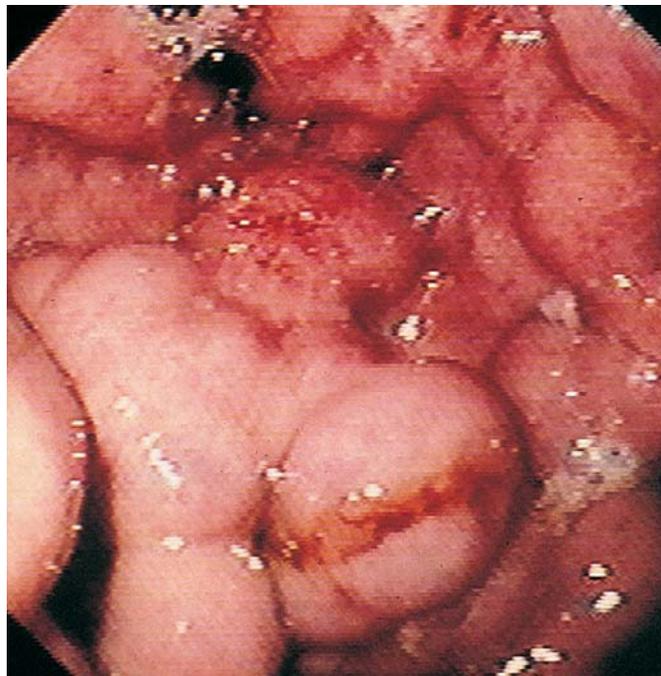
CÀNDID VILLANUEVA Y JOSEP M. LÓPEZ

Servei de Patologia Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

El pronóstico de la hemorragia por varices esofágicas es comprometido, con una mortalidad que alcanza entre el 30 y el 50% de los pacientes. Junto al grado avanzado de insuficiencia hepática, la recidiva hemorrágica precoz –que ocurre en más del 50% de los casos– empeora sensiblemente el pronóstico¹. Por tanto, el tratamiento de esta complicación no sólo deberá controlar el episodio hemorrágico, sino que también debe intentar prevenir también la recidiva precoz. La somatostatina es una opción terapéutica de primera elección que se introdujo por su capacidad de disminuir la presión portal, evitando los efectos adversos sobre la circulación sistémica asociados a la utilización de su predecesora, la vasopresina².

Mecanismo de acción de la somatostatina: efectos hemodinámicos

La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos que inhibe la secreción de distintas hormonas gastrointestinales y pancreáticas, algunas de las cuales contribuyen al mantenimiento de la hipertensión portal. La somatostatina y sus análogos, como la octreótida o el lanreotido, provocan vasoconstricción esplácnica cuando se administran a dosis terapéuticas^{2,3}. Esto origina un descenso del flujo sanguíneo portal y portocolateral y un descenso de la presión portal^{2,4,5}. Su acción es selectiva sobre la circulación esplácnica, lo que confiere a la somatostatina una marcada seguridad. Este efecto vasoconstrictor probablemente está mediado por la inhibición de la liberación de péptidos vasodilatadores, como principalmente el glucagón⁶. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la octreótida también ocasiona una vasoconstricción directa que parece originada por una potenciación del efecto de otros agentes vasoconstrictores^{7,8}. Se han clonado cinco receptores de somatostatina, uno de los cuales (el receptor 2) es expresado por los vasos sanguíneos⁸. El efecto de la somatostatina sobre la presión portal es controvertido, ya que no ha podido ser apreciado en algunos estudios^{9,10}. Esta discrepancia puede deberse a distintos aspectos metodológicos, como las dosis de somatostatina empleadas o la pauta de administración. Se ha constatado que los bolos de so-



Puntos clave

- Los bolos de somatostatina ocasionan un descenso muy marcado, pero transitorio, de la presión portal, mientras que la perfusión continuada mantiene una reducción significativa de la presión portal, aunque de una intensidad mucho más discreta.
- Es recomendable utilizar bolos al inicio del tratamiento con somatostatina y repetirlos, si es preciso, para el control de la hemorragia. La infusión continua se mantiene durante los primeros días para prevenir la recidiva precoz.
- La eficacia de la somatostatina en el control de la hemorragia por varices es similar a la de la vasopresina y a la de la terlipresina. Es también comparable a la esclerosis urgente.
- La incidencia de complicaciones asociadas a la somatostatina es inferior a la observada con la vasopresina o con la esclerosis. Aunque es similar a la de la terlipresina, está contraindicada en menos ocasiones que ésta.
- La utilización combinada de somatostatina y esclerosis urgente aumenta la eficacia de cada uno de estos tratamientos empleados de forma aislada. Sin embargo, la supervivencia es similar.
- Al iniciar el tratamiento con somatostatina tan pronto como se constata la presencia de hemorragia digestiva en un paciente con hipertensión portal, incluso antes de la endoscopia diagnóstica, disminuye la incidencia de hemorragia activa durante la gastroscopia y permite realizar el tratamiento endoscópico en mejores condiciones.

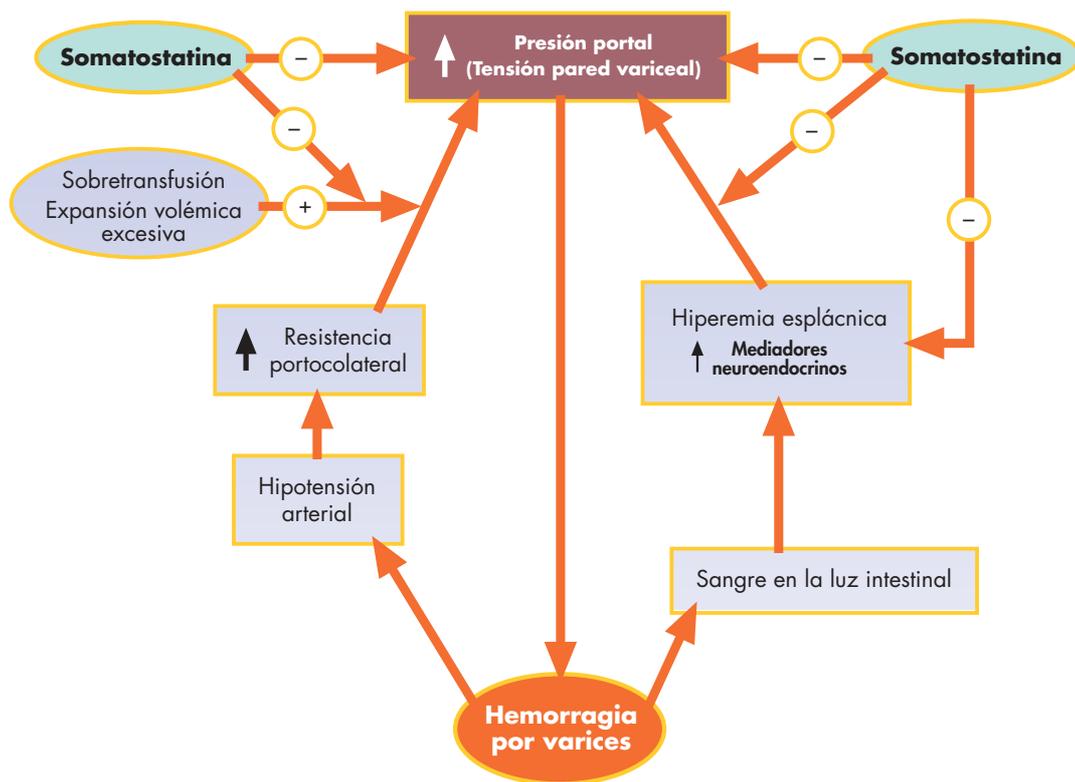


Figura 1. Algunas circunstancias relacionadas con la hemorragia aguda por varices (como la reabsorción de la sangre vertida al tubo digestivo o la expansión excesiva de la volemia) pueden provocar elevaciones de la presión portal que, a su vez, pueden favorecer la actividad hemorrágica. La somatostatina, además de reducir la presión portal, la estabiliza, evitando estas fluctuaciones. Modificado de McCormick et al¹³.

matostatina provocan un marcado descenso de la presión portal, mucho más pronunciado que el ocasionado por la infusión continua⁵. Sin embargo, el efecto del bolo es transitorio y sólo tiene escasos minutos de duración, transcurridos los cuales la perfusión continuada de somatostatina mantiene una reducción significativa de la presión portal, aunque de menor intensidad⁵. El efecto de la perfusión se incrementa significativamente al doblar la dosis usualmente utilizada de 250 µg/h^{5,11}. Por otra parte, el efecto de los bolos no queda confinado en el territorio esplácnico, ya que originan también una alteración transitoria de los parámetros hemodinámicos sistémicos, que consiste en un aumento de la presión arterial y de las presiones cardiopulmonares, y en un descenso del gasto y de la frecuencia cardíaca^{5,12}. Estos cambios sistémicos no se observan con la infusión continua^{5,12}.

Otra acción a destacar de la somatostatina consiste en la estabilización de la presión portal que proporciona ante diferentes estímulos que tienden a aumentarla durante la hemorragia digestiva aguda, lo que parece determinante en la marcada tendencia a la recidiva precoz que presenta la hemorragia por varices¹³. Durante el episodio hemorrágico agudo, la sangre vertida al tubo digestivo se comporta de forma similar a una ingesta alimentaria, induciendo una hiperemia esplácnica similar a la posprandial, que provoca un aumento abrupto de la presión portal y que posiblemente está mediada por la liberación de péptidos gastrointestinales vasoactivos^{13,14} (fig. 1). Por otra parte, la hipotensión arterial que tiene lugar como consecuencia de la hipovolemia secundaria a la hemorragia, provoca una vasoconstricción esplácnica refleja compensatoria, que también tiende a disminuir la presión portal¹³. La reposición excesivamente vigorosa de la volemia mediante procedimientos como la sobrettransusión sanguínea, incrementará también la presión portal, como consecuencia del aumento de flujo sanguíneo por un territorio esplácnico vasoconstruido^{13,15}. Estas fluctuaciones de la presión portal pueden ocasionar una recidiva hemorrágica precoz (fig. 1).

En un reciente estudio que controlaba de manera continua la presión portal durante las primeras horas del episodio hemorrágico, se pudo comprobar que la administración de somatostatina, y no la de placebo, evita estos incrementos de la presión portal, lo que representa un efecto adicional muy destacable en el control definitivo del episodio hemorrágico¹⁶ (fig. 2).

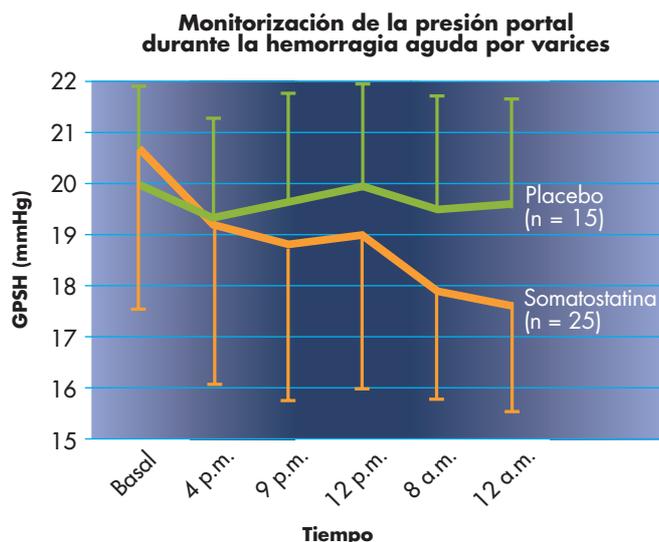


Figura 2. Seguimiento continuado de la presión portal (estimada por el gradiente de presión de venas suprahepáticas) durante un periodo de 24 h, comprendido dentro de las primeras 48 h de evolución de un episodio de hemorragia por varices. Además de esclerosis, los pacientes recibieron aleatoriamente somatostatina (línea naranja) o placebo (línea verde). La presión portal no se modificó en los tratados con placebo, mientras que disminuyó significativamente en los tratados con somatostatina¹⁶.

Dosis y pautas habituales

La somatostatina tiene una vida media muy corta, por lo que debe administrarse en infusión intravenosa continua. Se suele recomendar la administración de un bolo inicial de 250 µg, que se sigue inmediatamente de una perfusión continua de 250 µg/h, que se mantiene durante unos 5 días¹⁷. En las primeras horas se pueden repetir 2 o 3 bolos adicionales hasta el control de la hemorragia, y también en caso de recidiva. Datos recientes sugieren que incrementar la dosis de perfusión continua a 500 µg/h aumenta el efecto reductor de la presión portal, así como la eficacia clínica del tratamiento^{5,11}.

Utilidad de la somatostatina en el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas. Estudios clínicos

Numerosos estudios clínicos aleatorios han evaluado la eficacia de la somatostatina en el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas en comparación con otras alternativas terapéuticas.

Somatostatina frente a tratamiento control no activo

La somatostatina se ha comparado con un tratamiento control, sin actividad hemostática potencial sobre la hemorragia por varices, en 7 estudios con distribución aleatoria que han incluido a 433 pacientes con hemorragia por varices¹⁷. La heterogeneidad de estos estudios es apreciable debido a factores como el empleo de distintas pautas de infusión de somatostatina o a la utilización o no de bolos y a otros hechos, como la definición utilizada para evaluar el éxito del tratamiento. Aunque esta heterogeneidad dificulta la evaluación conjunta de los estudios, el metaanálisis indica que la somatostatina aumenta significativamente el control del episodio hemorrágico agudo (fig. 3), aunque sin efecto beneficioso sobre la supervivencia¹⁷.

Tres de estos trabajos se han realizado a doble ciego y controlados con placebo. En el mayor de ellos, y de metodología más rigurosa, se constató que la somatostatina aumentaba significativamente el porcentaje de control de la hemorragia y de prevención de la recidiva precoz, lo que se acompañaba de una disminución significativa de los requerimientos transfusionales¹⁸. Los otros dos estudios a doble ciego han sido negativos, aunque ambos presentan defectos metodológicos graves que limitan la extrapolación de sus conclusiones¹⁷.

La adición de mononitrato de isosorbide al tratamiento con somatostatina no mejora los resultados obtenidos utilizando sólo somatostatina y aumenta la incidencia de complicaciones¹⁹.

Somatostatina frente a otros tratamientos farmacológicos (vasopresina y terlipresina)

En 7 estudios aleatorios en los que se ha incluido a 301 pacientes, se ha comparado la somatostatina con la vasopresina. En el metaanálisis de estos estudios la proporción de fracaso terapéutico es similar con ambos tratamientos (fig. 3) dado que, aunque el control inicial de la hemorragia es mejor con somatostatina, la incidencia de recidiva precoz es inferior con vasopresina²⁰. Es particularmente destacable que la incidencia de efectos indeseables disminuye significativamente con somatostatina. Así, con este fármaco son menores tanto la necesidad de retirar el tratamiento como la de disminuir la dosis por la aparición de efectos

Somatostatina frente a otros tratamientos farmacológicos

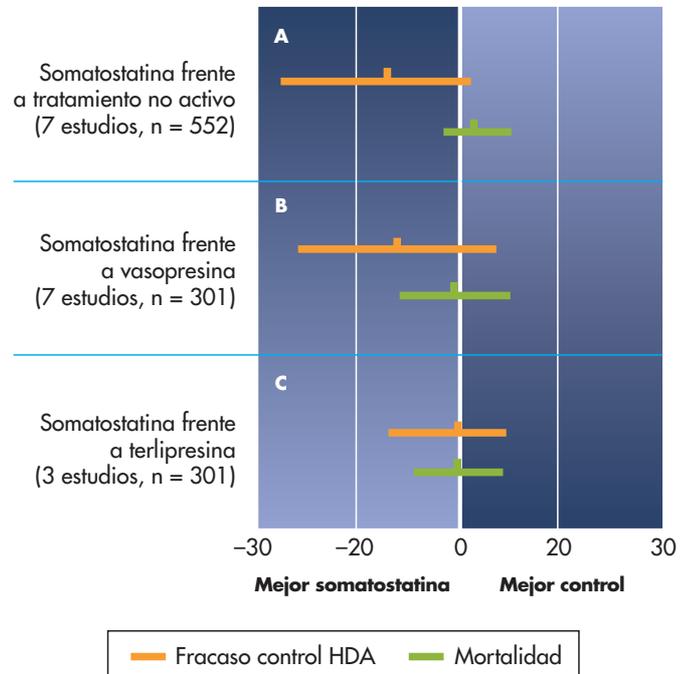


Figura 3. Metaanálisis de los estudios aleatorios comparando somatostatina con un grupo control sin tratamiento activo (A), con vasopresina (B) y con terlipresina (C). Las líneas horizontales indican los intervalos de confianza (IC) del 95% (en color naranja el fracaso en el control de la hemorragia y en color verde la mortalidad). Cuando el IC sobrepasa la línea vertical de diferencia 0 no existe diferencia significativa entre los tratamientos evaluados.

Modificado de D'Amico et al¹⁷.

secundarios, que sólo ocurren en un 2% o menos de los pacientes tratados con somatostatina²⁰.

Tres estudios han comparado la somatostatina con la terlipresina. En ellos se ha incluido a 302 pacientes y dos han sido realizados a doble ciego. El metaanálisis no muestra diferencias entre ambos tratamientos en cuanto al control de la hemorragia aguda, la incidencia de recidiva precoz, los requerimientos transfusionales ni la supervivencia¹⁷ (fig. 3). La tasa de complicaciones observada en estos estudios es menor con somatostatina, aunque la diferencia no alcanza significación estadística²¹. A esto puede haber contribuido el hecho de no incluir pacientes con contraindicaciones para el uso de terlipresina, como aquéllos con cardiopatía isquémica o arteriopatía ocluyente²¹.

Somatostatina frente a esclerosis

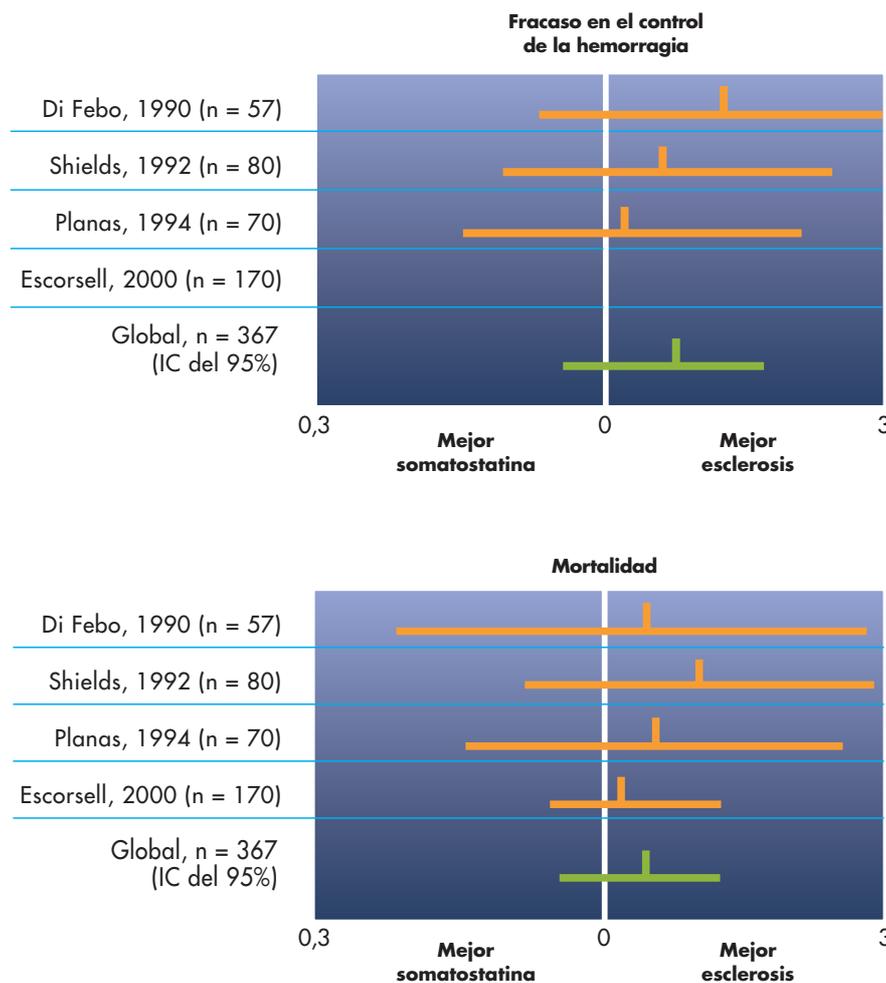


Figura 4. Metaanálisis de los estudios aleatorios comparativos de somatostatina con escleroterapia. Las líneas horizontales indican los intervalos de confianza (IC) del 95% para cada estudio y para el conjunto de ellos. Cuando el IC sobrepasa la línea vertical de diferencia 0 no existe diferencia significativa entre los tratamientos. Como se aprecia, en el total de los estudios no existen diferencias entre ambos tratamientos al considerar el fracaso en el control de la hemorragia (izquierda) ni la mortalidad (derecha). Modificado de D'Amico et al¹⁷.

Somatostatina frente a tratamiento endoscópico

En 4 estudios en los que se ha incluido a 367 pacientes, se ha comparado la somatostatina con la esclerosis urgente de varices sangrantes. En el conjunto de ellos, la incidencia de fracaso en el control de la hemorragia aguda ha sido algo mayor con somatostatina, con una tasa del 22%, frente al 15% observado con escleroterapia¹⁷. Esta diferencia no resulta significativa en el metaanálisis, aunque el intervalo de confianza (IC) del 95% indica que la eficacia de la somatostatina podría ser desde un 4% mayor a un 18% menor a la de la esclerosis¹⁷ (fig. 4). Con ambos tratamientos, tanto la recidiva precoz como los requerimientos transfusionales y la supervivencia han resultado similares^{22,23}. Por otra parte, la incidencia y la gravedad de las complicaciones son superiores con escleroterapia^{22,23}.

Somatostatina frente a taponamiento esofágico

Estos dos tratamientos han sido comparados en 2 estudios, que sólo incluyeron a 157 pacientes y que no han demostrado diferencias en la eficacia de ambos tratamientos. La tasa de complicaciones, así como su gravedad, son menores con somatostatina¹⁷.

Utilización combinada de somatostatina y tratamiento endoscópico

Al añadir esclerosis al tratamiento con somatostatina se consigue mejorar la eficacia obtenida usando sólo somatostatina para el tratamiento de la hemorragia por varices. Sin embargo, la tasa de complicaciones aumenta al añadir esclerosis, mientras que no se observa beneficio en la supervivencia²⁴. El tratamiento combinado parece especialmente beneficioso en pacientes con hemorragia activa en la endoscopia o en aquellos con choque hipovolémico²⁴.

La utilización conjunta de estos dos tratamientos mejora también los resultados obtenidos utilizando sólo esclerosis, según muestra un amplio estudio realizado a doble ciego²⁵. La combinación de estos dos tratamientos consigue mejorar la tasa de control de la hemorragia y disminuir las transfusiones. El riesgo de fallecer o de precisar un tratamiento de rescate alternativo por fracaso del inicial es inferior al añadir somatostatina a la esclerosis²⁵. Por otra parte, la incidencia de hemorragia activa durante la endoscopia diagnóstica es inferior cuando se utiliza somatostatina, iniciando el tratamiento antes de la gastroscopia, y la escleroterapia es técnicamente más fácil²⁵.

Tratamiento de la HDA por VE aguda

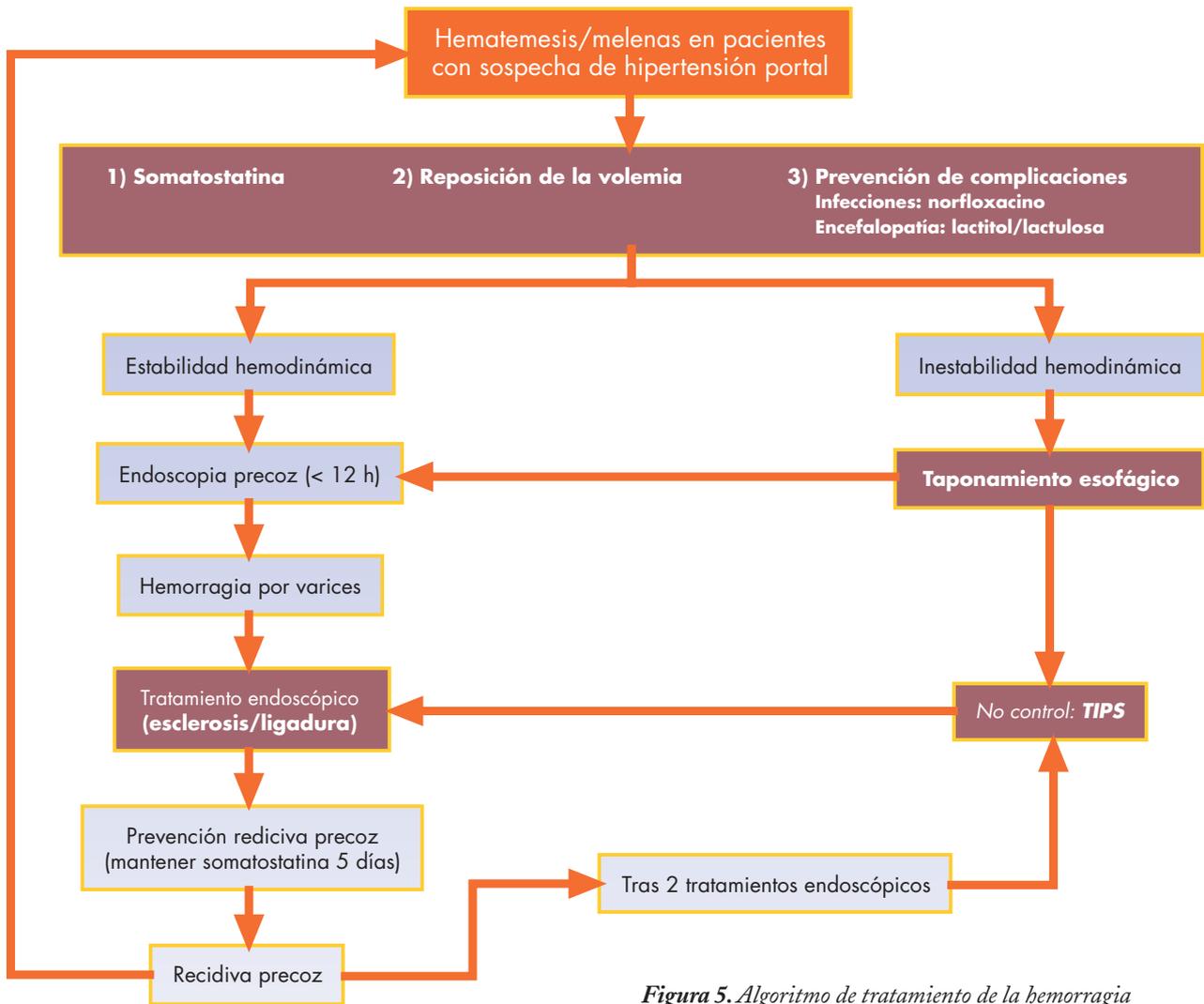


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas.

Conclusiones: empleo de la somatostatina en el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas

Por sus características de eficacia y seguridad, en la actualidad la somatostatina es probablemente la primera opción en el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas. El tratamiento se inicia con un bolo que se puede repetir en varias ocasiones hasta conseguir el control del episodio hemorrágico, y que se sigue de una perfusión intravenosa continua. Es conveniente iniciar el tratamiento tan pronto como se constate la presencia de una hemorragia digestiva aguda en un paciente con presencia o sospecha clínica de la existencia de hipertensión portal (fig. 5). Posteriormente, si al practicar la endoscopia urgente se confirma la presencia de una hemorragia por varices esofágicas, es aconsejable aplicar también tratamiento endoscópico (esclerosis o ligadura urgente), manteniendo la perfusión de somatostatina durante los primeros días, ya que la combinación de ambas terapias aumenta de forma significativa su eficacia.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Burroughs AK, McCormick PA. Natural history and prognosis of variceal bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:437-50.
2. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. Comparison with vasopresin. *Gastroenterology* 1981;80:518-25.
3. Sieber CC, Mosca PG, Groszmann RJ. Effect of somatostatin on mesenteric vascular resistance in normal and portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1992; 262(Supl):G274-G277.
4. Eriksson LS, Law DH, Wahren J. Influence of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Clin Physiol* 1984;4:5-11.
5. ●● Cirera I, Feu F, Luca A, García-Pagán JC, Fernández M, Escorsell A, et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis. A double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995;22:106-11.

Bibliografía recomendada

Cirera I, Feu F, Luca A, García-Pagán JC, Fernández M, Escorsell A, et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis. A double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995;22:106-11.

Destacable estudio realizado a doble ciego, que evalúa los efectos hemodinámicos de los bolos de 250 µg de somatostatina y de la perfusión continua de 250 µg/h y de 500 µg/h. Se observa un marcado efecto del bolo, que reduce el gradiente de presión portal un 52% respecto al basal, aunque de forma transitoria (a 5 minutos, reducción del 13%). La perfusión continua mantiene un descenso significativo pero más modesto, que es de mayor intensidad con 500 µg/h (reducción del 15 frente a 6,1%, $p < 0-0,01$).

McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N, Burroughs AK. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut* 1995;36:100-3.

Elegante trabajo en el que se revisan distintos estudios experimentales y clínicos, en los que se evalúan factores que pueden modificar el curso de un episodio de hemorragia aguda por varices. Se elabora una hipótesis que argumenta de qué forma hechos como la sobretransfusión o la reabsorción de la sangre vertida al tubo digestivo durante la hemorragia, pueden elevar la presión portal reactivando la hemorragia.

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.

Metaanálisis de los distintos tratamientos farmacológicos utilizados en la hemorragia por varices. Incluye estudios aleatorios en los que se comparan los distintos fármacos con grupos control sin tratamiento activo, con otros tratamientos farmacológicos, con terapéutica endoscópica y con taponamiento esofágico. También se incluye el metaanálisis del tratamiento farmacológico para profilaxis primaria y para la prevención de recidiva.

Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J, and the ABOVE Study Group. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350:1495-9.

Estudio multicéntrico doble ciego en el que 205 pacientes con hemorragia aguda y con hipertensión portal fueron distribuidos aleatoriamente para recibir somatostatina o placebo desde antes de la endoscopia diagnóstica. Ambos grupos recibieron tratamiento endoscópico según los hallazgos. En el grupo de somatostatina disminuyó el índice de fracaso terapéutico, así como la probabilidad de fallecer o de precisar tratamiento de rescate y la incidencia de sangrado activo en la endoscopia, mientras que la esclerosis fue más fácil.

6. Kravetz D, Bosch J, Arderiu MT, Pizcueta MP, Casamitjana R, Rivera F, et al. Effects of somatostatin on splanchnic hemodynamics and plasma glucagon in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1988;254(Suppl):G322-G328.
7. Chatila R, Ferayorni L, Gupta TK, Groszmann RJ. Local arterial vasoconstriction induced by octreotide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:419-25.
8. Wiest R, Tsai MH, Groszmann RJ. Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats. *Gastroenterology* 2001;120:975-83.
9. Sonnenberg GE, Keller U, Perruchud A, Burckhardt D, Gyr k. Effect of somatostatin on splanchnic haemodynamics in patients with cirrhosis of the liver and in normal subjects. *Gastroenterology* 1981;80:526-32.
10. Merkel C, Gatta A, Zuin R, Finucci GF, Arnaboldi L, Roul A. Effects of somatostatin on splanchnic haemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Digestion* 1985;32:92-8.
11. Moitinho E, Planas R, Bañares R, Albillos A, Ruiz del Árbol L, Gálvez C, et al, on behalf of the Variceal Bleeding Study Group. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001;35:712-8.
12. Gaudin C, Moreau R, Champigneulle B, Soubrane O, Kleber G, Lebrec D. Short-term cardiovascular effects of somatostatin in patients with cirrhosis. *Liver* 1995;15:236-41.
13. ● McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N, Burroughs AK. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut* 1995;36:100-3.
14. Chen L, Groszmann RJ. Blood in the gastric lumen increases splanchnic blood flow and portal pressure in portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996;111:1103-10.
15. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986;90:1232-40.
16. Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, Soriano G, Sàbat M, Boadas J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001;121:110-7.
17. ● D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
18. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, Sprengers D, D'Heygere F, McIntyre N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. *Gastroenterology* 1990;99:1388-95.
19. Junquera F, López-Talavera JC, Mearin F, Saperas E, Videla S, Armengol JR, et al. Somatostatin plus isosorbide mononitrate versus somatostatin in the control of acute gastro-esophageal variceal bleeding: a double blind randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000;46:127-32.
20. Imperiale TF, Teran JC, McCullough AJ. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1995;109:1289-94.
21. Shields R, Jenkins SA, Baxter JN, Kingsnorth AN, Ellenbogen S, Makin CA, et al. A prospective randomized controlled trial comparing the efficacy of somatostatin with injection sclerotherapy in the control oesophageal varices. *J Hepatol* 1992;16:128-37.
22. Planas R, Quer JC, Boix J, Canet J, Armengol M, Cabré E, et al. A prospective randomized trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. *Hepatology* 1994;20:370-5.
23. Feu F, Ruiz del Árbol L, Bañares R, Planas R, Bosch J, and members of the Variceal Bleeding Study Group. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996;111:1291-9.
24. Villanueva C, Ortiz J, Sàbat M, Gallego A, Torras X, Soriano G, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospectiverandomized trial. *Hepatology* 1999;30:384-9.
25. ●● Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J, and the ABOVE Study Group. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350:1495-9.