

SEDACIÓN ENDOSCÓPICA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

V. Aguilera, J. Ampuero, F. García, R. León, M. Romero-Gómez

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío – Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La cirrosis hepática implica la necesidad de tener que evaluar, de forma periódica, la presencia de varices esófago-gástricas como signo de hipertensión portal mediante la realización de endoscopia digestiva alta. La sedación endoscópica habitual puede tener efectos secundarios importantes en población con cirrosis hepática, debido a que la insuficiencia hepatocelular altera el metabolismo de los fármacos típicamente utilizados. El principal efecto adverso derivado es la aparición de encefalopatía hepática, la cual puede aparecer incluso hasta 6 horas después de la sedación. Por ello, se recomienda utilizar con precaución la sedación basada en benzodiazepinas, principalmente con midazolam, y en menor medida los derivados opioides. Particularmente, los pacientes con una mala función hepática (Child-Pugh C) deberían evitar estos fármacos. En este contexto, la sedación con propofol se muestra especialmente útil ya que no desencadena encefalopatía hepática y no presenta mayor riesgo de otras complicaciones (hipotensión, depresión respiratoria) que las benzodiazepinas.

Palabras clave: Encefalopatía hepática, sedación endoscópica, cirrosis hepática, propofol.

CORRESPONDENCIA

Javier Ampuero
javi.ampuero@gmail.com

Introducción

La hipertensión portal es la alteración hemodinámica que produce las complicaciones más graves de la cirrosis, incluyendo ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia por varices gastroesofágicas. Ésta última es una emergencia médica que se asocia a una mortalidad que, a pesar de los progresos recientes, todavía está entre el 10 y el 20% a las 6 semanas¹. Ello hace que sea obligatorio el cribado de varices esofágicas en todos los pacientes con cirrosis hepática mediante una endoscopia digestiva. Diversos fármacos son utilizados en la sedación endoscópica para poder realizar, de manera más cómoda, el procedimiento. Sin embargo, estos fármacos podrían representar un incremento del riesgo de complicaciones en pacientes con insuficiencia hepática por las especiales características de esta población. En este artículo, revisamos la justificación clínica de la realización de la endoscopia digestiva alta para el cribado y seguimiento de varices gastroesofágicas, los fármacos habituales utilizados en la sedación endoscópica y su especial manejo en pacientes con disfunción hepática debido a sus potenciales complicaciones (encefalopatía hepática, fundamentalmente).

Endoscopia en la cirrosis hepática

Justificación de la endoscopia oral en la cirrosis hepática

La endoscopia digestiva alta es un método invasivo, con muy baja tasa de complicaciones, que nos permite diagnosticar una enfermedad hepática avanzada mediante la detección de signos endoscópicos de hipertensión portal. Por tanto, se establece como técnica de elección para el diagnóstico de signos de hipertensión portal, principalmente varices. Por definición, las varices esofágicas se desarrollan cuando la presión portal es clínicamente significativa

(GHP igual o superior a 10 mmHg)². Aproximadamente, el 50% de los pacientes con cirrosis presentan varices gastroesofágicas (40% en la cirrosis compensada y 85% en la cirrosis descompensada). Las varices gástricas se encuentran presentes en el 5–33% de los pacientes con hipertensión portal. En los pacientes con cirrosis, las varices esofágicas aparecen con una tasa anual de 5–8%, pero tienen un tamaño suficiente como para plantear riesgo de sangrado sólo en 1–2% de los casos. Alrededor del 4–30% de los pacientes con varices pequeñas pasarán a tener varices de gran tamaño cada año. La mortalidad derivada de los episodios de sangrado puede ir de < 10% en pacientes cirróticos bien compensados (grado A de Child–Pugh) hasta > 70% en los que tienen un estado cirrótico avanzado (Child–Pugh C). El riesgo de la repetición del sangrado es elevado, alcanzando 80% en el durante el primer año³.

La endoscopia debe recoger la presencia o ausencia de varices, el tamaño de las mismas, su localización y extensión (incluyendo un examen cuidadoso del fórnix gástrico), la presencia de signos rojos en la pared de las varices, y la presencia de gastropatía de la hipertensión portal. Dada la gran variabilidad inter e intraobservador, se recomienda clasificar el tamaño de las varices solo como «pequeñas» (varices que se aplanan o desaparecen con el esófago a plena insuflación, generalmente menores de 5mm) y «grandes» (el resto).

Cribado y seguimiento endoscópico de varices

En la conferencia de consenso de Baveno VI, al igual que en las anteriores, se recomienda realizar una endoscopia inicial o de cribado en todos los pacientes con cirrosis hepática. En otras hepatopatías crónicas (hepatitis crónica viral, enfermedad metabólica, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) se aconseja realizar endoscopia sólo si existe sospecha clínica de hipertensión portal o cirrosis. Un INR > 1.5, un diámetro de la vena porta > 13 mm y la presencia de trombocitopenia han probado ser buenos predictivos de presencia de varices. Se estima que según se cumplan ninguna, una, dos o las tres condiciones, las probabilidades de que los pacientes presenten varices serán < 10%, 20–50%, 40–60%, y > 90%, respectivamente. La presencia de una o más de esas condiciones representa una indicación de endoscopia para identificar varices y seleccionar aquellos pacientes que se beneficiarían de la profilaxis primaria contra el sangrado.

El intervalo de seguimiento depende la condición clínica del paciente. En aquellos con cirrosis compensada sin varices esofágicas en la endoscopia de cribado, pero con lesión hepática activa (por ejemplo en el alcoholismo o en la ausencia de respuesta viral en VHC), el seguimiento deberá realizarse cada 2 años. En pacientes con cirrosis compensada con varices pequeñas y con lesión hepática activa, la endoscopia de vigilancia debe realizarse en intervalos de un año. En pacientes con cirrosis compensada sin varices en el cribado endoscopia, en los que el factor etiológico ha sido eliminado (por ejemplo, curación de VHC o larga duración la abstinencia enólica) y que no tienen cofactores (ej: obesidad), la endoscopia de vigilancia debe repetirse a intervalos de tres años. En pacientes con cirrosis compensada con varices pequeñas en el cribado endoscopia, en los que el factor etiológico ha sido eliminado y que no tienen cofactores, la endoscopia de vigilancia debe repetirse a intervalos de dos años. Ante la aparición de cualquier descompensación clínica, o ante la aparición de signos

de hipertensión portal ya sean clínicos, de laboratorio o de imagen, si previamente no existían, se debe realizar una endoscopia, repitiéndose anualmente en caso de persistir la descompensación. Por último, los pacientes con varices esofágicas en profilaxis primaria con betabloqueantes no requieren controles endoscópicos⁴.

Fármacos en la sedación endoscópica

La sedación habitual para realizar una endoscopia diagnóstica suele ser una sedación mínima; aunque en procedimientos más prolongados, complejos o molestos/dolorosos se puede precisar un nivel de sedación más profundo. Habitualmente se emplean fármacos hipnóticos (benzodiacepinas, propofol) solos o en combinación con analgésicos, habitualmente derivados mórficos. La adición de fármacos tiene un efecto sinérgico, frecuentemente beneficioso para el procedimiento, pero potenciando el riesgo de efectos indeseables, por lo que es importante elegir juiciosamente la necesidad de combinar fármacos para evitar riesgos innecesarios. Algunos de los fármacos empleados en sedación endoscópica tienen disponible una medicación antagonista (flumazenil y naloxona) que puede ayudarnos a controlar situaciones de sobremedicación, a tener en cuenta en poblaciones de riesgo como la cirrosis hepática.

a) Benzodiacepinas

Son los fármacos más usados en la sedación endoscópica y de los que más experiencia clínica se dispone⁵. De ellas, las más utilizadas son diazepam (de acción prolongada) y midazolam (de acción rápida).

Midazolam

El midazolam tiene efectos ansiolíticos, hipnóticos y amnesia anterógrada marcada. Es 3–6 veces más potente que el diazepam y no es analgésico. Es preferible a otras benzodiacepinas, ya que es soluble en agua, no causa irritación de la vena o dolor en la inyección, es de acción rápida, y tiene una vida media relativamente corta (2–4 horas)⁶. La biodisponibilidad en la administración oral es menor del 50% por un alto metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado. En la administración intravenosa se distribuye rápidamente, con una vida media de 6–15 min y una alta unión a proteínas plasmáticas (94% a 98%). Como único anestésico, una dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg permite una recuperación predecible después de procedimientos breves, aunque las respuestas individuales son altamente variables⁷. La recuperación es considerablemente más lenta si se requiere la repetición o la administración prolongada.

Entre los efectos secundarios, se puede encontrar la depresión respiratoria, lo que obliga a ser cuidadosos en pacientes con insuficiencia respiratoria. Si se asocia a mórficos se potencian los efectos pudiendo causar hipotensión, por lo que las dosis deben ser menores. Su efecto también se potencia con los neurolepticos, alcohol, antidepresivos, analgésicos, antiepilépticos y ansiolíticos e inhibidores del citocromo P-450. Hay que tener en cuenta que existe taquifilaxis en los paciente tomadores crónicos de benzodiacepinas o de inductores del citocromo P-450.

Tabla 1. Características de los fármacos más usados en sedación endoscópica.

	MIDAZOLAM	PROPOFOL	PETIDINA	FENTANILO
PROPIEDADES	Ansiolítico e hipnótico	Hipnótico	Analgésico y sedante	Analgésico y sedante
INICIO DE ACCIÓN	1-2 minutos	30-60 segundos	1-5 minutos	1-2 minutos
PICO MÁXIMO	3-4 minutos	1-2 minutos	10 minutos	3-5 minutos
DURACIÓN	15-180 minutos	4-10 minutos	2-3 horas	30 minutos
DOSIS	Bolo 0,05-0,1 mg/kg	Bolo; 10-20mg inicialmente + 12-20mg mantenimiento. Perfusión: 0,5-1 mg/Kg	Bolo 20-50 mg	Bolo 50-100mcg
EFFECTOS SECUNDARIOS	Depresión respiratoria	Depresión respiratoria	Depresión respiratoria, náuseas	Depresión respiratoria
ANTAGONISTA	Flumazenil	No existe	Naloxona	Naloxona

El aclaramiento de midazolam está reducido en pacientes con cirrosis hepática⁸, produciendo un aumento de la vida media que, junto a una disminución de las proteínas plasmáticas de unión y el aumento de las fracciones libres del fármaco, puede provocar una duración de acción prolongada y un mayor efecto sedante. Se han planteado estrategias para revertir los efectos del midazolam con flumazenil en pacientes cirróticos, reduciendo la incidencia de encefalopatía hepática⁹.

Diacepam

El diacepam, administrado por vía oral, tiene una biodisponibilidad aproximada del 94%¹⁰. Se metaboliza en el hígado y está mediado, principalmente, por CYP2C19 y CYP3A4. En menores de 65 años se debe iniciar con un bolo de 2,5-5 mg; posteriormente se pueden administrar bolos de 2,5 mg i.v. cada 3-4 min hasta lograr el nivel de sedación deseado (máximo de 10 mg). En mayores de 65 años es aconsejable reducir las dosis. En líneas generales, hay que tener las mismas precauciones que con el midazolam y su aclaramiento en cirrosis hepática se ve igualmente afectado.

b) Propofol

El propofol es un agente hipnótico de duración ultracorta con propiedades sedantes, hipnóticas y amnésicas, pero con mínima acción analgésica¹¹. La acción sedante y amnésica es dependiente de la dosis y produce efectos hipnóticos sinérgicos cuando se combina con determinados opiáceos (midazolam y tiopental, mientras que con el fentanilo tiene efectos aditivos). El propofol consigue alcanzar el estado de sedación profunda con rapidez; el tiempo desde la inyección hasta el inicio de la sedación es de 30-60 segundos y su vida media plasmática tiene un intervalo de 1,3-4,1 min. Se puede administrar en forma de bolos repetidos y en perfusión continua. Se administra un bolo inicial de 20-40 mg, seguido de bolos de mantenimiento de 10-20 mg hasta conseguir una sedación adecuada. En perfusión se administran inicialmente 0,5-1 mg/kg (la sedación se consigue a los 1-5 min), continuando

con una infusión de mantenimiento a 1,5-3 mg/kg/h. El propofol contiene aceite de soja, glicerol y lecitina de huevo, por lo que está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los huevos y la soja.

El metabolismo principal del propofol es hepático, siendo la localización extrahepática más importante el riñón, que representa hasta el 30% de su aclaramiento^{12, 13}. Asimismo, los pulmones también pueden desempeñar un papel en el metabolismo extrahepático¹⁴. Ello hace que su eliminación en personas con cirrosis sea similar a la observada en pacientes normales, probablemente como consecuencia del metabolismo extrahepático. La cinética de propofol no se altera con la enfermedad renal y la vida media de eliminación puede estar ligeramente prolongada en la enfermedad hepática, aunque en la práctica clínica no se requiere ajuste significativo de la dosis. La farmacocinética de propofol también puede ser alterada por diversos factores como el sexo, peso, enfermedad preexistente, la edad y la medicación concomitante.

El efecto secundario más importante es la depresión respiratoria, y la hipotensión. Las náuseas, tos, temblor, hipertonía e hipo son efectos secundarios relativamente frecuentes. Raramente se producen taquicardia, extrasístoles, hipertensión, broncospasmo o laringospasmo. Con mucha frecuencia produce dolor en la zona de la inyección¹⁵. El propofol no tiene antagonistas específicos, lo que, junto a la estrecha ventana terapéutica, puede incrementar el riesgo de complicaciones si no se administra apropiadamente.

c) Analgésicos opioides

Meperidina y petidina

Los efectos sedantes y analgésicos son más erráticos e impredecibles que con otros mórnicos, por lo que los anestesiólogos tienen tendencia a sustituirlos por el fentanilo, 100 veces más potente a la misma dosis y con un perfil farmacodinámico mejor (por su menor vida media). El efecto máximo se obtiene a los 10 min de ser administrado, con una duración del efecto de 2 a 3 horas. Su

dosis inicial es de 20 a 50 mg i.v. (dosis más elevadas suelen inducir excesivos efectos adversos).

Sus efectos secundarios son sensación nauseosa, depresión del sistema nervioso central y del centro respiratorio. Interactúa con el alcohol, aciclovir, prometacina, cimetidina, clorpromacina, fenobarbital y con los inhibidores de la monoaminoxidasa, pudiendo producir agitación, sudoración profusa, hiper o hipotensión grave e incluso coma.

Existe una disminución significativa del metabolismo de la meperidina. Se ha observado una reducción del 50% en el aclaramiento y una duplicación de la vida media. Además los pacientes con enfermedad hepática grave pueden experimentar neurotoxicidad por la acumulación de normeperidina.

Fentanilo

La vida media del fentanilo es relativamente corta y se adapta bien a la duración de los procedimientos endoscópicos. A los 20-25 min de la administración la mayoría de los pacientes presentan estabilidad en los signos vitales y se les puede dar el alta si están acompañados. Se suele administrar una dosis inicial de 50 µg (1 mL), que puede aumentarse con bolos de 25 µg (0,5 mL) hasta un máximo de 150 µg (3 mL).

Entre los efectos secundarios destaca el riesgo de depresión respiratoria. También puede producir náuseas o vómitos, prurito e hipotensión, relacionados con la liberación de histamina. Todos estos efectos se potencian con la asociación a benzodiazepinas. También puede inducir broncospasmo en pacientes con asma.

Se metaboliza casi completamente en el hígado. Sin embargo, su eliminación no se altera apreciablemente en pacientes con cirrosis^{16, 17}. Se desconoce si infusiones continuas o dosis repetidas en pacientes cirróticos producen efectos farmacológicos más pronunciados.

Importancia de la encefalopatía hepática mínima

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente de la cirrosis hepática, más aún, entre el 30%-50% de pacientes cirróticos pueden tener un leve deterioro de las funciones mentales sin que ocasione un déficit neurológico. Los pacientes pueden verse afectados por encefalopatía hepática mínima (EHM), entidad que sólo puede ser diagnosticada mediante test especiales. Se trata de una patología silente, que afecta a la calidad de vida de los pacientes y se relaciona con un aumento de accidentes de tráfico, caídas y mortalidad¹⁸.

Existen varios métodos validados para detectar EHM. En Europa, los más utilizados con los tests psicométricos y los neurofisiológicos. Entre los primeros destaca el Psychometric hepatic encephalopathy score (PHES), que incluye una batería de 5 pruebas: test de conexión numérica (TCN) A y B, clave de números, puntos seriados y línea quebrada. Al ser un test afectado por la edad y la alfabetización, en su puntuación influyen la edad del paciente y los años de escolarización. El diagnóstico de EHM se obtiene cuando la puntuación es inferior a 4 puntos. Entre los métodos neurofisiológicos, la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) requiere un dispositivo portátil que el paciente se pone en la cabeza y el cual emite un pulso rojo a frecuencia decreciente (inicialmente a 60hz, dando la impresión de que se trata de una luz fija). El paciente debe señalar cuando es capaz de observar el parpadeo de la luz, siendo registrado su valor (patológico cuando es inferior a 39 Hz)¹⁹.

Tabla 2. Desarrollo de encefalopatía hepática mínima, clínica y complicaciones en pacientes cirróticos sedados con midazolam.

ESTUDIO	DIAGNÓSTICO DE EHM/EH	POBLACIÓN DE ESTUDIO	RESULTADOS	COMPLICACIONES
Assy et al. 1999 (Observacional)	Test de conexión numérica	- Cirrosis+midazolam (n=10) - Cirrosis sin sedación (n=5) - No enfermedad hepática+midazolam (n=12)	-EHM pre sedación en el 80% de cirróticos. -Prolongación del TCN y EHM en todos los cirróticos sedados con midazolam. -No EH	-No analizadas
Vasudevan et al. 2002 (Observacional)	Test de conexión numérica	-Cirrosis+midazolam (n=61) -No cirrosis+midazolam (n=38)	-EHM pre sedación en el 54% de cirróticos. -EHM post sedación en el 75% de cirróticos. -Un caso de EH	-Un caso de depresión respiratoria que requirió apoyo farmacológico en el grupo cirrótico
Haq et al. 2012 (Observacional)	Criterios de West Haven	-Cirrosis [Child-Pugh A (n=39), B (n=87), C (n=65)] +midazolam [2mg (n=26), 3mg (n=119), 5mg (n=39), 7mg (n=7)]	-El 4% desarrolla EH -Relación significativa con el estadio de Child-Pugh A, B o C (0% vs 12,5 vs 87,5%) y dosis de midazolam (0% vs 2,5% vs 12,8% vs 0%).	-Diez casos de depresión respiratoria que requirieron apoyo farmacológico

TCN: test de conexión numérica, EH: encefalopatía hepática, EHM: encefalopatía hepática mínima.

Riesgo de encefalopatía en sedación endoscópica

A continuación, analizaremos algunos de los estudios publicados más relevantes sobre el riesgo de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos sometidos a exploraciones endoscópicas con sedación.

Midazolam

El midazolam es el fármaco más comúnmente usado en la sedación en endoscopia. El primer estudio publicado fue llevado a cabo en 1999 por Assy et al.²⁰ cuyo objetivo fue determinar si la sedación con midazolam exacerbaba la EHM en pacientes con cirrosis hepática. Se incluyeron pacientes cirróticos sometidos a endoscopia digestiva alta (EDA) bajo sedación (n=10), un grupo de cirróticos sin sedación (n=5) y un grupo control de pacientes sin enfermedad hepática que sí recibieron sedación con midazolam (n=12). El diagnóstico de EHM fue realizado mediante TCN, el cual se evaluó antes de la EDA y a los 20 minutos en caso de los pacientes no sedados y a las 2 horas en caso de recibir sedación. La conclusión del estudio fue que la EHM era exacerbada tras el uso de midazolam en pacientes con cirrosis hepática, ya que el tiempo del TCN aumentó en todos los casos. En cambio, no se observó ningún caso de EH clínicamente manifiesta.

Posteriormente, Vasudevan et al.²¹ realizaron un estudio similar para confirmar estos resultados. Incluyeron dos grupos de pacientes, uno con cirrosis hepática (n=61) y otro sin cirrosis (n=38), a los que se les realizó EDA bajo sedación con midazolam. Nuevamente, el TCN (previo a la EDA y a las 2 horas) fue utilizado para el diagnóstico de EHM. Los autores encontraron que un 54,1% de los pacientes cirróticos tenían un TCN basal alterado, aumentando este porcentaje hasta el 75,4% tras la sedación (p<0.001). Por el contrario, no se observó prolongación del tiempo del TCN en el grupo control sin cirrosis hepática. Durante el estudio, un paciente desarrolló depresión respiratoria (resuelta con flumazenilo durante la EDA) y otro tuvo EH clínica. En 2012, Haq et al.²² incluyeron 191 pacientes cirróticos con diferente función hepática; Child-Pugh A (n=39), B (n=87) y C (n=65) en los que se realizó EDA con midazolam (26 pacientes fueron sedados con 2 mg, 119 con 3 mg, 39 con 5 mg y 7 precisaron 7 mg). Se evaluó el desarrollo de EH mediante los criterios de West-Haven a las 2, 4 y 6 horas de la EDA. El 4,2% de los pacientes desarrolló EH clínica en las dos primeras horas tras el procedimiento. De manera interesante, el porcentaje de EH clínica aumentó de forma significativa en función del grado de disfunción hepática (0% vs 12,5% vs 87,5% en Child-Pugh A, B y C respectivamente p=0,005) y de la dosis de midazolam (0% vs 2,5% vs 12,8% según recibieran 2, 3 o 5 mg p=0,023). No hubo ningún caso de EH entre los que recibieron 7 mg de midazolam, justificado probablemente por el pequeño número de pacientes que requirieron esta dosis. Diez pacientes desarrollaron depresión respiratoria, con necesidad de apoyo farmacológico en 7 de los casos, y no fueron incluidos en la población de estudio.

Propofol

El primer estudio que evaluó el impacto del propofol en la encefalopatía se publicó en 2009 por Amorós et al.²³. El objetivo fue determinar si la sedación endoscópica con propofol era capaz de inducir EHM o clínica. Se reclutaron pacientes

con cirrosis hepática (n=20) y sin cirrosis (n=20), a los que se les realizó PHES y FCP para el diagnóstico de EHM antes y a la hora del procedimiento endoscópico. El 65% de pacientes cirróticos presentaba EHM previa a la sedación, pero no se produjo ningún nuevo caso post-sedación. No hubo diferencias en el resultado de los test entre pacientes con EHM y sin ella, al igual que tampoco hubo diferencias en el valor medio de la FCP antes y después de la sedación (40,7 Hz vs 41,6 Hz p=0.2). Además, no se observó ningún evento de EH clínica. Los autores concluyeron que el propofol fue seguro en población cirrótica, sin suponer un riesgo adicional para el desarrollo de EH o EHM. Dos años más tarde, Fagà et al.²⁴ incluyeron pacientes cirróticos (n=61) y no cirróticos (n=153) sometidos a procedimientos de mayor envergadura (colonoscopia y CPRE), analizando la aparición de complicaciones (incluyendo EH clínica) y el tiempo de recuperación. Las complicaciones aparecidas fueron leves y entre ellas no hubo ningún episodio de EH clínica. La dosis utilizada de propofol no fue un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones, únicamente lo fue la clasificación ASA III. Posteriormente, Suh et al.²⁵ compararon la influencia de la sedación por propofol en pacientes cirróticos (n=20) frente a no cirróticos (n=20) en términos de seguridad (dosis, factores hemodinámicos, tiempo de recuperación y perfil hepático) y de aparición de EHM (evaluada mediante TCN). A pesar de que el TCN basal era superior en los pacientes cirróticos, no hubo un incremento significativo del tiempo medio de este test en pacientes con disfunción hepática (p=0.45) y tampoco en los controles sanos (p=0.17). Además, ningún paciente desarrolló EH post-sedación ni hubo diferencias en cuanto a los eventos adversos (siendo el más frecuente la hipotensión). En relación al perfil hepático, no hubo un cambio significativo en el valor de las transaminasas entre ambos grupos, aunque la BT se elevó discretamente (2 mg/dL vs 1,6 mg/dL; p=0.012).

Otros estudios han evaluado más en profundidad el desarrollo de efectos adversos relacionados con la sedación con propofol. En 2011, Tanaka et al.²⁶ diseñaron dos análisis dentro del mismo estudio con pacientes sometidos a EDA bajo sedación: a) el primero incluyó 163 pacientes cirróticos (Child-Pugh A y B) sin observar aparición de complicaciones ni ningún caso de EH clínica. Además, la recuperación completa tras la sedación se produjo en el 100% de pacientes en los primeros 60 minutos; b) el segundo analizó el efecto residual de la sedación entre sujetos cirróticos (n=21) y no cirróticos (n=20) determinando la habilidad de conducción mediante un simulador (pre y post-sedación) y midiendo la concentración de propofol en sangre. En ambos casos, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, destacando que la habilidad para conducir fue similar antes y después de la sedación en pacientes cirróticos. En 2014, Mao et al.²⁷ publicaron un estudio analizando la seguridad y eficacia de la sedación combinada con propofol y fentanilo. Seleccionaron una población con cirrosis descompensada por VHB, que fue dividida en tres grupos: a) sometido a EDA con sedación (n=83); b) a ligadura de varices esofágicas (LVE) bajo sedación (n=137); c) y a LVE sin sedación (n=89). Además, incluyó un grupo control de pacientes sin enfermedad hepática sometido a EDA con sedación (n=100). Del total, 22 pacientes tuvieron complicaciones severas, sin diferencias significativas entre los tres grupos sedados ni al compararlo con los controles. En cuanto a la detección de alteraciones neurológicas relacionadas con la cirrosis, ningún paciente desarrolló EHM (evaluada mediante TCN) ni clínica.

Tabla 3. Desarrollo de encefalopatía hepática mínima, clínica y complicaciones en pacientes cirróticos sedados con propofol.

ESTUDIO	DIAGNÓSTICO DE EHM/EH	POBLACIÓN DE ESTUDIO	RESULTADOS	COMPLICACIONES
Amorós et al. 2009 (Observacional)	PHES	-Cirrosis+propofol (n=20) -No cirrosis+propofol (n=20)	- EHM pre sedación en el 65% de cirróticos - Ningún caso nuevo de EHM o EH post sedación.	- Leves, no diferencias significativas
Faga et al. 2011 (Observacional)	Criterios de West-Haven	-Cirrosis+propofol (n=61) -No cirrosis+propofol (n=153)	- Ningún caso de EH post sedación.	- Leves, no diferencias significativas
Tanaka et al. 2012 (Observacional)	Criterios clínicos	-Estudio 1: cirrosis CP A-B+propofol (n=163) -Estudio 2: cirrosis+rpropofol (n=21) No cirrosis+propofol (n=20)	-Estudio 1: ningún caso de EH -Estudio 2: no evaluada	-Estudio 1: no hubo complicaciones -Estudio 2: Leves, no diferencias significativas
Suh et al. 2013 (Observacional)	TCN	-Cirrosis+propofol (n=20) -No cirrosis+propofol (n=20)	- No diferencias significativas en la media del TCN pre y post sedación. - Ningún caso de EH.	- Leves, no diferencias significativas
Mao et al. 2014 (Observacional)	TCN	-Cirrosis-EDA+propofol y fentanilo (n=83) -Cirrosis-LVE+propofol y fentanilo (n=137) -Cirrosis-LVE (n=89) -No cirrosis-EDA + propofol y fentanilo (n=100)	- Ningún caso de EH post sedación.	-Leves, sin diferencias significativas entre sedados y no sedados. -Graves (precisan intervención médica) en 22 pacientes. No hubo diferencias significativas entre los grupos sedados.

TCN: test de conexión numérica, EH: encefalopatía hepática clínica, EHM: encefalopatía hepática mínima, EDA: endoscopia digestiva alta, LVE; ligadura de varices esofágicas.

Por otro lado, existen dudas acerca de que la eficacia sedativa del propofol en cirróticos sea mayor. Recientemente, Chen et al.²⁸ publicaron un estudio en ratas a las que se les indujo cirrosis hepática mediante la inyección de agentes químicos (CCI4). Las ratas fueron clasificadas en tres grupos según criterios anatomopatológicos: a) cirrosis leve (n=25); b) cirrosis severa (n=27); grupo control (n=20). El 50% de la dosis efectiva sedante del propofol fue significativamente más baja en el grupo de ratas con cirrosis severa (52,3 vs. 93,4 vs. 110,7 mg/L en controles; $p<0,005$) y el tiempo de recuperación fue mayor. Este mayor efecto podría estar explicado por el aumento del nivel de GABA y glicina (neurotransmisores inhibitorios) y un descenso de ácido glutámico y aspártico (excitadores).

Comparación Midazolam vs. Propofol

La sedación con propofol es una buena alternativa al midazolam, incluso ha demostrado no tener un impacto negativo en el desarrollo de EHM, con tiempos de recuperación más cortos. Sin embargo, hasta hace pocos años no se realizaron estudios comparando ambos fármacos directamente.

Khamaysi et al.²⁹ publicaron en 2011 el primer ensayo clínico controlado, en el que se incluyeron pacientes cirróticos aleatorizados a recibir propofol (n=31) o midazolam (n=20), así como un grupo control de sujetos sanos (n=30), para la realización

de EDA. El 95% de los pacientes cirróticos tenía EHM pre-sedación (determinada por TCN, que también se realizó una hora después de la sedación). El propofol no exacerbó la EHM comparado con midazolam, es más, el tiempo de ejecución del TCN post-sedación fue más prolongado para este último (74,2s vs 85,6s; $p<0.001$). No se observaron eventos de EH clínica. Por otro lado, el tiempo de recuperación fue más corto en el grupo de propofol (4.1 vs. 11.5 min; $p<0.001$). Un año después, Agrawal et al.³⁰ publicaron un nuevo ensayo clínico en población cirrótica, aleatorizado a recibir midazolam (n=42), propofol (n=40) o no sedación (n=45). Para diagnóstico de EHM se utilizó el PHES antes y a las 2h de la endoscopia y la FCP antes y después en intervalos de 30 minutos hasta las 2h. El propofol no causó un deterioro de los test psicométricos comparado con midazolam, aunque la FCP mostró un deterioro significativo a los 30 min y 60 min ($p=0.01$). Por otro lado, el midazolam provocó un deterioro significativo de los test psicométricos y de la FCP. No se detectaron casos de EH clínica en ninguno de los grupos ni tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al desarrollo de otras complicaciones.

El propofol presenta una serie de características que hace que pueda asociarse a complicaciones. A pesar de que en varios estudios se habían valorado, siempre había sido como objetivo secundario. En 2011, Correia et al.³¹ publicaron un ensayo clínico en el que incluyeron dos grupos: sedación con fentanilo aleatorizando a midazolam (n=110) o propofol (n=100). Valorando

como complicaciones el desarrollo de hipoxemia, hipotensión y bradicardia, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, el tiempo de recuperación en el grupo de propofol fue más corto. En 2015, se publicó un meta-análisis³² que incluyó 5 ensayos clínicos controlados y aleatorizados comparando el uso de midazolam y propofol en pacientes cirróticos. La conclusión reveló que el uso de propofol acorta el tiempo de sedación y recuperación ($p < 0.0001$) sin mostrar diferencias significativas en cuanto al desarrollo de complicaciones como hipoxemia, bradicardia o hipotensión en función de la sedación.

Conclusiones

La sedación habitualmente utilizada en endoscopia digestiva (basada en midazolam) no es inocua en los pacientes con cirrosis hepática, pudiendo producir encefalopatía hepática mínima y clínicamente manifiesta hasta 6 horas después del procedimiento. Además, el riesgo que existe parece ser dependiente de la dosis de midazolam (a partir de 3mg) y del grado de disfunción hepática (especialmente de riesgo en pacientes con Child-Pugh C). Por el contrario, el propofol ha demostrado ser un fármaco útil en la sedación sin provocar encefalopatía hepática mínima ni clínica. Además, a diferencia del midazolam, el riesgo no se ve modificado por la dosis del fármaco ni se asocia a otro tipo de complicaciones con mayor frecuencia que la sedación habitual.

Bibliografía

- Fortune B, Garcia-Tsao G. Current Management Strategies for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Curr. Hepatol. reports* 2014;13:35–42.
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–488.
- Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, et al. [Portal hypertension: recommendations for evaluation and treatment: consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases(CIBERehd)]. *Gastroenterol. y Hepatol.* 35:421–50.
- Franchis R de. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol.* 2015;63:743–52.
- Keeffe EB, O'Connor KW. 1989 A/S/G/E survey of endoscopic sedation and monitoring practices. *Gastrointest. Endosc.* 1990;36:S13–S18.
- Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981;30:653–61.
- Richards A, Griffiths M, Scully C. Wide variation in patient response to midazolam sedation for outpatient oral surgery. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* 1993;76:408–411.
- Pentikäinen PJ, Välsalmi L, Himberg JJ, et al. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 1989;29:272–7.
- Kim S II, Jin Y-J, Lee SH, et al. Conscious Sedation Using Midazolam and Sequential Flumazenil in Cirrhotic Patients for Prophylactic Endoscopic Variceal Ligation. *Digestion* 2015;92:220–6.
- Divoll M, Greenblatt DJ, Ochs HR, et al. Absolute bioavailability of oral and intramuscular diazepam: effects of age and sex. *Anesth. Analg.* 1983;62:1–8.
- Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2004;14:247–268.
- Takizawa D, Hiraoka H, Nakamura K, et al. Propofol concentrations during the anhepatic phase of living-related donor liver transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004;76:648–9.
- Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, et al. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology* 2005;102:327–30.
- Kuipers J a, Boer F, Olieman W, et al. First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology* 1999;91:1780–7.
- Jalota L, Kalira V, George E, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1110.
- Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, et al. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br. J. Anaesth.* 1982;54:1267–70.
- Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin. Pharmacokinet.* 1999;37:17–40.
- Ampuero J, Simón M, Montoliú C, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy and Critical Flicker Frequency Are Associated with Survival of Patients with Cirrhosis. *Gastroenterology* 2015;149:1483–1489.
- Romero-Gómez M, Ampuero J. Deciphering the spectrum of low-grade hepatic encephalopathy in clinical practice. *Gastroenterology* 2014;146:887–890.
- Assy N, Rosser BG, Grahame GR, et al. Risk of sedation for upper GI endoscopy exacerbating subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Gastrointest. Endosc.* 1999;49:690–694.
- Vasudevan AE, Goh KL, Bulgiba AM. Impairment of psychomotor responses after conscious sedation in cirrhotic patients undergoing therapeutic upper GI endoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97:1717–1721.
- Haq MM, Faisal N, Khalil A, et al. Midazolam for sedation during diagnostic or therapeutic upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;24:1214–1218.
- Amorós A, Aparicio JR, Garmendia M, et al. Deep sedation with propofol does not precipitate hepatic encephalopathy during elective upper endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2009;70:262–268.
- Fagà E, Cento M De, Giordanino C, et al. Safety of propofol in cirrhotic patients undergoing colonoscopy and endoscopic retrograde cholangiography: results of a prospective controlled study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;24:70–76.

25. Suh SJ, Yim HJ, Yoon EL, et al. Is propofol safe when administered to cirrhotic patients during sedative endoscopy? *Korean J. Intern. Med.* 2014;29:57–65.
26. Tanaka N, Horiuchi A, Nakayama Y. Safety and Effectiveness of Low-Dose Propofol Sedation During and After Esophagogastroduodenoscopy in Child A and B Cirrhotic Patients. *Dig Dis Sci* 2013;58:1383–1389.
27. Mao W, Wei XQ, Tao J, et al. The safety of combined sedation with propofol plus fentanyl for endoscopy screening and endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients. *J. Dig. Dis.* 2014;15:124–130.
28. Chen X, Yan R, Bai Z, et al. Enhanced sedative efficacy and delayed recovery in propofol anesthesia in a rat model of hepatic cirrhosis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8:5723–5730.
29. Khamaysi I, William N, Olga A, et al. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: A randomized controlled study. *J. Hepatol.* 2011;54:72–77.
30. Agrawal A, Sharma B, Sharma P, et al. RCT comparing sedation effects for UGI endoscopy with propofol versus midazolam on psychometric tests and critical flicker frequency in cirrhotics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;27:211–212.
31. Correia LM, Bonilha DQ, Gomes GF, et al. Sedation during upper GI endoscopy in cirrhotic outpatients: A randomized, controlled trial comparing propofol and fentanyl with midazolam and fentanyl. *Gastrointest. Endosc.* 2011;73:45–51.
32. Tsai H, Lin Y, Ko C, et al. Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10:1–13.