

Proyecto **PRODIGGEST**

Protocolos Asistenciales para mejorar la Gestión interdisciplinar
de las enfermedades Digestivas en el ámbito hospitalario



www.aeg-escuelavirtual.com

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Francesc Balaguer, Barcelona

Luis Bujanda, San Sebastián

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Miguel Montoro, Huesca

COMITÉ CIENTÍFICO

Ángeles P. Aisa, Marbella

Javier Alcedo, Zaragoza

Sabella Carballal Ramil, Barcelona

Joaquín Cubiella, Orense

Leticia Moreira, Barcelona

José Carlos Marín, Madrid

Pilar Nos, Valencia

Antonia Perelló, Barcelona

Begoña González, Barcelona

Emma Martínez Moneo, Bilbao

Óscar Murcia, Alicante

© De los textos 2021 - AEG (Asociación Española de Gastroenterología).

© Diseño y maquetación: Eva Cepeda. Diseño y maquetación editorial.

Queda totalmente prohibida la reproducción total o parcial de los datos, textos y fotografías, sin autorización expresa de AEG.

Proyecto **PRODIGEST**

Manejo de la anemia y ferropenia tras hemorragia digestiva por hipertensión portal



www.aeg-escuelavirtual.com

Autores

Juan Carlos García Pagán

Hospital Clinic. Barcelona.

Manuel Hernández Guerra

Hospital Universitario de Gran Canaria.

Tenerife.

Revisor externo

José Antonio García Erce

Banco de Sangre y de Tejidos de Navarra.

Secretario de redacción

Miguel Montoro

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición.

Hospital Universitario San Jorge. Huesca

Ámbito de aplicación

- ✗ Atención primaria
- ✗ Atención hospitalaria

Unicéntrico

- ✗ Multicéntrico

Implica a una única Unidad o Servicio

- ✗ Multinacional

Actividad a protocolizar

Promoción de la salud

Prevención de la enfermedad

- ✗ Diagnóstico

- ✗ Tratamiento

Rehabilitación

Cuidados paliativos

Profesionales implicados

- ✗ Médicos de familia
- ✗ Gastroenterólogos
- ✗ Hematólogos
- ✗ Bioquímicos
- ✗ Inmunólogos
- ✗ Genetistas
- ✗ Endoscopistas
- ✗ Anatomopatólogos
- ✗ Radiólogos
- ✗ Dietistas-nutricionistas
- ✗ Asociaciones de pacientes

Índice

Definición del problema	4	TABLA 6. MÉTODO SIMPLIFICADO PARA LA REPLECCIÓN DE LOS DEPÓSITOS DE HIERRO EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ANEMIA FERROPÉNICA POR HEMORRAGIA DIGESTIVA CRÓNICA	20
Población diana	4	TABLA 7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA MEDIANTE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS RUTINARIOS RELACIONADOS CON EL HIERRO E ÍNDICES ERITROCITARIOS	20
Criterios de exclusión	4	FIGURA 1. CAUSAS DE ANEMIA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA (ASOCIADAS O NO A HIPERTENSIÓN PORTAL) . .	21
Definición de la actividad a realizar.	5	FIGURA 2. TIPOS DE ANEMIA DEL HIERRO ESPERABLES EN EL PACIENTE CIRRÓTICO, EN FUNCIÓN DEL PERFIL BIOQUÍMICO.	22
Fuentes de consulta principales.	5	Recursos necesarios	23
Documento teórico o conceptual.	6	LOCAL	23
IMPACTO DE LA ANEMIA SOBRE LA DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA POR HIPERTENSIÓN PORTAL.	6	PERSONAL	23
Documentos Operativos	13	MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO	23
TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DISMINUCIÓN DE HIERRO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO	13	RECURSOS ECONÓMICOS	24
TABLA 2. FÓRMULA SENCILLA PARA LA REPOSICIÓN DE HIERRO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA TRAS UN EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA	14	APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES	24
TABLA 3. TERAPIA CON HIERRO ORAL Y ENDOVENOSA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO	15	Sistema de registro	24
TABLA 4. TIPOS DE HIERRO ORAL Y ENDOVENOSO	16	Evaluación del protocolo.	24
TABLA 5. ERRORES FRECUENTES EN LA VALORACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA Y CRÓNICA POR HIPERTENSIÓN PORTAL Y PRESENCIA DE ANEMIA	17	Abreviaturas	24
		Referencias.	25

Definición del problema

- ⦿ La hemorragia digestiva aguda por rotura de varices esofágicas es una complicación grave y frecuente de los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal que comporta una importante morbilidad y es responsable de una cuarta parte de las causas de mortalidad en esta población. En concreto, la hemorragia por varices esofagogástricas (HVEG) representa el 60% de las causas de hemorragia aguda¹.
- ⦿ La anemia puede ser secundaria tanto a la presencia de un sangrado gastrointestinal agudo (debido a la ruptura de varices esofagogástricas), como crónico debido a la presencia de gastroduodenopatía y colopatía de la hipertensión portal. Otra causa frecuente es la ectasia vascular antral gástrica (GAVE, por sus siglas en inglés, *Gastric Antral Vascular Ectasia*), si bien no está asociada a la hipertensión portal.
- ⦿ La anemia que ocurre en estos pacientes es un cofactor que favorece la descompensación y la necesidad consiguiente de hospitalización, empeorando de forma manifiesta la calidad de vida².
- ⦿ La anemia es un hallazgo frecuente y relativamente precoz en la historia natural del paciente con hipertensión portal, fundamentalmente de causa cirrótica, y está presente en más del 50% de los pacientes, siendo grave ($Hb < 8 \text{ mg/dl}$) hasta en cerca del 10% de los casos²⁻⁵.
- ⦿ La ferropenia ocasionada por la anemia afecta al 75% de los pacientes y debe ser corregida con el fin de evitar la progresión de la anemia y favorecer su recuperación cuanto antes^{6,7}.
- ⦿ La reposición endovenosa de hierro ha demostrado ser segura y eficaz tanto en pacientes cirróticos con hipertensión portal como no cirróticos con hemorragia gastrointestinal aguda^{7,8-10}.

- ⦿ Este protocolo tiene como objetivo complementar el protocolo asistencial de *Manejo de la anemia y de la ferropenia en la hemorragia digestiva*, y guiar el proceso terapéutico de la anemia ferropénica asociada a la hemorragia del paciente con hipertensión portal.

Población diana

1. Población adulta que acude a un centro hospitalario por presentar una hemorragia gastrointestinal aguda relacionada con la hipertensión portal asociada o no a cirrosis.
2. Pacientes que presentan anemia o ferropenia crónica secundaria a pérdidas crónicas de sangre relacionadas con hipertensión portal asociada o no a cirrosis.

Criterios de exclusión

1. Población pediátrica.
2. Pacientes con anemia o ferropenia secundarias a causas diferentes a la hemorragia digestiva (aguda o crónica) no relacionada con hipertensión portal y aquellas asociadas a malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon, cáncer gástrico, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca y estados pre y/o perioperatorios.

Definición de la actividad a realizar

1. Revisar el protocolo de actuación ante un paciente con hemorragia digestiva aguda secundaria a hipertensión portal, con especial énfasis en el manejo de la anemia.
2. Actualizar las indicaciones del tratamiento de la anemia y política transfusional de componentes o productos sanguíneos y hemo-derivados.
3. Desarrollar un protocolo asistencial de manejo de la anemia y déficit de hierro asociados a hemorragia gastrointestinal aguda y crónica por hipertensión portal.
4. Informar acerca de las ventajas y limitaciones del hierro endovenoso frente a la posología oral en la hemorragia digestiva aguda o crónica por hipertensión portal.
5. Facilitar una guía de manejo de hierro endovenoso para una reposición eficaz y segura de las pérdidas asociadas a la hemorragia digestiva por hipertensión portal.

Fuentes de consulta principales

1. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and mana-

gement: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65:310-35. (1)

2. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60. (11)
3. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52. (12)
4. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309-16. (13)
5. Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clinical drug investigation*. 2016;36(3):177-94. (14)
6. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;157(1):34-43.e1. (15)
7. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(8):1491-506.(16)
8. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;316(19):2025-35. (17)

Documento teórico o conceptual

IMPACTO DE LA ANEMIA SOBRE LA DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA POR HIPERTENSIÓN PORTAL

ANEMIA EN PACIENTES CON CIRROSIS

- La **figura 1** enumera las posibles causas de anemia (ferropénica o no) en un paciente con cirrosis. Entre las causas más frecuentes de anemia se encuentra la ferropénica provocada por hemorragia aguda y/o crónica secundaria a varices esófago-gástricas, gastroduodenopatía, enteropatía y colopatía de la hipertensión portal y por GAVE.
 - Otras causas de anemia en la cirrosis (con o sin hipertensión portal) también están descritas en la figura 1:
 - Los pacientes cirróticos pueden presentar alteraciones funcionales y defectos estructurales de la membrana de los hematíes, por alteración en el contenido de lípidos, sobre todo provocadas por alcohol, que favorecen su hemólisis (acantocitosis). Alteraciones de este tipo son vistas también en situaciones agudas relacionadas con el consumo abusivo de alcohol (Síndrome de Zieve)¹⁸.
 - Asociada a pérdidas crónicas de sangre (p. ej., GAVE).
 - Es frecuente que haya malnutrición y malabsorción, especialmente en bebedores de alcohol, que contribuyen con déficits vitamínicos (vitamina B₆, B₁₂, folato y vitamina C) a empeorar la anemia ferropénica. Además, en la enfermedad hepática por alcohol puede existir alteraciones en la hematopoyesis⁵.
 - La hepcidina aumenta como reactante de fase aguda en procesos inflamatorios hepáticos. Ello redundaría en una inhibición en la absorción de hierro de la dieta pudiendo agravar la ferropenia¹⁹.
 - El síndrome hepatorenal conduce a unos niveles subóptimos de eritropoietina (renal).
 - La insuficiencia cardíaca que acompaña a la miocardiopatía del cirrótico, unido al fallo en la síntesis hepática de albúmina favorecen estados de hemodilución con contribuyen al descenso en la concentración de Hb.
- La **tabla 1** muestra otras causas de ferropenia en el paciente cirrótico diferente a la ocasionada por pérdidas digestivas.
 - Se ha descrito una asociación entre el grado de hipertensión portal y la gravedad de la anemia de forma que a más gradiente de presión portal mayor incidencia de anemia².
 - También las características del tipo de anemia dependen de las características de los pacientes. En pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión portal > 10mmHg) son más prevalentes las anemias por sangrado digestivo, deficiencia de hierro y déficits de folato y vitamina B₁₂. Mientras que en

estos pacientes tienen una menor prevalencia de anemias relacionadas con insuficiencia renal, hemólisis o trastornos crónicos inflamatorios.

IMPACTO DE LA ANEMIA Y FERROPENIA EN LA CIRROSIS COMPENSADA Y DESCOMPENSADA

- No son muchos los estudios que han evaluado el papel específico de la anemia y su influencia en el desarrollo de descompensaciones en el paciente con hipertensión portal. Sí existen datos que muestran una asociación entre la presencia de anemia y la gravedad de la cirrosis². Además, un mayor grado de anemia en un paciente cirrótico también se ha asociado a:
 - Mayor necesidad de hospitalización como consecuencia de encefalopatía hepática².
 - Mayor incidencia de fallo agudo sobre crónico^{2,19,21}.
 - Menor calidad de vida²².
 - Mayor mortalidad²³.

MANEJO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA POR HIPERTENSIÓN PORTAL

TRATAMIENTO GENERAL DEL EPISODIO AGUDO

- Los fármacos vasoactivos que reducen la presión portal, el uso de antibióticos profilácticos, una transfusión sanguínea con criterios

restrictivos “restrictiva” y la terapia endoscópica con ligadura constituyen la piedra angular del tratamiento médico de la HVEG^{11,12}.

- Los fármacos vasoactivos deben iniciarse tan pronto como se sospeche que el origen de una hemorragia es por varices esofagogástricas (VEG), ya que facilitan la realización de la endoscopia diagnóstica y terapéutica y mejoran el control del sangrado²⁴. La somatostatina, la terlipresina o el octreótido han mostrado una eficacia similar cuando son combinados con tratamiento endoscópico. Todos ellos requieren de su administración intravenosa (IV) y deben mantenerse hasta 5 días con el objetivo de evitar una recidiva hemorrágica precoz¹². Se ha sugerido que la administración durante un periodo de tiempo más corto (48-72 horas) es igual de efectivo. Sin embargo, se necesitarían más datos para respaldar firmemente esta recomendación.
- Al ingreso siempre debe descartarse la existencia de una infección activa e iniciar lo más precozmente el tratamiento adecuado. Cuando estas se han descartado, es fundamental administrar antibióticos profilácticos ya que ello reduce la probabilidad de desarrollar infecciones, mejora el control del sangrado y mejora la supervivencia²⁵. Además, es importante aplicar medidas frente a la encefalopatía y preservar la función renal con una restitución adecuada de la volemia y de electrolitos. La restitución de hematíes debe ser “restrictiva” y personalizada, considerando, a su vez, los antecedentes cardiovasculares, la tolerancia hemodinámica a la anemia y la estabilidad o control del sangrado agudo. El objetivo es mantener los niveles de hemoglobina en torno a 7 g/dl. Ello ha demostrado asociarse a un mejor pronóstico que políticas de transfusión más liberales (1b; A)^{12,26}.

- Una vez que se ha logrado la estabilidad hemodinámica se debe realizar una gastroscopia diagnóstica y, si se confirma la HVEG, aplicar terapia endoscópica¹. Diversos estudios han intentado determinar cuándo es el mejor momento para la realización de la endoscopia obteniendo resultados divergentes^{1,27,28}. Sin embargo, el intervalo de tiempo más aceptado es dentro de las 12 horas posteriores al ingreso, especialmente en pacientes que han presentado hematemesis o inestabilidad hemodinámica. En pacientes con hemorragia persistente grave, encefalopatía hepática o en pacientes comatosos, existe un alto riesgo de broncoaspiración. Por ello se aconseja considerar la intubación orotraqueal profiláctica antes de la endoscopia para garantizar la protección de las vías respiratorias¹¹. En ausencia de contraindicaciones (prolongación del intervalo QT), la administración de agentes procinéticos como la eritromicina 30-120 minutos antes de la endoscopia (250 mg i.v.) mejora el rendimiento de la endoscopia y la visibilidad de la mucosa esofagogástrica^{29,30}. La ligadura con banda endoscópica (LBE) es más efectiva que la escleroterapia y presenta menos efectos adversos y, por lo tanto, debe ser el tratamiento endoscópico de elección. La escleroterapia se puede usar cuando la ligadura con bandas no es factible.

TRATAMIENTO DE RESCATE

- El tratamiento descrito logra el control de la hemorragia en más del 80% de los pacientes. Sin embargo, en el 10-20% restante, la HVE no se logra controlar o ésta recidiva de forma precoz. Si la hemorragia es leve, en ocasiones un segundo intento de tratamiento endoscópico puede finalmente lograr la hemostasia. Sin embargo, en la mayoría de los casos, especialmente en aquellos con hemorragia más grave, se requerirá la utilización de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (o TIPS del inglés *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) de rescate para controlar la HVEG¹. En pacientes inestables, el taponamiento con balón (TB), puede utilizarse como puente hasta la realización del TIPS de rescate. El TB es altamente efectivo para lograr el control de la hemorragia. Sin embargo, solo puede permanecer colocado un corto período de tiempo (< 24 horas), ya que si no comportan riesgo de lesiones en la mucosa esofágica, y cuando este se retira la hemorragia recurre en más de la mitad de los casos. Además, el TB facilita la broncoaspiración y puede provocar perforación esofágica^{31,32}. La utilización de endoprótesis vasculares (estents) esofágicos ha mostrado ser, al menos tan eficaz controlando la hemorragia, pero con menos complicaciones que el TB. Además, los estents se pueden dejar colocados durante un período de tiempo prolongado (generalmente hasta 7 días), lo que conlleva más tiempo para lograr la estabilización del paciente, controlar una posible sepsis y/o mejorar la función renal antes de realizar un TIPS de rescate³³.
- Los estudios que han evaluado el TIPS como terapia de rescate no son controlados y han utilizado endoprótesis no recubiertas. Estos estudios muestran que el TIPS de rescate, a pesar de lograr el control de la hemorragia en un alto porcentaje de pacientes, conlleva una tasa de mortalidad muy elevada (30-50%)³⁴⁻³⁸. No existen datos suficientes con estents cubiertos. A pesar de ello, teniendo en cuenta la falta de alternativas terapéuticas efectivas, el factor principal que limita el uso de TIPS de rescate es la posible futilidad de su utilización. En pacientes con mala función hepática, la decisión respecto a su implantación deberá de establecerse de forma indivi-

dualizada caso por caso teniendo en cuenta, entre otros factores, la edad del paciente, la potencial reversibilidad de la condición y la elegibilidad para el trasplante hepático.

- La alta mortalidad asociada con el uso de TIPS como tratamiento de rescate planteó la tesis de si los pacientes con malos indicadores pronósticos al ingreso podrían beneficiarse de un enfoque terapéutico inicial más agresivo. El concepto de TIPS preventivo (p-TIPS) se refiere a la inserción de un TIPS en pacientes que tienen un alto riesgo de que el tratamiento convencional (fármacos vasoactivos + LBE) fracase y, ello conlleve un riesgo elevado de fallecimiento. P-TIPS al prevenir el fracaso terapéutico (y, por lo tanto, las maniobras asociadas a él, como transfusiones múltiples, endoscopias repetidas, uso de TB, etc.) y lograr un importante descenso en la presión portal lograría reducir la mortalidad de estos pacientes. En consecuencia, el uso de p-TIPS requiere identificar qué pacientes están en riesgo de tener un mal pronóstico durante la HVEG.
- Un estudio aleatorizado inicial sustentó el concepto de un mejor control de la hemorragia y una mejor supervivencia en pacientes de alto riesgo, definidos por un gradiente de presión venosa hepática (o del inglés *Hepatic Venous Pressure Gradient*) > 20 mmHg, que recibieron tratamiento con p-TIPS en comparación con aquellos que recibieron tratamiento endoscópico³⁹. Sin embargo, los criterios de alto riesgo utilizados en este estudio (medición de HVPG) son difíciles de aplicar de forma generalizada. Más importante aún, en este estudio ambos brazos fueron tratados de forma insuficiente de acuerdo con los estándares actuales (se colocaron TIPS utilizando estents no recubiertos y los pacientes en el brazo de control recibieron escleroterapia en

lugar de ligadura con bandas). Sin embargo, este estudio fue seguido por otros dos estudios aleatorizados^{40,41} y cuatro estudios observacionales⁴²⁻⁴⁵ que utilizaron criterios clínicos sencillos para definir pacientes de alto riesgo: pacientes Child-Pugh B con hemorragia activa en la endoscopia diagnóstica a pesar de recibir fármacos vasoactivos y pacientes Child-Pugh C hasta 13 puntos (independientemente de los hallazgos de la endoscopia). Todos estos estudios utilizaron prótesis recubiertas y confirmaron los resultados del estudio inicial mostrando un mejor control de la hemorragia y una mejor supervivencia en los pacientes tratados con p-TIPS.

MANEJO DE LA ANEMIA Y FERROPENIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA TRAS HEMORRAGIA AGUDA POR HIPERTENSIÓN PORTAL

- Tras la hemorragia aguda y estabilizar al paciente se debe evaluar si hay que transfundir al paciente y como ocurre en la hemorragia sin hipertensión portal, debe prevalecer la estrategia PBM (del inglés, *Patient Blood Management* (PBM) que utiliza criterios basados en:
 - Naturaleza, origen y situación de la hemorragia activa: fundamentado en pruebas endoscópicas y de imagen.
 - Magnitud de la hemorragia: basados en parámetros clínicos y analíticos registrados a partir de la anamnesis del paciente y pruebas de laboratorio. En este punto, es importante considerar no solamente los valores actuales sino también el histórico del paciente.
 - Probabilidad de recidiva del sangrado: en función de la causa y estadio de la función hepática del paciente.

- Comorbilidades: fundamentalmente cardiopulmonar, renal, vascular y coagulopatías, tanto diátesis hemorrágica como trombofilias.
- ⦿ La transfusión sanguínea en el tratamiento de la hemorragia digestiva aguda debe responder a una política “restrictiva”. Este criterio tiene aún más sentido, si cabe, en el paciente cirrótico si se desea mejorar la supervivencia debido a que la expansión de volumen empeora la hipertensión portal²⁶. De ahí que la decisión de transfundir deba aplicarse en concordancia con una serie de criterios que obligan a una evaluación rigurosa y personalizada, ya que se trata de un recurso limitado. Así, en la última década la tendencia es a administrar la dosis mínima y clínicamente efectiva. Una unidad puede ser suficiente y salvo en pacientes con hemorragia activa no controlada, se deberá reevaluar clínica y analíticamente antes de administrar una segunda unidad o dosis de concentrados de hemáties. Todo ello tiene no solamente influencia sobre el pronóstico del paciente, sino también connotaciones económicas^{17,26,46-48}.
- ⦿ La recomendación actual es no transfundir cuando la hemoglobina del paciente se sitúa por encima de 7 g/dl, considerar transfusión cuando se halla entre 7-8 g/dl si coexisten factores de riesgo como cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y presencia de diabetes e hipertensión arterial. Por encima de 9 g/dl únicamente debería considerarse la hemotransfusión en presencia de síntomas o signos de hipoxia, disfunción cardíaca, cerebral, hepática o pulmonar graves. En todo momento debe considerarse que la reposición de hemáties no exime de la necesidad de corregir los depósitos de hierro, ya que cada concentrado de glóbulos rojos aporta únicamente unos 200 mg de hierro (ver más adelante la fórmula simplificada para el cálculo del hierro a reponer).
- ⦿ En pacientes que presentan signos de sangrado activo o alto riesgo de recidiva y que se hallan en tratamiento con anticoagulantes y antiagregantes, la propia estrategia PBM comporta la necesidad de revertir cuanto antes la anticoagulación-antiagregación para minimizar las pérdidas hemáticas y/o prevenir la recidiva precoz.
- ⦿ La reposición de hierro por vía endovenosa permite una reposición más rápida de los depósitos que la administración por vía oral. Ello puede ser relevante en anemias graves, cuando haya necesidad de una corrección rápida de la anemia y en pacientes con antecedentes de refractariedad, resistencia o intolerancia al hierro oral (tabla 2).
- ⦿ La reposición de hierro puede contribuir a disminuir las necesidades de hemotransfusión y ser más rápida y mejor tolerada que la terapia oral^{8, 12,49,50} (tabla 3).
- ⦿ En la tabla 4 se muestran los tipos de hierro oral y endovenosos disponibles en el mercado.
- ⦿ Se consideran criterios de exclusión relativa o temporal para la administración de hierro endovenoso la hemorragia activa no controlada y la presencia de inestabilidad hemodinámica, así como la hipertensión arterial no controlada y la alergia o reacción alérgica grave.
- ⦿ La administración de hierro es segura en pacientes con déficit de hierro⁷, si bien la evidencia acumulada en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal es menor¹⁴.

- En la [tabla 5](#) se muestran errores frecuentes en el manejo de la hemorragia aguda y anemia por hipertensión portal.

TRATAMIENTO DE LAS PÉRDIDAS CRÓNICAS POR HIPERTENSIÓN PORTAL

- Siempre que sea posible se evitará la transfusión de concentrados de hematíes. La decisión de transfundir o no dependerá de la gravedad de la anemia, así como de la tolerancia del paciente frente a la misma, en gran medida dependiente de sus comorbilidades.
- La recomendación actual es transfundir por debajo de 5 g/dl de Hb, entre 5-7 g/dl si hay síntomas o signos de alarma (disnea, dolor precordial, taquicardia, hipotensión), y entre 7-8 g/dl si además existe comorbilidad (insuficiencia cardiopulmonar y coronariopatía). Independientemente del nivel de Hb, siempre se ha de considerar la reposición de los depósitos de hierro, difícil de conseguir solo con la reposición de glóbulos rojos (ver más adelante), especialmente si se sigue la recomendación de transfundir de “uno en uno” con reevaluación posterior ([tabla 6](#)).
- En la evaluación de la anemia crónica y en concreto de la anemia ferropénica en la cirrosis se han de tener en consideración algunas connotaciones especiales debido a que los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo del hierro pueden estar alterados de manera inespecífica ([figura 2](#)). Así, las alteraciones en el volumen corpuscular medio (VCM) y hemoglobina corpuscular media (HCM) características de la anemia ferropénica con microcitosis e

hipocromia pueden estar artefactadas por déficits vitamínicos que ocasionan macrocitosis⁵¹. Por otra parte, los niveles bajos de ferritina reflejan casi siempre una deficiencia de hierro o ferropenia, excepto cuando existe hipotiroidismo o déficit grave de vitamina C. Es bien conocido que la ferritina es una proteína que se comporta como reactante de fase aguda que se eleva en procesos inflamatorios, de ahí que niveles por encima de los valores considerados como normales (30 mg/dl, en la última revisión de la O.M.S.) pueden en algunos casos reflejar un déficit real de hierro, o cuando menos niveles subóptimos en sus depósitos. De igual modo, estos pacientes pueden presentar niveles falsamente normales de la transferrina, ya que es un reactante negativo de fase aguda, y puede estar descendido debido a la desnutrición proteica que acompaña con frecuencia a la cirrosis hepática ([tabla 7](#)).

- Las causas de hemorragia crónica en el paciente con hipertensión portal son la gastropatía, la colopatía por hipertensión portal y el GAVE, aunque en el último caso no se relaciona directamente con la presencia de HTP^{52,53}. La reposición de hierro endovenoso en estos casos puede evitar transfusiones periódicas, como ha sido demostrado en algunos estudios¹². En todos los casos se ha de tratar además la enfermedad que ocasiona las pérdidas crónicas de sangre⁵⁴.
 - Gastropatía de la hipertensión portal (GHTP):** está presente en el 20-80% de los pacientes según el estadio de enfermedad en el que se encuentre y es la causa más frecuente de anemia crónica en el cirrótico. Aunque depende mucho de

las características de la cohorte estudiada (estadio de Child y MELD), hasta el 60 % de los pacientes con GHP pueden tener algún grado de anemia ferropénica, sobre todo los casos con gastropatía grave⁵⁵ en los que la anemia puede ser grave hasta en el 10 % de pacientes¹². Dado que la hipertensión portal subyace en su etiopatogenia, el tratamiento de la hemorragia crónica y su prevención es factible mediante betabloqueantes no cardioselectivos^{55,56}. En los casos refractarios a los betabloqueantes, se puede optar por un TIPS⁵⁷ o tratamiento local endoscópico con gas argón si la GHP está localizada^{58,59} en este último caso en combinación con los betabloqueantes, cuyo objetivo es evitar o atenuar las pérdidas, mejorando con ello los niveles de hemoglobina y evitar las hemotransfusiones repetidas. Si ello se consigue, basta con reponer los depósitos de hierro para restituir-optimizar los niveles de Hb y consiguientemente la oxigenación tisular. Recientemente se han reportado casos anecdóticos de uso de hemospray para el control de la hemorragia aguda por GHP⁶⁰.

- **Ectasia vascular antral gástrica (GAVE):** aunque no es exclusiva de la cirrosis ni de la presencia de hipertensión portal supone hasta un 2 % de los pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante y provoca hemorragia y anemia en el 4 % de los casos no secundarios a varices esofagogástri-

cas⁶¹. El tratamiento actualmente es endoscópico mediante la aplicación de gas Argón y ablación con radiofrecuencia⁶². En estos pacientes se pueden disminuir los requerimientos transfusionales al cabo de 3 sesiones, aunque la recidiva es la norma⁶³⁻⁶⁵. Para los casos rebeldes y refractarios, se ha sugerido también que la ligadura con bandas elásticas sobre la mucosa donde se localiza el GAVE, puede ser igual de eficaz^{66,67} que las técnicas anteriores cuando se realiza en varias sesiones y que incluso controla mejor la anemia, con menores requerimientos transfusionales, siendo suficiente la reposición del hierro por vía oral o endovenosa, según los casos^{68,70}.

- **Colopatía y enteropatía por hipertensión portal:** la prevalencia de colopatía entre los pacientes cirróticos está entre el 20-70 %, si bien se considera una causa menor de anemia^{71,72}. Con respecto a la enteropatía, los hallazgos incluyen la presencia de varices, angioectasias y lesiones pseudoinflamatorias, que contribuyen igualmente a la anemia asociada a hipertensión portal clínicamente significativa. La enteroscopia con doble balón y sobretodo, la videocápsula de intestino delgado permite el diagnóstico de estas lesiones de una manera fácil, si bien su tratamiento endoscópico sigue siendo un reto^{73,74}.

Documentos Operativos

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DISMINUCIÓN DE HIERRO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

Disminución de absorción

Relativa por aumento de la demanda	Infancia, adolescencia, embarazo, flebotomías, tratamiento con eritropoyetina
Absoluta por aporte reducido	Malnutrición, dietas restrictivas, alcoholismo
Malabsorción por cirugía	Cirugía bariátrica y sobrecrecimiento bacteriano
Malabsorción por enfermedad del tracto gastrointestinal	Enfermedad celiaca, linfoma
Fármacos	Inhibidores bomba protones, glucocorticoides

Otras

Genética	Anemia ferropénica refractaria a hierro (IRIDA)
Trastornos crónicos	Neoplasias, insuficiencia renal crónica, trastornos inflamatorios crónicos

Pérdidas de sangre

No digestivas	Epistaxis, flebotomías, ginecológicas y urológicas
Pérdidas digestivas	Úlcera péptica, angiodisplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis, hernias de hiato gigantes, parasitosis, ectasia vascular antral (GAVE), gastropatía de la hipertensión portal

TABLA 2. FÓRMULA SENCILLA PARA LA REPOSICIÓN DE HIERRO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA TRAS UN EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA.

Niveles de Hb a las 24 horas de la hemorragia				
> 14 g/dl	12-14 g/dl	10-12 g/dl	<10 g/dl	
No precisa	200 mg	500-1.000 mg ²	<70 kg	>70 kg
			1.000 mg	1.000 mg
	Otros 200 mg a las 48 h ¹	Repetir según recidiva	500 mg a los 7 días ³	1.000 mg a los 7 días ³

¹ De manera alternativa se puede administrar una dosis única de 500 mg de hierro carboximaltosa i.v. cuando ello suponga una reducción de la estancia hospitalaria, reingresos o nuevas visitas.

² Ajustar la dosis al peso. Si el peso es > 70 kg, administrar 1.000 mg.

³ No antes de los 7 días; puede ser a los 15-21 días.

TABLA 3. TERAPIA CON HIERRO ORAL Y ENDOVENOSA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

Oral	Endovenoso
No efectos adversos graves	Muy efectivo en poco tiempo
Económico	Asegura adherencia
Mala tolerancia (síntomas gastrointestinales): frecuente	Requiere administración endovenosa
Limitaciones	
Favorece estreñimiento (factor que favorece la encefalopatía)	Mayor coste a corto plazo aunque menor que el de la transfusión de sangre
Deficiente absorción en cirróticos	Potencial reacción alérgica
Mala adherencia a medio-largo plazo	Requiere personal específico
Oscurece las heces (enmascara hemorragias)	Requiere hospital de día
No es suficiente en hemorragias graves	
Lenta reposición y eficacia	

TABLA 4. TIPOS DE HIERRO ORAL Y ENDOVENOSO.

Tipo	Dosis	Tiempo	Nombre comercial
Oral			
Sulfato ferroso	80 mg 105 mg	Una vez al día	Tardyferon®, Ferrogradumet®
Ferroglicina sulfato	100 mg 100 mg 30 mg	Una vez al día	Ferbisol®, Ferrosanol®, Glutaferro gotas®
Lactato ferroso	37,5 mg (vial bebible)	Una vez al día	Cromatonbic Ferro®
Gluconato ferroso	80 mg	Una vez al día	Losferron®
Pirofosfato férrico	600 mg	Una vez al día	Fisiogen Ferro® Forte ¹
Endovenosos			
Hierro sacarosa o sucrosa	200 mg (3 sesiones/semana)	30 min	Venofer®, Feriv®
Carboximaltosa de hierro	1.000 mg (sesión)	15 min	Ferinject®
Hierro isomaltósido	20 mg/kg	15-30 min	Monoferro® ²
Hierro dextrano	20 mg/kg	4-6 horas	CosmoFer®

¹Complemento alimenticio de pirofosfato férrico en liposomas. ²Con fecha 19 de julio de 2017, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó la siguiente información (Referencia: MUH (FV), 8/2017):

- El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro®).
- Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con este producto.

TABLA 5. ERRORES FRECUENTES EN LA VALORACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA Y CRÓNICA POR HIPERTENSIÓN PORTAL Y PRESENCIA DE ANEMIA.

	Razones	Actitud correcta
Hemorragia digestiva aguda		
Transfusión en exceso	Existe tendencia a sobreestimar las pérdidas asumiendo que existe un desfase en el tiempo o que el sangrado persiste siempre sin tratamiento endoscópico. También la sobrehidratación puede disminuir falsamente la concentración de hemoglobina. A esto se suma la frecuente actitud de transfundir a pares	Restringir la transfusión sanguínea guiándonos por parámetros objetivos y las necesidades del paciente en cada momento
Infraestimación de la gravedad de la hemorragia	En los momentos iniciales de la hemorragia, la hemoglobina puede no reflejar los valores reales por falta de hemodilución	Es esencial atender a parámetros hemodinámicos como la tensión arterial y frecuencia cardiaca
Depleción de volumen postransfusional con diuréticos	No es preciso de forma sistemática el uso de diuréticos	Individualizar la necesidad de depleción de volumen según comorbilidad del paciente
Transfusión de plaquetas de forma sistemática en el cirrótico con anemia	Tendencia a transfundir plaquetas en pacientes trombocitopénicos con la idea de que se controla mejor la hemorragia. Obviando el secuestro por hiperesplenismo y que con frecuencia presentan macrotrombocitopenia (plaquetas de mayor tamaño por los déficit de vitaminas B)	Sólo se transfunden plaquetas con déficits graves ($< 30.000 \text{ mm}^6$) y hemorragia activa o ante situación de politransfusión



TABLA 5. ERRORES FRECUENTES EN LA VALORACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA Y CRÓNICA POR HIPERTENSIÓN PORTAL Y PRESENCIA DE ANEMIA (CONTINUACIÓN).

	Razones	Actitud correcta
Transfundir sangre y administrar hierro i.v.	Pensar que la transfusión de sangre corrige la depleción de hierro. Una unidad de concentrado de hematíes aporta aprox. 200 mg de hierro	Evitar la transfusión simultánea de concentrados de hematíes y de hierro (en caso de reacción adversa, puede ser difícil establecer la relación causa-efecto)
Proceder a alta sin haber considerado el tratamiento de la anemia y del déficit de hierro		
Hemorragia digestiva crónica		
El volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media no son fiables para caracterizar el tipo de anemia	Deficiencia concomitante de vitamina B ₁₂ y de folato que provocan macrocitosis	Prescribir vitaminas que se precisan para la hematopoyesis
Considerar los valores de ferritina para ferropenia (<16 mg/dl) en el cirrótico	La ferritina es un reactante de fase aguda y está aumentado en procesos inflamatorios crónicos como la cirrosis	Se deben considerar umbrales más altos (<100 mg/dl)



TABLA 5. ERRORES FRECUENTES EN LA VALORACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA Y CRÓNICA POR HIPERTENSIÓN PORTAL Y PRESENCIA DE ANEMIA (CONTINUACIÓN).

	Razones	Actitud correcta
La saturación de transferrina puede ser variable y no reflejar ferropenia	La transferrina aumenta como reactante de fase aguda por lo que baja la saturación asociada a proceso inflamatorio, pero debido a disminución de su síntesis puede también aumentar los valores de saturación	Tener presente el contexto del paciente y valores de ferritina
Solicitar estudio de anemia tras hemotransfusión	Los parámetros e índices hematológicos están artefactados	Realizar estudio sobre alícuota reservada previa a la transfusión
Un estudio con test de sangre oculta en heces negativo excluye hemorragias del tracto digestivo en su totalidad	Los test inmunológicos son sensibles para detección de pérdidas hemáticas, pero del tracto digestivo inferior	Sin causa que justifique la anemia en el tracto digestivo bajo se debe continuar con el estudio
Infratratar la ferropenia	No se recurre a las tablas para reponer la cantidad necesaria en función de los valores de hemoglobina y peso. Además, tras un sangrado agudo, unos niveles de ferritina dentro de la normalidad no aseguran una corrección total de la anemia, por falta de depósitos	Adecuar la dosis según peso y niveles de hemoglobina
Refractariedad a ferroterapia oral	Falta de información al paciente sobre instrucciones de como tomarlo, interacciones, etc	Correcta información al paciente dedicándole el suficiente tiempo para ello

TABLA 6. MÉTODO SIMPLIFICADO PARA LA REPLECCIÓN DE LOS DEPÓSITOS DE HIERRO EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ANEMIA FERROPÉNICA POR HEMORRAGIA DIGESTIVA CRÓNICA.

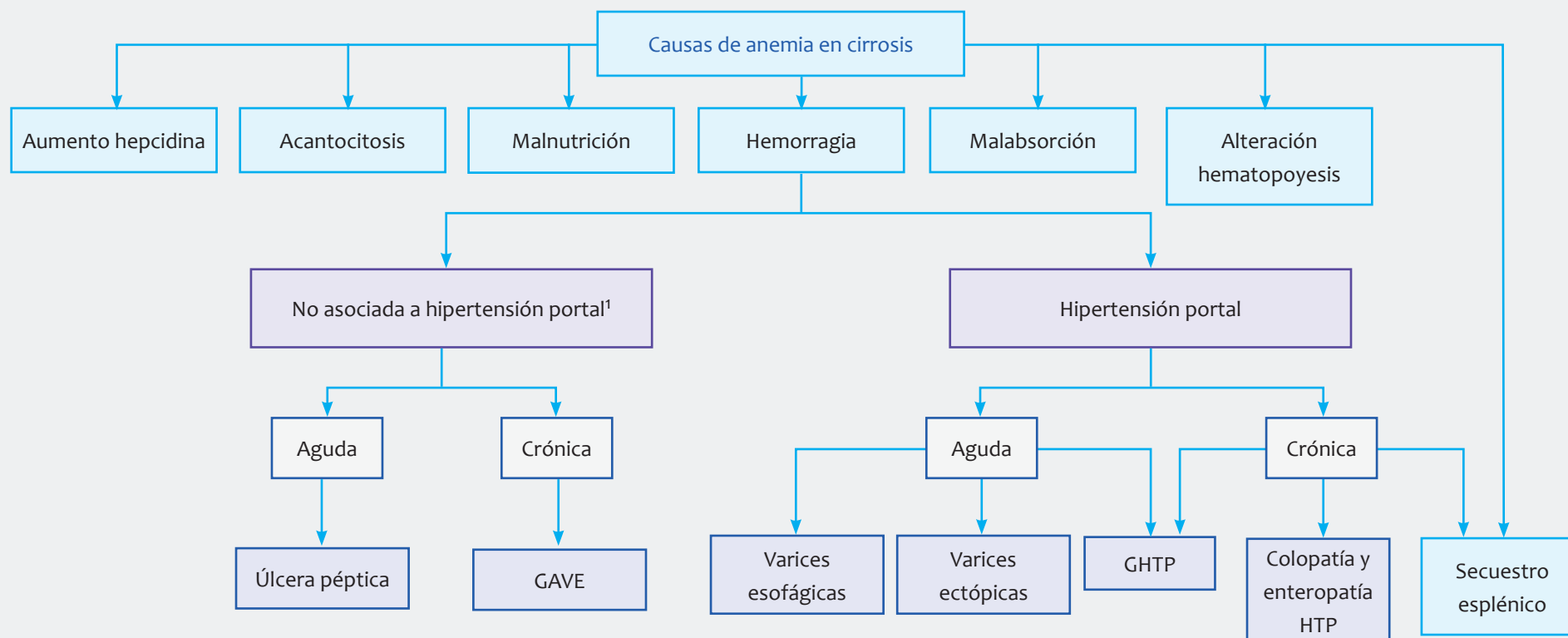
	Peso 35-70 kg	≥ 70 kg
Hb ≥ 10 g/dl	1.000 mg en dosis única	1.500 mg (dos dosis)
Hb < 10 g/dl	1.500 mg (dos dosis)	2.000 mg (dos dosis)

TABLA 7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA MEDIANTE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS RUTINARIOS RELACIONADOS CON EL HIERRO E ÍNDICES ERITROCITARIOS.

Parámetro (unidades)	Valores normales	Anemia ferropénica	Anemia enfermedades crónicas	Anemia ferropénica + enfermedades crónicas	Anemia por hemolisis
Sideremia (mg/dl)	50-170	Bajo	Bajo	Bajo	Normal/alta
IST (%)	16-45	< 16	Bajo/normal	Bajo/normal	Normal/alto
Ferritina (mg/dl)	20-300	< 30 Inflamación < 100 ERC/IC < 300	> 100	30-100	> 30
VCM (fl)	80-100	Bajo	Normal/bajo	Bajo	Normal
HCM (pg)	20-35	Bajo	Normal/bajo	Bajo	Normal/bajo

HCM: hemoglobina corpuscular media, IST: índice de saturación de la transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

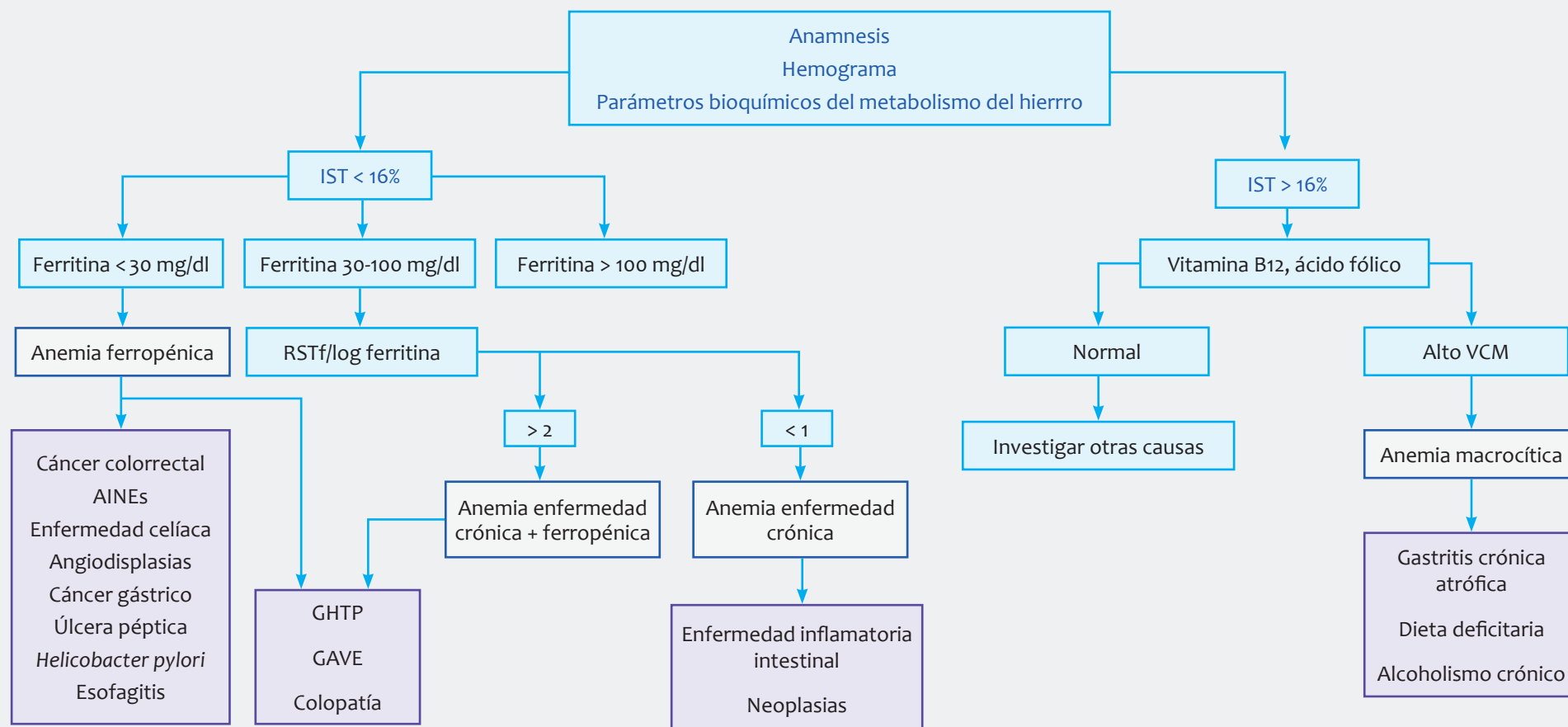
FIGURA 1. CAUSAS DE ANEMIA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA (ASOCIADAS O NO A HIPERTENSIÓN PORTAL).



GAVE (del inglés, *gastric antral vascular ectasia*); GHTP, gastropatía de la hipertensión portal; HTP, hipertensión portal.

¹ Otras causas de hemorragia gastrointestinal no asociadas a hipertensión portal incluyen: divertículos, angiodisplasias, hemorragia post-polipectomía, descoagulación sistémica con anticoagulantes orales, etc).

FIGURA 2. TIPOS DE ANEMIA DEL HIERRO ESPERABLES EN EL PACIENTE CIRRÓTICO, EN FUNCIÓN DEL PERFIL BIOQUÍMICO.



AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, GAVE (del inglés, *gastric antral vascular ectasia*): ectasia vascular antral gástrica, GHTP: gastropatía de la hipertensión portal, IST: índice de saturación de transferrina, RSTf: receptor soluble de transferrina, VCM: volumen corpuscular medio.

Recursos necesarios

[Se especifican de forma somera los recursos mínimos para desarrollar el protocolo].

Se trata de un protocolo destinado a guiar la asistencia clínica y a estructurar la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en la práctica habitual; por este motivo es adaptable a los recursos específicos de cada centro.

LOCAL

Limitado a centros hospitalarios en las condiciones de seguridad señaladas en el protocolo (ver apartados relativos a manejo de efectos adversos, ubicación del paciente y actuación de enfermería¹).

PERSONAL

Su carácter multidisciplinar puede implicar a facultativos de diversas especialidades.

- Servicio de Hematología y Servicio de transfusión.
- Médicos del Servicio de Urgencias.
- Especialistas en Aparato Digestivo y Medicina Interna.
- Especialistas en Cirugía General y Digestiva.
- Médicos Intensivistas.

¹Existe experiencia en la administración en régimen de hospitalización domiciliaria.

- Servicio de Anestesiología y Reanimación.
- Laboratorio de Análisis Clínicos y Bioquímica.
- Servicio de Farmacia Hospitalaria.
- Enfermería de Hospital de Día vs Unidad de hospitalización domiciliaria.

MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO

La aplicación del protocolo precisa de:

- Material ordinario de laboratorio para realizar estudios básicos de hematimetría, hemostasia y bioquímica.
- Servicio de Transfusión hospitalaria.
- Infraestructura para la realización de endoscopia digestiva de urgencia con fines diagnósticos y terapéuticos.
- Servicio de Radiodiagnóstico con capacidad para la realización de Angio-TC ante situación de inestabilidad hemodinámica de difícil control.
- Quirófano de Urgencia.
- Salas de hospitalización convencional y Hospital de Día.
- Servicio de Farmacia Hospitalaria.

RECURSOS ECONÓMICOS

El protocolo no comporta la utilización de recursos económicos específicos, salvo los contemplados en la cartera de Servicios de un hospital facultado para la atención a pacientes con sangrado digestivo agudo.

APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES

La asistencia inicial del paciente con hemorragia gastrointestinal se realiza en cualquier centro hospitalario de la red nacional, dotado habitualmente de los medios y recursos necesarios para garantizar una política transfusional centrada en la calidad y la seguridad. Es importante una buena coordinación con el Servicio de Hematología, Hemoterapia y Servicio de Transfusión que deben liderar la buena práctica clínica basada en la estrategia PBM (*Patient Blood Management*) sustentada en modelos restrictivos u oligovolémicos en materia de transfusión con el apoyo preceptivo de las Gerencias y Centros de Transfusión.

Sistema de registro

El protocolo queda abierto a la posibilidad de un registro de casos en REDcap-AEG que permita explorar de un modo prospectivo sus diferentes dimensiones y diseñar estudios prospectivos orientados a mejorar los niveles de evidencia y la calidad de las recomendaciones en

materia de transfusión alogénica de sangre y/o hierro endovenoso en la población de pacientes sangrantes.

Evaluación del protocolo

Los hospitales que se adhieran al protocolo podrán evaluar su grado de cumplimiento mediante el examen de indicadores apropiados. Es igualmente importante contar con protocolos de transfusión masiva en casos de exanguinación, con anestesiólogos e intensivistas esencialmente entrenados en técnicas de reanimación y familiarizados con el control y manejo de trastornos hemocoagulativos graves, así como con endoscopistas, radiólogos intervencionistas y cirujanos entrenados en la aplicación de terapias específicamente dirigidas al control y detención de la hemorragia².

Abreviaturas

GAVE: *Gastric Antral vascular Ectasia*.

GHTP: gastropatía de la hipertensión portal.

HCM: hemoglobina corpuscular media.

HVEG: hemorragia por varices esofagogástricas.

² Disponer de dispositivos diagnósticos apropiados, incluyendo puntos de atención específicos (point of care) para la valoración de la hemostasia global (test viscoelásticos), test de generación de trombina, e incluso test point of care de la función plaquetar. Disponer de fármacos hemoderivados específicos (ácido tranexámico, desmopresina, fibrinógeno, concentrados de complejos protrombínicos y factor XIII, entre otros).

HVPG: *Hepatic Venous Pressure Gradient*.

IV: intravenosa.

LBE: ligadura con bandas endoscópicas.

PBM: *Patient Blood Management*.

TB: taponamiento con balón.

TIPS: *Transjugular Portosystemic Intrahepatic Shunt*.

VCM: volumen corpuscular medio.

VEG: varices esofagogástricas.

Referencias

1. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65:310-35.
2. Scheiner B, Semmler G. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int*. 2020;40:194-204.
3. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Liver Int*. 2009;7:689-95.
4. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7908-25.
5. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4653-8.
6. Gkamprela E, Deutsch M, Pectasides D. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:405-13.
7. Ballester-Clau R, Torres Vicente G, Cucala Ramos M, Aracil Blanch C, Miñana Calafat JM, Pijoan Comas E, et al. Efficacy and Safety of Treatment With Ferric Carboxymaltose in Patients With Cirrhosis and Gastrointestinal Bleeding. *Front Med (Lausanne)*. 2020 17;7:128-35.
8. Ferrer Barcelo L, Sanchis Artero L, Sempere Garcia-Arguelles J, Canelles Gamir P, J PG. Randomised clinical trial: intravenous vs oral iron for the treatment of anaemia after acute gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:258-68.
9. Ballester Clau R, Torres Vicente G, Volta Pardo T, Lopez Barroso L, Cucala Ramos M, Rene Espinet JM, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the management of anemia in acute gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:116-22.
10. Ferrer Arranz LM, Monzo Gallego A, Plana Campos L, Huguet Malaves JM, Lujan Sanchis M, Ruiz Sanchez L, et al. Efficacy and Safety of Treatment With Ferric Carboxymaltose in Patients With

- Cirrhosis and Gastrointestinal Bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;7:128.
11. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406-60.
 12. de Franchis R. 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.
 13. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60:1309-16.
 14. Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016;36:177-94.
 15. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;157:34-43.e31.
 16. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost.* 2018;118:1491-1506.
 17. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;316:2025-35.
 18. Malik P, Bogetti D, Sileri P, Testa G, Blumenthal SA, Wiley TE, et al. Spur cell anemia in alcoholic cirrhosis: cure by orthotopic liver transplantation and recurrence after liver graft failure. *Int Surg.* 2002;87:201-4.
 19. Siddique A, Nelson JE, Aouizerat B, Yeh MM, Kowdley KV. Iron deficiency in patients with nonalcoholic Fatty liver disease is associated with obesity, female gender, and low serum hepcidin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1170-8.
 20. Piano S, Tonon M, Vettore E, Stanco M, Pilutti C, Romano A, Mareso S, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67:1177-84.
 21. Gao R, Gao F, Li G, Hao JY. Health-related quality of life in chinese patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:516140.
 22. Les I, Doval E, Flavia M, Jacas C, Cardenas G, Esteban R, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:221-7.
 23. Alexopoulou A, Vasilieva L, Kanellopoulou T, Pouriki S, Soultati A, Dourakis SP. Presence of spur cells as a highly predictive factor of mortality in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:830-4.

24. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet*. 1995;346:865-8.
25. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29:1655-61.
26. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21.
27. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, Chan HCH, Yip HC, Chan SM, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*. 2020;382:1299-1308.
28. Chen PH, Chen WC, Hou MC, Liu TT, Chang CJ, Liao WC, 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.
29. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019;364:l536.
30. Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM, 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.
31. Panes J, Teres J, Bosch J, Rodes J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci*. 1988;33:454-9.
32. Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1994;207:11-16.
33. Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63:1957-67.
34. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995;22:332-54.
35. Bosch J. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt: is it really life-saving? *J Hepatol*. 2001;35:658-60.
36. 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.
37. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;35:590-7.
38. Bañares R, Casado M, Rodríguez-Láiz JM, Camúñez F, Matilla A, Echenagusía A, et al. Urgent transjugular intrahepatic portosyste-

- mic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:75-9.
39. Monescillo A, Martínez Lagares F, Ruiz del Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40:793-801.
 40. García Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362:2370-9.
 41. Lv Y, Yang Z, Liu L, Li K, He C, Wang Z, Bai W, et al. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:587-98.
 42. Garcia 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.
 43. Hernández Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology*. 2019;69:282-93.
 44. Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X, et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. *Hepatology*. 2017;68:73-81.
 45. Lv Y, Zuo L, Zhu X, Zhao J, Xue H, Jiang Z, et al. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. *Gut*. 2019;68:1297-310.
 46. Oakland K, Jairath V, Murphy MF. Advances in transfusion medicine: gastrointestinal bleeding. *Transfus Med*. 2018;28:132-9.
 47. Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J. Transfusion strategies in patients with cirrhosis. *Eur J Haematol*. 2020;104:15-25.
 48. Goodnough LT, Panigrahi AK. Blood Transfusion Therapy. *Eur J Haematol*. 2017;101:431-47.
 49. Salvadori U, Sandri M, Melli C, Polese F, Simeoni M, Capelli S, et al. Ferric carboxymaltose reduces the number of red blood cell units transfused and allows transfusion independence to be obtained in patients with iron deficiency anemia secondary to gastrointestinal chronic blood loss. *Transfusion*. 2016;56:2720-6.
 50. Bager P, Dahlerup JF. Randomised clinical trial: oral vs. intravenous iron after upper gastrointestinal haemorrhage--a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:176-87.
 51. Intragumtornchai T, Rojnukkarin P, Swasdikul D, Israsena S. The role of serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency anaemia in patients with liver cirrhosis. *J Intern Med*. 1998;243:233-41.
 52. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the

- study and treatment of esophageal varices (NIEC). Gastroenterology. 2000;119:181-7.
53. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spano C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. Gastroenterology. 1990;99:1558-64.
 54. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. Clin Liver Dis. 2010;14:281-95.
 55. Perez Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, Panes J, Gonzalez A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. Lancet. 1991;337:1431-4.
 56. Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. Hepatology. 1987;7:437-41.
 57. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2000;118:905-11.
 58. Herrera S, Bordas JM, Llach J, Gines A, Pellise M, Fernandez-Esparrach G, et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. Gastrointest Endosc. 2008;68:440-6.
 59. Hanafy AS, El Hawary AT. Efficacy of argon plasma coagulation in the management of portal hypertensive gastropathy. Endosc Int Open. 2016;4:E1057-e1062.
 60. Smith LA, Morris AJ, Stanley AJ. The use of hemospray in portal hypertensive bleeding; a case series. J Hepatol. 2014;60:457-60.
 61. Ward EM, Raimondo M, Rosser BG, Wallace MB, Dickson RD. Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation. J Clin Gastroenterol. 2004;38:898-900.
 62. Yusoff I, Brennan F, Ormonde D, Laurence B. Argon plasma coagulation for treatment of watermelon stomach. Endoscopy. 2002;34:407-10.
 63. Gross SA, Al-Haddad M, Gill KR, Schore AN, Wallace MB. Endoscopic mucosal ablation for the treatment of gastric antral vascular ectasia with the HALOgo system: a pilot study. Gastrointest Endosc. 2008;67:324-7.
 64. McGorisk T, Krishnan K, Keefer L, Komanduri S. Radiofrequency ablation for refractory gastric antral vascular ectasia (with video). Gastrointest Endosc. 2013;78:584-8.
 65. Garg S, Aslam B, Nickl N. Endoscopic resolution and recurrence of gastric antral vascular ectasia after serial treatment with argon plasma coagulation. World J Gastrointest Endosc. 2017;9:263-6.
 66. Sinha SK, Udawat HP, Varma S, Lal A, Rana SS, Bhasin DK. Watermelon stomach treated with endoscopic band ligation. Gastrointest Endosc. 2006;64:1028-31.

67. Keohane J, Berro W, Harewood GC, Murray FE, Patchett SE. Band ligation of gastric antral vascular ectasia is a safe and effective endoscopic treatment. *Dig Endosc.* 2013;25:392-6.
68. Prachayakul V, Aswakul P, Leelakusolvong S. Massive gastric antral vascular ectasia successfully treated by endoscopic band ligation as the initial therapy. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5:135-7.
69. Elhendawy M, Mosaad S, Alkhalawany W, Abo-Ali L, Enaba M, El-saka A, et al. Randomized controlled study of endoscopic band ligation and argon plasma coagulation in the treatment of gastric antral and fundal vascular ectasia. *United European Gastroenterol J.* 2016;4:423-8.
70. Sato T, Yamazaki K, Akaike J. Endoscopic band ligation versus argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia associated with liver diseases. *Dig Endosc.* 2012;24:237-42.
71. Kozarek RA, Botoman VA, Bredfeldt JE, Roach JM, Patterson DJ, Ball TJ. Portal colopathy: prospective study of colonoscopy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology.* 1991;101:1192-7.
72. Guimaraes RA, Perazzo H, Machado L, Terra C, Perez RM, Figueiredo FA. Prevalence, variability, and outcomes in portal hypertensive colopathy: a study in patients with cirrhosis and paired controls. *Gastrointest Endosc.* 2015;82:469-76.e462.
73. Rondonotti E, Villa F, Signorelli C, de Franchis R. Portal hypertensive enteropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2006;16:277-86.
74. Egea Valenzuela J, Fernández Llamas T, García Marín AV, Alberca de Las Parras F, Carballo Álvarez F. Diagnostic and therapeutic features of small bowel involvement in portal hypertension. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109:856-62.