





Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



Universitat Autònoma de Barcelona

**Influencia de la insuficiencia suprarrenal  
relativa y la utilización de los stents  
esofágicos en la hemorragia varicosa  
refractaria**

**Tesis Doctoral**

**Oana Maria Pavel**

**Departamento de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona  
2017**

# **Influencia de la insuficiencia suprarrenal relativa y la utilización de los stents esofágicos en la hemorragia varicosa refractaria**

Tesis presentada por

**Oana Maria Pavel**

Para optar al título de

**Doctor en Medicina**

Director:

**Dr. Cándido Villanueva Sánchez**

Tutor:

**Dr. Carlos Guarner Aguilar**

Programa de Doctorado en Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Oana Maria Pavel

Dr. Cándido Villanueva Sánchez

Dr. Carlos

Guarner Aguilar

Barcelona, Septiembre 2017

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis compañeros, “juniors”, “seniors” y de enfermería del Hospital Sant Pau, me habéis hecho sentir siempre en familia y me habéis inspirado desde el principio con vuestra responsabilidad y pasión por la profesión. Gracias a mi nueva “familia” del Hospital Sant Joan de Reus por ayudarme a integrarme tan rápidamente, con vosotros todo resulta fácil!

A Cándid, espero haberme quedado con algo de tu dedicación, tenacidad, capacidad de cuestionarlo todo. Gracias por guiarme los primeros pasos en el mundo de la investigación y espero tener muchas más colaboraciones!

A mi familia, no estaría aquí sin vuestro amor y apoyo desde el primer momento de mi existencia.

A Mihai, Cosmin y Nora, gracias por como sois y por aguantarme a lo largo de esta época solicitante! Os quiero como a nadie y os dedico este trabajo!

## **INDICE:**

### **INTRODUCCIÓN**

- Determinantes de la Ruptura Variceal
- Diagnóstico de la hemorragia varicosa
- Reposición y Transfusión del Volumen de Sangre
- Prevención de Complicaciones

Bibliografía “Introducción”

### **TRABAJO 1**

Objetivo

Pacientes y método

- Selección de pacientes

- Diseño del estudio y valoración de la función suprarrenal

- Definiciones

- Análisis estadístico

Resultados

- La función suprarrenal

- Influencia de la ISR sobre el pronóstico

- Influencia de la ISR en el pronóstico de los pacientes con cirrosis y hemorragia variceal

- Influencia de la ISR en el pronóstico de los pacientes con hemorragia péptica

Discusión

Bibliografía “Trabajo I”

### **TRABAJO 2**

Hipótesis de trabajo

Materiales y métodos

- Intervenciones

- El taponamiento con balón

- La endoprótesis esofágica

- La aleatorización

Objetivos

Tamaño muestral

Análisis estadístico

Resultados

- El objetivo principal

- Persistencia o recidiva de la hemorragia

- Supervivencia

- Eventos/acostecimientos adversos

- Otros reultados

Discusión

Bibliografía “Trabajo II”

Conclusiones

ANEXOS

I.

II.

## ABREVIATURAS:

HDVE hemorragia aguda varicosa

RBC glóbulos rojos

AINES antiinflamatorios no esteroideos

PT / INR tiempo de protrombina, ratio

TIPS derivación portosistémica transyugular intrahepática

Tas tensión arterial sistólica

FC frecuencia cardiaca

ISR insuficiencia suprarrenal relativa

HHS eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

# I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos años, el desarrollo del manejo general de los pacientes críticos y de los tratamientos hemostáticos específicos, ha llevado a una reducción marcada en la mortalidad de la hemorragia aguda variceal (HDVE), desde tasas de más de 40% a un 20%. Además, la prevención y el tratamiento de los principales factores determinantes de la mortalidad, como la recidiva hemorrágica, las infecciones bacterianas y la insuficiencia renal aguda, también han mejorado. En ausencia del tratamiento preventivo, la recidiva hemorrágica después del sangrado inicial es frecuente y puede afectar un 40% de los casos en las primeras 6 semanas, con la mitad de los episodios durante la primera semana. Estos aspectos determinan que los objetivos principales del tratamiento de la hemorragia aguda varicosa sean el control del sangrado agudo y la prevención de la recidiva hemorrágica precoz.

## **Determinantes de la Ruptura Variceal**

La hemorragia varicosa ocurre como resultado de la ruptura de la pared vascular causada por una tensión excesiva de la pared [4]. La tensión en la pared variceal es una propiedad intrínseca de la pared se opone a la fuerza expansiva determinada por varices presión transmural (dependiendo de la presión del portal) y vascular. Además, la presencia de tejido de apoyo alrededor la variz puede contrarrestar el aumento de la presión variceal y tamaño que protegen la pared de su ruptura [4]. Una vez que se produce la rotura de la pared varicosa, la cantidad de sangrado es relacionada con la presión transmural (que depende presión portal), al área de rotura en la pared del vaso y a la viscosidad de la sangre y / o alteraciones de la hemostasia. Todos estos factores pueden ser influenciados por las terapias disponibles [5]. Las drogas y los procedimientos de derivación porto-sistémica, actúan principalmente reduciendo la presión portal (y variceal). Los tratamientos endoscópicos tratamientos y otros métodos físicos, como el globo taponamiento o prótesis expansible, actúan interrumpiendo el flujo sanguíneo en la varices y el sellado de la pared vascular [2].

La presión portal es un factor clave que determina tanto la ruptura de las varices y la gravedad del episodio de hemorragia [6]. Durante el curso del sangrado agudo, la presión portal puede aumentar como resultado de diferentes factores como sobre-

transfusión o absorción de sangre desde el intestino [5], y estos incrementos pueden tener un papel precipitado re-sangrado [5]. La presión del portal suele evaluarse mediante el gradiente de presión venosa hepática (HVPG).

### **Diagnóstico de la hemorragia varicosa**

Se debe sospechar hemorragia aguda de varices en cualquier cirrótico paciente con sangrado gastrointestinal superior (hematemesis y / o melena). En estos pacientes, el tratamiento de la hemorragia por várices debe iniciarse tan pronto como sea posible de la falta de confirmación por endoscopia superior. Inicial la terapia está dirigida a restablecer la volemia del paciente, es decir, para corregir la hipovolemia sin causar sobreexpansión. Una vez se ha iniciado la restitución del volumen sanguíneo y la hemodinámica la estabilidad se ha logrado, la endoscopia superior debe realizarse para determinar la causa de la hemorragia (hasta un 30% hemorragias por otras causas) y proporcionar terapia si está indicado [7]. La Tabla 1 muestra las definiciones de consenso para la HDVE, fracaso en el control de la hemorragia y recidiva hemorrágica. Un reciente estudio controlado sugiere que la eritromicina, un macrólido con una potente actividad agonista de motilina que induce vaciamiento gástrico rápido cuando se administra i.v. puede facilitar endoscopia de emergencia mejorando la visibilidad y la duración del procedimiento [8]. Sin embargo, el impacto de esta maniobra sobre la eficacia de los procedimientos hemostáticos no ha sido mostrado.

Las pautas internacionales recomiendan realizar la endoscopia tan pronto como sea posible dentro de las primeras 12 horas de admisión [3]. Algunos estudios retrospectivos apoyan esta recomendación [9]. Este intervalo debe ser acortado a 6 horas en caso de la inestabilidad hemodinámica [3].

### **Reposición y Transfusión del Volumen de Sangre**

En pacientes con sangrado gastrointestinal, la restitución del volumen sanguíneo debe ser iniciada con prontitud para restaurar y mantener la estabilidad hemodinámica para asegurar la perfusión tisular y el oxígeno (Tabla 2). Para facilitar la reanimación, al menos dos catéteres deben ser colocados, lo suficientemente grandes como para permitir una rápida expansión del volumen, usualmente con cristaloides. Ningún beneficio ha sido demostrado con el uso de coloides en comparación con cristaloides [10]. Los glóbulos rojos (RBC) se utilizan para mejorar el suministro de oxígeno a los tejidos en



caso de anemia grave, pero rara vez como parte de la reanimación con líquidos en pacientes con sangrado activo. La pérdida continua de volumen de sangre debe ser tan

**Table 1** Consensus definitions of the main events related to acute variceal bleeding

Bleeding esophagogastric varices	Any of the following findings on initial endoscopy: - Blood oozing or spurting from a varix - Signs of a recent hemostasis (white nipple or adherent clot) on a varix - Blood in the stomach, varices and no other potential source of bleeding
Failure to control bleeding (time frame for AVB should be 5 days)	Death or need to change therapy defined by one of the following criteria: - Hematemesis or nasogastric aspiration >100 mL of fresh blood ≥2 h after starting specific treatment - Development of hypovolemic shock - ≥3 g drop in Hb within 24 h period if no transfusion is administered
Variceal rebleeding (early before day 5 from admission)	Any episode of hematemesis and/or clinically significant bleeding (hemodynamic impact and requirement of ≥2 units of red blood cells), after the initial control of AVB (≥24 h).

**Table 2** Initial treatment of the AVB episode

Control and patient monitoring	- Monitor blood pressure, heart rate and SaO <sub>2</sub> - Control of diuresis - Central or 2 peripheral vascular accesses - Application of blood in reserve - Adequate caloric intake, + nitrogen balance
Volume replacement	Conservative transfusion policy to: - Restore and maintain hemodynamic stability (SBP ≥90 mmHg) - Target hemoglobin: 7-8 g/dL (consider co-morbidities, hemodynamics, etc)
Prevention of complications	- Endotracheal intubation in comatose patients and/or hemodynamic instability - Aspiration of gastric content - Lactulose or lactitol and cleansing enemas if the patient is encephalopathic - Institute antibiotic prophylaxis from admission: oral quinolones or intravenous ceftriaxone
Pharmacological treatment	In suspected AVB, start vasoactive drugs as soon as possible (only 1 vasoconstrictor) and continued for up to 5 days: - Terlipressin: 2 mg/4 h (24–48 h) followed by 1 mg/4 h intravenously or - Somatostatin: 250 mcg intravenous bolus followed by infusion of 250-500 mcg/h - Octreotide: 50 mcg intravenous bolus followed by infusion of 50 mcg/h - Vapreotide: 50 mcg intravenous bolus followed by infusion of 50 mcg/h
Endoscopic therapy	Recommended in any patient who presents AVB: - Ligation (recommended): once, at time of diagnostic endoscopy - Sclerotherapy (if ligation is not possible): once, at time of diagnostic endoscopy

pronto como sea posible. Por otro lado, la reanimación volumétrica debe llevarse a cabo con cautela, ya que una la restitución puede aumentar el riesgo de sangrado adicional. Se han planteado preocupaciones acerca de la restitución del volumen sanguíneo en pacientes con cirrosis e hipertensión portal [5], en quienes la restitución del volumen plasmático puede inducir un rebote aumenta en presión portal que puede precipitar hipertensión portal relacionados con sangrado [11]. Modelos experimentales de portal hipertensión arterial han demostrado que la restitución del volumen sanguíneo un episodio hemorrágico, incluso sin causar una expansión del volumen sanguíneo por encima de los valores pre-hemorrágicos, produce un aumento de la presión portal más allá de la línea de base que no se observa en los animales normales y que puede tener efectos perjudiciales por la inducción de sangrado adicional [11, 12]. Los estudios clínicos también han demostrado que la transfusión de sangre durante el curso de la hemorragia varicosa aguda de forma significativa aumenta la presión portal en pacientes con hipertensión portal, que se puede prevenir con somatostatina [13]. Así, el uso de fármacos vasoactivos puede permitir una restitución de volumen. Sin embargo, incluso en los pacientes tratados con la somatostatina, una estrategia de transfusión liberal aumenta la presión portal durante la hemorragia aguda de varices, que se puede evitar con una estrategia de transfusión restrictiva [14 ••].

El sangrado gastrointestinal es una de las indicaciones más comunes para la transfusión de glóbulos rojos. La transfusión de glóbulos rojos puede ser vida en pacientes con sangrado exsanguinante masivo. Sin embargo, en la mayoría de los casos la hemorragia no es tan grave, la transfusión de RBC no está exenta de riesgos o costos. En consecuencia, interés en la política de transfusión óptima ha evolucionado en años para optimizar los beneficios asociados con la transfusión de RBC [15]. Diferentes estudios han demostrado que la transfusión restringida las estrategias pueden ser apropiadas en algunos contextos. Estudios observacionales realizados en pacientes con enfermedades graves han mostrado una mayor mortalidad en los pacientes transfusión que en los que no lo hicieron [15]. Los estudios controlados aleatorizados (ECA) también demostraron que una estrategia restrictiva de transfusión no empeoró e incluso mejoró [16, 17], la mortalidad observada con estrategia de transfusión liberal. Requerimientos de transfusión en pacientes con hemorragia gastrointestinal aguda puede ser diferente debido a factores como la inestabilidad hemodinámica o la rápida instauración de anemia a bajos niveles de hemoglobina. Sin embargo, incluso en pacientes con hemorragia gastrointestinal aguda, una transfusión ha sido apoyada por pequeños

estudios realizada hace algunos años [18], y más recientemente por grandes estudios observacionales [19]. Los posibles efectos nocivos de la transfusión en hemorragia aguda puede estar relacionada con un deterioro de la hemostasia [18], y un deterioro de la formación de coágulos que puede estar relacionado con un efecto de transfusión contrarrestar la respuesta vasoconstrictora esplácnica causada por hipovolemia y la inducción de un aumento de la sangre esplácnica flujo y presión [20]. De acuerdo con estas observaciones, un reciente aleatorizado y controlado también ha demostrado que una restrictiva, con un umbral de hemoglobina transfusión de 7 g / dl y un rango objetivo después de la transfusión de 7 a 9 g / dl, aumentan significativamente la probabilidad de supervivencia a 6 semanas en comparación con una estrategia liberal con una hemoglobina umbral de transfusión de 9 g / dl (y objetivo de 9 a 11 g / dl) [14]. La probabilidad de supervivencia fue mayor con restricciones transfusión en los pacientes con cirrosis y Child-Pugh clase A o B, pero no en aquellos con Child-Pugh clase C. Además, el 51% de los pacientes asignados a la estrategia restrictiva no recibieron transfusiones en comparación con sólo 14% de los pacientes asignados a la estrategia liberal. Los pacientes con hemorragia exsanguinante masiva fueron excluidos de la porque los conocimientos actuales indican que la transfusión de puede ser salvavidas en estos casos. De acuerdo con estas observaciones, las directrices internacionales recomiendan [3, 21], iniciando transfusiones de RBC para la mayoría pacientes con hemorragia gastrointestinal aguda con hemoglobina nivel <70 g / L, con un nivel objetivo de 70 a 90 g / L. No obstante, la decisión final de decidir la basarse en el juicio clínico de los riesgos en cada caso y en un umbral de transfusión puede ser mayor en pacientes con hemorragia o en aquellas con condiciones subyacentes que impiden una respuesta fisiológica adecuada a la anemia aguda.

### **Prevención de Complicaciones**

Las principales complicaciones de la hemorragia varicosa son: hepática encefalopatía, infecciones bacterianas incluyendo aspiración neumonía o infecciones por microorganismos entéricos y insuficiencia renal. La prevención de complicaciones debe ser simultánea a la estabilización del paciente y la administración de terapia dirigida a lograr el control de sangrado (Tabla 2).

### *Neumonía por aspiración*

La aspiración de sangre o contenido gástrico es especialmente común en pacientes con encefalopatía hepática. La aspiración puede ocurrir en cualquier momento, pero el riesgo es mucho mayor hematemesis, endoscopia superior, taponamiento esofágico o stenting y aplicación de tratamiento endoscópico [22].

La broncoaspiración puede prevenirse controlando estrictamente al paciente (en unidades específicas con enfermeras capacitadas), un paciente en decúbito lateral (preferentemente izquierdo), el vaciado de contenido gástrico por sonda nasogástrica, el uso de agentes procinéticos antes de la endoscopia y, lo más importante, proceder a intubación traqueal en pacientes comatosos y / o hemodinámicamente inestables. Se ha demostrado que la neumonía por aspiración complica más de la mitad de los pacientes que requieren balón taponamiento [22]. Por lo tanto, parece prudente intubar todos los candidatos antes de la colocación del globo. Si la aspiración el paciente debe recibir de forma inmediata un tratamiento antibiótico.

### *Encefalopatía hepática*

La colocación de una sonda nasogástrica no es una medida. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado que su puede afectar o reactivar el sangrado y puede ser útil para control de la actividad de sangrado, para permitir la administración de los fármacos orales en pacientes comatosos y ayudar a prevenir encefalopatía hepática por aspiración de la sangre en el estómago. No hay ECA que demuestre que la administración de lactulosa o lactitol puede prevenir el desarrollo de encefalopatía hepática. Una vez que aparece la encefalopatía, el tratamiento con disacáridos no absorbibles, por vía oral o por sonda nasogástrica, o rifaximina y / o enemas limpiadores se añaden al hemostático terapia [3].

### *Infecciones bacterianas*

Las infecciones bacterianas se observan en más del 50% de los pacientes con cirrosis admitida por hemorragia por varices y puede ya están presentes en el momento del sangrado (20%), incluso actuando como un evento precipitante por el aumento de la presión portal secundaria al proceso infeccioso [23]. Además, la presencia infección bacteriana es un predictor independiente del fracaso controlar el sangrado y la muerte [24]. Las infecciones más frecuentes son peritonitis bacteriana espontánea (50%), tracto urinario infección (25%) y neumonía (25%). La alta incidencia obliga a descartar

sistemáticamente cualquier infección en todos los una radiografía de tórax, paracentesis abdominal y sangre y orina análisis. Los microorganismos entéricos son los más frecuentemente implicados patógenos. En realidad, debido a los patrones cambiantes en la profilaxis, tanto los bacilos gramnegativos como los cocos grampositivos, deben ser cubiertos. RCT y metanálisis comparando antibióticos tratamiento con placebo reveló que los antibióticos reducen la incidencia de infecciones bacterianas y mejorar la supervivencia en estos pacientes [25]. Por lo tanto, las pautas actuales recomiendan inicio de la terapia con antibióticos desde la admisión en varices agudas sangría. Las quinolonas orales (norfloxacin 400 mg b.i.d, oralmente o por sonda nasogástrica) durante al menos 7 días, se recomiendan en pacientes. Sin embargo, se ha demostrado que la ceftriaxona (1 g diario durante 7 días) es más eficaz que norfloxacin en la prevención de infecciones en pacientes de alto riesgo tales como aquellos con ascitis, desnutrición severa, encefalopatía o bilirrubina > 3 mg / dL [26]. En consecuencia, los expertos están de acuerdo con que la ceftriaxona intravenosa debe ser pacientes con cirrosis avanzada o en casos de quinolona previa profilaxis.

#### *Insuficiencia respiratoria*

Broncoaspiración, choque prolongado y múltiples transfusiones puede alterar significativamente el intercambio de gases y causar fracaso [22]. Por lo tanto, es obligatorio monitorear correctamente hemodinámica sistémica y función respiratoria en pacientes con sangrado de varices. Fisioterapia respiratoria, serie radiografía de tórax y suministro de oxígeno adecuado son partes tratamiento y no debe omitirse.

#### *Insuficiencia Renal y Ascitis*

La función renal debe ser mantenida por el reemplazo adecuado de fluidos y electrolitos [27]. También es crucial evitar la administración de fármacos nefrotóxicos, tales como los aminoglucósidos y AINES, así como maniobras que pueden causar hipotensión arterial como la paracentesis masiva sin reposición de albúmina, administración de betabloqueantes o vasodilatadores, etc. La insuficiencia renal aguda puede ser transitoria en más de la casos graves o severos que conducen al síndrome hepatorenal tipo I o necrosis tubular aguda. El desarrollo de la insuficiencia renal mal pronóstico con alto riesgo de mortalidad [27]. Medidas en serie de la concentración sérica de creatinina, urea y electrolitos así como la cuantificación de la diuresis diaria se utilizan como marcadores de perfusión renal. Ascitis a tensión puede causar disnea y

vómitos, así como un aumento de la presión portal y variceal. De hecho, el volumen grande paracentesis causa una disminución significativa de la y la presión colateral, pero se asocia a insuficiencia renal en hasta 18% de los pacientes a pesar de la infusión de albúmina [28]. Es por eso expertos recomiendan realizar paracentesis de pequeño volumen (2-3 L) durante el episodio de sangrado, ya sea para reducir el portal presión y no causar disfunción renal.

### *Coagulopatía*

Un aumento de PT / INR se observa a menudo en la cirrosis avanzada. Sin embargo, PT / INR no es un indicador fiable de la coagulación en pacientes con cirrosis, ya que la insuficiencia hepática causa deterioro de los factores procoagulantes y anticoagulantes y las mediciones disponibles parecen poco fiables en la predicción el estado de coagulación y el riesgo de sangrado y, en consecuencia, en la terapia de guía [29 •]. En consonancia con esto, el ECA no el uso de rFVIIa para el sangrado de las várices a pesar de la capacidad de este fármaco para normalizar el tiempo de protrombina [30, 31]. La trombocitopenia es también frecuente en la cirrosis avanzada. Muchos centros utilizan un umbral de transfusión, no basado en pruebas, y dirigido a lograr 40.000 plaquetas / mL en pacientes agudos hemorragia varicosa.

### *Mal estado nutricional*

Un estado nutricional deficiente se observa a menudo en pacientes con enfermedad hepática, contribuyendo a una mayor susceptibilidad de las infecciones y la insuficiencia renal. Esta complicación se agrava por el desarrollo de sangrado por varices. Así, la la ingesta debe ser introducida tan pronto como una tiempo. La dieta debe garantizar un calórico adecuado y un balance nitrogenado positivo.

### **Terapia hemostática específica**

Opciones efectivas para el tratamiento hemostático de la varicela aguda sangrado incluyen fármacos vasoactivos, tratamiento endoscópico, balón taponamiento, stents expandibles y derivado portal-sistémico procedimientos. Una terapia eficaz debe control inicial de la hemorragia y también debe evitar el desarrollo de re-hemorragia temprana (Tabla 1).

### *Tratamiento Farmacológico*

La terapia farmacológica ofrece claras ventajas como la disponibilidad sin necesidad de una formación previa o tecnología. La terapia farmacológica debe iniciarse después de la admisión, tan pronto como se sospecha hemorragia variceal, incluso antes de la endoscopia [32, 33]. Se ha demostrado que el inicio de los fármacos vasoconstrictores antes de la endoscopia disminuye la incidencia de hemorragia activa facilitando la terapia endoscópica y mejorando el control de la hemorragia [32]. También ha sido sugerido que la administración temprana de terlipresina durante la transferencia al hospital, puede mejorar la supervivencia [33]. En cuanto a la duración del tratamiento, se ha observado que la administración de fármacos vasoactivos durante 5 días resulta eficaz como terapia endoscópica para prevenir re-hemorragia temprana y con menos efectos secundarios [34]. Por lo tanto, los expertos están de acuerdo en que tratamiento farmacológico debe mantenerse durante 5 días desde la admisión. Sin embargo, es posible que una administración de fármacos vasoactivos (48-72 horas) puede eficacia similar. Un estudio controlado reciente mostró una de eficacia utilizando terlipresina durante 24 horas o durante 72 horas [35]. Los fármacos aceptados para ser administrados antes del diagnóstico, con eficacia comprobada y alto perfil de seguridad, son: terlipresina, somatostatina, octreotida y vapreotide (Tabla 2).

### *Terlipresina*

La terlipresina es un derivado sintético de acción prolongada de la vasopresina (triglicil-lisina-vasopresina), permitiendo su administración como inyecciones intravenosas repetidas que evitan la necesidad de infusión continua. La terlipresina ha mostrado efectivamente controlar el sangrado variceal y disminuir las necesidades de transfusión y la mortalidad relacionada con la hemorragia (reducción del 18% vs placebo) [36, 37]. Existen diferentes esquemas de terlipresina. Los expertos recomiendan empezar con 2 mg cada 4 h (1,5 mg cuando el peso es de 50-70 kg y 1,0 mg cuando es <50 kg) con titulación a 1 mg / 4 h después del control de sangría. Esta dosis debe mantenerse hasta 5 días [38]. La terlipresina es un potente vasoconstrictor, por lo que la existencia de patología isquémica debería ser descartada razonablemente (por historia clínica y EKG de 12 derivaciones) antes de iniciar el tratamiento. Teniendo estas precauciones, la terlipresina muestra una alta seguridad perfil [38]. Los eventos adversos menores incluyen dolor abdominal y / o diarrea, palidez y bradicardia en grados variables inmediatamente después de la administración del bolo.

### *Análogos de Somatostatina y Somatostatina*

La somatostatina reduce la presión portal al inducir la vasoconstricción esplácnica sin efectos sistémicos significativos y también previene aumentos de rebote de presión portal que pueden ocurrir durante el curso de sangrado agudo [5]. Pruebas controladas comparando somatostatina versus placebo en la hemorragia aguda de varices lograron resultados contradictorios [36]. Sin embargo, la somatostatina ha demostrado ser tan eficaz como otras terapias aceptadas, como como terapia endoscópica o terlipresina [36, 39, 40]. La somatostatina Se ha demostrado que los análogos octreotida y vapreotide mejorar los resultados de la terapia endoscópica cuando se usa en combinación con tal tratamiento [41], pero tienen efectos inciertos si utilizado solitario [36, 42]. Las dosis usuales de octreotide y vapreotide se muestran en la Tabla 2.

La vida media de la somatostatina es muy corta y, en consecuencia, debe administrarse por infusión continua [39]. El bolo una disminución marcada de la presión portal y flujo colateral, y una disminución en HVPG mucho más pronunciada que la obtenida mediante infusión continua, pero sólo dura unos minutos. Por eso es recomendable comenzar tratamiento por administración de un bolo intravenoso (250 mcg), repetidos si es necesario, seguidos de la inyección intravenosa continua infusión de 250 mcg / h. Un estudio reciente mostró que, en pacientes mostrando una respuesta muy escasa (<10% de caída en la presión portal) a 250mcg / h de somatostatina, tanto la infusión de 500mcg / h de somatostatina o la administración de 1 mg de terlipresina en casi el doble de la disminución de la presión portal [43]. Además, un estudio clínico demostró que en pacientes sangrado en la endoscopia inicial, la infusión de 500 mcg / h de la somatostatina consiguió un mayor control de la hemorragia, una incidencia de recidiva temprana, y redujo la mortalidad a las 1 y 6 semanas y los requisitos transfusionales, en comparación con la dosis estándar de 250 mcg / h [44]. Por lo tanto, en pacientes con alto riesgo (sangrado activo en la endoscopia inicial) o sangrado a pesar de la administración de dosis convencionales de somatostatina, duplicar la dosis de somatostatina puede ser de beneficio.

La somatostatina ha demostrado ser tan eficaz como terlipresina para controlar el sangrado y prevenir el sangrado Además, la terlipresina y la somatostatina no difieren significativamente con respecto a la incidencia de efectos secundarios, después de excluir a los pacientes con cardiopatía isquémica [36, 39]. Sin embargo, la



somatostatina no está asociada con vasoconstricción y, por lo tanto, muestra una mayor aplicabilidad que la terlipresina. Además, cuando aparecen efectos secundarios, son generalmente menos severos que los causados por la terlipresina (náuseas, hipoglucemia, bradicardia, etc.).

### ***Terapia endoscópica***

La escleroterapia de emergencia alcanza el control inicial de la hemorragia en el 85-90% de los casos con tasas de recidiva temprana de 10 a 15% [45], y la asociación de la escleroterapia de emergencia con fármacos vasoactivos mejora significativamente la eficacia de farmacoterapia [46]. Un inconveniente importante de la escleroterapia es la posibilidad de inducir complicaciones graves, ya sea local (úlceras, estenosis y perforaciones) o sistémicas (bacteriemia, derrame pleural y mediastinitis) [45]. La ligadura de varices fue introducida para superar estos inconvenientes, y es en la actualidad el tratamiento endoscópico de elección. El metanálisis de estudios controlados comparando las dos técnicas tanto para control de la hemorragia y para la prevención de la nueva hemorragia demostró que la ligadura es más eficaz que la escleroterapia en el control inicial de la hemorragia, con menos efectos adversos e incluso la reducción de la mortalidad [47, 48]. El único ECA comparando las dos técnicas endoscópicas como primera línea tratamiento para el control de la hemorragia varicosa activa también mostró mayor eficacia con la ligadura y con menor tasa de complicaciones [49]. De hecho, hoy en día la escleroterapia sólo se utiliza cuando la ligadura no es factible.

### ***Combinación de medicamentos vasoactivos y terapia endoscópica***

La combinación tanto de la terapia endoscópica como de la vasoactiva drogas parece un enfoque racional porque permite agregar el efecto hemostático local sobre las varices, inducido por endoscopia tratamiento, y el efecto hipotensor portal alcanzado drogas De hecho, los ECAs han demostrado que tal combinación es más eficaz que el uso aislado de estas opciones terapéuticas. La adición de fármacos vasoactivos mejora las tasas de control permanente de la hemorragia obtenida únicamente con pero no se ha demostrado ningún efecto sobre la supervivencia el meta-análisis que incluyó a más de 900 pacientes [41]. La adición de escleroterapia a fármacos vasoactivos también mejora la eficacia de los fármacos para controlar el sangrado, pero la tasa de eventos adversos [46]. También se ha demostrado que la combinación de somatostatina con ligadura en

lugar de la escleroterapia mejora significativamente la eficacia y la tasa de complicaciones [50]. En acuerdo con estas observaciones, en la actualidad, la combinación de vasoactivos drogas y la ligadura puede ser considerado el terapéutica en la hemorragia por varices agudas (Fig. 1).

### **Fracaso de la terapia de primera línea**

A pesar de la aplicación de la terapia gold-estándar con fármacos vasoactivos más ligadura de varices y antibióticos profilácticos, hasta el 10-15% de los pacientes tienen sangrado persistente o temprano re-sangrado [41, 48]. En tales casos, TIPS se considera la terapia de rescate de elección [3, 51]. TIPS consiste en la colocación, vía vena yugular interna, de una prótesis comunicante la vena porta y las venas hepáticas (o la vena inferior cava). Esta derivación no quirúrgica tiene baja mortalidad y puede ser realizado bajo sedación ligera. TIPS se ha utilizado para rescatar hemorragia varicosa no controlada en 13 estudios de cohortes, incluyendo más de 400 pacientes [52]. Estos estudios han demostrado que El TIPS es muy efectivo para controlar el sangrado en esta población (90-100%), así como para evitar una nueva hemorragia (<20% a dos años de seguimiento). La introducción de recubrimiento de PTFE (politetrafluoroetileno) superan el problema principal de los TIPS sin recubrimiento previos, que fue la alta incidencia de disfunción. Además, los pacientes tratados con recubrimiento de PTFE stents muestran menos episodios de re-sangrado, una incidencia una tendencia a una mortalidad más baja que la pacientes tratados con prótesis sin recubrimiento [53]. En la práctica TIPS ha reemplazado la cirugía derivada portal-sistémica porque de su menor complejidad y menor morbilidad [22]. TIPS debe realizarse tan pronto como sea posible después del fracaso inicial de la terapia, debido a que un retraso en su colocación puede empeorar la hemodinámica insuficiencia hepática, aumentando el riesgo de complicaciones y mortalidad.

En algunos casos, el TIPS puede no ser factible debido a la falta de los recursos médicos en una base de 24 horas o con limitaciones a las características de los pacientes como la trombosis de la vena porta, carcinoma hepatocelular, insuficiencia cardiaca derecha, etc. circunstancias, puede intentarse una segunda terapia endoscópica mientras que los fármacos vasoactivos también pueden ser optimizados, duplicando el dosis de somatostatina y / o cambiar a terlipresina si previamente no utilizado [2, 7].

Las pautas actuales recomiendan el uso de taponamiento de balón sólo en el sangrado masivo, como un "puente" temporal hasta la tratamiento y para un máximo de

24 horas, preferiblemente bajo cuidados intensivos [3, 51]. El taponamiento con balón alcanza la hemostasia mediante la compresión directa de las várices hemorrágicas. Puede proporcionar el control de hemorragia en un 80-90% de los casos, pero se puede observar en aproximadamente la mitad de los pacientes después de la deflación del globo [54]. Más de un cuarto de los pacientes pueden desarrollar complicaciones, como la perforación esofágica, que puede ser fatal en alrededor del 5% de los casos. Debido al alto riesgo de neumonía por aspiración, el taponamiento debe ir precedido de una profilaxis intubación orotraqueal en comatosis o encefalopatía pacientes. Las complicaciones están relacionadas con la taponamiento y la experiencia del personal. Por lo tanto, tamponado debe ser utilizado por personal y en unidades especializadas en cuidados intensivos. Existen dos tipos de balón: el tubo de Linton-Nachlas utilizado para las várices gástricas y la sonda-balón de Sengstaken-Blakemore para varices esofágicas.

### **Prevención del fracaso terapéutico: Estratificar la terapia según el nivel de riesgo**

En los pacientes con cirrosis, la recidiva hemorrágica precoz puede deteriorar aún más la función hepática con un mayor riesgo de fracaso multiorgánico que puede comprometer la supervivencia, incluso si el control la hemorragia se logra finalmente [58]. De hecho, a pesar del alta eficacia del TIPS para controlar el sangrado refractario, el riesgo de la mortalidad es alta (35% a las 6 semanas) [52]. Por lo tanto, la identificación de los pacientes con alto riesgo de falla en el control de la hemorragia es de gran interés, para aplicar selectivamente más agresivo terapias. En el sangrado por varices, la terapia de primera línea falla en hasta 10 a 15% de los pacientes. Factores pronósticos para predecir el fracaso inicial de la terapia incluye el sangrado activo en la endoscopia, presencia de infecciones bacterianas, insuficiencia hepática avanzada, presencia de la trombosis de la vena porta y HVPG > 20 mmHg [2, 6, 24]. Además, hemorragia adicional, insuficiencia renal, enfermedad hepática, presencia de infecciones bacterianas o hepatocelulares carcinoma, edad y una HVPG > 20 mmHg factores predictivos de la mortalidad [2, 6, 24]. La presión del portal tiene una influencia relevante en el episodio de hemorragia aguda [6, 14 ••, 59, 60]. Ambos, el riesgo de sangrado adicional y el riesgo de muerte, son más altos en los pacientes con una HVPG > 20 mmHg [60]. Un estudio controlado sugirió que la colocación preventiva de TIPS en pacientes con HVPG > 20 mmHg, medida en las primeras 24-48 horas después

de la admisión, resultó en una menor incidencia de control de hemorragia, así como menor resangrado y mortalidad que la escleroterapia, que era la terapia de primera línea en ese momento cuando se realizó el estudio [61]. En consonancia con esto, utilizando criterios clínicos para seleccionar pacientes con alto riesgo de fracaso, un estudio reciente también sugiere que los primeros TIPS pueden ser valiosos [62]. Los pacientes con Clase C de Child-Pugh (<14 puntos) o con la clase B más hemorragia activa en la endoscopia, se consideraron en alto riesgo en este estudio. Este estudio mostró que en estos pacientes de alto riesgo, un primer TIPS recubierto 72 h (idealmente menos de 24 h) dio lugar a una disminución de la incidencia de hemorragias recurrentes y complicaciones relacionadas con la hemorragia, y importante, esto fue acompañado por una mejora significativa en la supervivencia a los 6 meses [62]. Estos estudios, sugieren claramente que los pacientes de alto riesgo pueden beneficiarse de una colocación de TIPS. El punto crítico es la identificación exacta de los pacientes de alto riesgo. Esto está ilustrado por experiencias anteriores con el uso de TIPS en la profilaxis secundaria. El uso de TIPS como primera línea de tratamiento, fue más eficaz para prevenir la resangrado que la terapia endoscópica o farmacológica. Sin embargo, no se obtuvo ninguna ventaja con TIPS respecto a la supervivencia [63, 64]. Esto puede estar relacionado al hecho de que la naturaleza derivada de TIPS, además de disminuir la hipertensión portal muy eficazmente, también puede empeorar la función hepática como consecuencia de la derivación sistémica de sangre portal. Dada la alta tasa de control permanente de sangrado con el tratamiento de primera línea actual utilizando fármacos vasoactivos, ligadura de emergencia y profilaxis antibiótica, sólo alrededor del 10 al 15% de los pacientes con riesgo de fracaso requieren tratamientos más invasivos con mayor potencial como TIPS. Sin embargo, alrededor del 50% de los pacientes hemorragia varicosa tenía un HVPG  $\geq 20$  mmHg [6, 15], y alrededor del 35 al 40% son Child-Pugh clase C o clase B con sangrado activo [33-35]. Además, ha sido recientemente sugiere que la puntuación MELD puede identificar mejor a los pacientes en alto riesgo [65], mientras que es probable que la asociación de parámetros hemodinámicos, como HVPG, con parámetros clínicos puede mejorar la capacidad predictiva.

La experiencia con los primeros TIPS ilustra la importancia de una adecuada estratificación del riesgo en pacientes con varices hemorragia para optimizar la estrategia terapéutica. Alto riesgo los pacientes pueden beneficiarse de tratamientos invasivos tales como TIPS, mientras que los estudios futuros también deben evaluar si

un tratamiento más corto con fármacos vasoactivos y una estancia hospitalaria más corta en pacientes de bajo riesgo.

Resumiendo: Cualquier paciente cirrótico que presente hemorragia superior aguda sospecha de hemorragia por várices agudas, lo que debe conducir a iniciar el tratamiento con fármacos vasoactivos. Se pueden usar somatostatina, análogos de somatostatina o terlipresina. También deben establecerse antibióticos profilácticos (Fig. 1). Una vez que el paciente está hemodinámicamente estable, dentro del primer 6 a 12 horas, se debe realizar una endoscopia superior para confirmar el diagnóstico y, en caso afirmativo, realizar una terapia endoscópica, con ligadura de banda. La terapia farmacológica debe mantenerse los primeros 5 días para prevenir la re-hemorragia temprana. Cuando las medidas terapéuticas fallan, el TIPS debe ser considerado. En casos de hemorragia masiva o la inestabilidad hemodinámica que excluye el funcionamiento inmediato de TIPS, taponamiento de balón puede ser utilizado como un puente a tratamiento definitivo. Los pacientes con alto riesgo de fracaso pueden beneficiarse de tratamientos más agresivos como TIPS, mientras que los de bajo riesgo pueden hacerlo bien con menos terapia intensiva incluyendo administración más corta de vasoactivo medicamentos (por 2-5 días). Sin embargo, estas posibilidades deberían investigaciones futuras que deberían proporcionar información una mejor estratificación del riesgo.

## Bibliografía:

1. Crooks C, Card TIM, West J. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 2011;141:62–70.
2. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48:S68–92.
3. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53:762–8.
4. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362:823–32.
5. McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N, Burroughs AK. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut*. 1995;36:100–3.
6. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008;48:229–36.
7. Villanueva C, Balanzo J. Variceal bleeding: pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs*. 2008;68:2303–24.
8. Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:245–50.
9. Chen PH, Chen WC, Hou MC, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *J Hepatol*. 2012;57: 1207–13.
10. Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness. Time to reappraise the basics. *N Engl J Med*. 2011;364:2543–4.
11. 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.
12. Castañeda B, Morales J, Lionetti R, Moitinho E, Andreu V, Pérezdel-Pulgar S, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology*. 2001;33:821–5.
13. 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.
14. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11–21. A RCT that compares a restrictive vs. a liberal transfusion strategy in patients with acute gastrointestinal bleeding. The study shows that the restrictive policy confers benefits, including an improvement of survival, in addition to lower transfusional requirements.
15. Barr PJ, Bailie KEM. Transfusion thresholds in FOCUS. *N Engl J Med*. 2011;365:2532–3.
16. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:2453–62.

17. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340:409–17.
18. Blair SD, Janvrin SB, McCollum CN, Greenhalgh. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg*. 1986;73:783–5.
19. Hearnshaw SA, Logan A, Palmer KR, Card TR, Travis SPL, Murphy MF. Outcomes following early red blood cell transfusion in acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:215–24.
20. Duggan JM. Transfusion in gastrointestinal haemorrhage — if, when and how much? *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1109–13.
21. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152:101–13.
22. Burroughs AK. General management of the cirrhotic patient with acute variceal bleeding. In: De Franchis R, editor. *Proceedings of the third Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapy strategies*. Oxford: Blackwell Science Limited; 2001. p. 135–42.
23. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*. 2005;54:556–63.
24. Hou MC et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39:746–53.
25. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29:1655–61.
26. 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: 1049–56.
27. Cardenas A, Gines P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34:671–6.
28. Escorsell A, Ginès A, Llach J, et al. Increasing intra-abdominal pressure increases pressure, volume and wall tension in esophageal varices. *Hepatology*. 2002;36:936–40.
29. • Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147–56. A paper revising the function of both procoagulant and anticuiagulant drivers in patients with cirrhosis and showing that prothrombin-time test and related tests are not adequate to assess the risk of hemorrhage in such patients as it reflects liver dysfunction but not bleeding risk.
30. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:1123–30.
31. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;47:1604–14.
32. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. 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.

33. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, et al. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet*. 1995;346:865–8.
34. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;124:1277–91.
35. Azam Z, Hamid S, Jafri W, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol*. 2012;56:819–24.
36. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19:475–505.
37. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:53–64.
38. Escorsell A, Ruiz-del-Arbol L, Planas R, Albillos A, Banares R, Cales P, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology*. 2000;32:471–6.
39. Abraldes JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology*. 2002;35:1305–12.
40. Escorsell A, Bordas JM, del Arbol LR, Jaramillo JL, Planas R, Banares R, et al. Randomized controlled trial of sclerotherapy versus somatostatin infusion in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. Variceal Bleeding Study Group. *J Hepatol*. 1998;29:779–88.
41. Bañares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002;35:609–15.
42. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology*. 2001;120:161–9.
43. Villanueva C, Planella M, Aracil C, et al. Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:624–30.
44. Moitinho E, Planas R, Bañares R, Albillos A, Ruiz-del-Arbol L, Galvez C, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol*. 2001;35:712–8.
45. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:280–7.
46. Villanueva C, Ortiz J, Sabat M, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Hepatology*. 1999;30:384–9.
47. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 1999;19:439–55.
48. Abraldes JG, Angermayr B, Bosch J. The management of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2005;9:685–713.



49. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology*. 1997;25:1101–4.
50. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol*. 2006;45:560–7.
51. Garcia-Tsao G, Sanyal A, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:922–38.
52. Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis*. 1999;19:457–73.
53. Bureau C, García-Pagán JC, Ota P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004;126:469–75.
54. Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1994;207:11–6.
55. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy*. 2006;38:896–901.
56. Wright G, Lewis H, Hogan B, et al. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:71–8.
57. Burroughs AK, Patch D. Management of variceal hemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2001;48:738–40.
58. Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector WG. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology*. 1991;100:1403–10.
59. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999;117(3):626–31.
60. 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;40:793–801.
61. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362:2370–9.
62. Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated metaanalysis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:249–52.
63. Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2002;35:385–92.

64. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*.2014;146:412–4198.
65. Cándid Villanueva, Àngels Escorsell. Optimizing General Management of Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis. *Curr Hepatology Rep* (2014) 13:198–207 DOI 10.1007/s11901-014-0241-7

## II. TRABAJO 1:

### **Relative adrenal insufficiency in severe acute variceal and non-variceal bleeding: influence on outcomes**

La insuficiencia suprarrenal relativa (ISR) se puede producir en pacientes en estado crítico y se ha asociado a una disminución de la respuesta al tratamiento con catecolaminas, inestabilidad hemodinámica y una alta mortalidad (1-5). La insuficiencia suprarrenal relativa se define como una situación en la cual los niveles de cortisol, aunque elevados en valor absoluto, son insuficientes para controlar la respuesta inflamatoria o para mantener la homeostasia (6,7). En la cirrosis hepática se han observado tasas elevadas de ISR (8-11). Además, en los pacientes cirróticos con shock e ISR, el tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona se ha asociado con la reversión del shock y mejoría de la tasa de supervivencia intrahospitalaria (9).

El papel de la ISR en la hemorragia aguda gastrointestinal (HDA) ha sido escasamente investigado. Aunque en la HDA por varices se ha hallado una alta prevalencia de la ISR, no se ha investigado todavía si la prevalencia de ISR en pacientes cirróticos sangrantes es distinta de la encontrada en pacientes no cirróticos con hemorragia grave. Así mismo, no está claro si la ISR puede afectar el curso de un episodio de HDA en pacientes con o sin cirrosis, debido a factores como una peor adaptación del tono vascular, resistencia a los vasoconstrictores o una respuesta inflamatoria sistémica.

#### **OBJETIVO**

El objetivo del estudio fue evaluar la función suprarrenal y determinar la incidencia de la ISR en los pacientes cirróticos con HDA grave por varices y en los pacientes no cirróticos con hemorragia grave por úlcera péptica. Se ha estudiado además la asociación de la ISR con el fracaso terapéutico y con la supervivencia de estos pacientes.

#### **PACIENTES Y METODOS**

El presente trabajo es un estudio prospectivo observacional. Se valoraron para inclusión todos los pacientes con HDA aguda severa ingresados de manera consecutiva en nuestra unidad. El consentimiento informado se firmó por cada uno de los pacientes

o por un familiar representante; el estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Sant Pau de Barcelona.

### **Selección de pacientes**

Se valoraron para inclusión pacientes con hemorragia digestiva grave por varices en pacientes cirróticos, o por úlcera péptica de riesgo, con signo hemostasia reciente, en pacientes no cirróticos. La hemorragia grave se definió como la presencia de hematemesis y/o melena objetivadas, asociado a inestabilidad hemodinámica al ingreso (TAs <100 mmHg y/o FC > 100 lpm) y niveles de hemoglobina <80 g/L. La hemorragia por varices se definió según los criterios de Baveno II-VI (12). La úlcera de riesgo se definió como la úlcera con sangrado activo arterial, con vaso activo o con coágulo adherido en la endoscopia. La cirrosis se diagnosticó por biopsia hepática o por criterios clínicos, analíticos y ecográficos.

Los criterios de exclusión fueron: edad < 18 o > 80 años, embarazo, cirugía o traumatismo craneal, hepatocarcinoma o neoplasia diseminada, HIV, enfermedad suprarrenal, comorbilidad grave (cardiopatía, neumopatía o nefropatía crónica), score de Child-Pugh >12, trasplante o cualquier estado de inmunodepresión, tratamiento previo con corticoesteroides, etomidato, ketoconazol, rifampicina, fenitoina o contraceptivos, intervalo mayor de 24h entre el ingreso y la valoración para inclusión, rechazo a participar en el estudio.

### **Diseño del estudio y valoración de la función suprarrenal**

Los pacientes se incluyeron en el estudio durante sus primeras 24 horas de ingreso si la estabilidad hemodinámica se había mantenido como mínimo 6 horas. Al ingreso se realizaba control analítico de la función hepática y renal, analítica y cultivo del líquido ascítico, sedimento urinario y radiografía de tórax. A todos los pacientes se les practicó una gastroscopia urgente durante las primeras 6 horas de su estancia. En caso de las úlceras pépticas, se realizó tratamiento endoscópico combinado (esclerosis con adrenalina mas electrocoagulación multipolar o colocación de clips) y tratamiento médico con omeprazol EV (bolus inicial de 80mg mas bomba de perfusión endovenosa a 80mg/10h) durante 72 horas, seguido de omeprazol via oral. En caso de la hemorragia variceal, el tratamiento consistía en ligadura endoscópica urgente y tratamiento médico con bomba de perfusión EV continua de somatostatina (250µg/h) y profilaxis antibiótica con ceftriaxona EV (2g/d) durante 5 días. Además, a los pacientes cirróticos se les

realizó una ecografía abdominal y un estudio de hemodinámica hepática con determinación del gradiente de presión portal, según técnicas habituales descritas en la literatura (13).

En las primera 24 horas de ingreso, a los pacientes se les realizó un test corto de ACTH (test corto de Synacthen) entre las 8 y las 9:30h de la mañana, después de permanecer en ayunas la noche anterior; constaba en la administración EV de 250 µg de hormona adrenocorticotropa (corticotropina) sintética (Synacthen, Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland). Se obtuvieron muestras de sangre y saliva para medir niveles de cortisol total salivar y en suero, previo y a los 30 y 60 minutos después de la administración de Synacthen. Las muestras de saliva se colectaron cuidadosamente, tras comprobar la ausencia de sangre en la cavidad bucal. Las concentraciones séricas de cortisol se midieron mediante un inmunoanálisis electroquimioluminiscente comercial (Modular E170, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) y el cortisol salival mediante un inmunoanálisis enzimático ELISA (DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany). Así mismo, se midieron los niveles séricos basales de albúmina, corticoglobina (CBG) y corticotropina (ACTH). La corticoglobina se determinó mediante una técnica de radioinmunoanálisis competitivo (DRG). ACTH se midió mediante un análisis inmunométrico electroquimioluminiscente comercial (Immulite 2000®, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, UK). El cortisol sérico libre no fue medido de manera directa; su concentración se estimó utilizando el índice de cortisol libre (FCI) y el cortisol libre calculado (cFC). FCI es el ratio entre el cortisol total (nmol/L) y la corticoglobina (mg/L) (14). cFC se determinó mediante la ecuación de Coolens:  $U^2 \times K (1 + N) + U [1 + N + K(T-C)] - C = 0$ , donde U representa la concentración molar del cortisol libre, C es el cortisol total, T es la concentración de la corticoglobina y K es la constante de afinidad de la corticoglobina para el cortisol a 37°C. N es la ratio de albúmina unida a cortisol libre y 1.74 es el valor convencionalmente usado para este parámetro.(15)

### **Definiciones**

La concentración máxima de cortisol se definió como el valor más alto medido a los 30 o 60 minutos post-inyección de corticotropina. El gradiente de cortisol (sérico o salival) representa la diferencia entre la concentración máxima y la basal de cortisol. La insuficiencia suprarrenal relativa (ISR) se diagnosticaba cuando el delta-cortisol sérico era inferior a 250 nmol/l (9 µg/dL) con un nivel basal de cortisol sérico total de menos

de 970 nmol/L (35 µg/dL). Este criterio para la ISR se escogió dado que es el recomendado por un grupo internacional de trabajo formado por expertos en el diagnóstico de la insuficiencia corticoesteroides relacionada con enfermedades graves (16); así mismo, este método diagnóstico no está afectado por variaciones en los niveles de corticoglobina o albúmina, de esta manera evitándose sobrediagnosticar la ISR debido a niveles falsamente bajos de cortisol sérico total en los pacientes con hemorragia grave y/o cirrosis avanzada (9, 16, 17). La recidiva hemorrágica se definió como hematemesis o melena fresca asociado a inestabilidad hemodinámica (TAS < 100mmHg o FC > 100lpm, o ambas) y/o un descenso en el nivel de hemoglobina de  $\geq$  20g/L en un intervalo de 6 horas. La recidiva hemorrágica se consideró un fallo terapéutico y se manejó con re-tratamiento endoscópico o cirugía urgente, en caso de la hemorragia por úlcera péptica, y, en caso de la hemorragia por varices, con colocación de derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS). La mortalidad se definió como cualquier muerte por cualquier causa durante los primeros 45 días. Así mismo, se utilizó como variable compuesta de estudio la supervivencia sin recidiva hemorrágica a los 45 días.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas, reportadas como frecuencias, se compararon mediante el test exacto de Fisher. Las variables continuas, expresadas como medias  $\pm$  DS, se compararon mediante el test *t* no apareado de Student o mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. Las correlaciones se valoraron según coeficiente de Spearman. Las curvas de probabilidad se calcularon según el método de Kaplan-Meier y se compararon con el test Log-rank. El seguimiento se realizó durante 45 días o hasta la última visita. La influencia de la ISR sobre la supervivencia libre de recidiva hemorrágica se determinó utilizando una regresión logística múltiple escalonada de los factores de riesgo iniciales. Se calcularon odds ratios con un intervalo de confianza de 95%, todos los test estadísticos fueron bilaterales y el nivel de significancia estadística se estableció en  $\leq$  0.05. Los cálculos se realizaron con la ayuda del sistema estadístico SPSS versión 15.0.

## **RESULTADOS**

A lo largo del estudio, ingresaron 566 pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica (n=347) o por varices esofágicas (n=219), de los cuales 279 pacientes no presentaban hemorragia grave o cumplían al menos uno de los criterios de exclusión por lo que no se consideraron aptos para la inclusión. De los 287 pacientes aptos para la inclusión, 62 fueron valorados durante sus primeras 24 horas de ingreso, consintieron en participar y fueron finalmente incluidos en el estudio. Se incluyeron 36 pacientes cirróticos y 26 no cirróticos. Un total de 15 (24%) de los pacientes incluidos presentaron insuficiencia suprarrenal relativa (ISR), 8 (22%) en el grupo de pacientes cirróticos y 7 (27%) en el grupo de no cirróticos (Fig. S1).

No se observaron diferencias entre las características basales de los pacientes con ISR y de los con función suprarrenal normal, excepto respecto al score de Rockall y la presencia de sangrado activo en la endoscopia, parámetros que fueron más elevados en los pacientes con ISR. La tasa de infecciones bacterianas fue superior en los pacientes con ISR, tanto al ingreso (antes del test corto de ACTH) como después del test de ACTH (Tabla 1). Estas diferencias fueron menos presentes en los pacientes cirróticos que en los no cirróticos.

### **La función suprarrenal**

En la Tabla 2 se muestran los niveles de cortisol sérico total, cortisol salival y cortisol libre calculado, antes y después del test corto de ACTH. Por definición, el gradiente de cortisol plasmático es más bajo en la ISR, igual que el gradiente de cortisol salival, por lo que los niveles de cortisol libre se reflejan con exactitud. Los cambios del gradiente de cortisol fueron similares en los pacientes con úlcera péptica que en los cirróticos con hemorragia variceal. Los niveles basales de cortisol sérico total y de cortisol salival fueron significativamente más altos en los pacientes con ISR que en los con función adrenal normal. Aun así, el cortisol sérico y salival tras el test corto de ACTH fue similar en los dos grupos. Las variaciones en los niveles de cortisol sérico y salival fueron menos pronunciadas en el grupo de hemorragia por varices que en grupo de la hemorragia péptica. Así mismo, el nivel basal de cortisol libre calculado fue superior en los pacientes con ISR pero fue similar en los dos grupos después de test de

Table 1. Baseline characteristics of patients\*

	Overall patients			Patients with cirrhosis and Variceal Bleeding			Patients without cirrhosis and peptic ulcer bleeding		
	Patients with RAI (n = 15)	Patients without RAI (n = 47)	P value	Patients with RAI (n = 8)	Patients without RAI (n = 28)	P value	Patients with RAI (n = 7)	Patients without RAI (n = 19)	P value
Sex, Male (%)	9 (60%)	26 (55%)	1.0	5/3	12/16	0.43	4/3	14/6	0.63
Age, year	66 ± 15	61 ± 16	0.3	60 ± 13	62 ± 11	0.66	73 ± 15	59 ± 18	0.08
In-hospital bleeding (%)	4 (27%)	5 (10%)	0.2	2 (25%)	3 (11%)	0.31	2 (29%)	2 (10%)	0.31
Renal failure at admission (%)	3 (20%)	8 (17%)	1.0	0	4 (14%)	0.55	3 (43%)	4 (21%)	0.34
<b>Bacterial</b>									
Infections (%)†									
Overall	11 (73%)	14 (30%)	0.005	6 (75%)	12 (43%)	0.23	5 (71%)	2 (10%)	0.006
At admission	8 (53%)	10 (21%)	0.02	4 (50%)	9 (32%)	0.42	4 (57%)	1 (5%)	0.01
After SST	6 (40%)	7 (15%)	0.06	3 (37%)	4 (14%)	0.17	3 (43%)	3 (16%)	0.29
Systolic blood pressure, mmHg									
At admission	95 ± 12	102 ± 15	0.07	94 ± 9	103 ± 12	0.08	96 ± 15	101 ± 17	0.39
Lowest within first 24 h	83 ± 15	89 ± 14	0.15	83 ± 15	91 ± 13	0.15	84 ± 15	88 ± 14	0.59
Heart rate, bpm*	90 ± 22	100 ± 20	0.10	86 ± 13	99 ± 19	0.12	97 ± 30	103 ± 20	0.38
Shock at admission (%) ‡	9 (60%)	23 (49%)	0.96	4 (50%)	13 (46%)	1.0	5 (71%)	10 (53%)	0.66
Creatinine, µmol/L*	101 ± 119	101 ± 72	0.9	68 ± 11	94 ± 59	0.23	140 ± 173	113 ± 87	0.61
Haemoglobin level, g/L									
At admission	84 ± 20	83 ± 19	0.8	88 ± 14	81 ± 19	0.34	80 ± 26	86 ± 18	0.52
Lowest within first 24 h	66 ± 12	68 ± 13	0.5	71 ± 10	68 ± 13	0.48	60 ± 11	69 ± 14	0.13
Complete	7.0 ± 1.4	5.9 ± 1.4	0.04	6.6 ± 1.1	6.1 ± 0.9	0.17	7.4 ± 1.8	5.8 ± 1.8	0.05
Rockall score †	11 ± 4	11 ± 5	0.9	9 ± 4	10 ± 4	0.51	13 ± 3	12 ± 7	0.74
APACHE II score at admission	4.3 ± 3	3.1 ± 2	0.12	5.5 ± 3	3.9 ± 2	0.12	2.9 ± 2	2.0 ± 1	0.33
SORA score at admission	1 (0-3)	0 (0-3)	0.06	0.5 (0-3)	0 (0-2)	0.36	2 (0-3)	0 (0-3)	0.12
No. of organ failures	10 (67%)	26 (56%)	0.96	5 (62%)	13 (48%)	0.69	5 (71%)	13 (68%)	1.0
SIRS ** (%)	8 (53%)	11 (23%)	0.05	3 (37%)	5 (18%)	0.34	5 (71%)	6 (32%)	0.09
Active bleeding at endoscopy (%)	23.5 ± 6	27.9 ± 6	0.08	25.3 ± 7	27.4 ± 6	0.43	21.3 ± 5	28.6 ± 6	0.02
Albumin, g/L	88 ± 69	101 ± 72	0.52	68 ± 11	94 ± 59	0.23	111 ± 99	113 ± 87	0.96
<b>Characteristics of patients with cirrhosis</b>									
Alcoholic aetiology (%)									
Child-Pugh class, %				2 (25%)	12 (43%)	0.44			
MELD score				12/7/5/12	28/57/14	0.61			
Ascites (%)				11.7 ± 6	12.8 ± 6	0.64			
Encephalopathy (%)				5 (62%)	16 (57%)	1.0			
HVPG (mmHg)††				1 (12%)	6 (18%)	1.0			
Cardiac output (L/min)‡‡				19.1 ± 5	20.7 ± 4	0.52			
				6.8 ± 3	7.9 ± 3	0.42			

\*Plus-minus values are means ± SD. MELD: model for end-stage liver disease; HVPG: hepatic venous pressure gradient.

†Overall bacterial infections diagnosed during admission and bacterial infections diagnosed at admission (before performing SST) and after performing SST. Among infections, there were 6 spontaneous bacterial peritonitis (5 in RAI group), 6 pneumonia (4 in RAI group), 7 urinary tract infections (2 in RAI group), 4 bacteremia (3 in RAI group) and 2 cellulitis (both in RAI group).

‡Hypotensive shock was defined as systolic blood pressure &lt;100 mmHg and heart rate &gt;100 bpm.

§Rockall score range from 0 to 11, with higher scores indicating a greater risk of mortality (and further bleeding).

\*\*Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was diagnosed with 2 or more criteria.

††Portal pressure was measured by the HVPG, the difference between the wedged and free hepatic venous pressure.

‡‡Cardiac output was measured by thermodilution.

4

Graupera et al.

© 2015 John Wiley &amp; Sons AS. Published by John Wiley &amp; Sons Ltd

RAI &amp; Outcomes of variceal bleeding

Table 2. Values of cortisol parameters in patients with and without relative adrenal insufficiency \*

	Overall patients			Patients with cirrhosis and Variceal Bleeding			Patients without cirrhosis and peptic ulcer bleeding		
	Patients with RAI (n = 15)	Patients without RAI (n = 47)	P value	Patients with RAI (n = 8)	Patients without RAI (n = 28)	P value	Patients with RAI (n = 7)	Patients without RAI (n = 19)	P value
<b>Plasma Cortisol (nmol/L)</b>									
Baseline	789 ± 337	583 ± 259	0.02	724 ± 397	586 ± 316	0.09	863 ± 262	579 ± 149	0.002
At 30 min	858 ± 358	886 ± 243	0.73	833 ± 431	883 ± 284	0.69	887 ± 282	891 ± 174	0.96
At 60 min	918 ± 339	1042 ± 300	0.18	898 ± 391	1042 ± 365	0.34	940 ± 297	1044 ± 29	0.23
<b>Delta Plasma Cortisol (nmol/L)</b>									
At 30 min	69 ± 89	303 ± 119	<0.001	109 ± 69	297 ± 123	<0.001	24.14 ± 93	312 ± 114	<0.001
At 60 min	129 ± 97	459 ± 147	<0.001	174 ± 59	465 ± 160	<0.001	77.42 ± 111	465 ± 129	<0.001
<b>Salivary Cortisol (fmol/L)</b>									
Baseline	108 ± 65	59 ± 47	0.02	92 ± 69	63 ± 59	0.19	96 ± 71	55 ± 26	0.03
At 60 min	112 ± 72	127 ± 57	0.08	148 ± 70	167 ± 96	0.48	125 ± 52	180 ± 60	0.09
Delta salivary cortisol	119 ± 71	173 ± 57	0.001	51 ± 19	104 ± 61	0.007	21 ± 17	125 ± 52	0.003
Baseline ACTH (ng/L)	12 ± 19	5.1 ± 17	0.18	6 ± 11	7 ± 23	0.93	19.30 ± 25	2.18 ± 1	0.13
Baseline albumin (g/L)	23.5 ± 6	27.9 ± 6	0.03	25.3 ± 7	27.4 ± 6	0.43	21.3 ± 5	28.6 ± 6	0.02
CRP (mg/L)	31 ± 9.7	38 ± 12.2	0.05	32 ± 9	36 ± 12	0.32	31.87 ± 11	43 ± 11	0.05
<b>Free Cortisol Index, FCI (nmol/L)</b>									
Baseline	26 ± 13	15 ± 8.5	0.001	21 ± 9	17 ± 9	0.17	31 ± 16	14 ± 5	0.03
At 60 min	29 ± 15.3	28 ± 12.31	0.92	28 ± 9	31 ± 13	0.67	29 ± 21	24 ± 8	0.61
Delta FCI	3 ± 12	12 ± 6	<0.001	7 ± 3	14 ± 6	0.01	2.5 ± 17	10.5 ± 4	0.006
<b>Calculated Free Cortisol (nmol/L)</b>									
Baseline	38 ± 22	21 ± 10	<0.001	32 ± 22	22 ± 12	0.13	46 ± 21	21 ± 7	0.02
At 60 min	146 ± 108	159 ± 101	0.66	152 ± 97	176 ± 118	0.63	140 ± 117	135 ± 61	0.89
Delta by Cooker's	105 ± 95	139 ± 94	0.27	119 ± 83	155 ± 109	0.45	94 ± 109	114 ± 59	0.56



Synacthen®, por lo que el gradiente de cortisol fue significativamente inferior en ISR. Los pacientes con ISR tenían niveles inferiores de albúmina y corticoglobina.

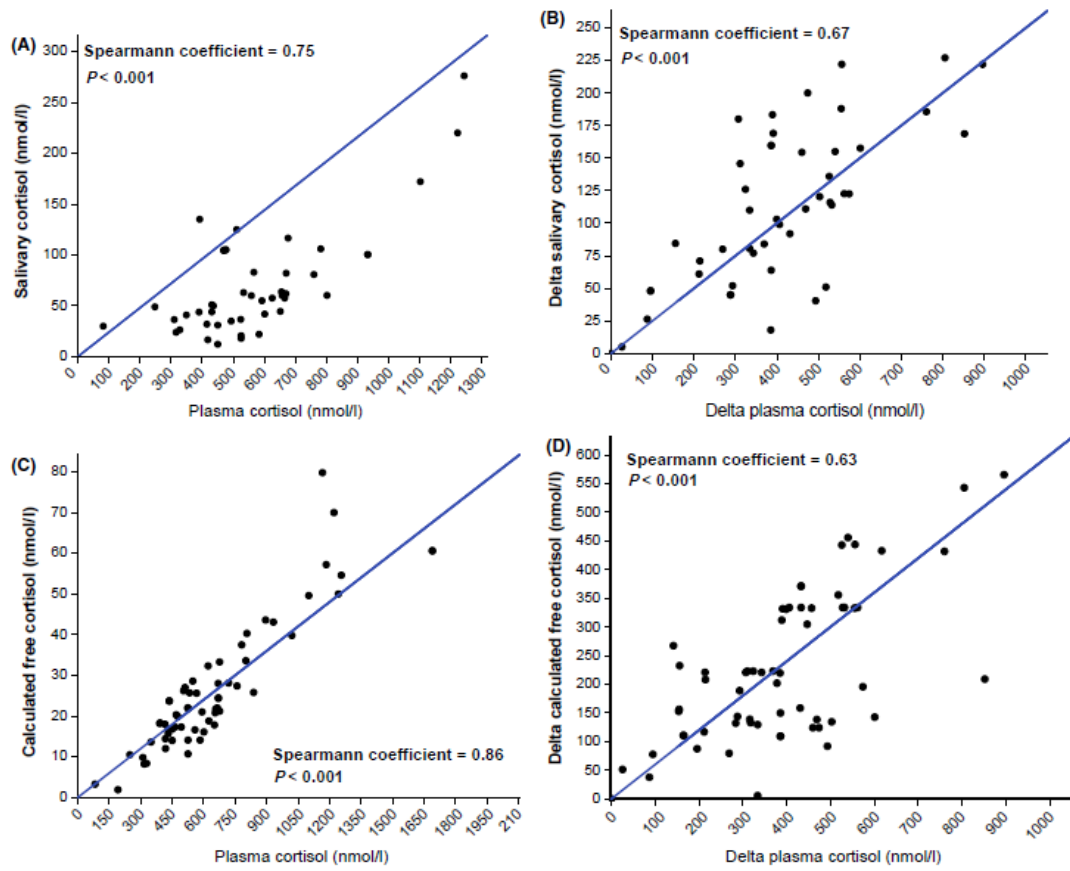
Si se calculaba según el método tradicional, la prevalencia de la insuficiencia suprarrenal relativa era mayor que si se tenía en cuenta únicamente el gradiente de cortisol, tanto en el total de pacientes en estudio (24 (39%) vs 15 (24%),  $P=0.015$ ) como en el grupo de cirróticos por separado (14 (39%) vs 8 (22%),  $P=0.22$ ). La correlación entre el cortisol plasmático y el salival fue buena tanto en la serie global de pacientes como en el grupo de cirróticos con hemorragia por varices (Fig. 1). Según los niveles de cortisol salival 11/32 pacientes (18%) tenían ISR (definida como cortisol basal  $<12.7$  ng/mL o un gradiente  $<3$  ng/mL) y 10 de ellos tenían ISR según el gradiente de cortisol sérico. Así mismo, hubo una buena correlación entre el cortisol plasmático y el índice de cortisol libre (Fig. S3) y entre el cortisol plasmático y el cortisol libre calculado (Fig. 1).

### **Influencia de la ISR sobre el pronóstico**

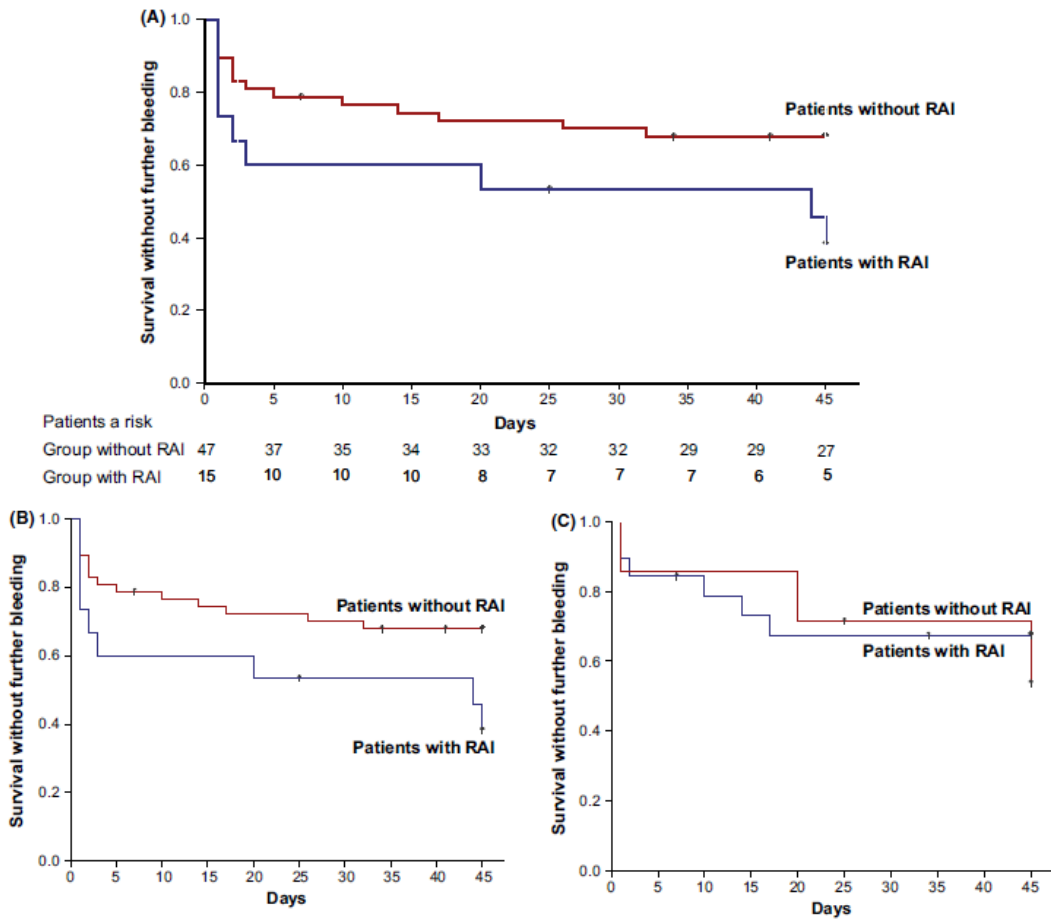
En los pacientes con ISR, la probabilidad de permanecer libre de recidiva hemorrágica a los 45 días fue significativamente inferior que en los pacientes sin ISR (Fig. 2). El riesgo de recidiva hemorrágica o muerte fue superior en los pacientes con ISR, incluso después de ajustar por causa de sangrado y score de Rockall (OR = 2.2, 95% CI = 1.0 a 5.1) (Tabla S3). La probabilidad de recidiva hemorrágica y la probabilidad de muerte fueron superiores en los pacientes diagnosticados de ISR, aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística (Tabla 3). El requerimiento transfusional fue significativamente superior y la estancia hospitalaria tendió a ser más larga en los pacientes con ISR (Tabla 3).

Influencia de la ISR en el pronóstico de los pacientes con cirrosis y hemorragia variceal

Las características basales (clínicas, analíticas, endoscópicas, hemodinámicas) de los pacientes cirróticos con o sin ISR fueron similares (Tabla 1 y Tabla 2).



**Fig. 1.** Correlation between total serum cortisol (TSC) and salivary cortisol (SC) and between TSC and calculated free cortisol (cFC), at baseline and for delta values in overall series. Correlation between TSC and SC at baseline (panel A) and for delta values at 60 min (panel B). For cirrhotic patients with variceal bleeding Spearman Coefficients were: 0.77 ( $P < 0.001$ ) and 0.67 ( $P < 0.01$ ), respectively. Correlation between TSC and cFC at baseline (panel C) and for delta values at 60 min (panel D). For cirrhotic patients with variceal bleeding Spearman Coefficients were: 0.86 ( $P < 0.001$ ) and 0.74 ( $P < 0.01$ ), respectively.



**Fig. 2.** Probability of survival at 45-days without further bleeding according to the presence or absence of RAI. Panel A shows the Kaplan–Meier estimates of 6-week survival without further bleeding for the overall series. Panel B shows the probability of 6-week survival without further bleeding for the subgroup of patients with cirrhosis bleeding from esophageal varices. Panel C shows the probability of 6-week survival without further bleeding for the subgroup of patients without cirrhosis bleeding from a peptic ulcer.

**Table 3.** Outcomes according to the presence of RAI\*

	Patients with RAI† (n = 15)	Patients without RAI† (n = 47)	P value
Further bleeding			
Overall	7 (47%)	11 (23%)	0.08
Variceal bleeding	5 (62%)	7 (25%)	0.05
Ulcer bleeding	2 (29%)	4 (21%)	0.69
5-day survival without further bleeding‡			
Overall	8 (53%)	35 (74%)	0.10
Variceal bleeding	3 (37%)	20 (71%)	0.05
Ulcer bleeding	5 (71%)	15 (79%)	0.77
45-day survival without further bleeding§			
Overall	6 (40%)	32 (68%)	0.04
Variceal bleeding	2 (25%)	19 (68%)	0.02
Ulcer bleeding	4 (57%)	13 (68%)	0.75
Death			
Overall	5 (33%)	8 (17%)	0.18
Variceal bleeding	3 (37%)	5 (18%)	0.12
Ulcer bleeding	2 (29%)	3 (16%)	0.64
Red cell transfusion (Units RBP)**			
Overall	7 (1–17)	4 (0–25)	0.05
Variceal bleeding	8 (3–12)	4 (0–25)	0.21
Ulcer bleeding	4 (1–17)	3 (0–12)	0.22
Hospital stay (days)**			
Overall	15 (2–45)	10 (1–90)	0.36
Variceal bleeding	19 (2–45)	13 (1–90)	0.62
Ulcer bleeding	12 (4–28)	6 (3–17)	0.15

\*P values for further bleeding, survival without further bleeding and death obtained by the log-rank test.

†RAI: relative adrenal insufficiency.

‡Composite end-point consisting of 5-day survival without development of further bleeding.

La probabilidad de supervivencia sin recidiva hemorrágica a los 45 días fue significativamente inferior en los pacientes con ISR comparando con los que no presentaban ISR (Fig. 2). El riesgo de recidiva hemorrágica o muerte fue mayor para los pacientes con ISR después de ajustar por Child-Pugh y GPSH (OR = 3.2, 95% CI = 1.2 a 8.4; P = 0.05) (Tabla S3). Presentaron recidiva hemorrágica 5 pacientes (62%) del grupo con ISR y 7 pacientes (25%) en el grupo sin ISR (Tabla 3). La probabilidad de supervivencia fue inferior en el grupo de la ISR, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (60% vs 73% a los 45 días, P = 0.12). La muerte ocurrió en caso de 3 pacientes (37%) con ISR y en 5 pacientes (18%) sin ISR. Las causas de muerte fueron: sangrado incontrolable en caso de 4 pacientes (de los cuales 3 tenían

ISR), insuficiencia hepática en caso de 2 pacientes y las infecciones bacterianas para los demás 2.

### **Influencia de la ISR en el pronóstico de los pacientes con hemorragia péptica**

Las características basales de los pacientes con ISR fueron similares a las de los pacientes sin ISR (Tabla 1 y Tabla S2).

La probabilidad de supervivencia así como la probabilidad de supervivencia sin recidiva hemorrágica fueron similares en los pacientes con o sin ISR. La muerte ocurrió en 2 pacientes (29%) con ISR y en 3 pacientes (16%) sin ISR. Las causas de muerte fueron: sangrado incontrolable en caso de 2 pacientes (1 con ISR) y la morbilidad asociada en el resto de pacientes.

## **DISCUSIÓN**

Este estudio muestra que los pacientes con hemorragia digestiva grave presentan frecuentemente insuficiencia suprarrenal relativa, con prevalencia similar entre los cirróticos con hemorragia variceal y los no cirróticos con hemorragia péptica. Asimismo, el estudio demuestra que el desarrollo de una ISR puede influir significativamente en el pronóstico de la hemorragia, especialmente en caso de los pacientes cirróticos con sangrado por varices. Los pacientes con ISR presentan mayor riesgo de fracaso del tratamiento y una menor probabilidad de supervivencia sin recidiva hemorrágica que los pacientes con función suprarrenal normal. Además, los pacientes con ISR presentan más infecciones al ingreso y durante la estancia hospitalaria.

En nuestro estudio, la prevalencia de la ISR observada en el grupo de pacientes cirróticos con sangrado variceal es acorde con los datos previamente reportados (10) y es comparable con la observada en pacientes cirróticos con ascitis, sepsis o en condiciones de trasplante (8, 9, 11). El hecho de que los pacientes no cirróticos con sangrado por ulcera péptica presentan una prevalencia de la ISR similar a los cirróticos con hemorragia por varices, sugiere que la gravedad del episodio de hemorragia,

además de la función hepática, podría ser un factor determinante relevante en la aparición de la ISR. La ISR ha sido descrita también en otras entidades implicando enfermos críticos (1, 2, 6, 7), dato que podría estar relacionado con los altos requerimientos de cortisol circulante para mantener el tono vascular y adaptar el metabolismo al estrés como ocurre en la hemorragia aguda grave.

En contexto de la cirrosis, la ISR puede ser sobre o infradiagnosticada, dependiendo del método utilizado para evaluar el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) o los criterios para definir la ISR (18, 19). Nosotros utilizamos el test corto de Synacthen® porque es el método de referencia, “gold standard”, para evaluar la ISR en las unidades de cuidados intensivos (16), y fundamos el diagnóstico de la ISR en el gradiente de cortisol debido a su carácter dinámico, no sometido a las variaciones de los niveles de corticoglobina o albúmina, evitando de esta manera sobrediagnosticar la ISR secundario a unos niveles falsamente bajos de cortisol sérico total (20-23). Para incrementar la precisión del diagnóstico, determinamos los niveles de cortisol salival, como reflejo del cortisol libre, y calculamos el índice de cortisol libre y el cortisol libre sérico, según la fórmula de Coolens (23). Con este abordaje observamos que los resultados eran coherentes y mostraban que los pacientes con ISR tenían peor función suprarrenal, reflejado por un gradiente de cortisol salival inferior y una variación del índice de cortisol libre menos importante en los pacientes con ISR, tanto en la serie global como en el grupo de pacientes cirróticos.

Estudios anteriores publicaron datos sobre una hiperactivación del eje HHS durante la hemorragia aguda variceal, al igual que en otras situaciones críticas (10). El presente estudio demuestra que, en la hemorragia digestiva grave, la descrita hiperactivación del eje HHS es más acentuada en los pacientes que desarrollarán ISR que en los que no, sugiriendo que los pacientes que requieren niveles basales de cortisol más altos, durante el estrés serán más susceptibles de desarrollar una ISR. Además, hay otros factores que facilitan la aparición de una ISR, así como una síntesis adrenal de esteroides deprimida (posible en las enfermedades graves por la descarga de citoquinas inflamatorias o por la hipoperfusión suprarrenal secundaria a disfunción circulatoria), o una baja producción de colesterol, el substrato del cortisol (como ocurre en la cirrosis con insuficiencia hepática) (8, 9).

Este estudio demuestra que el desarrollo de la ISR durante un episodio de hemorragia digestiva grave conlleva un riesgo de empeoramiento del pronóstico, sobre todo en el grupo de pacientes cirróticos con hemorragia variceal. En dicho grupo, los pacientes que presentan una ISR tienen un riesgo mayor de recidiva hemorrágica y una menor supervivencia libre de resangrado. Nuestros resultados son conformes con estudios publicados anteriormente que mostraron que los pacientes en estado crítico y los pacientes cirróticos no-críticos que desarrollan una ISR presentan una mayor probabilidad de padecer sepsis, insuficiencia renal, requerimiento transfusional y muerte (8-11). El peor pronóstico en pacientes cirróticos con ISR puede estar relacionado con varios factores. Los estudios anteriores han asociado las infecciones bacterianas con la ISR (5, 8, 9) y, a la vez, la presencia de ISR se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones (11). De acuerdo con estos hechos, en nuestro estudio observamos que los pacientes con ISR presentaban una mayor tasa de infecciones, tanto al ingreso como a lo largo de la hospitalización. Las infecciones bacterianas han sido asociadas con un mayor riesgo de recidiva hemorrágica variceal (24, 25). La ISR está relacionada también con una marcada disfunción circulatoria que podría contribuir al fracaso terapéutico de una hemorragia digestiva severa (8, 26). La presencia de la ISR en el curso de una hemorragia grave podría aumentar el riesgo de desprendimiento del coágulo mediante una alteración en la vasoconstricción esplácnica compensatoria asociada a la hipovolemia. Aún más, los niveles basales más altos de cortisol que encontramos en los pacientes con ISR pueden indicar hacia una enfermedad más grave en estos pacientes, que podría explicar el peor pronóstico.

Nuestros datos sobre la influencia de la ISR en el pronóstico de la hemorragia variceal apoyan la opinión controvertida conforme añadir dosis de estrés de corticoides al tratamiento de los pacientes cirróticos con hemorragia variceal severa e ISR podría ser beneficioso, tal y como se sugirió en caso de los cirróticos con shock séptico (6, 27). De todas maneras, esto se debería comprobar mediante estudios clínicos apropiados.

Al contrario de la influencia de la ISR en caso de hemorragia por varices, los pacientes no cirróticos sangrando de úlceras pépticas y presentando ISR, tienen un pronóstico similar a los que presentan una función suprarrenal normal. Esto sugiere que la asociación entre eventos clínicos y la ISR puede variar en función de la enfermedad asociada. A diferencia de los pacientes cirróticos, los pacientes sangrando por una úlcera péptica no presentan, al menos en el momento inicial, la activación

compensatoria de los sistemas vasoactivos presente en la cirrosis. Esto puede haber contribuido a la ausencia de una asociación significativa entre la ISR y el pronóstico de estos pacientes. Así mismo, hay otros factores que podrían justificar la diferente influencia de la ISR en las dos poblaciones, como la evolución de la ISR a lo largo del tiempo. La duración de la ISR pudo haber sido mayor en los cirróticos debido a un grado de insuficiencia hepática. Desafortunadamente, la función suprarrenal no se volvió a valorar, como para estimar la duración de la ISR.

Una de las limitaciones del presente estudio fue el hecho de que no se determinó el cortisol sérico libre, un parámetro que puede estimar adecuadamente la prevalencia real de la ISR pero que no se utiliza de manera rutinaria por su técnica de determinación compleja y costosa y porque aún no se han definido claramente sus valores límite. Además, en el estudio se utilizaron el cortisol salival y el índice de cortisol libre como marcadores sustitutos de importancia incontestable. Otro aspecto que limitó la evaluación completa de la influencia de la ISR sobre la evolución clínica fue el tamaño muestral relativamente pequeño, que hace del presente estudio un estudio piloto. Otras limitaciones fueron constituidas por el hecho de no investigar sobre el efecto de un tratamiento sustitutivo de la deficiencia de cortisol o sobre la influencia de la persistencia de la ISR a lo largo de tiempo. Se necesitan futuros estudios para aclarar estos aspectos. La aplicación generalizada de los resultados de este estudio podría representar una limitación más, si se tiene en cuenta que se incluyeron exclusivamente pacientes con hemorragia digestiva grave, dado que los pacientes con una hemorragia menos importante presentan un menor riesgo de desarrollar una ISR. Se utilizaron criterios de inclusión estrictos como incluir a un paciente sólo si era posible analizar la función suprarrenal durante las primeras 24 horas de ingreso (el intervalo con mayor inestabilidad hemodinámica), una vez se había realizado la endoscopia, se había estabilizado hemodinámicamente al paciente y siempre y cuando el análisis de la función adrenal se realizaba entre las 8 y las 9:30h AM. Dicho manejo se consideró necesario al iniciarse el estudio dada la escasez de evidencia sobre el papel de la ISR en la hemorragia digestiva; estudios posteriores podrán establecer si, utilizando criterios de inclusión menos estrictos, la aplicabilidad de los resultados incrementaría.

En resumen, el presente estudio muestra que la incidencia de la ISR en los pacientes cirróticos con hemorragia por varices es similar a la de los pacientes no cirróticos con hemorragia por úlcera péptica. Los pacientes cirróticos con ISR presentan



un pronóstico peor que los pacientes con función adrenal normal, pero no esto no ocurre para los pacientes con hemorragia péptica. Estos datos sugieren que un tratamiento con dosis de estrés de corticoides podría ser beneficioso para los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva grave e ISR.

## Bibliografia:

1. Widmer IE, Puder JJ, König C, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4579–86.
2. Jurney TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987; 92: 292–5.
3. Vermes I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 495–511.
4. Hoen S, Mazoit JX, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Benhamou D, Moine P, et al. Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 2737–43.
5. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038–45.
6. Schuetz P., Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006; 35: 823–38.
7. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727–34.
8. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Germani G, Tsochatzis E, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology* 2012; 55: 1282–91.
9. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006; 44: 1288–95.
10. Triantos CK, Marzигie M, Fede G, Michalaki M, Giannakopoulou D, Thomopoulos K, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 595–601.
11. Acevedo J, Fernandez J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013; 58: 1757–65.
12. 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; 53: 762–8.
13. Villanueva C, Ortiz J, Minana J, Soriano G, Sabat M, Boadas J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001; 121: 110–7.
14. le Roux CW, Sivakumaran S, Alaghband-Zadeh J, Dhillo W, Kong WM, Wheeler MJ. Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 406–8.
15. Coolens JL, Van Baelen H, Heyns W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *J Steroid Biochem* 1987; 26: 197–202.
16. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36: 1937–49.

17. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006; 43: 673– 81.
18. Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(Suppl. 7): 74–82.
19. Maghnie M, Uga E, Temporini F, Di Iorgi N, Secco A, Tinelli C, et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J endocrinol* 2005; 152: 735–41.
20. Galbois A, Rudler M, Massard J, Fulla Y, Bennani A, Bonnefont-Rousselot D, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010; 52: 839–45.
21. Tan T, Chang L, Woodward A, McWhinney B, Galligan J, Macdonald GA, et al. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol* 2010; 53: 841–8.
22. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Piro S, Rabuazzo AM, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 243–50.
23. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Scicali R, Vasianopoulou P, et al. Comparison of total cortisol, free cortisol, and surrogate markers of free cortisol in diagnosis of adrenal insufficiency in patients with stable cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014. 12: 504–12 e8; quiz23-4.
24. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 746–3.
25. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; 54: 556–63.
26. Burroughs AK, Triantos CK. Predicting failure to control bleeding and mortality in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2008; 48: 185–8.
27. Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 513–31.

### III. TRABAJO 2

#### **Esophageal Balloon Tamponade Versus Esophageal Stent in Controlling Acute Refractory Variceal Bleeding: A Multicenter Randomized, Controlled Trial**

La hemorragia digestiva alta por varices esofágicas (HDVE) conlleva tasas de mortalidad que van desde 12% hasta 20% durante el episodio agudo, definido por consenso como los primeros 5 días desde que el paciente entra en el hospital (1-3). El fracaso del tratamiento inicial o la recidiva hemorrágica precoz conlleva una altísima mortalidad, desde un 30% hasta un 50%, sugiriendo que el fracaso del tratamiento inicial de la hemorragia varicosa debería ser considerado un potente factor predictivo de mortalidad en estos pacientes (2-5).

Según las guías clínicas actuales, el tratamiento de la HDVE consiste en la reposición temprana y cautelosa del volumen sanguíneo, la administración precoz de drogas vasoactivas EV (terlipresina, somatostatina o análogos) y profilaxis antibiótica, y, en un plazo de 6-12h desde el ingreso, una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica, la práctica de una gastroscopia diagnóstica (confirmar la causa del sangrado) y terapéutica (preferiblemente, realizando una ligadura con bandas de las varices) (2, 6). A través de dicho manejo, se consigue el control del episodio inicial de HDVE en un 80% de los casos (7). A pesar de ello, hay un 20% de los pacientes que presentan una denominada HDVE refractaria que requieren terapias de rescate como una derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) o una cirugía para controlar el episodio de hemorragia aguda, en muchos de estos casos, precedido por un taponamiento con sonda-balón de Sengstaken como puente (7).

El balón de Sengstaken-Blakemore es el que se emplea generalmente para un taponamiento y controla la hemorragia en hasta 90% de los casos (8-23). Aun así, se debería usar únicamente por personal entrenado y en una unidad de cuidados intensivos porque su uso conlleva a complicaciones graves, de riesgo vital, en un 20 hasta 60% de los casos (6-23). Las principales complicaciones son: neumonía por aspiración, rotura esofágica, asfixia secundaria a la migración del balón, úlceras esofágicas, necrosis de lengua, nariz o labios, arritmia, dolor torácico. Las tasas de complicaciones aumentan según se prorrogue su uso, por lo que el taponamiento esofágico con balón no debería

mantenerse por más de 24 horas (2, 3, 6). Más aun, el sangrado reaparece tras desinflar el balón en hasta 50% de los pacientes (8-23).

Recientemente se ha introducido una alternativa al taponamiento con balón en la HDVE, en forma de una endoprótesis (“stent”) metálica recubierta autoexpandible. Hubmann y sus colaboradores reportaron resultados sobre el uso de la endoprótesis en una serie retrospectiva de 39 pacientes con HDVE incontrolable con el tratamiento inicial (24, 25). A los pacientes se les colocó una endoprótesis metálica recubierta autoexpandible (SX-ELLA Danis; ELLA-CS, Hradec Kralove, Czech Republic), sin registrarse ninguna complicación importante relacionada con la técnica de colocación. El control de la hemorragia se obtuvo en todos los pacientes excepto uno. La prótesis esofágica se retiró a cabo de 2 hasta 14 días después de la colocación. En los 100% de los casos fue posible la realización de otros tratamientos (endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos). Se reportaron únicamente eventos adversos no graves, que constaban en 7 casos de migración del stent. La supervivencia a los 30 días fue de 74% (25). Más recientemente, un grupo de investigadores británicos reportaron su experiencia en un estudio no controlado sobre una serie de 10 pacientes con HDVE refractaria que fueron tratados mediante el mismo tipo de endoprótesis esofágica (SX-ELLA Danis; ELLA-CS, Hradec Kralove, Czech Republic). La correcta colocación ocurrió en 9 pacientes y el control de la hemorragia se produjo en 7 de los 10 pacientes, permitiendo la transición hacia una terapia definitiva. El procedimiento fue seguro, sin que se reportaran eventos adversos graves relacionados con la técnica (26).

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

En acuerdo con los datos presentados, la hipótesis de nuestro estudio fue que las prótesis esofágicas recubiertas autoexpandibles podrían proporcionar un mejor balance riesgo-beneficio que el taponamiento con balón en los pacientes con hemorragia por varices refractaria al tratamiento médico-endoscópico habitual.

## **MATERIALES Y METODOS**

El presente estudio prospectivo, aleatorizado y controlado se llevó a cabo en nueve hospitales docentes de España: Hospital Clínic, Barcelona (Centro coordinador); Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; Hospital Ramón y Cajal, Madrid; Hospital Puerta de Hierro, Madrid;

Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; Hospital Gregorio Marañón, Madrid; Hospital Central de Asturias, Oviedo; Hospital de la Vall d'Hebrón, Barcelona.

El estudio se dirigió en acuerdo con la Declaración de Helsinki, recibió la aprobación de los comités de ética de todos los centros participantes y del Ministerio de Sanidad y cumplió con las guías de Buena Práctica Clínica en los ensayos clínicos. El estudio fue registrado en una base de datos de ensayos clínicos independientes ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); identificación: NCT01242280). Se obtuvo el consentimiento informado firmado de cada uno de los participantes, o, según el estado clínico del paciente, de su representante legal o familiar cercano. Todos los datos se anotaron en cuadernos de recogida de datos y luego transcritos en una base de datos.

Todos los pacientes ingresados entre marzo de 2009 y enero de 2013 con el diagnóstico de cirrosis hepática y sospecha de HDVE se evaluaron para participar en el estudio. Los paciente se consideraban aptos para inclusión si cumplían los criterios de Baveno II para una HDVE y además uno de los siguientes criterios:

-HDVE refractaria: fracaso en el control del sangrado a pesar del tratamiento farmacológico y endoscópico. El fracaso para controlar la hemorragia se definió, en acuerdo con los criterios de Baveno IV, como la persistencia del sangrado digestivo en forma de hematemesis (o aspirado hemático de  $> 100\text{ml}$ ) a cabo de 2 horas tras inicio del tratamiento combinado farmacológico y endoscópico o un descenso de  $> 3\text{g}$  de hemoglobina respecto valores anteriores (en ausencia de transfusiones de sangre).

-Hemorragia varicosa masiva: definida como una hemorragia digestiva alta en la cual no se consigue la estabilidad hemodinámica ( $\text{TAs} > 70\text{mmHg}$ ,  $\text{FC} < 100\text{ lpm}$ ) a pesar de la rápida perfusión de expansores de volumen y/o transfusión de sangre.

Los criterios de exclusión fueron: 1) incumplimiento de los criterios de inclusión; 2) edad  $< 18$  años; 3) rotura esofágica; 4) tumor esofágico, gástrico o de tracto respiratorio superior; (5) estenosis esofágica; (6) cirugía esofágica reciente; (7) tratamiento de la hemorragia inicial mediante taponamiento con balón; (8) gran hernia de hiato que impida la colocación de la sonda-balón; (9) hepatocarcinoma fuera de los criterios de Milan; (10) enfermedad terminal; (11) ausencia del consentimiento informado para participar en el estudio.

## INTERVENCIONES

Todos los pacientes cirróticos ingresados por una hemorragia digestiva alta recibieron tratamiento vasoactivo con somatostatina ( $250\text{-}500\ \mu\text{g/h}$  en perfusión continua EV) o

terlipresina (2 mg/4h, EV), además de profilaxis antibiótica (norfloxacino 400mg/día, VO o ceftriaxona 1 g/día en pacientes de alto riesgo), según las guías del centro. El consentimiento informado fue firmado por un representante legal o un familiar de primer grado en caso de los pacientes encefalopáticos. Antes de la endoscopia, los pacientes encefalopáticos eran intubados preventivamente. Posteriormente se realizaba la gastroscopia diagnóstica para la fuente de sangrado y se practicaba una ligadura urgente con bandas si se confirmaba el origen varicoso. El tratamiento vasoactivo se mantenía durante 2-5 días.

En tres de los centros participantes (Hospital Clínic, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital Puerta de Hierro, Madrid), los pacientes estadio Child-Pugh C (< 14 puntos) o B que presentaban hemorragia activa en la endoscopia inicial a pesar del tratamiento farmacológico con drogas vasoactivas eran valorados para la colocación de “early” TIPS (29). Todos los demás casos de colocación de TIPS fueron como tratamiento de rescate en el fracaso del control de la hemorragia (ver más abajo).

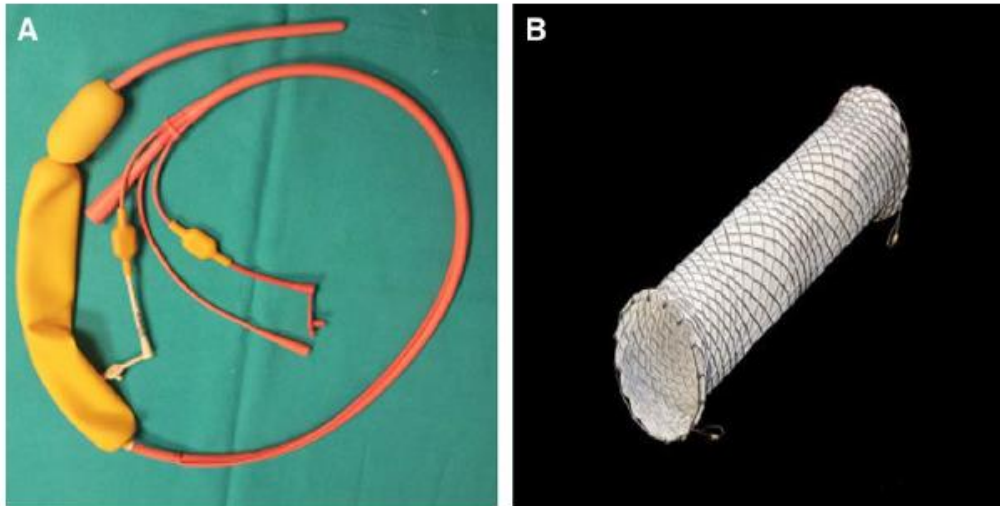
Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión sin cumplir ningún criterio de exclusión eran aleatorizados para el grupo de la prótesis esofágica o el del taponamiento con balón. Ambos grupos recibían analgesia con paracetamol (1 g/8h, EV) o metadona (5 mg/8h, SC). En algunos casos se utilizó la sedación consciente con propofol EV (20-30 mg).

## EL TAPONAMIENTO CON BALÓN

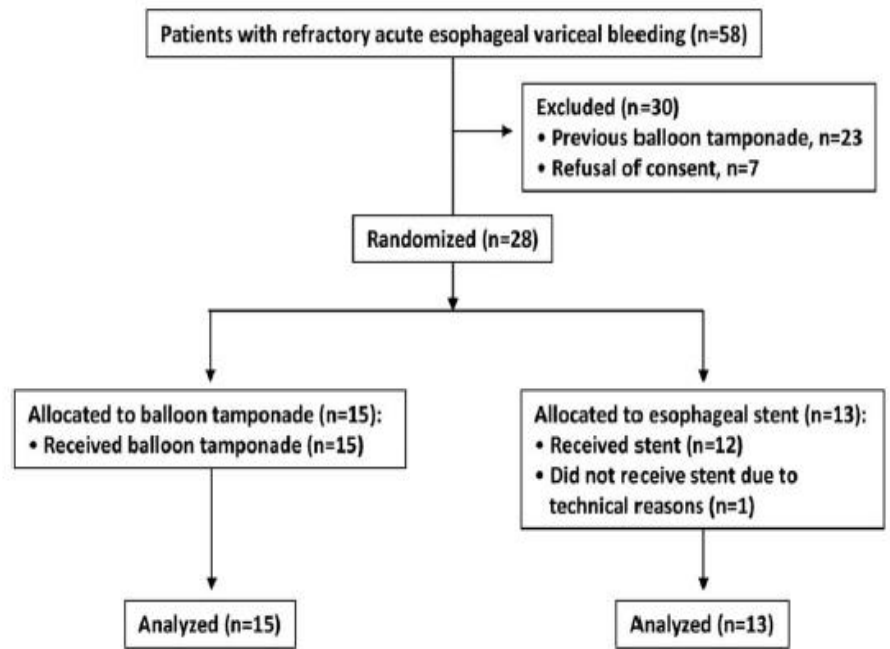
Se utilizaron sondas-balón de cuatro luces tipo Sengstaken-Blakemore (Minnesota) sin guía radiológica, según técnicas conocidas (8-23) y en condiciones de cuidados intensivos (Fig. 1A). El balón gástrico (lumen 1) se infló con 150-200 mL de aire y se movilizó hasta la unión esofago-gástrica, bajo tracción suave. El balón esofágico (lumen 2) se infló con aire hasta una presión de 40-50 mmHg. La presión del balón se comprobaba cada 2 horas. Las secreciones supraglóticas se aspiraban continuamente (lumen 3) para evitar o reducir el riesgo de broncoaspiración. El contenido gástrico (lumen 4) se examinaba cada hora para detectar la presencia de sangre. El balón esofágico se desinfló a las 24 horas después de la colocación.

## LA ENDOPRÓTESIS ESOFÁGICA

Se utilizó la endoprótesis tipo SX-ELLA Danis (ELLA-CS), una prótesis esofágica específica, metálica recubierta, autoexpandible y removible, que se disparaba



**FIG. 1.** Devices used in the study. (A) Four-lumen Sengstaken-Blakemore tube. The lumens correspond to gastric balloon, esophageal balloon, gastric aspiration, and supraglottic aspiration. (B) SX-ELLA Danis stent (ELLA-CS, Hradec Kralove, Czech Republic) completely expanded (25 mm of diameter). There were two retrieval loops at both stent ends.



**FIG. 2.** Flow chart of the study.



a nivel del esófago distal sin necesidad de control radiológico o endoscópico (Fig. 1B). Unos marcadores radio-opacos ubicados a sus extremos y en un punto mediano hacían posible la comprobación de su correcta colocación y expansión, mediante una radiografía simple de tórax inmediata y a las 12 horas del procedimiento. La extracción de la prótesis esofágica se realizaba a cabo de 7 días de su colocación usando un sistema especialmente diseñado (PEX-ELLA o extractor para la endoprótesis SX-ELLA Danis). En caso del incorrecto posicionamiento inicial de la prótesis, detectado en las primeras 24 horas, el uso de una segunda prótesis estaba permitido.

Todos los médicos participantes en el estudio fueron entrenados tanto para la colocación de la prótesis como para el taponamiento con sonda-balón a través de un programa de simulaciones con realización de un mínimo de 20 procedimientos en un sistema fantasma facilitado por el fabricante.

El fracaso de las técnicas terapéuticas estudiadas se definió como la aparición de cualquiera de las siguientes condiciones: (1) muerte; (2) persistencia del sangrado demostrado por una hematemesis (o aspirado hemático fresco de  $> 100$  mL por sonda nasogástrica) a las 2 horas tras la colocación del sistema asignado o un descenso de hemoglobina de  $> 3$  g respecto niveles anteriores; (3) SAE (evento adverso grave). Antes de declarar un fracaso, se comprobaba el adecuado posicionamiento y funcionamiento de los dispositivos y se corregían los eventuales problemas respecto a ellos. La colocación de TIPS fue el tratamiento de rescate de elección.

## LA ALEATORIZACIÓN

La secuencia de asignación al azar era generada por el ordenador en una proporción 1:1, estratificada según el grado de insuficiencia hepática (clase Child-Pugh A o B/C). Los pacientes era aleatorizados a prótesis esofágica o taponamiento con balón después de contactar con el centro coordinador, permanentemente disponible por teléfono o fax. El código del tratamiento se mantuvo en el centro coordinador en sobres cerrados, con números consecutivo, preparados por una persona no participante en el estudio.

Todos los pacientes fueron seguidos durante 6 meses o hasta su muerte.

## OBJETIVOS

El objetivo primario fue representado por una combinación entre la ausencia de sangrado digestivo + ausencia de eventos adversos graves + supervivencia durante los primeros 15 días después de la inclusión. Este objetivo compuesto se basa en una definición modificada del fracaso terapéutico del Baveno III (que considera que el éxito del tratamiento consiste en permanecer vivo, sin hemorragia y sin complicaciones graves al quinto día) (30). El periodo para la valoración del fracaso se extendió a 15 días para permitir una correcta evaluación de las potenciales complicaciones graves asociadas a la endoprótesis, ya que este dispositivo se podía mantener durante 1 semana. Se registraron todos los eventos secundarios graves, independientemente de su relación posible/probable con los procedimientos en estudio.

Los objetivos secundarios fueron:

- la ausencia del sangrado a los 15 días y a las 6 semanas de la inclusión
- la supervivencia a los 15 días y a las 6 semanas de la inclusión
- el requerimiento transfusional total (número de concentrados de hematíes, CCHH)
- las complicaciones relacionadas con los dispositivos
- la duración de la estancia hospitalaria
- la aplicabilidad del tratamiento hemostático definitivo
- el uso de otros recursos terapéuticos (TIPS, cirugía derivativa o tratamientos endoscópicos adicionales).

## **TAMAÑO MUESTRAL**

Los datos existentes sobre la eficacia, los eventos adversos graves y la mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia variceal refractaria, tratados con taponamiento con balón se extienden entre 42% y 86%, entre 5 y 85%, y entre 8 y 42% respectivamente (8-23). Para aumentar la incidencia del objetivo primario con 35% con el uso de la prótesis esofágica, con un valor alpha de 0.05 y un valor beta de 0.20, el estudio debería incluir 46 pacientes, con 23 pacientes en cada grupo.

Dada la ausencia de datos recientes y fiables para el cálculo del tamaño muestral, se planificó un análisis intermedio después de la inclusión de 60% de la población inicial de estudio (28 pacientes). El estudio hubiera finalizado si el análisis intermedio hubiera mostrado diferencias estadísticamente significativas para el objetivo principal ( $P < 0.02$ ) o, al contrario, futilidad (ausencia de diferencias), o a los 3 años (finalización de la financiación para el estudio).

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó siguiendo una estrategia de intención de tratamiento. Al finalizarse la introducción de datos de los cuadernos de recogida, se generó un archivo mediante el sistema estadístico SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL) y se analizaron los resultados. Los datos están reportados como medias con desviación estándar o medianas (rangos). Las variables categóricas se compararon con el test exacto de Fisher y las variables continuas se compararon con el test no apareado *t* de Student (o, en algunos casos, con el test no paramétrico rango-suma de Mann-Whitney). Las curvas de probabilidad actuarial de supervivencia se construyeron según el método de Kaplan-Meier y se compararon con el test log-rank. El registro de datos se suspendía al alcanzar el objetivo o al final del seguimiento establecido. El nivel de significancia estadística se estableció en un valor  $P < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

Entre marzo de 2009 y enero de 2013, en cuatro de los centros participantes, fueron ingresados 58 pacientes aptos para la inclusión en el estudio (pacientes cirróticos con hemorragia variceal refractaria al tratamiento combinado farmacológico y endoscópico) (Fig. 2). El resto de cinco hospitales no incluyeron pacientes por problemas logísticos. Treinta de los cincuenta y ocho pacientes aptos no fueron incluidos debido a un tratamiento previo con taponamiento con balón durante el episodio de hemorragia índice ( $n = 23$ ) o rechazo del consentimiento ( $n = 7$ ). Finalmente, un total de 28 pacientes fueron incluidos (11 en el Hospital Clinic, Barcelona; 13 en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; 2 en el Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; 2 en el Hospital Puerta de Hierro, Madrid). Quince pacientes se aleatorizaron a taponamiento con balón y 13 a prótesis esofágica. De los 26 pacientes incluidos en los tres centros donde había disponibilidad para el TIPS precoz (“early TIPS”), 16 pacientes eran aptos para la colocación de “early TIPS” antes de entrar en el estudio (según las características del episodio inicial de sangrado; Tabla 1). Tal y como se muestra en la Tabla 1, las características de los pacientes aleatorizados a taponamiento con balón o a prótesis esofágica fueron similares, excepto una menor edad en el grupo del taponamiento.

El tratamiento asignado se aplicó en todos los pacientes del grupo del taponamiento con sonda de Sengstaken, y en 12 de los 13 pacientes incluidos en el grupo de la endoprótesis (92%). Uno de los pacientes de este último grupo precisó la

TABLE 1. Clinical and Demographic Characteristics of the Patients

Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	P Value
Age, years*	69 (40-81)	54 (35-79)	0.04
Sex, male/female (n)	13/0	12/3	0.09
Etiology of cirrhosis, alcohol/HCV/others (n)	8/3/2	7/4/4	0.84
Child-Pugh class A/B/C (n)	3/10	2/13	0.50
Child-Pugh score at admission*	9.5 (7-11)	10 (6-14)	0.57
MELD score at admission*	16.5 (9-32)	17 (11-25)	0.82
Active alcoholism, yes/no (n)	4/9	7/8	0.39
Previous variceal bleeding, yes/no (n)	6/7	9/6	0.46
On prophylaxis from bleeding, yes/no (n)	6/7	10/5	0.27
Shock at index bleed, yes/no (n)	5/8	10/5	0.14
Hematocrit at admission (%)*	24 (15-44)	23.5 (11-40)	0.51
Active bleeding at initial endoscopy, yes/no (n)	4/9	7/8	0.39
Criteria for early-TIPS <sup>†</sup> after first bleeding, yes/no (n)	6/5	10/5	0.53
Orotracheal intubation before initial endoscopy, yes/no (n)	5/8	4/11	0.41
Size of esophageal varices, small/large (n)	3/10	1/14	0.12
Endoscopic therapy, yes/no (n)	11/2	12/3	0.42
Banding ligation	8	9	
Sclerotherapy	3	3	
PRBC before inclusion (UJ)*	4 (0-19)	3 (0-20)	0.93
Prophylactic antibiotics, yes/no (n)	12/1	15/0	0.26
Portal vein thrombosis, yes/no (n)	1/12	2/13	0.74
HCC (within Milan criteria), yes/no (n)	2/11	2/13	0.73

\*Median (ranges).

<sup>†</sup>In the 26 patients included in the three participating hospitals using early-TIPS. Criteria for early TIPS were as follows: Child-Pugh C (<14 points) or Child-Pugh B + active bleeding at initial endoscopy.

Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

**TABLE 2. Main Results of the Study (ITT Analysis)**

Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	<i>P</i> Value
Inclusion criteria, n (%)			0.93
Failure of combined therapy	8 (62)	9 (60)	
Massive bleeding	5 (38)	6 (40)	
Interval admission-inclusion, days*	1.5 (0-7)	1 (0-25)	0.60
Success of therapy, n (%)	8 (66)	3 (20)	0.025
Absence of bleeding, 15 days, n (%)	11 (85)	7 (47)	0.037
Absence of SAEs, n (%)	11 (84)	8 (53)	0.077
Survival at 15 days, n (%)	9 (69)	8 (47)	0.39
Absence of bleeding, 6 weeks, n (%)	7 (54)	7 (47)	0.25
Absence of device-related SAE, n (%)	12 (92)	9 (60)	0.049
Causes of death (15 days; n)			0.044
Hypovolemic shock	1	6 <sup>†</sup>	
MOF after sepsis	3	1	
Survival at 6 weeks, n (%)	7 (54)	6 (40)	0.46
Use of additional resources (during the hospital stay), n (%)	4 (31)	11 (73)	0.059

\*Median (ranges).

<sup>†</sup>One of these patients exsanguinated after esophageal rupture.

TABLE 3. AEs

Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	P Value
Total number of AEs, n	6	14	
SAEs, n			
Cardiorespiratory arrest	1	1	
Aspiration pneumonia	0	5	
Esophageal rupture	0	1	
SBP and hepatorenal syndrome	1	0	
Mild AEs, n			
Infections	2	1	
Esophageal ulcer (not bleeding)	1	1	
Bronchoaspiration not causing pneumonia	1	3	
Seizures	0	1	
Transitory acute stroke	0	1	
Patients with at least one AE, n (%)	4 (31)	11 (73)	0.024
Patients with at least one SAE, n (%)	2 (15)	7 (47)	0.077
Patients with at least one device-related SAE, n (%)	1 (8)	6 (40)	0.049

Abbreviation, SBP, spontaneous bacterial peritonitis.

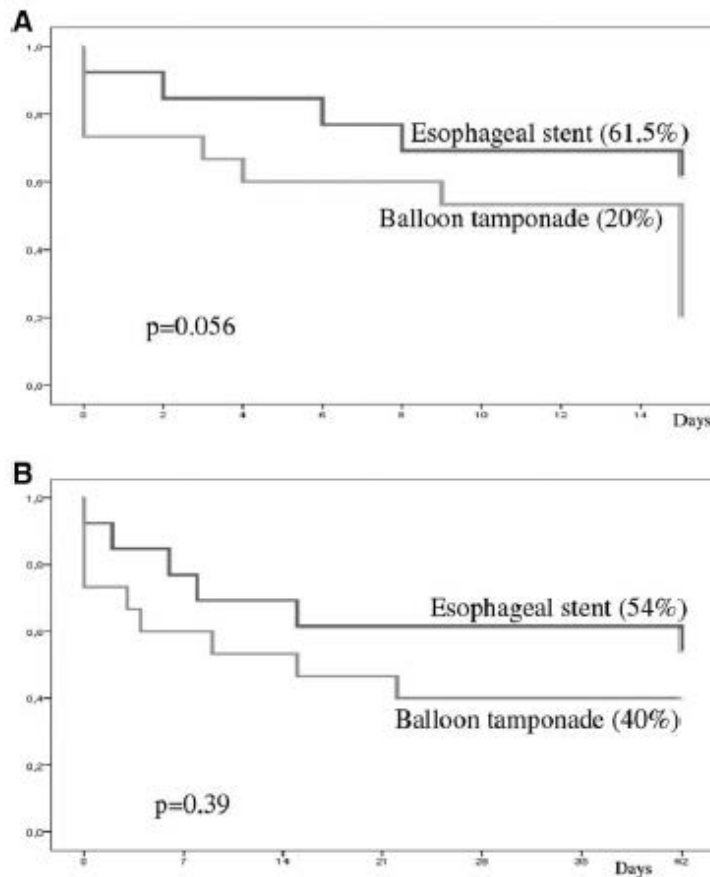


FIG. 3. Actuarial probability of: (A) being free of treatment failure (combination of absence of digestive bleeding + absence of SAEs + survival, during the first 15 days after inclusion in the study); (B) 6-week survival.

colocación del balón de Sengstaken debido a un fallo en el sistema de la endoprótesis; aun así, siguiendo la estrategia “intención de tratar”, la evolución de ese paciente se registró en el grupo de la prótesis esofágica. Todos los pacientes fueron seguidos durante 6 semanas, pero 2 de ellos se perdieron a continuación.

La mayoría de los pacientes presentaban un grado avanzado de insuficiencia hepática: 23 (82%) pertenecían a la clase B o C de Child-Pugh. No se realizó ningún análisis de subgrupo debido al reducido tamaño muestral. El motivo de inclusión fue un sangrado masivo en 39% de los pacientes incluidos. En todos menos uno de los casos se realizó una gastroscopia inicial que mostró las varices esofágicas como causa del sangrado. En la única excepción, la endoscopia se pospuso hasta después del tratamiento inicial.

#### EL OBJETIVO PRINCIPAL

La Tabla 2 resume los resultados principales del estudio. Tal y como se presenta, el éxito terapéutico definido a través del objetivo primario compuesto (ausencia de sangrado digestivo + ausencia de efectos adversos graves con o sin relación con los procedimientos estudiados + supervivencia a los 15 días) se observó con una frecuencia mayor en el grupo de la endoprótesis esofágica que en el del taponamiento con sonda-balón de Sengstaken (66% vs 20%;  $P = 0.025$ ). La Figura 3A muestra la probabilidad actuarial de permanecer sin fracaso terapéutico en los pacientes tratados con la prótesis esofágica y en los pacientes tratados con taponamiento con balón (61.% vs 20%, durante los primeros 15 días tras la aleatorización;  $P = 0.056$ ).

#### PERSISTENCIA O RECIDIVA DE LA HEMORRAGIA

La ausencia de la persistencia o de la recidiva del sangrado a los 15 días fue mayor en el grupo de la prótesis esofágica que en el grupo del taponamiento con balón (85% vs 47%;  $P = 0.037$ ; Tabla 2). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la ausencia de recidiva a las 6 semanas (54% vs 47%;  $P = 0.25$ ; Tabla 2). La ausencia de diferencias entre los dos grupos a las 6 semanas seguramente fue influenciada por el uso más frecuente de TIPS como tratamiento de rescate en el grupo del taponamiento con balón.

#### SUPERVIVENCIA

No hubo diferencias significativas en la supervivencia a los 15 días (69% vs 47%) o a las 6 semanas (54% vs 40%) entre el grupo de la prótesis y el grupo del taponamiento (odds ratio 2.5; 95% intervalo de confianza: 0.9-7.0; Tabla 2; Fig. 3B).

Al día 15, se habían registrado 11 muertes, incluida una muerte directamente relacionada con los dispositivos en estudio (un caso de rotura esofágica después de las colocación de sonda Sengstaken). En toda la serie, hubo 7 muertes por shock hipovolémico y 4 por fallo multiorgánico (FMO) después de sepsis (Tabla 2). Las muertes resultantes del shock hipovolémico fueron más frecuentes en el grupo del taponamiento con balón (6 vs 1;  $P = 0.044$ ).

### EVENTOS/ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

La Tabla 3 describe detalladamente los efectos adversos (AEs) observados a lo largo del estudio. Se observaron un total de 20 efectos adversos en 15 pacientes, de los cuales 4 (31%) perteneciendo al grupo de la prótesis esofágica y 11 (73%) al grupo del taponamiento ( $P = 0.024$ ). La incidencias de los efectos adversos graves (SAEs) entre los dos grupos presentó una tendencia pero no alcanzó la significancia estadística (15% vs 47%;  $P = 0.077$ ). El número de pacientes que presentaron SAEs probablemente relacionados con el dispositivo en estudio fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con el balón de Sengstaken que en el grupo tratado mediante endoprótesis (6 vs 1;  $P = 0.049$ ; Tabla 3). La complicación más frecuentemente observada fue la broncoaspiración y la neumonía aspirativa. Cinco de los pacientes del taponamiento desarrollaron una neumonía aspirativa (requiriendo ventilación mecánica en todos los casos), cuando, en el grupo que recibió la prótesis esofágica, esta complicación no se observó en ninguno de los casos (Tabla 3).

### OTROS RESULTADOS

La Tabla 4 muestra resultados adicionales del estudio. El TIPS se utilizó en 14 pacientes, de los cuales 10 del grupo del taponamiento y 4 del grupo de la prótesis ( $P = 0.12$ ). Del total de 14 procedimientos, 13 se realizaron en los primeros 2 días de ingreso, incluidos 6 practicados como TIPS urgentes de rescate (4 en el grupo de la sonda de Sengstaken y 2 en el grupo de la prótesis esofágica; no significativo). El último TIPS fue colocado como tratamiento electivo en un paciente portador de prótesis a los 10 días del ingreso.



**TABLE 4. Other Outcomes**

Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	<i>P</i> Value
Secondary prophylaxis after inclusion, n (%)	9 (69)	10 (67)	0.89
Definitive treatment, n (%)			0.015
EBL + nonselective beta-blockers	5 (39)	0	
TIPS	4 (31)	10 (67)	
Interval inclusion-TIPS (in patients receiving it)*	2 (1-10)	1 (0-2)	0.065
Days on vasoactive drugs*	6 (3-8)	3 (1-7)	0.002
Severe hepatic encephalopathy after inclusion, n (%)	5 (39)	11 (73)	0.063
PRBC after inclusion*	2 (0-12)	6 (0-15)	0.08
Orotracheal intubation after inclusion, n (%)	8 (67)	13 (87)	0.21
Days on oro-tracheal intubation*	2 (0-15)	4 (0-15)	0.38
Requirement of opiates as analgesia, n (%)	8 (62)	13 (93)	0.091
Days with the device in place*	5 (0-12)	1 (0-2)	0.003
Days in ICU (index bleed)*	8 (2-16)	8 (1-28)	0.93
Days in hospital (index bleed)*	14 (0-24)	14 (0-41)	0.55

\*Median (ranges).

Abbreviations: EBL, esophageal banding ligation; ICU, intensive care unit.

Todos los pacientes, excepto los 9 fallecidos precozmente, se manejaron con tratamiento definitivo para la prevención de la recidiva hemorrágica. Aparte de los 14 pacientes que recibieron un TIPS, 5 pacientes fueron tratados con la combinación de ligadura endoscópica y beta-bloqueantes no selectivos (todos los pacientes del grupo de la prótesis; Tabla 4). Dos de estos cinco pacientes habían sido valorados para TIPS precoz a su ingreso, pero finalmente mejoraron bajo tratamiento médico y endoscópico con la endoprótesis.

Los pacientes del grupo de la prótesis recibieron menos concentrados de hemáties que los del grupo del taponamiento con balón ( $3\pm 3.3$  vs  $6\pm 8$ ;  $P = 0.08$ ; Tabla 4). Los pacientes de este último grupo fueron tratados durante menos días con drogas vasoactivas que los aleatorizados a recibir la endoprótesis ( $P = 0.002$ ). Esto ocurrió debido a una colocación más precoz de TIPS como tratamiento definitivo (con la consecuente retirada de la medicación vasoactiva) en el grupo del taponamiento con Sengstaken.

La mayoría de pacientes requirieron intubación orotraqueal para preservar la vía aérea debido a la gravedad de la hemorragia, a la necesidad de repetir la gastroscopia, o a la sedación empleada para la colocación del dispositivo asignado. Después del procedimiento, los pacientes aleatorizados a taponamiento con balón fueron más propensos a necesitar opiáceos para controlar el dolor que los pacientes del grupo de la prótesis esofágica (93% vs 62%;  $P = 0.091$ ).

## DISCUSIÓN

El manejo de la HDA varicosa está plenamente estandarizado tanto a nivel de tratamiento de soporte como a nivel de tratamiento hemostático, generando altas tasas de control del sangrado y una mortalidad relacionada con la hemorragia cada vez más baja. (1, 6, 7). Además, en la actualidad, somos capaces no sólo de detectar a los pacientes de alto riesgo de fallo del tratamiento, sino también de prevenir el fallo mediante terapias más agresivas (29, 31). Aun así, y a pesar de aplicarse estrictamente el “gold-standard” recomendado - el tratamiento farmacológico y endoscópico combinado y profilaxis antibiótica, y de emplearse la colocación precoz de TIPS en casos seleccionados de alto riesgo, a algunos pacientes con cirrosis avanzada les puede ocurrir un episodio de hemorragia aguda varicosa refractaria, con fracaso del esfuerzo

terapéutico o un sangrado cataclísmico sin tiempo suficiente para llegar a colocarse un TIPS “precoz”. En otros casos, el TIPS puede estar contraindicado por la presencia de trombosis de la vena portal o comorbilidades (sepsis activa, insuficiencia hepática avanzada con un score Child-Pugh  $\geq 14$ , etc.) (7), o indisponible (como pasa con los “early”-TIPS).

El tratamiento de los casos de hemorragia aguda refractaria es un reto. El taponamiento con balón es un “puente” hacia la colocación de un TIPS de rescate y es el único tratamiento aceptado par esta indicación (2, 3, 6). Por otro lado, aunque el taponamiento es un tratamiento muy efectivo en el control temporal de la hemorragia, puede provocar complicaciones graves, se mantiene únicamente durante un máximo de 24 horas y su desinflación determina tasas muy altas de recidiva hemorrágica (7-23). Recientemente, estudios piloto no controlados han sugerido que las endoprótesis esofágicas metálicas, recubiertas y autoexpandibles podrían representar una nueva alternativa que alcanza altas tasas de control hemorrágico con una baja incidencia de complicaciones para los casos de hemorragia aguda varicosa refractaria a tratamiento habitual (24-26, 32). De todos modos, las series publicadas hasta ahora son mayoritariamente reseñas retrospectivas de la experiencia de un único centro, incluyen pacientes tratados por una variedad de indicaciones, no siempre siguen las guías estándar a la hora de definir y tratar y la mayoría carecen de un control apropiado. Por estos motivos, el valor real de los stents esofágicos en el manejo del sangrad variceal refractario permanece especulativo (32).

Nuestro estudio es el primer estudio aleatorizado y controlado que compare el taponamiento con balón de Sengstaken con las prótesis metálicas autoexpandibles (stent tipo SX-ELLA Danis) en la hemorragia varicosa refractaria, definida como sangrado agudo de varices que no se consigue controlar a pesar de la aplicación de un manejo médico estándar, según las recomendaciones de Baveno V-VI (2, 3, 6). De esta manera, la coyuntura terapéutica fue limitada a una situación crítica que justificara el uso del balón de Sengstaken, y eso explica el pequeño número de pacientes incluidos.

Los resultados de nuestro estudio multicéntrico controlado y aleatorizado (RCT) ponen de manifiesto que el uso de los stents esofágicos autoexpandibles proporciona un mejor equilibrio de la balanza riesgo-beneficio que el taponamiento con balón, y representa una opción más segura y más eficiente para controlar las HDVE refractaria a la combinación de tratamiento médico y endoscópico. Efectivamente, el objetivo principal compuesto, representado por la supervivencia a los 15 días de la inclusión en

ausencia de hemorragia digestiva y eventos adversos graves, se alcanzó en 66% de los pacientes del grupo de la prótesis esofágica, pero sólo en los 20% en el grupo del taponamiento ( $P < 0.025$ ). El beneficio de los stents esofágicos sobre el taponamiento fue además resaltado cuando se analizaron por separado los componentes del objetivo principal compuesto (Tabla 2), especialmente los relacionados con el control de la hemorragia y el desarrollo de complicaciones graves (SAEs). La idea de una mayor eficacia de las endoprótesis esofágicas para el control del sangrado refractario fue reforzada por un requerimiento transfusional inferior y un uso menos frecuente de recursos suplementarios, incluido una tasa significativamente menor de colocación de TIPS, en comparación con los pacientes asignados al grupo del balón. Debido principalmente al número pequeño de pacientes, estas diferencias estuvieron al límite de la significancia estadística o no alcanzaron la misma (Tabla 4).

La incidencia de eventos adversos también fue significativamente inferior en el grupo de la prótesis que en el del taponamiento. En nuestra opinión, la diferencia más importante en caso de esta serie, con pacientes con un grado avanzado de insuficiencia hepática, reside en la elevada incidencia de complicaciones graves relacionados al dispositivo que destaca en el grupo del balón de Sengstaken vs el grupo de la prótesis esofágica. La evolución de dichas complicaciones extremadamente graves en este perfil de pacientes resultaba frecuentemente en el uso adicional de recursos y, ocasionalmente, en la muerte. A pesar de las diferencias en el control del sangrado o de la incidencia de los SAEs, no hubo diferencia significativa de supervivencia. Este aspecto posiblemente, y al menos en parte, se deba al uso extensivo de TIPS que se empleó para prevenir una recidiva hemorrágica al desinflar el balón, o a la estrategia del TIPS precoz (“early TIPS”) utilizada en dos tercios de los pacientes con taponamiento con balón.

Otro aspecto importante es que la eficacia temporal de los dos dispositivos fue claramente distinta. Si por un lado, el balón del taponamiento sólo se podía mantener inflado durante máximo 24 horas, el stent esofágico permanecía “in situ” durante una mediana de 5 días (intervalo, entre 0 y 12 días). Esto influenciaba en consecuencia el tratamiento escogido para prevenir la recidiva. Efectivamente, tal y como hemos mencionado, en el grupo de taponamiento, la mayoría de los pacientes recibió un TIPS. Los pacientes del grupo de la prótesis continuaban con el método hemostático en posición durante una media de 5 días, por lo que fueron pasados con éxito a la terapia convencional, y de este modo, determinaron un requerimiento bajo de TIPS (4 casos vs. 10 en el grupo del balón;  $P = 0.12$ ).

Las siguientes limitaciones del presente estudio se deberían tener en cuenta. En primer lugar, el estudio fue llevado a cabo exclusivamente sobre pacientes de alto riesgo (con hemorragia masiva o fracaso del tratamiento habitual), por lo que desconocemos si podrían resultar aún mejores resultados si las prótesis se usaran en pacientes con HDVE de alto riesgo, pero antes de instaurarse un fracaso del tratamiento inicial. La población de estudio se escogió deliberadamente porque es la única en la cual está indicado el uso de la sonda-balón de Sengstaken-Blakemore por consenso de las guías clínicas (2, 3, 27, 28). Además, conociendo las elevadas tasas de complicaciones severas que asocia el taponamiento con balón (8-23), utilizar este procedimiento por indicación “extendida” se consideró poco ético. En segundo lugar, la presente serie incluyó relativamente pocos pacientes. Sin embargo, las características de la población en estudio que requería una aleatorización inmediata y la colocación urgente de un balón de Sengstaken o del nuevo dispositivo terapéutico (el stent esofágico, poco conocido en la mayoría de los centros) dificultaban la logística del estudio y el reclutamiento de más pacientes. En las condiciones descritas, es muy poco probable que se desarrolle un nuevo estudio aleatorizado y controlado con una muestra de estudio mucho más amplia. En tercer lugar, el tamaño muestral propuesto inicialmente se ajustaba al reclutamiento final. En los 3 años de duración de estudio, fuimos capaces de incluir el número necesario de pacientes para realizar un análisis intermedio prediseñado que demostró diferencias significativas respecto a varios objetivos, incluido el objetivo principal. Finalmente, es importante recordar que el principal motivo para excluir potenciales candidatos fue el uso previo de taponamiento urgente con balón, antes de ingresar en los centros participantes, hecho que generó la aparición de complicaciones graves relacionadas al procedimiento (incluso rotura esofágica) en algunos pacientes; fuera de un estudio controlado, la colocación del stent podría ser beneficiosa como tratamiento de algunas de estas complicaciones (32).

En resumen, incluso en el contexto de un número reducido de pacientes incluidos, este RCT demuestra que las endoprótesis esofágicas, metálicas recubiertas y autoexpandibles son superiores que el taponamiento con balón para el control provisional de una hemorragia aguda varicosa masiva o refractaria al tratamiento, en los pacientes cirróticos. Estos resultados superiores se deben por un lado a un mayor efecto hemostático y, por otro lado, a una menor tasa de eventos adversos graves, especialmente de la neumonía aspirativa con el uso de la prótesis. Gracias al hecho de que dicho dispositivo se puede mantener colocado durante más de 5 días, este

procedimiento presenta un especial valor para los centros con indisponibilidad de TIPS precoz. Concluyendo, nuestros descubrimientos favorecen un mayor uso de las prótesis esofágicas para la hemorragia aguda por varices esofágicas, no controlada con el tratamiento combinado farmacológico y endoscópico. Si los stents esofágicos podrían ser beneficiosos en otras circunstancias, como en caso de los “pacientes difíciles” antes de declarar el fracaso del tratamiento combinado estándar, es un tema a investigar en futuros estudios específicos.

## Bibliografía:

- 1) Garcia-Pagan JC, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:46-54.
- 2) 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;53:762-768.
- 3) De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
- 4) Bañares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruizdel-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *HEPATOLOGY* 2002;35:609-615.
- 5) D'Amico G, Criscuoli V, Fili D, Mocciaro F, Pagliaro L. Metaanalysis of trials for variceal bleeding. *HEPATOLOGY* 2002;36:1023-1024.
- 6) Laine L, Abid S, Albillos A, Kamath PS, Vinel JP, Garcia-Pagan JC. Treatment of acute bleeding. In: De Franchis R, ed. *Portal Hypertension V*, 5th ed. New Delhi: Blackwell; 2011:103-120.
- 7) D'Amico M, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Refractory acute variceal bleeding: what to do next? *Clin Liver Dis* 2010;14:297-305.
- 8) Terés J, Cecilia A, Bordas JM, Rimola A, Bru C, Rodés J. Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sengstaken-Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology* 1978;75:566-569.
- 9) Mitchell K, Silk DB, Williams R. Prospective comparison of two Sengstaken tubes in the management of patients with variceal haemorrhage. *Gut* 1980;21:570-573.
- 10) Barsoum MS, Bolous FI, El-Rooby AA, Rizk-Allah MA, Ibrahim AS. Tamponade and injection sclerotherapy in the management of bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1982;69:76-78.
- 11) The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project. Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 1984;311:1594-1600.
- 12) Söderlund C, Ihre T. Endoscopic sclerotherapy v. conservative management of bleeding oesophageal varices. A 5-year prospective controlled trial of emergency and long-term treatment. *Acta Chir Scand* 1985;151:449-456.
- 13) Paquet KJ, Feussner H. Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices: prospective controlled randomized trial. *HEPATOLOGY* 1985;5:580-583.
- 14) Larson AW, Cohen H, Zweiban B, Chapman D, Gourdji M, Korula J, Weiner J. Acute esophageal variceal sclerotherapy. Results of a prospective randomized controlled trial. *JAMA* 1986;255:497-500.
- 15) Moreto M, Zaballa M, Bernal A, Ibáñez S, Ojembarrena E, Rodríguez A. A randomized trial of tamponade or sclerotherapy as immediate treatment for bleeding esophageal varices. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:331-334.

- 16) Terés J, Planas R, Panés J, Salmerón JM, Mas A, Bosch J, Llorente C, et al. Vasopressin/nitroglycerin infusion vs. esophageal tamponade in the treatment of acute variceal bleeding: a randomized controlled trial. *HEPATOLOGY* 1990; 11:964-968.
- 17) Fort E, Sautereau D, Silvain C, Ingrand P, Pillegand B, Beauchant M. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *HEPATOLOGY* 1990;11:678-681.
- 18) Avgerinos A, Klonis C, Rekoumis G, Gouma P, Papadimitriou N, Raptis S. A prospective randomized trial comparing somatostatin, balloon tamponade and the combination of both methods in the management of acute variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1991;13:78-83.
- 19) Jaramillo JL, de la Mata M, Costán G, Gómez-Camacho F. Somatostatin versus Sengstaken balloon tamponade for primary haemostasis of bleeding esophageal varices. A randomized pilot study. *J Hepatol* 1991;12:100-105.
- 20) McKee RF, Garden OJ, Anderson JR, Carter DC. A comparison of SMS 201-995 and oesophageal tamponade in the control of acute variceal haemorrhage. *HPB Surg* 1992;6:7-17.
- 21) Lo GH, Lai KH, Ng WW, Tam TN, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Injection sclerotherapy preceded by esophageal tamponade versus immediate sclerotherapy in arresting active variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:421-424.
- 22) García-Compeán D, Blanc P, Bories JM, Michel J, Desprez D, Pageaux GP, et al. Treatment of active gastroesophageal bleeding with terlipressin or hemostatic balloon in patients with cirrhosis. A randomized controlled trial. *Arch Med Res* 1997;28:241-245.
- 23) Pinto-Marqués P, Romaozinho JM, Ferreira M, Amaro P, Freitas D. Esophageal perforation—associated risk with balloon tamponade after endoscopic therapy. Myth or reality? *Hepatogastroenterology* 2006;53:536-539.
- 24) Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, Benkő L, Pichler P, Al-Kathib S, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2006;38:896-901.
- 25) Zehetner J, Shamiyeh A, Wayand W, Hubmann R. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc* 2008;22:2149-2152.
- 26) Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O'Beirne J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc* 2010;71:71-78.
- 27) De Franchis R. Portal Hypertension II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford, UK: Blackwell Science; 1996.
- 28) De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
- 29) 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;362:2370-2379.
- 30) De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-852.



- 31) García-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58:45-50.
- 32) Escorsell A, Bosch J. Self-expandable metal stents in the treatment of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011:910986. doi:10.1155/2011/910986.

## IV. CONCLUSIONES

### TRABAJO I

- ✓ La incidencia de la ISR en los pacientes cirróticos con hemorragia por varices es similar a la de los pacientes no cirróticos con hemorragia por úlcera péptica.
- ✓ Los pacientes cirróticos con ISR presentan un pronóstico peor que los pacientes con función adrenal normal, pero no esto no ocurre para los pacientes con hemorragia péptica.
- ✓ Estos datos sugieren que un tratamiento con dosis de estrés de corticoides podría ser beneficioso para los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva grave e ISR.

## V. CONCLUSIONES

### TRABAJO II

- ✓ Las endoprótesis esofágicas, metálicas recubiertas y autoexpandibles son superiores que el taponamiento con balón para el control provisional de una hemorragia aguda varicosa masiva o refractaria al tratamiento, en los pacientes cirróticos
- ✓ Estos resultados superiores se deben por un lado a un mayor efecto hemostático y, por otro lado, a una menor tasa de eventos adversos graves, especialmente de la neumonía aspirativa con el uso de la prótesis.
- ✓ Gracias al hecho de que dicho dispositivo se puede mantener colocado durante más de 5 días, este procedimiento presenta un especial valor para los centros con indisponibilidad de TIPS precoz.
- ✓ Nuestros descubrimientos favorecen un mayor uso de las prótesis esofágicas para la hemorragia aguda por varices esofágicas, no controlada con el tratamiento combinado farmacológico y endoscópico

## VI. ANEXOS

# Esophageal Balloon Tamponade Versus Esophageal Stent in Controlling Acute Refractory Variceal Bleeding: A Multicenter Randomized, Controlled Trial

Àngel Escobell,<sup>1,2</sup> Oana Pavel,<sup>1,2</sup> Andrés Cárdeno,<sup>3,4</sup> Rosa Morillo,<sup>3,5</sup> Elna Ilop,<sup>3,6</sup> Cándid Villanueva,<sup>2,3</sup> Juan C. García-Pagán,<sup>1,2</sup> and Jaime Bosch<sup>1,2</sup>; for the Variceal Bleeding Study Group

Balloon tamponade is recommended only as a “bridge” to definitive therapy in patients with cirrhosis and massive or refractory esophageal variceal bleeding (EVB), but is frequently associated with reblooding and severe complications. Preliminary, noncontrolled data suggest that a self-expandable, esophageal covered metal stent (SX-ELLA Dania; Elna-CS, Hradec Králové, Czech Republic) may be an effective and safer alternative to balloon tamponade. We conducted a randomized, controlled trial aimed at comparing esophageal stent versus balloon tamponade in patients with cirrhosis and EVB refractory to medical and endoscopic treatment. Primary endpoint was success of therapy, defined as survival at day 15 with control of bleeding and without serious adverse events (SAEs). Twenty-eight patients were randomized to Sengstaken-Blakemore tube ( $n = 15$ ) or SX-ELLA Dania stent ( $n = 13$ ). Patients were comparable in severity of liver failure, active bleeding at endoscopy, and initial therapy. Success of therapy was more frequent in the esophageal stent than in balloon tamponade group (69% vs. 20%;  $P = 0.025$ ). Moreover, control of bleeding was higher (85% vs. 47%;  $P = 0.037$ ) and transfusional requirements (2 vs 6 PRBC;  $P = 0.08$ ) and SAEs lower (15% vs. 47%;  $P = 0.077$ ) in the esophageal stent group. TIPS was used more frequently in the tamponade group (4 vs. 10;  $P = 0.12$ ). There were no significant differences in 6-week survival (54% vs. 40%;  $P = 0.46$ ). Conclusion: Esophageal stents have greater efficacy with less SAEs than balloon tamponade in the control of EVB in treatment failures. Our findings favor the use of esophageal stents in patients with EVB uncontrolled with medical and endoscopic treatment. (HEPATOLOGY 2016;63:1957–1967)

## SEE EDITORIAL ON PAGE 1768

Acute bleeding from esophageal varices (AVB) carries a death rate ranging from 12% to 20% during the acute episode, which, by consensus, is defined as the first 5 days after the patient reaches the hospital.<sup>(1–3)</sup> Failure to control bleeding or

early rebleeding leads to a very high mortality, ranging from 30% to 50%, suggesting that failure of initial treatment should be considered a strong predictor of mortality in patients with AVB.<sup>(2–5)</sup>

Treatment for AVB according to current guidelines is based on early and cautious blood volume resuscitation, early administration of IV vasoactive drugs (terlipressin, somatostatin, or analogs) and of prophylactic

*Abbreviations:* AB, adverse event; AVB, acute variceal bleeding; EBB, esophageal balloon bleeding; HCC, hepatocellular carcinoma; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; MGF, multigrain gelatin; PO, per os, oral administration; PRBC, packed red blood cells; RCT, randomized, controlled trial; SAE, serious adverse event; SI, sclerosant; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; UGI, upper gastrointestinal.

Received July 30, 2015; accepted November 6, 2015.

This work was supported by the grant number PI150504 from the Fondo Sanitario de la Seguridad Social, Instituto de Salud Carlos III, Spain, and from the CIBERehb. The CIBERehb is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III. www.iniciativasibers.es; no: NCJ01242280

Copyright © 2015 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

View this article online at [ahajournals.org](http://ahajournals.org).

DOI: 10.1002/hep.28360

*Potential conflict of interest:* Dr. Morillo advises and is on the speakers' bureau for Glaxo, AMVn, and Bristol-Myers Squibb. She is on the speakers' bureau for Janssen and MSD. Dr. Bosch consults for Glaxo, Cintra, Intercept, Atollon, and Falk. He received grants from Escobell.

antibiotics, and, within the first 6–12 hours of admission, once hemodynamic stabilization is achieved, upper gastrointestinal (UGI) endoscopy to confirm the source of bleeding and provide endoscopic therapy, preferably variceal banding ligation<sup>(2,6)</sup>. Control of AVB is achieved with this approach in approximately 80% of cases.<sup>(7)</sup> However, there are still 20% of patients with so-called refractory AVB requiring rescue therapy with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) or surgery to control the acute bleeding episode, frequently preceded by balloon tamponade as a bridge.<sup>(7)</sup>

The Sengstaken-Blake more tube is the most widely used for balloon tamponade providing bleeding control rates of up to 90%.<sup>(8–23)</sup> However, it should only be used under intensive care facilities by skilled staff, because severe, life-threatening complications arise in 20%–60% of the cases.<sup>(8–23)</sup> The main complications are aspiration pneumonia, esophageal rupture, asphyxia resulting from balloon migration, esophageal ulcers, tongue, nose or lips necrosis, arrhythmia, and chest pain. These complications increase with prolonged use; therefore, esophageal balloon tamponade should not be maintained for over 24 hours.<sup>8,3,6)</sup> Moreover, bleeding restarts upon balloon deflation in up to 50% of cases.<sup>(8–23)</sup>

Recently, a dedicated self-expandable, covered esophageal metal stent has been introduced as an alternative to esophageal balloon tamponade in AVB. Hubmann et al. reported the results of the esophageal stent in a retrospective series published in two consecutive articles including 39 patients with uncontrolled AVB.<sup>(24,25)</sup> Patients received a self-expandable, covered esophageal metal stent (SX-ELLA Danis; ELLA-CS, Hradec Kralove, Czech Republic). The esophageal stent was deployed without major complications, achieving control of AVB in all but 1 case. Two to fourteen days after, esophageal stents were withdrawn. There was 100% applicability of further therapy (endoscopic, radiological, or surgical). The

only reported adverse event (AE) was not serious and consisted in stent migration in 7 cases. Thirty-day survival was 74%.<sup>(25)</sup> More recently, UK investigators reported their experience in an uncontrolled series of 10 patients with refractory AVB treated with the SX-ELLA Danis stent that was successfully placed in 9 patients, achieving control of bleeding in 7 of 10 and allowing bridging the patients to definitive therapy. The procedure was safe, with no procedure-related serious adverse events (SAEs).<sup>(26)</sup>

According to these data, we hypothesized that the use of self-expandable esophageal stents could provide a better balance of benefits and harms than balloon tamponade in treatment of patients with acute bleeding from esophageal varices refractory to medical and endoscopic therapy.

## Materials and Methods

### STUDY DESIGN

The present prospective, randomized, controlled, parallel-group trial was conducted in nine teaching hospitals in Spain: Hospital Clínic, Barcelona (Coordinating Center); Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; Hospital Ramón y Cajal, Madrid; Hospital Puerta de Hierro, Madrid; Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; Hospital Gregorio Marañón, Madrid; Hospital Central de Asturias, Oviedo; and Hospital de la Vall d'Hebrón, Barcelona.

The study was conducted in accord with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethical committee of the nine participating hospitals and by the Ministry of Health and fulfilled the guidelines of Good Clinical Practice in clinical trials. The study was registered in an independent clinical trial database ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); identifier: NCT01242280). Written informed consent was obtained from each

#### ARTICLE INFORMATION:

From the <sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona; <sup>2</sup>CIBERehb, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>GI/Endoscopy Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; <sup>5</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; and <sup>6</sup>Hospital Puerta de Hierro, Madrid, Spain.

#### ADDRESS CORRESPONDENCE AND REPRINT REQUESTS TO:

Angela Escorsell, M.D.  
 ECU—Liver Unit, Hospital Clínic  
 C/Alazor, 170, 08036 Barcelona, Spain

E-mail: [amcor@clinic.cat](mailto:amcor@clinic.cat)  
 Fax: +34932279348

participant or legal representative or next of kin depending on the clinical condition of the patient.

All data were recorded on regularly monitored case report forms that were entered into a database by the same investigator (A.E.). All authors had access to the study data and had reviewed and approved the final manuscript.

## PARTICIPANT'S

All patients admitted between March 2009 and January 2013 with the diagnosis of cirrhosis and suspected AVB were screened for participation in the study. Patients were considered eligible for inclusion if they met the Baveno II criteria<sup>(27)</sup> for acute esophageal variceal bleeding (EVB) and fulfilled one of the following criteria:

- Refractory AVB: Failure to control bleeding despite pharmacological and endoscopic therapy. Failure to control bleeding was defined, according to Baveno IV criteria,<sup>(28)</sup> as evidence of continuous digestive bleeding and either hematemesis (or nasogastric aspirate >100 mL of fresh blood) 2 hours after the start of combined pharmacological and endoscopic therapy or decrease in hemoglobin values >3 g versus previous values (without blood transfusion).

- Massive variceal bleeding. Defined as an upper digestive bleeding in which no hemodynamic stability (systolic arterial pressure >70 mm Hg and heart rate <100 beats per minute) could be achieved despite rapid infusion of volume expanders and/or blood transfusion.<sup>(28)</sup>

Exclusion criteria were: (1) failure to fulfill entry criteria; (2) age <18 years; (3) esophageal rupture; (4) esophageal, gastric, or upper respiratory tract tumor; (5) esophageal stenosis; (6) recent esophageal surgery; (7) previous esophageal balloon tamponade to treat the index bleed; (8) large hiatal hernia precluding the correct placement of the esophageal devices; (9) known hepatocellular carcinoma (HCC) beyond the Milan criteria; (10) terminal disease; and (11) failure to provide written consent to participate in the study.

## INTERVENTIONS

All patients with cirrhosis admitted because of UGI bleeding received vasoactive therapy with somatostatin (250-500  $\mu$ g/h, intravenous [IV] infusion) or terlipressin (2 mg/4 hours, IV) as well as prophylactic antibiotics (norfloxacin 400 mg/day per os, oral administration [PO]) or ceftriaxone 1 g/day IV in high-risk patients) according to the center policy. Written consent was

obtained from the legal representative or next of kin in encephalopathic patients. Such patients were also prophylactically intubated before endoscopy. Then, upper endoscopy was done to diagnose the source of bleeding and performing band ligation if EVB was confirmed. Vasoactive therapy was scheduled for 2-5 days.

In three of the participating hospitals (Hospital Clínic, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital Puerta de Hierro, Madrid), patients that were Child-Pugh class C (<14 points) or B but that had active bleeding at initial endoscopy despite being on IV vasoactive drugs, were considered for early pre-emptive TIPS.<sup>(29)</sup> All other decisions for TIPS were as rescue therapy after declaring treatment failure (see below).

Patients fulfilling inclusion criteria with no exclusion criteria were randomized to the esophageal stent or the balloon tamponade group. Analgesia with paracetamol (1 g/8 hours, IV) or methadone (5 mg/8 hours, subcutaneous [SC]) was provided for esophageal stenting and balloon tamponade. In addition, conscious sedation with IV propofol (20-30 mg) was given as needed.

## BALLOON TAMPONADE

We used four lumen Sengstaken-Blakemore (Minnesota) tubes without radiological guidance, as previously described,<sup>(6-23)</sup> under intensive care facilities (Fig. 1A). The gastric balloon (lumen 1) was inflated with 150-200 mL of air and then pulled on the gastroesophageal junction and secured under slight traction. The esophageal balloon (lumen 2) was inflated with air to a pressure of 40-50 mm Hg. The pressure of the balloon was checked every 2 hours. Supraglottic secretions were continuously aspirated (lumen 3) to avoid or reduce the risk of bronchoaspiration. Gastric content (lumen 4) was examined hourly to check for the presence of blood in the gastric content. A chest X-ray was performed within 12 hours to assess the correct placement of the Sengstaken-Blakemore tube. The esophageal balloon was deflated after 24 hour of inflation.

## ESOPHAGEAL STENT

We used the SX-ELLA Davis stent (ELLA-CS), a dedicated, removable, covered, and self-expanding esophageal metal stent that was deployed in the lower esophagus without radiological or endoscopic assistance (Fig. 1B). The esophageal stent had radio-opaque markers at both ends and at midpoints that were used to assess both its position and expansion by a plain chest



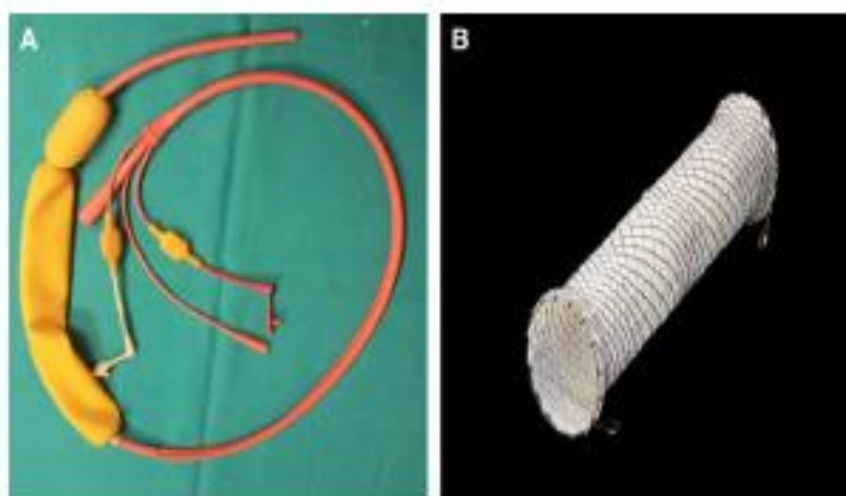


FIG. 1. Devices used in the study. (A) Four-lumen Sengstaken-Blakemore tube. The lumens correspond to gastric balloon, esophageal balloon, gastric aspiration, and supraglottic aspiration. (B) SX-ELLA Denis stent (ELLA-CS, Hradec Králové, Czech Republic) completely expanded (25 mm of diameter). There were two retrieval loops at both stent ends.

X-ray performed immediately and at 12 hours after its placement. Retrieval of the esophageal stent was scheduled at 7 days using a specifically designed system (PEX-ELLA or extractor for SX-ELLA stent Denis). The use of a second esophageal stent was allowed in case of incorrect position of the initial one detected during the first 24 hours after its placement.

All attending physicians participating in the study were trained in positioning both the esophageal stent and the balloon tamponade by performing at least 20 or as much as required procedures, respectively, in a phantom system provided by the manufacturer.

Failure of the therapies under study was defined as the development of any of the following criteria: (1) death; (2) continuous bleeding as shown by hematemesis (or >100 mL of fresh blood by nasogastric tube) 2 hours after the placement of the assigned device or decrease in hemoglobin >3 g versus previous values (without blood transfusion); or (3) SAE.

Before declaring failure, we assessed both the adequate position and functioning of the devices. In case of a malpositioned device, the problem was corrected. TIPS was considered the rescue therapy of choice.

## RANDOMIZATION

The randomization sequence was generated by computer in a 1:1 ratio, stratified for the degree of liver failure (Child-Pugh class A or B/C). Patients were

allocated to esophageal stent or balloon tamponade by contacting by fax the coordinating center on a 24/7/365 basis. The treatment code was kept at the coordinating center in sealed, consecutively numbered, opaque envelopes prepared by an administrative assistant not participating in the study.

All patients were followed for a period of 6 months or death.

## ENDPOINTS

The primary endpoint was a combination of absence of digestive bleeding + absence of SAEs + survival during the first 15 days after inclusion. This composite endpoint is based on a modified Baveno III definition of treatment failure (which considers success of therapy being alive without bleeding at day 5 plus absence of SAEs).<sup>30</sup> We expanded the period for considering failure to 15 days because the esophageal stent can be deployed for 1 week and to allow time to recognize SAEs that may have developed while in place.

All SAEs were included regardless of their possible/probable relationship with the procedures under study.

Secondary endpoints were as follows:

- Absence of bleeding at day 15 and at 6 weeks from inclusion
- Survival at day 15 and at 6 weeks from inclusion



- Overall transfusional requirements (units of packed red blood cells [PRBCs])
- Device-related AEs
- Length of hospital stay
- Applicability of definitive hemostatic therapy
- Use of additional therapeutic resources (TIPS, devascularative surgery or additional endoscopic therapy).

### SAMPLE SIZE

Reported efficacy, AEs, and mortality in patients with cirrhosis and refractory variceal bleeding treated with balloon tamponade range from 42% to 86%, 5% to 85%, and 8% to 42%, respectively.<sup>19–23</sup> To increase the incidence of the primary endpoint by 35% with the use of the esophageal stent, with alpha 0.05 and beta 0.20, the study should include 46 patients (23 per arm).

Because of the lack of recent and adequate data to calculate the sample size, we planned an interim analysis after the inclusion of 60% of the initial sample size (28 patients). The study would be terminated if the interim analysis showed significant statistical differences in the primary endpoint ( $P < 0.02$ ) or futility (lack of differences) or at 3 years (end of the grants funding the study).

### STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed following an intention-to-treat (ITT) strategy. A clean file was

constructed by using the SPSS statistical package (SPSS, Inc., Chicago, IL) after entering all the case report forms. The SPSS statistical package was used to analyze the results. Data are reported as means with standard deviations or median (ranges). Categorical variables were compared using the Fisher's exact test, and continuous variables were compared with the unpaired Student *t* test (or the nonparametric Mann-Whitney's rank-sum test, when required). The actuarial probability curves of survival were constructed by using Kaplan-Meier's method and compared with the log-rank test. Data were censored at the time of endpoint achievement or at the end of follow-up. Statistical significance was established at a  $P$  value  $< 0.05$ .

### MANUSCRIPT

All the coauthors had access to the study data and had reviewed and approved the final manuscript.

## Results

From March 2009 to January 2013, 58 patients eligible for the study (liver cirrhosis and AVB refractory to pharmacological and endoscopic therapy) were admitted in the four participating hospitals that included patients into the study (Fig. 2). The remaining five hospitals did not include patients because of problems in logistic and training support. Thirty of the

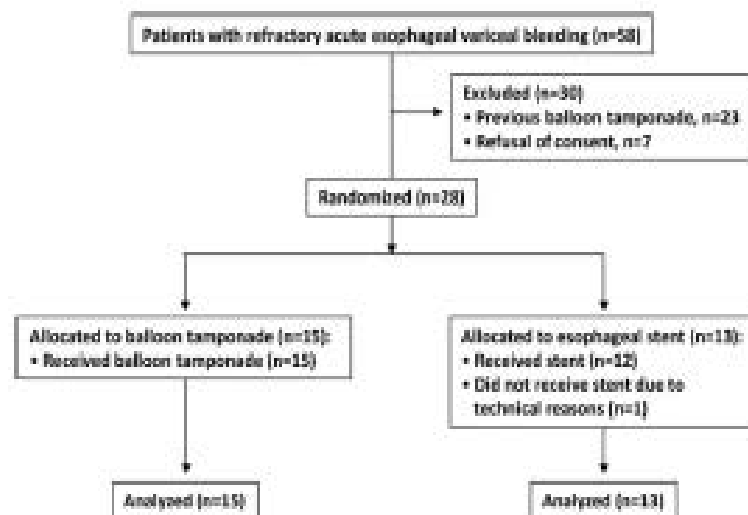


FIG. 2. Flow chart of the study.

TABLE 1. Clinical and Demographic Characteristics of the Patients

Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	P Value
Age, years*	60 (40-81)	54 (35-70)	0.04
Sex, male/female (n)	13/0	12/3	0.00
Etiology of cirrhosis, alcohol/HCV/others (n)	8/5/2	7/4/4	0.84
Child-Pugh class A/B/C (n)	3/1/0	2/1/3	0.50
Child-Pugh score at admission†	9.5 (7-11)	10 (8-14)	0.57
MELD score at admission†	18.5 (9-32)	17 (11-25)	0.82
Active alcoholism, yes/no (n)	4/9	7/8	0.30
Previous variceal bleeding, yes/no (n)	8/7	9/6	0.48
On prophylaxis from bleeding, yes/no (n)	8/7	10/5	0.27
Shock at index bleed, yes/no (n)	5/8	10/5	0.14
Hematoct of admission (%)*	24 (15-44)	23.5 (11-40)	0.51
Active bleeding at initial endoscopy, yes/no (n)	4/9	7/8	0.30
Criteria for early-TIPS‡ after first bleeding, yes/no (n)	8/5	10/5	0.53
Oral/rectal intubation before initial endoscopy, yes/no (n)	5/8	4/11	0.41
Size of esophageal varices, small/large (n)	3/1/0	1/1/4	0.12
Endoscopic therapy, yes/no (n)	11/2	12/3	0.42
Banding ligation	8	9	
Sclerotherapy	3	3	
PRBC transfusion (IU)*	4 (0-10)	3 (0-20)	0.03
Prophylactic antibiotics, yes/no (n)	12/1	15/0	0.28
Portal vein thrombosis, yes/no (n)	1/1/2	2/1/3	0.74
HCC (pathin Milan criteria), yes/no (n)	2/1/1	2/1/3	0.73

\*Median (range).

†In the 26 patients included in the three participating hospitals using early-TIPS. Criteria for early TIPS were as follows: Child-Pugh C (<14 points) or Child-Pugh B + active bleeding at initial endoscopy.

‡Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

fifty-eight eligible patients were not included because of previous treatment with balloon tamponade during the index bleed (n = 23) or refusal of consent (n = 7). Therefore, 28 patients were finally included (11 at the Hospital Clinic, Barcelona; 13 at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; 2 at the Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; and 2 at the Hospital Puerta de Hierro, Madrid). Fifteen were randomized to balloon tamponade and 13 to esophageal stent. Of the 26 patients included at the three hospitals performing early-TIPS, 16 were eligible for an early pre-emptive TIPS before entering the study (because of the characteristics of the initial bleeding; Table 1). As shown in Table 1, patients randomized to balloon tamponade or esophageal stent were similar except for a lower age in the balloon tamponade group.

The assigned therapy was applied in all patients in the balloon tamponade group and in 12 of 13 in the esophageal stent group (92%). One patient in the esophageal stent group received balloon tamponade because of a defect in the stent delivery system; however, following an ITT strategy, the outcome of this patient was counted within the esophageal stent group. All patients had a complete 6-week follow-up, but 2 of them were lost afterward.

Most patients had advanced liver failure: 23 (82%) belonged to Child-Pugh class B or C. Because of the small sample size, no exploratory subgroup analysis was performed. Thirty-nine percent of the patients were included because of massive bleeding.

All except 1 case underwent initial endoscopy showing esophageal varices as the source of bleeding. In the remaining patient, endoscopy confirming AVB was delayed after initial therapy.

**PRIMARY ENDPOINT**

Table 2 summarizes the main results of the study. As shown, success of therapy, defined by the primary composite endpoint (absence of digestive bleeding + absence of SAEs [regardless of their relationship with the devices under study] and survival at 15 days), was more frequently observed in the esophageal stent than in the balloon tamponade group (66% vs. 20%; P = 0.025). Figure 3A shows the actuarial probability of being free of treatment failure in esophageal stent and balloon tamponade-treated patients (61.5% vs. 20% during the first 15 days after randomization, respectively; P = 0.056).

TABLE 2. Main Results of the Study (ITT Analysis)

Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	P Value
Inclusion criteria, n (%)			0.93
Failure of combined therapy	8 (62)	9 (60)	
Major bleeding	5 (38)	8 (40)	
Interval admission-inclusion, days*	1.5 (0-7)	1 (0-25)	0.80
Success of therapy, n (%)	8 (62)	3 (20)	0.025
Absence of bleeding, 15 days, n (%)	11 (85)	7 (47)	0.037
Absence of SAEs, n (%)	11 (84)	8 (53)	0.077
Survival at 15 days, n (%)	9 (69)	8 (47)	0.39
Absence of bleeding, 6 weeks, n (%)	7 (54)	7 (47)	0.25
Absence of device-related SAE, n (%)	12 (92)	9 (60)	0.040
Cause of death (15 days), n			0.044
Hypovolemic shock	1	6 <sup>†</sup>	
MOF after sepsis	3	1	
Survival at 6 weeks, n (%)	7 (54)	8 (40)	0.48
Use of additional resources (during the hospital stay), n (%)	4 (31)	11 (73)	0.050

\*Median (range).

<sup>†</sup>One of these patients coagulinated after esophageal rupture.

## ABSENCE OF CONTINUED OR FURTHER BLEEDING

Absence of continued or further bleeding at 15 days was higher in the esophageal stent group than in the balloon tamponade group (85% vs. 47%;  $P = 0.037$ ; Table 2). There were no significant differences between the two groups in absence of bleeding at 6 weeks (54% vs. 47%;  $P = 0.25$ ; Table 2). The lack of differences between groups at 6 weeks is likely to have been influenced by the more frequent use of TIPS as a rescue therapy in the tamponade group (see below).

## SURVIVAL

There were no significant differences in 15-day (69% vs. 47%) and 6-week (54% vs. 40%) survival between the esophageal stent and the balloon tamponade groups (odds ratio: 2.5; 95% confidence interval: 0.9-7.0; Table 2; Fig. 3B).

At day 15, there were 11 deaths, including 1 death directly related to the devices under study (a case of esophageal rupture after balloon tamponade). Overall, 7 deaths were the result of hypovolemic shock and 4 to multiorgan failure (MOF) after sepsis (Table 2). Deaths resulting from hypovolemic shock were more frequent in the balloon tamponade group (6 vs. 1;  $P = 0.044$ ).

## AEs

Table 3 shows in detail the AEs observed during the whole study. There were 20 AEs observed in 15 patients: 4 (31%) randomized to esophageal stent and 11 (73%) to balloon tamponade ( $P = 0.024$ ). The incidence of SAEs between the two groups approached, but did not reach, statistical significance (15% vs. 47%;  $P = 0.077$ ). The number of patients showing SAEs probably related to the devices under study was significantly higher in the balloon tamponade-treated patients than in the esophageal stent group (6 vs. 1;  $P = 0.049$ ; Table 3). The most frequently observed AE was bronchoaspiration and aspiration pneumonia. Five patients treated by balloon tamponade developed aspiration pneumonia (requiring mechanical ventilation in all of them), whereas this complication was not observed in any of the patients receiving esophageal stent (Table 3).

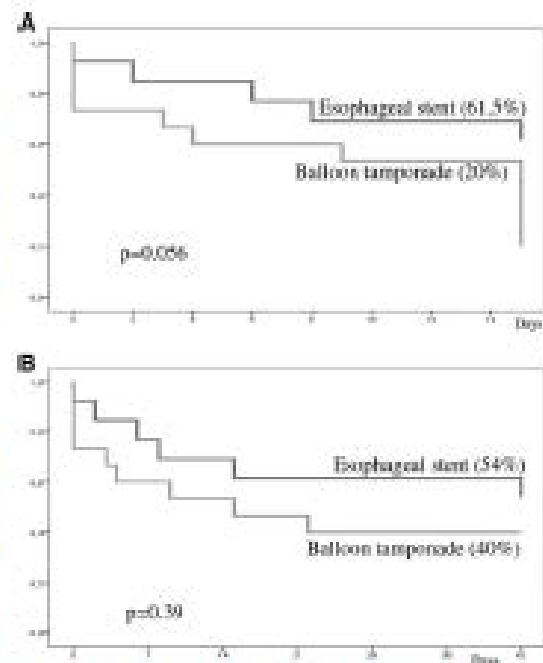


FIG. 3. Actuarial probability of (A) being free of treatment failure (combination of absence of digestive bleeding + absence of SAEs + survival) during the first 15 days after inclusion in the study; (B) 6-week survival.

TABLE 3. AEs

Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	P Value
Total number of AEs, n	6	14	
SAEs, n			
Cardiopulmonary arrest	1	1	
Aspiration pneumonia	0	5	
Esophageal rupture	0	1	
SBP and hepatorenal syndrome	1	0	
Mild AEs, n			
Infections	2	1	
Esophageal ulcer (not bleeding)	1	1	
Bronchopulmonary not causing pneumonia	1	3	
Scleritis	0	1	
Transient acute stroke	0	1	
Patients with at least one AE, n (%)	4 (31)	11 (73)	0.034
Patients with at least one SAE, n (%)	2 (15)	7 (47)	0.077
Patients with at least one device-related SAE, n (%)	1 (8)	6 (40)	0.040

Abbreviation, SBP, spontaneous bacterial peritonitis.

OTHER OUTCOMES

Table 4 shows additional results of the study. As shown, TIPS was used in 14 patients, 10 in the balloon tamponade group versus 4 in the esophageal stent group (*P* = 0.12). Of these, 13 were done in the initial 2 days of admission, including 6 performed as emergency rescue TIPS (4 in the balloon tamponade group and 2 in the esophageal stent group; not significant). The last TIPS was placed as elective therapy in a patient from the esophageal stent group 10 days after admission.

All patients, except the 9 dying early, were started on definitive treatment to prevent rebleeding. Apart from the 14 receiving TIPS, 5 were treated with combined endoscopic band ligation plus nonselective beta-blockers (all in the esophageal stent group; Table 4). Two of these five patients were considered for early TIPS at admission, but managed medically after their condition improved under esophageal stent treatment.

Patients in the esophageal stent group received less PRBC transfusion than those in the balloon tamponade group (3 ± 3.3 vs. 6 ± 4.8; *P* = 0.08; Table 4). Patients included in the latter group were fewer days on vasoactive drugs than those randomized to esophageal stent (*P* = 0.002). This was because of the earlier use of TIPS as a definitive therapy in the balloon tamponade patients (which led to withdrawing vasoactive drugs).

Most patients required orotracheal intubation to preserve airway because of either the intensity of variceal bleeding, the need to repeat upper endoscopy, or

the use of sedation for the placement of the assigned device. After the procedure, patients randomized to balloon tamponade were more prone to need opiates for pain controlling than those randomized to esophageal stent (93% vs. 62%; *P* = 0.091).

Discussion

Treatment of AVB is now highly standardized in both the supportive and the hemostatic approach resulting in high bleeding-control rate and low bleeding-related mortality, which has markedly decreased over the past recent years.<sup>(1,6,7)</sup> Moreover, we are now able not only to identify patients at high risk of treatment failure, but also to prevent failures by using more aggressive therapies.<sup>(2,3,11)</sup> However, despite the strict application of the currently recommended gold-standard therapy—combined pharmacological and endoscopic therapy and prophylactic antibiotics—as well as providing early pre-emptive TIPS in high-risk cases, some patients with advanced cirrhosis will still experience refractory variceal bleeding, with failure of therapy or massive bleeding with not even time to perform a pre-emptive TIPS. On the other hand, in some cases, TIPS may be contraindicated by the presence of portal vein thrombosis or concomitant diseases (i.e., active sepsis, advanced liver

TABLE 4. Other Outcomes

Variable	Esophageal Stent (n = 13)	Balloon Tamponade (n = 15)	P Value
Secondary prophylaxis after inclusion, n (%)	9 (69)	10 (67)	0.80
Definitive treatment, n (%)			0.015
ERL + nonselective beta-blockers	5 (39)	0	
TIPS	4 (31)	10 (67)	
Interval inclusion-TIPS (n patients receiving T)*	2 (1-10)	1 (0-2)	0.085
Days on vasoactive drugs*	6 (3-8)	3 (1-7)	0.002
Severe hepatic encephalopathy after inclusion, n (%)	5 (39)	11 (73)	0.063
PRBC after inclusion*	2 (0-12)	6 (0-15)	0.08
Orotracheal intubation after inclusion, n (%)	8 (67)	13 (87)	0.21
Days on orotracheal intubation*	2 (0-15)	4 (0-15)	0.38
Requirement of opiates as analgesia, n (%)	8 (62)	13 (88)	0.091
Days with the device in place*	5 (0-12)	1 (0-2)	0.033
Days in ICU (in die bleed)*	8 (2-18)	8 (1-38)	0.08
Days in hospital (in die bleed)*	14 (0-24)	14 (0-41)	0.55

\*Median (range).  
Abbreviations: ERL, esophageal banding ligation; ICU, intensive care unit.

failure with a Child-Pugh score  $\geq 14$ , and so on),<sup>(7)</sup> and as for today, many centers cannot offer early, preemptive TIPS.

Treatment of the cases with refractory AVB is a challenge. Balloon tamponade as a bridge to rescue TIPS is the only accepted therapy for this indication.<sup>(2,36)</sup> However, although balloon tamponade is highly effective in the temporary control of bleeding, it can give rise to major AEs, can only be maintained for 24 hours, and results in a high rate of recurrent bleeding upon balloon deflation.<sup>(7-23)</sup> Recently, pilot uncontrolled studies suggested that self-expandable, covered esophageal metal stents may represent a new alternative that may allow achieving a high rate of control of bleeding with a low incidence of severe complications in patients with refractory AVB.<sup>(24-26,32)</sup> However, the series published so far are mostly retrospective reports of single-center experience; include patients treated by a variety of indications; definitions and treatment not always followed the recommended guidelines; and all lack appropriate controls, so the true value of esophageal stents in the treatment of refractory variced bleeding remains conjectural.<sup>(33)</sup>

Our study is the first RCT comparing balloon tamponade (Sengstaken-Blakemore tube) versus self-expandable, esophageal metal stents (SX-ELLA Danis stent) in refractory esophageal AVB, defined as acute bleeding from esophageal varices that could not be controlled despite the application of standard-of-care medical therapy according to the Baveno V-VI recommendations.<sup>(22,6)</sup> Thus, we restricted the treatment scenario to the worse accepted situation for the use of balloon tamponade, which explains the low number of patients included.

The results of our multicenter randomized, controlled trial (RCT) show that the use of self-expandable esophageal stents provides a better balance of benefits and harms than balloon tamponade, and represents a safe and effective option to control the bleeding in patients with AVB refractory to medical and endoscopic therapy. Indeed, the primary composite endpoint of absence of digestive bleeding with absence of SAEs and survival at day 15 after inclusion was achieved in 66% of the cases in the esophageal stent group, but only in 20% in the balloon tamponade group ( $P < 0.025$ ). The advantage of esophageal stents over balloon tamponade was further evidenced by analyzing separately the components of the composite endpoint (Table 2) and very specially those of control of bleeding and development of SAEs. The higher efficacy of esophageal stents in controlling refractory

AVB was reinforced by a lower need for PRBC transfusion and less frequent use of additional resources, including significantly lower use of TIPS, as compared with patients allocated to balloon tamponade. Owing mostly to the low numbers, some of these differences were only of borderline significance or failed to reach full statistical significance (Table 4).

The incidence of AEs was also significantly lower in patients randomized to esophageal stent than in those allocated to receive balloon tamponade. In our opinion, the most important difference in this group of patients with advanced liver failure lies in the high incidence of device-related SAEs observed in the balloon tamponade group as compared to the esophageal stent group, mainly considering that the development of these extremely serious complications in such patients often resulted in use of additional resources and, occasionally, death. Despite differences in control of bleeding and in the incidence of SAEs, no significant differences in survival were observed. This might be owing, at least in part, to the extensive use of TIPS, which was performed to prevent recurrent bleeding upon balloon deflation or as early rescue therapy in two thirds of the patients in the balloon tamponade group.

Another important issue is that the temporal effectiveness of the two devices clearly differed. Whereas balloon tamponade could only be maintained with the esophageal balloon inflated for a maximum of 24 hours, esophageal stents remained in place for a median of 5 days (range, 0-12). This fact influenced the subsequent treatment offered to patients to prevent rebleeding. Indeed, as already mentioned, most patients on balloon tamponade received a TIPS. Patients of the esophageal stent group having the "temporary" hemostatic method in place for a median of 5 days were effectively "bridged" to elective therapy, resulting in a decreased requirement of TIPS (4 cases vs. 10 in the balloon tamponade group;  $P = 0.12$ ).

This study has limitations that should be considered. First, this study was conducted only in high-risk patients (those with massive bleeding or failure of initial gold-standard therapy), so we do not know if the use of esophageal stents may achieve better results when used in patients with high-risk AVB, but before developing failure of therapy. However, we deliberately chose this population because it represents the only one where the use of balloon tamponade is indicated as per consent guidelines.<sup>(2,3,27,28)</sup> Also, it was felt unethical to use these therapies in an "expanded" indication because of the high index of severe complications known to be associated with balloon tamponade.<sup>(8-23)</sup>

Second, the series includes a relatively low number of patients. However, the characteristics of the study population that asks for immediate randomization and emergency application of balloon tamponade or of a new treatment device (the esophageal stent, which most centers are not familiar with) make it very difficult to conduct such a study and to recruit a larger number of patients. Therefore, the possibility that another RCT with a larger sample size is eventually performed is very low. Third, the initially planned sample size matched the final recruitment. In the 3-year trial period, we were able to include the number of patients requested to perform the predesigned interim analysis, and this showed significant differences in several endpoints, including the major trial endpoint. Finally, it is worth noting that the main cause for excluding potential candidates was the previous use of emergency balloon tamponade before admission to the participating hospitals, some patients already presenting with serious complications related to balloon tamponade (including esophageal tears); out of a controlled trial, this complication may actually benefit from treatment with esophageal stents.<sup>(32)</sup>

In summary, even in the context of the short number of patients included, this RCT shows that self-expandable, covered, esophageal metal stents are more effective than balloon tamponade for the temporary control of massive or refractory esophageal AVB in patients with cirrhosis of the liver. These better results are owing to both a greater hemostatic effect and a lower rate of SAE, especially of aspiration pneumonia, with the use of esophageal stents. Because esophageal stents can be left safely in place for over 5 days, this procedure would be specially valuable for centers without facilities for early TIPS. Thus, our findings favor a greater use of esophageal stents in patients with esophageal AVB uncontrolled with medical and endoscopic treatment. Whether esophageal stents may also be used in other circumstances, as in “difficult patients” before declaring failure of combined endoscopic and pharmacological treatment, should be specifically investigated in future studies.

## Appendix

Variceal Bleeding Study Group: Juan G. Abraldes, Annalisa Berzigotti, Virginia Hernández-Gea, Javier Fernández (Hospital Clinic, Barcelona); Isabel Granera, Edimar Alvarado (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); Agustín Albillos, Beatriz Peñas,

Juan Martínez (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Joaquín de la Peña (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander); Rafael Bañares, M. Vega-Catalina (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); María Vazela (Hospital Central de Asturias, Oviedo); Joan Genescà, Antonio González, Salvador Agustín (Hospital de la Vall d’Hebron, Barcelona); Ramon Planas, Jaume Boix (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona); José L. Calleja, José L. Martínez, Juan de la Revilla (Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda).

## REFERENCES

- 1) Garcia-Pagan JC, Romero R, Abello JG, Bosch J. Acute medical bleeding. *Spain Hospit Cte Care Med* 2012;23:46-54.
- 2) De Franchis R, Baveno V Faculty. Revisiting consensus in portal hypertension: report of the Baveno V Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:762-768.
- 3) De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
- 4) Bañares R, Albillos A, Romero D, Alvarez S, González M, Bernal-Abril L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2012;55:609-615.
- 5) D’Amico G, Ottavio V, Filli D, Macchia F, Pagano L. Meta-analysis of trials for variceal bleeding. *Hepatology* 2012;56:1025-1029.
- 6) Laine I, Ahd S, Albillos A, Kamath PS, West JJ, Garcia-Pagan JC. Treatment of acute bleeding. In: De Franchis R, ed. *Portal Hypertension V*, 5th ed. New Delhi: Blackwell; 2011:103-120.
- 7) D’Amico M, Bertuzzi A, Garcia-Pagan JC. Refractory acute variceal bleeding: what to do next? *Clin Liver Dis* 2010;14:297-305.
- 8) Tada J, Cecilia A, Borlan JM, Rivera A, Ben C, Rodin J. Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sengstaken-Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology* 1978;75:566-569.
- 9) Minhaj K, Sik DR, Williams R. Prospective comparison of two Sengstaken tubes in the management of patients with variceal haemorrhage. *Gut* 1982;31:570-573.
- 10) Bamoun MS, Bolous FI, El-Beheey AA, Elk-Alah MA, Ibrahim AS. Tamponade and injection sclerotherapy in the management of bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1982;69:76-78.
- 11) The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project. Sclerotherapy after first variceal haemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 1984;311:1594-1600.
- 12) Söderlund C, Ben T. Endoscopic sclerotherapy v. conservative management of bleeding oesophageal varices. A 5-year prospective controlled trial of emergency and long-term treatment. *Acta Chir Scand* 1985;151:449-456.
- 13) Paquet K, Fumey H. Endoscopic scleritis and esophageal balloon tamponade in acute haemorrhage from esophagogastric varices: a prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 1985;5:580-583.

- 14) Larson JW, Cohen H, Zandian B, Chapman D, Gosselj M, Korula J, Witner J. Acute esophageal variceal sclerotherapy. Results of a prospective randomized controlled trial. *JAMA* 1986;255:607-608.
- 15) Misano M, Ziballa M, Bernal A, Balleis S, Quesada E, Rodriguez A. A randomized trial of tamponade or sclerotherapy as immediate treatment for bleeding esophageal varices. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:331-334.
- 16) Taniai J, Pizarro R, Pardo J, Salmeron JM, Ma A, Bosch J, Livornu C, et al. Vasopressin/tergylol infusion vs. esophageal tamponade in the treatment of acute variceal bleeding: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1990;11:964-968.
- 17) For E, Sanchez D, Stefan C, Ingrand P, Pflieger B, Beauchet M. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1990;11:678-681.
- 18) Argente A, Klotz C, Bekouros G, Gouza P, Papadimitriou N, Kapta S. A prospective randomized trial comparing sclerotherapy, balloon tamponade and the combination of both methods in the management of acute variceal hemorrhage. *J Hepatol* 1991;13:78-83.
- 19) Jaramila JL, de la Mata M, Garcia G, Gómez-Camacho F. Somatostatin versus Sengstaken balloon tamponade for primary hemorrhage of bleeding esophageal varices. A randomized pilot study. *J Hepatol* 1991;12:100-105.
- 20) McKee RF, Gantler OJ, Anderson JR, Carter DC. A comparison of SMS 201-993 and esophageal tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *HPS Surg* 1992a;7-17.
- 21) Lo GH, Lai KH, Ng WW, Tam TN, Lee SD, Tsai YT, Lo RJ. Injection sclerotherapy preceded by esophageal tamponade versus immediate sclerotherapy in arresting active variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1992;38:421-424.
- 22) Garcia-Campana D, Blanc P, Bocka JM, Michel J, Desques D, Pageau GP, et al. Treatment of acute gastroesophageal bleeding with terlipressin or hemostatic balloon in patients with cirrhosis. A randomized controlled trial. *Arch Med Res* 1997;28:241-245.
- 23) Pinedo-Maqueo P, Romasanta JM, Ferrera M, Arana P, Fonta D. Esophageal perforation—associated risk with balloon tamponade after endoscopic therapy. Myth or reality? *Hepato-gastroenterology* 2006;53:536-539.
- 24) Haberum R, Badaj G, Caceres M, Benito L, Pablos P, Al-Katib S, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2006;38:914-901.
- 25) Zahner J, Scharpf A, Weyand W, Haberum R. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc* 2006;22:2149-2152.
- 26) Wright G, Lesh H, Hogan B, Burroughs A, Park D, O'Brien J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc* 2010;71:71-78.
- 27) De Franchis R. Portal Hypertension II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford, UK: Blackwell Science; 1996.
- 28) De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
- 29) Garcia-Pagan JC, Caca K, Bana C, Lohman W, Appenroth B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370-2379.
- 30) De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2001;33:846-852.
- 31) Garcia-Pagan JC, Di Paolo M, Caca K, Lohman W, Bana C, Appenroth B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58:45-50.
- 32) Escorsell A, Bosch J. Self-expandable metal stents in the treatment of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011:910986. doi:10.1155/2011/910986.



## ORIGINAL ARTICLE

**Relative adrenal insufficiency in severe acute variceal and non-variceal bleeding: influence on outcomes**Isabel Graupera<sup>1,2</sup>, Oana Pavel<sup>1,2</sup>, Virginia Hernandez-Gea<sup>1</sup>, Alba Ardevol<sup>1</sup>, Susan Webb<sup>3,4</sup>, Eulalia Urgell<sup>5</sup>, Alan Colomo<sup>1</sup>, Jordina Llaó<sup>1</sup>, Mar Concepción<sup>1</sup> and Cándid Villanueva<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Gastrointestinal Bleeding Unit, Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona Autonomous University, Barcelona, Spain<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain<sup>3</sup> Department of Endocrinology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona Autonomous University, Barcelona, Spain<sup>4</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain<sup>5</sup> Department of Clinical Biochemistry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona Autonomous University, Barcelona, Spain**Abbreviations**

CIRCI, critical illness-related corticosteroid insufficiency; GB, gastrointestinal bleeding; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, heart rate; HVPG, hepatic venous pressure gradient; NAF, normal adrenal function; RAI, relative adrenal insufficiency; SBP, systolic blood pressure; SST, short synacthen test; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunting.

**Correspondence**

Dr. Cándid Villanueva  
Servici de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mar Casanoves 90,  
Barcelona 08025, Spain  
Tel: +34 93 556 5920 / 620 955 006  
Fax: +34 93 556 56 08  
e-mail: cvillan@benipau.cat

Received 1 September 2014

Accepted 9 January 2015

DOI: 10.1111/liv.12788

Relative adrenal insufficiency (RAI) can occur in critically ill patients and has been associated with decreased response to catecholamine therapy, hemodynamic instability and with high mortality (1–5). Relative adrenal insufficiency is defined as a condition in which cortisol levels, although high in absolute terms, are insufficient to control the inflammatory response or to maintain homeostasis (6, 7). A high rate of RAI has been observed in cirrhosis (8–11). Furthermore, in cirrhotic patients with septic shock and RAI, treatment with low doses of hydrocortisone has been associated with a marked increase in shock reversal and hospital survival (9).

**Abstract**

**Background & Aims:** Relative adrenal insufficiency (RAI) is common in critical illness and in cirrhosis, and is related with worse outcomes. The prevalence of RAI may be different in variceal and non-variceal bleeding and whether it may influence outcomes in these settings is unclear. This study assesses RAI and its prognostic implications in cirrhosis with variceal bleeding and in peptic ulcer bleeding. **Methods:** Patients with severe bleeding (systolic pressure <100 mmHg and/or haemoglobin <8 g/L) from oesophageal varices or from a peptic ulcer were included. Adrenal function was evaluated within the first 24 h and RAI was diagnosed as delta cortisol <250 nmol/L after 250 µg of i.v. corticotropin. **Results:** Sixty-two patients were included, 36 had cirrhosis and variceal bleeding and 26 without cirrhosis had ulcer bleeding. Overall, 15 patients (24%) had RAI, 8 (22%) with variceal and 7 (24%) with ulcer bleeding. Patients with RAI had higher rate of bacterial infections. Baseline serum and salivary cortisol were higher in patients with RAI ( $P < 0.001$ ) while delta cortisol was lower ( $P < 0.001$ ). There was a good correlation between plasma and salivary cortisol ( $P < 0.001$ ). The probability of 45-days survival without further bleeding was lower in cirrhotic patients with variceal bleeding and RAI than in those without RAI (25% vs 68%,  $P = 0.02$ ), but not in non-cirrhotic patients with peptic ulcer bleeding with or without RAI ( $P = 0.75$ ). **Conclusion:** The prevalence of RAI is similar in ulcer bleeding and in cirrhosis with variceal bleeding. Cirrhotic patients with RAI, but not those with bleeding ulcers, have worse prognosis.

The role of RAI in acute gastrointestinal (GI) bleeding has been rarely investigated. Although a high prevalence of RAI has been noted in acute variceal bleeding (10) whether the prevalence of RAI in cirrhotic patients with bleeding is different from that of non-cirrhotic patients with severe bleeding has not been investigated. Furthermore, it has not been clarified whether RAI may affect the course of the acute bleeding episode in patients with and without cirrhosis, because of the factors such as impaired adaptation of vascular tone, resistance to vasoconstrictors or systemic inflammatory response.



**Key Points**

- RAI is frequent in severe gastrointestinal bleeding, with similar prevalence between cirrhotic patients with variceal bleeding and non-cirrhotic with peptic ulcer bleeding.
- In severe gastrointestinal bleeding, baseline cortisol is higher in patients with RAI than in those with normal adrenal function, reflecting a hyperactivation of the HPA axis in those who developed RAI.
- The development of RAI during severe gastrointestinal bleeding increases the risk of an unfavourable outcome, mainly in cirrhotic patients with variceal bleeding.
- Treatment with corticoids in cirrhotic patients with severe gastrointestinal bleeding and RAI could be useful, although this should be clarified in future randomized controlled trials.

The aim of this study was to assess adrenal function and investigate the incidence of RAI in cirrhotic patients with severe variceal bleeding and in non-cirrhotic patients with severe peptic ulcer bleeding. We also investigated the association of RAI with therapeutic failure and survival in these patients.

**Patients and methods**

This is a prospective observational study. All consecutive patients with severe acute GI bleeding admitted to our unit were considered for inclusion. Informed consent was obtained from all patients or their next of kin and this study was approved by the Clinical Investigation and Ethics Committee of the Hospital Sant Pau of Barcelona. Patients were enrolled between March 2007 and September 2009.

**Selection of patients**

Patients with severe GI bleeding who had cirrhosis and variceal haemorrhage or those without cirrhosis bleeding from a peptic ulcer with high-risk stigmata were considered for inclusion. Severe GI bleeding was defined as the presence of hematemesis and/or melena, as confirmed by the hospital staff, associated with hemodynamic instability at admission (SBP < 100 mmHg and/or HR > 100 bpm) and haemoglobin < 80 g/L. Acute variceal bleeding was defined according to Baveno II-V criteria (12). Ulcers with high-risk stigmata were defined as those in which endoscopy disclosed active arterial bleeding, a non-bleeding visible vessel or an adherent clot. Cirrhosis was diagnosed by liver biopsy or by unequivocal clinical, analytical and echographic findings.

Exclusion criteria were age < 18 or > 80 years, pregnancy, cranial surgery or trauma, HCC or disseminated cancer, HIV infection, adrenal disease, severe

comorbidity (chronic heart, pulmonary or renal disease), Child-Pugh score > 12, previous transplantation or any other type of immunodeficiency, previous treatment with steroids, etomidate, ketoconazole, rifampicin, fenofen or contraceptives, time between admission and evaluation for inclusion > 24 h and refusal to participate in this study.

**Study design and adrenal function assessment**

Patients were included in this study within the first 24 h of admission if hemodynamic stability had been maintained for at least 6 h. At admission, liver and renal tests, ascitic fluid analysis and culture, fresh urine sediment and chest x-ray were performed. All patients underwent emergency gastroscopy within the first 6 h of admission. In peptic ulcers, endoscopic therapy with adrenaline injection plus multipolar electrocoagulation or placement of clips was performed and concomitant therapy with continuous i.v. infusion of omeprazole (80 mg/10 h, after an initial bolus of 80 mg) was administered for the first 72 h, followed by oral administration. Variceal bleeding was treated with endoscopic band ligation and a continuous i.v. infusion of somatostatin (250 µg/h) and antibiotic prophylaxis with i.v. ceftriaxone (2 g/d), both for 5 days. In cirrhotic patients, hepatic ultrasonography and measurement of portal pressure gradient (HVPG) were also performed as previously described (13).

Within the first 24 h, and after overnight fast, a Short Synacthen Test (SST) was performed between 8:00 and 9:30 AM. Synthetic adrenocorticotropic hormone (250 µg, Synacthen, Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland) was given intravenously. Blood and saliva samples to measure salivary and serum total cortisol levels were obtained prior and 30 and 60 min following Synacthen administration. Salivary samples were obtained carefully checking for the absence of blood in the mouth. Serum cortisol concentrations were measured by a commercial electrochemiluminescence immunoassay (Modular E170, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) and salivary cortisol by an enzyme immunoassay ELISA (DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany). Baseline serum levels of albumin, transcortin (CBG) and ACTH were also measured. Transcortin was determined by a competitive radioimmunoassay (DRG). ACTH was measured by commercial chemiluminescent immunometric assay (Immulite 2000<sup>®</sup>, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Llanberis, UK). Free cortisol serum was not directly tested. Its concentration was estimated using the free cortisol index (FCI) and the calculated free cortisol (cFC). FCI is the ratio between total cortisol (nmol/L) and transcortin (mg/L) (14). cFC was derived using the Coolens' equation:  $U2K(1 + N) + U[1 + N + K(T - C)] - C = 0$ , where U represents the molar concentration of unbound cortisol, C is the molar concentration of total cortisol, T is the concentration of transcortin, and

K is the affinity of transcortin for cortisol at 37° C, N is the ratio of albumin bound to free cortisol, and 1.74 is the value conventionally used (15).

#### Definitions

The peak cortisol concentration was defined as the highest cortisol value at 30 or 60 min post-injection of corticotrophin. Delta cortisol (serum or salivary) was defined as the difference between the peak and basal cortisol concentrations. Relative adrenal insufficiency (RAI) was diagnosed when delta serum cortisol was lower than 250 nmol/L (9 µg/dl) with baseline serum total cortisol <970 nmol/L (35 µg/dl). This diagnostic criteria of RAI was used because it is the recommended by an international task force of experts to diagnose critical illness related corticosteroid insufficiency (CIRCI) (16), and because it is not affected by changes in transcortin or albumin levels, thus avoiding overdiagnose of RAI because of falsely low serum total cortisol in patients with severe bleeding and/or advanced cirrhosis (9, 16, 17).

Further bleeding was defined as hematemesis or fresh melena associated with hemodynamic instability (systolic blood pressure of <100 mm Hg; pulse rate of >100 beats per minute, or both) and/or a fall in haemoglobin level  $\geq$  2 g/dl within a 6-hour period. Further bleeding was considered therapeutic failure and was treated with repeated endoscopic therapy or emergency surgery in case of ulcer bleeding while in case of further variceal bleeding transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS) was considered. Mortality was defined as any death from any cause within the first 45 days. We also used a composite end-point consisting of 45-day survival without development of further bleeding.

#### Statistical analysis

Categorical variables, which are reported as frequencies, were compared using the Fisher exact test. Continuous variables, expressed as mean values  $\pm$  SD, were compared by the unpaired Student's *t*-test or by nonparametric Mann-Whitney rank-sum test. Correlations were assessed by the Spearman coefficient. Probability curves were calculated by the Kaplan-Meier method and compared by the Log-rank test. Follow-up was censored at 45 days or at the time of last visit whichever occurred earliest. The influence of RAI on survival without further bleeding was adjusted for baseline risk factors using multiple logistic stepwise regression. Odds ratios with its 95% confidence interval (CI) were calculated. All statistical tests were 2-tailed and significance level was set at <0.05. Calculations were performed with the use of the *SPSS* statistical package, version 15.0.

#### Results

During the study period 566 patients with upper GI bleeding from a peptic ulcer (*n* = 347) or from oesoph-

ageal varices (*n* = 219) were admitted to our unit. Of these, 279 without severe bleeding or who had at least one exclusion criteria were considered not eligible. Of the 287 patients eligible, 62 who were evaluated within the first 24 h of admission and consented to participate were finally included in the study, 36 cirrhotic and 26 non-cirrhotic. Of the 62 patients included, 15 (24%) had RAI, 8 (22%) in the group of cirrhotic patients and 7 (27%) in the non-cirrhotic (Fig. S1).

No differences were observed between patients with RAI and those with normal adrenal function (NAF) regarding baseline characteristics, except for higher Rockall score and higher rate of active bleeding at endoscopy in patients with RAI. The rate of bacterial infections was higher in patients with RAI, both at admission (before SST) and after the SST (Table 1). Such differences were less pronounced in cirrhotic patients than in non-cirrhotic.

#### Adrenal function

Table 2 shows serum total cortisol levels, salivary cortisol levels and estimated free cortisol before and after the SST. By definition delta plasma cortisol was lower in patients with RAI, as well as delta salivary cortisol which accurately reflect free-cortisol. Changes in delta cortisol were similar between patients with cirrhosis and variceal bleeding and those with peptic ulcer bleeding. Baseline total serum cortisol and salivary cortisol were significantly higher in patients with RAI than in those without RAI. However, serum and salivary cortisol after SST were similar in both groups. Changes in serum and salivary cortisol were less pronounced in cirrhotic patients with variceal bleeding than in those with peptic ulcer bleeding. Similarly, baseline estimated free cortisol was higher in patients with RAI and was similar in both groups after SST, while delta estimated free cortisol was significantly lower in patients with RAI. Patients with RAI had lower values of albumin and CBG.

Relative adrenal insufficiency prevalence was higher using the traditional criteria than using only the delta value, both when considering the total series of patients [24 (39%) vs 15 (24%), *P* = 0.015] and when considering only patients with cirrhosis [14 (39%) vs 8 (22%), *P* = 0.22]. The correlation between plasma and salivary cortisol was good in the overall series of patients as well as in cirrhosis with variceal bleeding (Fig. 1). According to salivary cortisol 11/32 patients (18%) had RAI (defined as a baseline cortisol <12.7 ng/ml or delta <3 ng/ml) and 10 of them had RAI according to delta serum cortisol. There was also a good correlation between plasma cortisol and free cortisol index (Fig. S3), and between plasma cortisol and calculated free cortisol (Fig. 1).

#### Influence of RAI on outcomes

The probability of survival at 45 days without further bleeding was significantly lower in patients with RAI



Table 1. Baseline characteristics of patients\*

	Overall patients			Patients with cirrhosis and Variceal Bleeding			Patients without cirrhosis and peptic ulcer bleeding		
	Patients with RAI (n = 15)	Patients without RAI (n = 47)	P value	Patients with RAI (n = 8)	Patients without RAI (n = 28)	P value	Patients with RAI (n = 7)	Patients without RAI (n = 19)	P value
Sex, Male (%)	9 (60%)	26 (55%)	1.0	5/3	12/16	0.43	4/3	14/5	0.63
Age, year	66 ± 15	61 ± 16	0.3	60 ± 13	62 ± 11	0.66	73 ± 15	59 ± 18	0.08
In-hospital bleeding (%)	4 (27%)	5 (10%)	0.2	2 (25%)	3 (11%)	0.31	2 (29%)	2 (10%)	0.31
Renal failure at admission (%)	3 (20%)	8 (17%)	1.0	0	4 (14%)	0.55	3 (43%)	4 (21%)	0.34
<b>Bacterial</b>									
Infections (%)									
Overall	11 (73%)	14 (30%)	0.005	6 (75%)	12 (43%)	0.23	5 (71%)	2 (10%)	0.006
At admission	8 (53%)	10 (21%)	0.02	4 (50%)	9 (32%)	0.42	4 (57%)	1 (5%)	0.01
After SST	6 (40%)	7 (15%)	0.06	3 (37%)	4 (14%)	0.17	3 (43%)	3 (16%)	0.29
<b>Systolic blood pressure, mmHg</b>									
At admission	95 ± 12	102 ± 15	0.07	94 ± 9	108 ± 12	0.08	96 ± 15	101 ± 17	0.39
Lowest within first 24 h	83 ± 15	89 ± 14	0.15	83 ± 15	91 ± 13	0.15	84 ± 15	88 ± 14	0.59
Heart rate, bpm*	90 ± 22	100 ± 20	0.10	86 ± 13	99 ± 19	0.12	97 ± 30	103 ± 20	0.38
Shock at admission (%) †	9 (60%)	23 (49%)	0.56	4 (50%)	13 (46%)	1.0	5 (71%)	10 (53%)	0.66
Creatinine, µmol/L*	101 ± 119	101 ± 72	0.9	68 ± 11	94 ± 59	0.23	140 ± 173	113 ± 87	0.61
<b>Haemoglobin level, g/L</b>									
At admission	84 ± 20	83 ± 19	0.8	88 ± 14	81 ± 19	0.34	80 ± 26	86 ± 18	0.52
Lowest within first 24 h	66 ± 12	68 ± 13	0.5	71 ± 10	68 ± 13	0.48	60 ± 11	69 ± 14	0.13
Complete Rockall score ‡	7.0 ± 1.4	5.9 ± 1.4	0.04	6.6 ± 1.1	6.1 ± 0.9	0.17	7.4 ± 1.8	5.8 ± 1.8	0.05
APACHE II score at admission	11 ± 4	11 ± 5	0.9	9 ± 4	10 ± 4	0.51	13 ± 3	12 ± 7	0.74
SOFA score at admission	4.3 ± 3	3.1 ± 2	0.12	5.5 ± 3	3.9 ± 2	0.12	2.9 ± 2	2.0 ± 1	0.33
No. of organ failures	1 (0-3)	0 (0-3)	0.06	0.5 (0-3)	0 (0-2)	0.36	2 (0-3)	0 (0-3)	0.12
SIRS ** (%)	10 (67%)	26 (56%)	0.56	5 (62%)	13 (48%)	0.69	5 (71%)	13 (68%)	1.0
Active bleeding at endoscopy (%)	8 (53%)	11 (23%)	0.05	3 (37%)	5 (18%)	0.34	5 (71%)	6 (32%)	0.09
Albumin, G/L	23.5 ± 6	27.9 ± 6	0.03	25.3 ± 7	27.4 ± 6	0.43	21.3 ± 5	28.6 ± 6	0.02
Creatinine, µmol/L	88 ± 69	101 ± 72	0.52	68 ± 11	94 ± 59	0.23	111 ± 99	113 ± 87	0.96
<b>Characteristics of patients with cirrhosis</b>									
Alcoholic aetiology (%)									
				2 (25%)	12 (43%)	0.44			
Child-Pugh class, %									
				12/7/5/12	28/57/14	0.61			
MELD score									
				11.7 ± 6	12.8 ± 6	0.64			
Ascites (%)									
				5 (62%)	16 (57%)	1.0			
Encephalopathy (%)									
				1 (12%)	6 (18%)	1.0			
HVPG (mmHg) ††									
				19.1 ± 5	20.7 ± 4	0.52			
Cardiac output (L/min) †††									
				6.8 ± 3	7.9 ± 3	0.42			

\*Plus-minus values are means ± SD. MELD: model for end-stage liver disease; HVPG: hepatic venous pressure gradient.

†Overall bacterial infections diagnosed during admission and bacterial infections diagnosed at admission (before performing SST) and after performing SST. Among infections, there were 6 spontaneous bacterial peritonitis (3 in RAI group), 6 pneumonia (4 in RAI group), 7 urinary tract infections (2 in RAI group), 4 bacteremia (3 in RAI group) and 2 cellulitis (both in RAI group).

‡Hypovolemic shock was defined as systolic blood pressure <100 mmHg and heart rate >100 bpm.

§Rockall score range from 0 to 11, with higher scores indicating a greater risk of mortality (and further bleeding).

\*\*Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was diagnosed with 2 or more criteria.

††Portal pressure was measured by the HVPG, the difference between the wedged and free hepatic venous pressure.

†††Cardiac output was measured by thermodilution.

**Table 2.** Values of cortisol parameters in patients with and without relative adrenal insufficiency \*

	Overall patients			Patients with cirrhosis and Variceal Bleeding			Patients without cirrhosis and peptic ulcer bleeding		
	Patients with RAI n = 15	Patients without RAI n = 47	P value	Patients with RAI n = 8	Patients without RAI n = 28	P value	Patients with RAI n = 7	Patients without RAI n = 19	P value
<b>Plasma Cortisol (nmol/L)</b>									
Baseline	789 ± 337	583 ± 259	0.02	724 ± 397	586 ± 316	0.09	863 ± 262	579 ± 149	0.002
At 30 min	858 ± 358	886 ± 243	0.73	833 ± 431	883 ± 284	0.69	887 ± 282	891 ± 174	0.96
At 60 min	918 ± 339	1042 ± 300	0.18	898 ± 391	1042 ± 365	0.34	940 ± 297	1044 ± 29	0.23
<b>Delta Plasma Cortisol (nmol/L)</b>									
At 30 min	69 ± 89	303 ± 119	<0.001	109 ± 69	297 ± 123	<0.001	24.14 ± 93	312 ± 114	<0.001
At 60 min	129 ± 97	459 ± 147	<0.001	174 ± 59	455 ± 160	<0.001	77.42 ± 111	465 ± 129	<0.001
<b>Salivary Cortisol (nmol/L)</b>									
Baseline	108 ± 65	59 ± 47	0.02	92 ± 69	63 ± 59	0.19	96 ± 71	55 ± 26	0.03
At 60 min	112 ± 72	127 ± 57	0.08	149 ± 70	167 ± 56	0.48	125 ± 52	180 ± 60	0.09
Delta salivary cortisol	119 ± 71	173 ± 57	0.001	51 ± 19	104 ± 61	0.007	21 ± 17	125 ± 52	0.008
Baseline ACTH (ng/L)	12 ± 19	5.1 ± 17	0.18	6 ± 11	7 ± 23	0.93	19.30 ± 25	2.18 ± 1	0.13
Baseline albumin (g/L)	23.5 ± 6	27.9 ± 6	0.03	25.3 ± 7	27.4 ± 6	0.43	21.3 ± 5	28.6 ± 6	0.02
CBG (ng/L)	31 ± 9.7	38 ± 12.2	0.05	32 ± 9	36 ± 12	0.32	31.87 ± 11	43 ± 11	0.05
<b>Free Cortisol Index, FCI (nmol/L)</b>									
Baseline	26 ± 13	15 ± 8.5	0.001	21 ± 9	17 ± 9	0.17	31 ± 16	14 ± 5	0.03
At 60 min	29 ± 15.3	28 ± 12.31	0.92	28 ± 9	31 ± 13	0.67	29 ± 21	24 ± 8	0.61
Delta FCI	3 ± 12	12 ± 6	<0.001	7 ± 3	14 ± 6	0.01	2.5 ± 17	10.5 ± 4	0.006
<b>Calculated Free Cortisol (nmol/L)</b>									
Baseline	38 ± 22	21 ± 10	<0.001	32 ± 22	22 ± 12	0.13	46 ± 21	21 ± 7	0.02
At 60 min	146 ± 108	159 ± 101	0.66	152 ± 97	176 ± 118	0.63	140 ± 117	135 ± 61	0.89
Delta by Cohen's	105 ± 95	139 ± 94	0.27	119 ± 83	155 ± 109	0.45	94 ± 109	114 ± 59	0.56

than in those without RAI (Fig. 2). The risk of further bleeding or death was higher in patients with RAI after adjustment for cause of bleeding and Rockall score (OR = 2.2, 95% CI = 1.0 to 5.1) (Table S3). The probability of further bleeding and the probability of death were higher in patients with RAI, although these differences were not significant (Table 3). Transfusion requirements were significantly higher in patients with RAI and length of hospital stay was slightly longer (Table 3).

#### Influence of RAI on outcomes in patients with cirrhosis and variceal bleeding

Baseline characteristics concerning to clinical, biochemical, endoscopic and hemodynamic data were similar between cirrhotic patients with and without RAI (Table 1 and Table S1).

The probability of survival at 45 days without further bleeding was significantly lower in patients with RAI than in those without RAI (Fig. 2). The risk of further bleeding or death was higher in patients with RAI after adjustment for Child-Pugh and HVPG (OR = 3.2, 95% CI = 1.2 to 8.4;  $P = 0.05$ ) (Table S3). Further bleeding occurred in 5 patients (62%) with RAI and in 7 patients (25%) without RAI (Table 3). The probability of survival was lower in patients with RAI, although the difference was not significant (60% vs 73% at 45 days,

$P = 0.12$ ). Death occurred in 3 patients (37%) with RAI and in 5 patients (18%) without RAI. Uncontrolled bleeding was the cause of death in the 4 patients (3 with RAI), liver failure in 2 and bacterial infections in the remaining 2 patients.

#### Influence of RAI on outcomes in patients with bleeding from peptic ulcer

Baseline characteristics were similar between patients with and without RAI (Table 1 and Table S2).

The probability of survival as well as the probability of survival without further bleeding was similar in patients with or without RAI. Death occurred in 2 patients (29%) with RAI and in 3 patients (16%) without RAI. Death was due to uncontrolled bleeding in 2 patients (1 with RAI), and was due to comorbidity in the remaining patients.

#### Discussion

This study shows that patients with severe acute GI bleeding frequently have relative adrenal insufficiency, with similar prevalence between those with cirrhosis bleeding from varices and non-cirrhotics bleeding from peptic ulcer. The study also shows that the development of RAI can significantly influence the outcomes of bleeding, particularly in patients with cirrhosis and

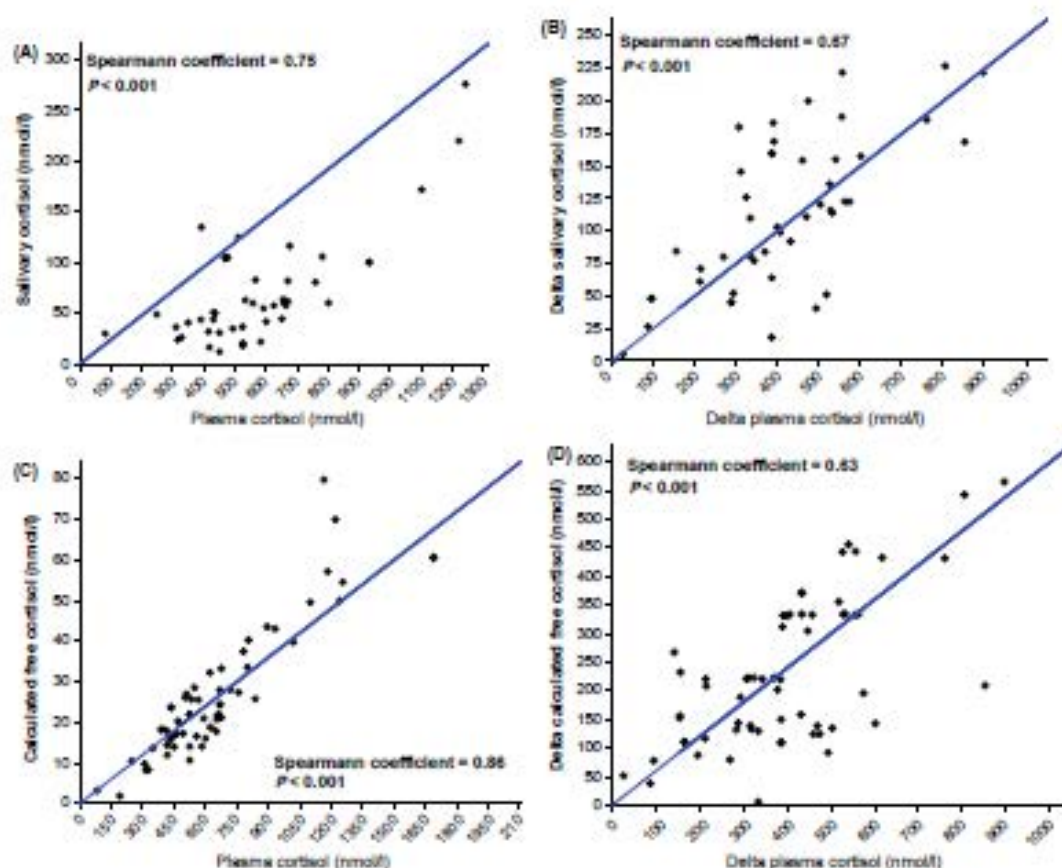


Fig. 1. Correlation between total serum cortisol (TSC) and salivary cortisol (SC) and between TSC and calculated free cortisol (cFC), at baseline and for delta values in overall series. Correlation between TSC and SC at baseline (panel A) and for delta values at 60 min (panel B). For cirrhotic patients with variceal bleeding Spearman's C coefficients were: 0.77 ( $P < 0.001$ ) and 0.67 ( $P < 0.01$ ), respectively. Correlation between TSC and cFC at baseline (panel C) and for delta values at 60 min (panel D). For cirrhotic patients with variceal bleeding Spearman Coefficients were: 0.86 ( $P < 0.001$ ) and 0.74 ( $P < 0.01$ ), respectively.

variceal haemorrhage. Patients with RAI have a higher risk of therapeutic failure and lower probability of survival without failure than patients with NAF. Furthermore, patients with RAI have more infections at admission and during hospitalization.

The prevalence of RAI that we observed in cirrhotics with variceal bleeding is in keeping with that previously reported (10), and is also comparable to that observed in cirrhotic patients with ascites, sepsis, or in the transplant setting (8, 9, 11). The fact that non-cirrhotic patients with peptic ulcer bleeding have a prevalence of RAI similar to that of cirrhotics with variceal bleeding suggests that the severity of bleeding episode may be a relevant determinant for the appearance of RAI, in addition to liver function. RAI has also been described in other settings involving critically ill patients (1, 2, 6, 7),

which may be related to high requirements of circulating cortisol to maintain the vascular tone and adapt metabolism to stress such as in acute severe bleeding.

In the context of cirrhosis, RAI can be over-diagnosed or under-diagnosed depending on the method used to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis or the criteria used to define RAI (18, 19). We used SST because it is the gold standard test used to define RAI in Critical Care (16), and based the diagnose of RAI on delta value because this is a dynamic criteria which is not affected by changes in transcortin or albumin levels and avoid over-diagnosis of RAI because of falsely low serum total cortisol (20–23). To enhance the diagnostic accuracy we determined the salivary cortisol, which reflects free cortisol, and we also calculated the free cortisol index and free serum cortisol by Coolens



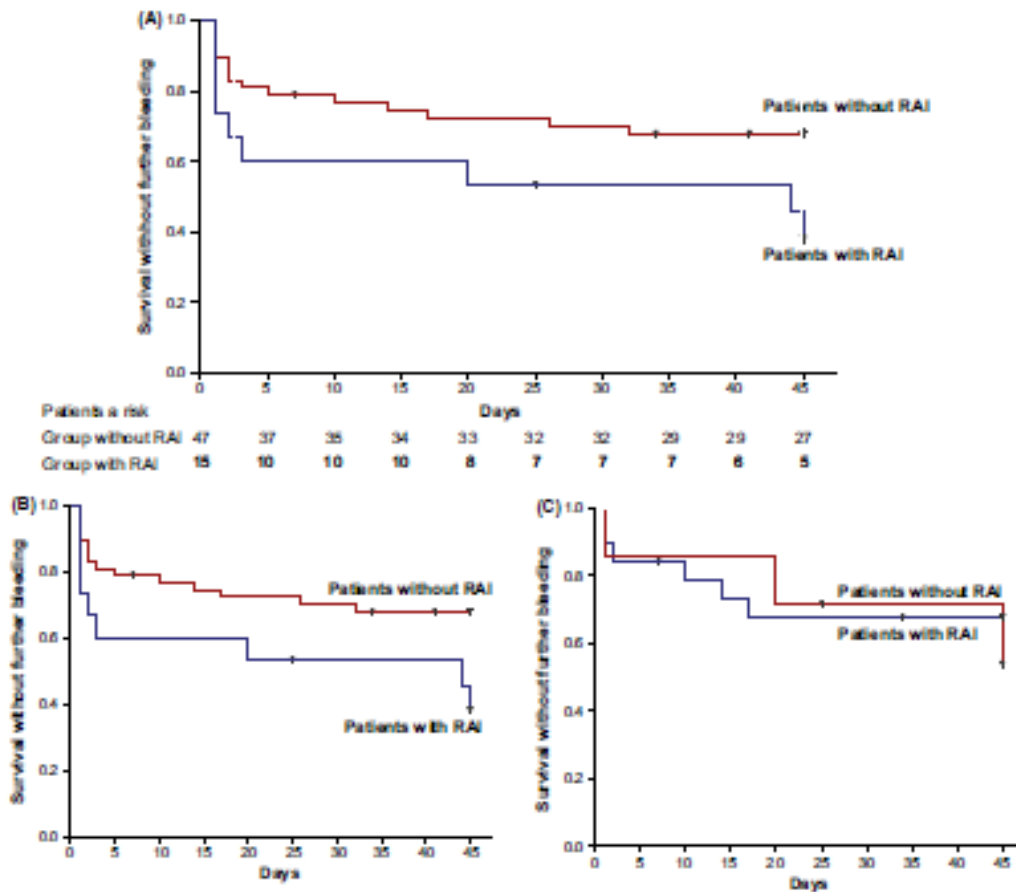


Fig. 2. Probability of survival at 45 days without further bleeding according to the presence or absence of RAI. Panel A shows the Kaplan-Meier estimates of 6-week survival without further bleeding for the overall series. Panel B shows the probability of 6-week survival without further bleeding for the subgroup of patients with cirrhosis bleeding from esophageal varices. Panel C shows the probability of 6-week survival without further bleeding for the subgroup of patients without cirrhosis bleeding from a peptic ulcer.

formula (23). With this approach we found that the results were consistent and showed that patients with RAI have worse adrenal function, reflected by lower delta salivary cortisol and lower delta free cortisol index in patients with RAI, both in the overall series and in patients with cirrhosis.

Previous studies have shown hyper-activation of the HPA axis during acute variceal bleeding, as occurs in other critical conditions (10). This study shows that, in severe GI bleeding, such a hyper-activation of the HPA axis was higher in patients who developed RAI than in those who did not, thus suggesting that patients with higher baseline requirement of cortisol during stress are more prone to develop RAI. In addition, other factors

can facilitate RAI such as a depressed adrenal synthesis of steroids which may occur in critical illness because of factors such as the release of inflammatory cytokines or adrenal hypoperfusion secondary to circulatory dysfunction, or a decreased production of cholesterol (the cortisol substrate) as occurs in patients with cirrhosis and liver failure (8, 9).

This study shows that the development of RAI during severe GI bleeding increases the risk of an unfavourable outcome, which was mainly observed in cirrhotic patients with variceal bleeding. Among patients with variceal bleeding, those with RAI had a higher risk of further bleeding and lower probability of survival without further bleeding. Our results are in keeping with

Table 3. Outcomes according to the presence of RAI\*

	Patients with RAI† (n = 15)	Patients without RAI† (n = 47)	P value
Further bleeding			
Overall	7 (47%)	11 (23%)	0.08
Variceal bleeding	5 (62%)	7 (25%)	0.05
Ulcer bleeding	2 (29%)	4 (21%)	0.69
5-day survival without further bleeding‡			
Overall	8 (53%)	35 (74%)	0.10
Variceal bleeding	3 (37%)	20 (71%)	0.05
Ulcer bleeding	5 (71%)	15 (79%)	0.77
45-day survival without further bleeding§			
Overall	6 (40%)	32 (68%)	0.04
Variceal bleeding	2 (25%)	19 (68%)	0.02
Ulcer bleeding	4 (57%)	13 (68%)	0.75
Death			
Overall	5 (33%)	8 (17%)	0.18
Variceal bleeding	3 (37%)	5 (18%)	0.12
Ulcer bleeding	2 (29%)	3 (16%)	0.64
Red cell transfusion (Units RBC)**			
Overall	7 (1–17)	4 (0–25)	0.05
Variceal bleeding	8 (3–12)	4 (0–25)	0.21
Ulcer bleeding	4 (1–17)	3 (0–12)	0.22
Hospital stay (days)**			
Overall	15 (2–45)	10 (1–90)	0.36
Variceal bleeding	19 (2–45)	13 (1–90)	0.62
Ulcer bleeding	12 (4–28)	6 (3–17)	0.15

\*P values for further bleeding, survival without further bleeding and death obtained by the log-rank test.

†RAI: relative adrenal insufficiency.

‡Composite end-point consisting of 5-day survival without development of further bleeding.

§Composite end-point consisting of 45-day survival without development of further bleeding.

\*\*Values are median (range).

previous studies which have shown that among critically and non-critically ill cirrhotic patients those with RAI have higher probability of sepsis, renal failure, transfusion requirements and death (8–11). Such a worse outcome of cirrhotic patients with RAI may be related to several factors. Previous studies have associated bacterial infection with RAI (5, 8, 9) and RAI, in turn, has been associated with higher risk of developing infections (11). In keeping with this, we observed that patients with RAI had more bacterial infections both at admission and after during hospitalization. Bacterial infections have been associated, in turn, with higher risk of further variceal bleeding (24, 25). RAI is also associated with a severe impairment in circulatory function that may contribute to therapeutic failure in patients with severe GI bleeding (8, 26). The presence of RAI during the course of severe bleeding may increase the risk of dislodgement of early clot by impairing the compensatory splanchnic vasoconstriction associated with hypovolemia. Furthermore, the higher baseline levels of cortisol that we found in patients with RAI can also

indicate a more severe illness in these patients, which may have accounted to the worse outcome.

Our data on the influence of RAI on the outcome of variceal bleeding support the contention that treatment with stress doses of corticosteroids may improve of cirrhotic patients with severe variceal bleeding and RAI, as has been suggested in patients with cirrhosis and septic shock (6, 27). However, this should be determined in appropriate clinical trials.

In contrast to the influence of RAI in variceal bleeding, patients without cirrhosis bleeding from ulcers with RAI have a similar outcome than those with NAF. This suggests that the association of RAI with clinical events may be different depending on the associated condition. As compared with cirrhotic patients, those bleeding from a peptic ulcer do not have, at least at baseline, the compensatory activation of vasoactive systems that occurs in cirrhosis. This fact may have contributed to the lack of significant association between RAI and outcomes in these patients. Other factors may have accounted for the different influence of RAI on outcomes in these two populations, such as the evolution of RAI over time. The duration of RAI might have been longer in patients with cirrhosis because of factors such as all liver dysfunction. Unfortunately, in this study adrenal function was not reassessed to estimate the duration of RAI.

One limitation of this study is that free serum cortisol, which might estimate adequately the real prevalence of RAI was not determined. However, it is not routinely used because the determination technique is complex and expensive and diagnostic cut off values have not been clearly defined. Furthermore, we determined salivary cortisol and free cortisol index that are well known surrogate markers. In addition, this should be considered a pilot study given the small sample size which limits the assessment of the relationship of RAI with clinical course. Other limitations are that we did not investigate the effect of substituting cortisol deficiency in RAI or the influence of the duration of RAI over time. Future studies should clarify these points. The generalizability of current results also constitutes a potential limitation. Only patients with severe bleeding were included because those with mild bleeding are less likely to develop RAI. Furthermore, we used strict inclusion criteria such as including patients only when adrenal function could be assessed within the first 24 hours of admission (the time period with greater hemodynamic instability) and once therapeutic endoscopy had been performed, hemodynamic stability had been achieved and adrenal function could be assessed between 8:00 and 9:30 AM. This was deemed necessary given the limited evidence on the role of RAI in GI bleeding when the study was planned. Further studies should clarify whether less strict inclusion criteria can improve generalizability.

In summary, this study shows that the incidence of RAI in cirrhotic patients with variceal bleeding is a simi-



lar to that of non-cirrhotic patients bleeding from peptic ulcers. Cirrhotic patients with RAI, but not those with bleeding ulcers, have worse prognosis compared to patients with NAF. This suggests that treatment with stress doses of corticoids can be useful in cirrhotic patients with severe GI bleeding and RAI.

#### Acknowledgements

We thank the nursing and medical staff from the Semi-Critical Unit at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau for their cooperation in this study.

**Financial support:** This study was supported in part by the Fundació Investigació Sant Pau (CAIBER).

**Conflict of interest:** The authors do not have any disclosures to report.

#### References

- Widmer JE, Puder JJ, König C, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 4579–86.
- Jurney TH, Cockrell JJ Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987; **92**: 292–5.
- Vermees I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; **15**: 495–511.
- Hoan S, Mazoit X, Aichroune K, Brailly-Tabard S, Berthamou D, Moine P, et al. Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha-adrenoreceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2005; **33**: 2737–43.
- Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2006; **295**: 1038–45.
- Schaetz P, Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; **35**: 823–38.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; **348**: 727–34.
- Fede G, Spadaro L, Tomasselli T, Privitera G, Gemiani G, Trochatzis E, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology* 2012; **55**: 1282–91.
- Fernandez J, Escorsell A, Zabala M, Felipe V, Navarro M, Mao A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006; **44**: 1288–95.
- Triantos CK, Marziga M, Fede G, Michalaki M, Giannakopoulou D, Thomopoulos K, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 595–601.
- Acevedo J, Fernandez J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013; **58**: 1757–65.
- de Franchis R. Revisiting consensus in portal hypertension: report of the Ravenna V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; **53**: 762–8.
- Vilaneva C, Ortiz I, Minata J, Sofiano G, Salas M, Boudau J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001; **121**: 110–7.
- le Roux CW, Sivakumaran S, Alaghband-Zadeh J, Dhillo W, Kong WM, Wheeler MJ. Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem* 2002; **39**: 406–8.
- Coolens JJ, Van Baeken H, Heyns W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *J Steroid Biochem* 1987; **26**: 197–202.
- Malik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; **36**: 1937–49.
- Toai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006; **43**: 673–81.
- Nierman JK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest* 2003; **26**(Suppl. 7): 74–82.
- Maghnie M, Uga E, Temporini F, Di Iorgi N, Secco A, Tinelli G, et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol* 2005; **152**: 735–41.
- Galbois A, Rudler M, Mousad J, Rulla Y, Bennani A, Bonnefont-Rousselot D, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010; **52**: 839–45.
- Tan T, Chang I, Woodward A, McWhirney B, Galligan J, MacDonald GA, et al. Characterizing adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol* 2010; **53**: 841–8.
- Fede G, Spadaro L, Tomasselli T, Privitera G, Piro S, Rabuzzo AM, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2011; **54**: 243–50.
- Fede G, Spadaro L, Tomasselli T, Privitera G, Scioli R, Vaidopoulos P, et al. Comparison of total cortisol, free cortisol, and surrogate markers of free cortisol in diagnosis of adrenal insufficiency in patients with stable cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014. **12**: 504–12 e4. quiz e23–4.
- Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kao BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; **39**: 746–53.
- Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; **54**: 556–63.
- Burroughs AK, Triantos CK. Predicting failure to control bleeding and mortality in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2008; **48**: 185–8.
- Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; **15**: 513–31.



**Supporting information**

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Fig. S1.** Adrenal function and incidence of relative adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and variceal bleeding and in non-cirrhosis patients with peptic ulcer bleeding.

**Fig. S2.** Correlation between total serum cortisol and salivary cortisol concentrations at 30 and 60 minutes after SST in overall series.

**Fig S3.** Correlation between total serum cortisol (TSC) and free cortisol index (FCI) at baseline and for delta values in overall series.

**Table S1.** Baseline characteristics of cirrhotic patients.

**Table S2.** Baseline characteristics of patients bleeding from peptic ulcer\*.

**Table S3.** Multiple Logistic Regression for 45-day survival without further bleeding.