

- Utilitatea anticoagularii pe termen lung, a TIPS si a sunturilor chirurgicale.
- Perfectionarea modelelor experimentale.

### **Bibliografie:**

1. 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 of Hepatol* 43 (2005) 167-176.

***Materialul reprezinta traducerea Consensului Baveno IV desfasurat in localitatea Baveno (Italia), la care au participat si au votat si medici din Romania.***

## **HIPERTENSIUNEA PORTALA Ghid de diagnostic si tratament -Consensul BAVENO IV-**

### **1. Introducere**

Hipertensiunea portala (HTP) reprezinta o anomalie hemodinamica caracterizata prin cresterea presiunii venoase portale asociata cu unele din cele mai severe complicatii ale cirozei hepatice, incluzand hemoragia din varicele esogastrice, encefalopatia hepatica si ascita.

### **2. Definitie**

Valoarea normala a presiunii portale este 5 mm HVPG (Hepatic Vein Pressure Gradient). Hipertensiunea portala subclinica se coreleaza cu o valoare a HVPG >5 mmHg si <10 mmHg. Hipertensiunea portala (HTP) semnificativa clinic apare la o presiune portala  $\geq 10$  mmHg sau in prezenta varicelor esofagiene, a sangerarii variceale si/sau ascitei, trombocitopeniei, splenomegaliei.

- Nu exista in prezent indicatori satisfacatori non-endoscopici care sa prezica prezenta varicelor
- Screeningul endoscopic este la acest moment cea mai buna metoda pentru depistarea varicelor
- HVPG este in prezent cel mai bun predictor pentru aparitia varicelor

### 2.1. *Predictori evolutivi in cazul pacientilor cu ciroza hepatica compensata*

- Aparitia ascitei si hemoragia datorata hipertensiunii portale reprezinta cei mai buni predictorii evolutivi
- HVPG este singurul predictor pentru aparitia ascitei
- Scorul NIEC este in prezent cel mai bun predictor pentru ruptura variceala

### 2.2. *Predictori evolutivi in cazul pacientilor cu ciroza hepatica decompensata*

- Scorurile Child-Pugh si MELD prezic mortalitatea generala
- Rolul suplimentar al HVPG si al altor potentiali predictorii (natremia, peritonita bacteriana spontana, bilirubina totala, sindromul hepatorenal) trebuie luat in considerare

### 2.3. *Definitiiile si criteriile BAVENO IV pentru esecul controlului sangerarii*

- (1) Timpul limita pentru a controla episodul acut de sangerare trebuie sa fie 120 ore (5 zile)

- (1) OEHVP recenta
  - (a) OEHVP rareori se rezolva spontan.
  - (b) Evidenta pe baza careia sa se recomande terapia anticoagulanta este slaba.

Pe baza opiniei expertilor (5;D), in cazul pacientilor cu *OEHVP recenta*

- Terapia anticoagulanta trebuie administrata minim 3 luni la toti pacientii.
- In cazul documentarii unei afectiuni protrombotice persistente, se recomanda terapie anticoagulanta a la long.
- La pacienti cu OEHVP si ciroza asociata, trebuie exclus hepatocarcinomul. Nu exista evidente suficiente pe baza carora sa se recomande terapie anticoagulanta in cazul acestor pacienti.

### *Zone ce necesita studii viitoare (5;D)*

- Istoricul natural al OEHVP la copii comparativ cu adultii: disfunctia hepatica, biliopatia portală, retardul de crestere.
- Etiologia- rolul diverselor afectiuni protrombotice in OEHVP (in Est), identificarea populatiei susceptibile.
- Aprecierea trombozei, a progresiunii si a recurentei.
- Definirea sangerarii variceale si a predictorilor pentru primul episod de sangerare si pentru resangerare.
- Rolul beta-blocantelor si compararea acestora cu terapia endoscopica.

*Tratament (in absenta cirozei si a neoplaziei)*

- (1) OEHVP cronica
- (a) Pentru profilaxia primara a sangerarii variceale nu sunt date suficiente privind care metoda, ligatura endoscopica sau beta-blocantele, sa fie aleasa.
  - (b) Terapia endoscopica este eficienta in cazul sangerarii variceale acute (1b;A). In absenta datelor specifice privind pacientii cu OEHVP, se presupune ca pot fi utilizate aceleasi terapii ca in cazul pacientilor cu sangerare de cauza cirotica (5;D).
  - (c) Terapia endoscopica este eficienta pentru profilaxia secundara (1b;A). nu exista date suficiente pentru a recomanda beta-blocantele.
  - (d) Nu exista consens privind indicarea terapiei anticoagulante.
  - (e) Anticoagularea poate fi luata in considerare in cazul pacientilor cu un status protrombotic persistent documentat.
  - (f) Nu exista evidente suficiente in favoarea terapiei interventionale precum TIPS sau tromboliza locala.
  - (g) Chirurgia de decompresie trebuie luata in considerare numai in cazul pacientilor la care terapia endoscopica a esuat (5;D).
  - (h) In cazul biliopatiei protale cu icter obstructiv, este recomandata terapia endoscopica (5;D). In cazul in care aceasta esueaza, trebuie considerata efectuarea chirurgiei de sunt (5;D).

- (1) Esecul semnifica necesitatea de a modifica terapia: unul din urmatoarele criterii defineste esecul, oricare dintre ele apare primul:
- (a) Hematemeza proaspata  $\geq 2$  ore dupa inceperea unui tratament medicamentos specific sau a unei procedure terapeutice endoscopice. In cazul pacientilor cu sonda naso-gastrica aspirarea a  $>100$  ml sange proaspat inseamna esec.
  - (b) Scaderea Hb cu 3 g ( $\sim 9\%$  scadere a valorii Ht) daca nu se administreaza transfuzii
  - (c) Deces
  - (d) Index ajustat de necesar de transfuzii de sange (adjusted blood requirement index) ABRI  $\geq 0,75$  la orice moment

$$ABRI = \frac{\text{Unitati de sange transfuzate}}{[(Ht\ final - Ht\ initial) + 0,01]}$$

- Ht (sau Hb) trebuie masurat cel putin la fiecare:
  - 6 ore in primele 2 zile
  - 12 ore in zilele 3-5
- Scopul transfuziilor trebuie sa fie un Ht de 24% sau
  - Hb de 8 g/dl

### 2.1. Definițiile și criteriile BAVENO IV pentru eșecul profilaxiei secundare

Eșecul profilaxiei secundare reprezintă un singur episod de resangerare semnificativă clinic din sursa datorată hipertensiunii portale.

Resangerare semnificativă clinic:

- (a) Hematemeza/melena. În cazul pacienților cu sonda nazogastrică: aspirarea a >100 ml sânge proaspăt reprezintă eșec plus
- (b) ABRI  $\geq 0,5$
- (c) Scădere a Hb cu 3 g dacă nu se administrează transfuzii

## 3. Opțiuni terapeutice pentru pacienții cu hipertensiune portală

### 3.1. Profilaxia pre-primară (prevenirea formării/creșterii varicelor)

- Colateralele porto-sistemice pot apărea înaintea apariției varicelor și pot fi diagnosticate non-invaziv. Semnificația lor clinică nu este însă certă (5;D).
- Valoarea HVPG este predictivă pentru apariția varicelor (1b;A).

#### Recomandări de îngrijire

- La toți pacienții cu ciroză trebuie efectuat screening pentru varice, la momentul diagnosticului cirozei (5;D).
- Nu vor fi tratați pacienții cirofici cu beta-blocante până când aceștia nu vor fi evaluați pentru prezența varicelor (5;D).

#### Prezentare clinică

- Poate fi acută sau cronică
- Se poate presupune că este recentă când pacienții se prezintă cu simptome precum durerea abdominală, ascită, febră sau simptome sugerând ischemia intestinală în absența cavernomului portal sau a colateralelor porto-sistemice.
- OEHP cronică este asociată cavernomului portal și se poate prezenta cu hemoragie variceală, splenomegalie, hemoleucogramă anormală și ocazional icter. O parte dintre copii prezintă retard de creștere.

#### Diagnostic

- OEHP este diagnosticată prin metode imagistice precum ultrasonografia doppler, CT sau IRM care demonstrează obstrucția venei porte, prezența materialului intraluminal sau a cavernomului portal.

#### Istoric natural

- Majoritatea pacienților cu OEHP care nu au ciroză sau neoplazie prezintă o evoluție relativ benignă.
- Morbiditatea este în principal datorată hemoragiei variceale, trombozei recurente, biliopatiei portale simptomatice și hipersplenismului.
- Istoricul natural al OEHP este în principal determinat de prezența sau absența bolilor asociate, precum ciroza sau neoplazia.

- mieloproliferative si sindromul anticorpilor antifosfolipidici.
- Beneficiile si riscurile anticoagulării pe termen lung.
- Beneficiile si riscurile terapiei farmacologice pentru hipertensiunea portala. Momentul optim pentru efectuarea angioplastiei si a TIPS in functie de severitatea simptomatologiei.
- Indicatiile trombolizei.

#### 4.1. Obstructia extrahepatica a venei porte (OEHVP)

##### Definitie

- OEHVP reprezinta obstructia extrahepatica a venei porte cu sau fara afectarea ramurilor intrahepatice.
- Se manifesta frecvent sub forma cavernomului portal- retea de colaterale porto-portale ce apare ca o sechela a obstructiei venei porte.
- Este exclusa tromboza izolata a venei splenice sau a venei mezenterice superioare cu vena porta permeabila.
- Definitia trebuie completata cu precizarea prezentei/absentei cirozei hepatice sau a neoplaziei.

##### Etiologie

- La adulti OEHVP este asociata frecvent cu unul sau mai multi factori favorizanti pentru tromboza, care pot fi necunoscuti la momentul prezentarii pacientului.
- Prezenta cirozei, neoplaziei si a altor factori intra-abdominali precum inflamatiile, traumatismele, nu exclud prezenta unor factori sistemici de risc.

- Nu exista nici o indicatie la acest moment de a trata pacientii in vederea prevenirii aparitiei varicelor (1b;A).

##### Teste non-invazive

- Testele non-invazive ar putea fi utile pentru identificarea pacientilor la risc de a avea sau dezvolta varice (HVPG>12 mmHg), dar sunt necesare studii prospective viitoare (4;C).

#### 3.1. Profilaxia primului episod de sangerare

##### Pacientii cu varice mici

- Pacientii cu varice mici pot fi tratati cu beta-blocante neselective pentru a preveni progresiunea varicelor si sangerarea, dar studii viitoare, in special in ceea ce priveste profilaxia sangerarii, sunt necesare inainte de a se putea face recomandarea lor formala (5;D).
- Pacientii cu varice mici cu semne rosii sau cu ciroza clasa Child C au un risc crescut de sangerare si ar putea beneficia de pe urma tratamentului (5;D).

##### Terapii farmacologice

- Beta-blocantele neselective (propranolol) reduc riscul primului episod de sangerare variceala la pacienti cu varice esofagiene medii si mari (1a;A).
- Isosorbhidul mononitrat (ISMN) administrat singur nu trebuie utilizat (1a;A).

- Nu exista suficiente date pentru a recomanda utilizarea combinatiei de beta-blocante si ISMN sau spironolactona plus beta-blocante pentru profilaxia primara (1b;A).
- Alti agenti capabili sa reduca presiunea portala trebuie mai intai riguros testati inaintea utilizarii lor clinice (5;D).

#### *Masurarea HVPG*

- Monitorizarea HVPG identifica pacientii cu ciroza care vor beneficia de pe urma terapiei cu beta-blocante pentru profilaxia primara (1b;A).
- Tratamentul personalizat utilizand raspunsul HVPG in profilaxia primara trebuie evaluat, in special la pacientii cu risc crescut. Pana atunci nu poate fi recomandata utilizarea de rutina a masuratorii HVPG (5;D).

#### *Tratamentul endoscopic*

- Ligatura endoscopica profilactica (LEP) este utila in prevenirea sangerarii variceale la pacienti cu varice medii si mari (1a;A).
- LEP este mai eficienta comparativ cu beta-blocantele in prevenirea primului episod de hemoragie variceala, dar nu amelioreaza supravietuirea. Cu toate acestea, beneficiile pe termen lung ale LEP nu sunt bine cunoscute datorita perioadei scurte de urmarire a pacientilor (1a;A).
- LEP ar trebui oferita ca alternativa terapeutica pacientilor cu varice de dimensiuni medii si mari si care au

- Nu s-au efectuat studii clinice pentru terapia SBC astfel incat in prezent terapia se bazeaza pe informatie mai putin riguroasa.

#### *Tratament*

Pe baza opiniei actuale a expertilor (5;D)

- Trebuie recomandata anticoagularea la toti pacientii, in absenta contraindicatiilor majore. Nu exista un consens privind durata optima a anticoagularii.
- Hemoragia anterioara datorata hipertensiunii portale nu este considerata o contraindicatie majora pentru anticoagulare, cu conditia initierii profilaxiei resangerarii.
- Complicatiile hipertensiunii portale pot fi tratate la fel ca in cazul altor tipuri de boli hepatice.
- Trebuie cautate stenozele ce pot fi abordate prin angioplastie percutana/stentare si tratate corespunzator.
- Efectuarea TIPS trebuie luata in considerare atunci cand angioplastia/stentarea nu este posibila si cand starea pacientului nu se amelioreaza dupa terapie medicamentoasa.
- Transplantul hepatic trebuie luat in considerare la pacientii cu manifestari refractare la procedurile terapeutice anterioare.

*Zone ce necesita studii viitoare (5;D).*

- Teste diagnostice fiabile pentru sindroamele

- Sunt excluse din definitie congestia hepatica secundara insuficientei cardiace si bolilor pericardice
- Sunt excluse obstructiile limitate la nivelul venulelor hepatice sau sinusoidelor datorate iradierii hepatice, chimioterapiei, transplantului de celule stem sau expunerii la toxice

#### *Etiologie*

- Sindromul Budd-Chiari (SBC) primar este asociat unor factori favorizanti pentru tromboza, adesea necunoscuti la momentul prezentarii cu SBC
- Trebuie cautate sindroame mieloproliferative la toti pacientii cu SBC, indiferent de aspectul frotiului sanguin periferic.
- In cazul afectarii sintezei hepatice, nivelele scazute ale antitrombinei, proteinei C si proteinei S nu sunt specifice pentru un defect mostenit.

#### *Diagnostic*

- SBC este diagnosticat prin demonstrarea unei obstructii a lumenului venos sau prin prezenta colateralelor venoase hepatice.
- Nu este necesara biopsia hepatica atunci cand imagistica vasculara a demonstrat obstructia tractului venos hepatic de iesire.
- Biopsia hepatica este singura metoda de diagnostic in cazul SBC a venulelor intrahepatice.

contraindicatii sau prezinta intoleranta la administrarea beta-blocantelor (5;D).

#### *Varicele gastrice*

- In absenta unor date specifice rezultate din studii clinice, studii clinice randomizate controlate trebuie efectuate la pacienti cu varice gastrice.

#### *Domenii ce necesita studii viitoare (5;D)*

- Compararea beta-blocantelor cu LEP in ceea ce priveste raportul cost-eficienta si calitatea vietii pentru a determina terapia optima.
- Studii care sa verifice daca asocierea beta-blocantelor cu LEP este mai buna decat fiecare terapie singura.

#### *3.1. Tratamentul sangerarii acute din varice*

##### *Refacerea volumului sanguin*

- Refacerea volumului sanguin trebuie efectuata cu prudenta utilizand substituenti plasmatici pentru a mentine stabilitatea hemodinamica si substituenti sanguini pentru a mentine Hb la un nivel aproximativ de 8 g/dl, in functie si de alti factori, precum co-morbiditatile pacientului, varsta, statusul hemodinamic si prezenta semnelor clinice de continuare a sangerarii (1b;A).
- Nu se pot face recomandari in ceea ce priveste atitudinea fata de tulburarile de coagulare si trombocitopenie pe baza datelor disponibile in prezent (5;D).

*Utilizarea antibioticelor pentru prevenirea infectiilor bacteriene/peritonitei bacteriene spontane*

- Profilaxia antibiotica face parte integranta din terapia pacientilor cu hemoragie variceala si trebuie instituita imediat (1a;A).

*Profilaxia encefalopatiei hepatice*

- In cazul pacientilor care prezinta sau dezvolta encefalopatie hepatica, aceasta trebuie tratata cu lactuloza/lactitol sau alte medicamente (5;D).
- Nu exista studii care sa evalueze utilitatea lactulozei/lactitolului pentru profilaxia encefalopatiei hepatice (5;D).

*Aprecierea prognosticului*

- Nu s-a stabilit pana la acest moment un model prognostic adecvat pentru aprecierea evolutiei acestor pacienti (2b;B).
- Nici o caracteristica individuala nu este suficienta pentru a aprecia prognosticul (2b;B).
- Clasa Child-Pugh, sangerarea activa demonstrata endoscopic, HVPG, infectia, insuficienta renala, severitatea sangerarii initiale, prezenta trombozei portale sau a hepatocarcinomului si nivelul ALT au fost identificati ca indicatori de prognostic prost (2b;B).

*Pacientii cu hemoragie datorata gastropatiei hipertensiv-portale*

- Trebuie utilizate beta-blocantele pentru profilaxia resangerarii (1b;A).

*Pacientii la care beta-blocantele sunt contraindicate sau au esuat si la care nu se pot efectua terapii non-sunt*

- Trebuie luata in considerare efectuarea TIPS (4;C) sau a suturilor chirurgicale (4;C).

*Zone ce necesita studii viitoare (5;D)*

- Asocierea beta-blocantelor cu nitratii.
- Utilizarea monitorizarii HVPG pentru alegerea terapiei optime si pentru aprecierea acesteia asupra prognosticului pacienilor.

## **4. Hipertensiunea portala non-cirotica**

### *4.1. Sindromul Budd-Chiari*

*Definitie*

- Reprezinta obstructia fluxului venos hepatic de iesire, care poate fi localizata oriunde de la nivelul venulelor hepatice pana la nivelul varsarii venei cave inferioare in atrium drept
- Sindromul este considerat secundar atunci cand mecanismul obstructiei consta in tromboza/invasia datorata unei tumori benigne sau maligne, abces sau chist; in caz contrar, sindromul este considerat primar



*Pacientii cu contraindicatie sau intoleranta la beta-blocante*

- Ligatura endoscopica este tratamentul de preferat pentru profilaxia resangerarii (5;D).

*Pacienti cu esec al tratamentului endoscopic si farmacologic pentru prevenirea resangerarii*

- TIPS sau sunturi chirurgicale (sunt spleno-renal distal sau grefon de 8 mm in H) sunt eficiente in cazul pacientilor cu ciroza hepatica clasa Child A/B si trebuie efectuate (2b;B).
- La pacientii care nu sunt candidati pentru chirurgie, TIPS este singura optiune terapeutica (5;D).
- Transplantul hepatic ofera un prognostic bun pe termen lung la pacienti cu ciroza hepatica clasa Child B/C si trebuie luat in considerare (2b;B). TIPS poate fi utilizat ca “punte” pana la momentul efectuarii transplantului (4;C).

*Pacientii cu hemoragie din varice gastrice izolate, tip 1 sau varice gastroesofagiene, tip 2*

- Sunt recomandate N-butyl-cianoacrilatul (1b;A), TIPS (2b;B) sau beta-blocantele (2b;B).

*Pacientii cu hemoragie din varice gastroesofagiene, tip 1*

- Pot fi tratati cu N-butyl-cianoacrilat, ligatura endoscopica a varicelor esofagiene sau beta-blocante (2b;B).

*Timpul pana la efectuarea endoscopiei*

- Endoscopia trebuie efectuata cat mai repede posibil de la momentul internarii (in 12 ore) in special in cazul pacientilor cu hemoragie clinic semnificativa sau in cazul pacientilor cu elemente care sugereaza prezenta cirozei (5;D).

*Tamponada cu balon*

- Tamponada cu balon trebuie utilizata doar in cazul unei hemoragii masive ca “punte” temporara pana la momentul instituirii unui tratament definitiv (pentru maxim 24 ore, de preferinta intr-o unitate de terapie intensiva) (5;D).

*Tratamentul farmacologic*

- In cazul in care se suspecteaza o hemoragie variceala, drogurile vasoactive trebuie administrate cat mai rapid cu putinta- inaintea endoscopiei diagnostice (1b;A).
- Terapia cu droguri vasoactive (somatostatin, octreotid, terlipresina, vapreotid) trebuie mentinuta in cazul pacientilor cu hemoragie variceala dovedita o perioada de 2-5 zile (1a;A).

*Tratamentul endoscopic*

- Terapia endoscopica este recomandata in cazul tuturor pacientilor care se prezinta cu hemoragie digestiva superioara documentata si la care varicele esofagiene reprezinta cauza de sangerare (1a;A).

- Ligatura este forma de terapie endoscopica recomandata pentru hemoragia din varice esofagiene, desi scleroterapia poate fi utilizata in cazul in care ligatura este dificil de efectuat tehnic (1b;A).
- Terapia endoscopica cu adezivi tisulari (ex.: N-butil-cianoacrilat) este recomandata in cazul hemoragiei din varice gastrice (1b;A).
- Tratamentele endoscopice e cel mai bine sa se efectueze in asociere cu terapia farmacologica, care e de preferat sa se inceapa inaintea endoscopiei (1a;A).

#### *Atitudinea in cazul esecului tratamentului*

- Esecurile initiale ale terapiei combinate endoscopice si farmacologice sunt cel mai bine tratate printr-o noua tentativa de terapie endoscopica sau TIPS (de preferinta cu stenturi acoperite cu PTFE) (2b;B).

#### *Zone ce necesita studii viitoare*

- Durata optima a terapiei vasoactive.
- Eficienta efectuării precoce a TIPS si a utilizării stenturilor acoperite.
- Cel mai bun tratament in cazul varicelor gastrice (in special compararea glue vs. TIPS).
- Efectul potential benefic al administrării factorului VII activat recombinat rFVIIa
- Cel mai bun tratament in cazul pacientilor aflati pe medicatie vasoactiva si fara sangerare activa la momentul

efectuării endoscopiei

- Factori prognostici/modele de sangerare acuta (scorul MELD, dimensiunile varicelor, varsta, etiologia hipertensiunii portale si alte co-morbiditati).

#### *3.1. Profilaxia resangerarii*

##### *Momentul inceperii profilaxiei secundare*

- Profilaxia secundara trebuie inceputa cat mai curand cu putinta incepand cu ziua a 6a de la momentul de debut al hemoragiei variceale (5;D).
- Trebuie documentat momentul inceperii terapiei profilactice secundare.

##### *Pacientii cu ciroza care nu au primit profilaxie primara*

- Beta-blocantele (1a;A), ligatura endoscopica (1a;A) sau amandoua (1b;A) trebuie utilizate pentru a preveni resangerarea.
- Combinatia dintre beta-blocante si ligatura endoscopica este probabil cea mai buna atitudine terapeutica (1b;A), dar sunt necesare mai multe studii clinice.
- Aprecierea raspunsului hemodinamic la terapia medicamentoasa ofera informatie prognostica privind riscul de resangerare (2b;B).

##### *Pacientii cu ciroza care se afla pe terapie cu beta-blocante pentru profilaxie primara si sangereaza*

- Se va efectua suplimentar ligatura endoscopica (5;D).