

# Estudio comparativo de propranolol contra propranolol más 5-mononitrato de isosorbide en hipertensión portal de cirróticos. Evaluando con eco Doppler color la hemodinamia esplácnica

Dr. Julio Sánchez del Monte,\* Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez,\*\* Dra. Elvira Velazquez Ochoa\*\*

\* Adscrito al Servicio de Endoscopia Gastrointestinal del INCan, \*\* Servicio de Gastroenterología, \*\* Radiología. CMN "20 de Noviembre", ISSSTE. México. D.F.

Correspondencia: Dr. Julio Sánchez del Monte. Av. San Fernando No. 22. Tlalpan. México, D.F. C.P. 14000. Tel.: 5628-0400, Exts.: 179 y 245.

Correo electrónico: sanzdemont@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 31 de agosto de 2005.

Aceptado para publicación: 2 de septiembre de 2005.

**RESUMEN Antecedentes:** la hipertensión portal hemorrágica (HTP-H) tiene una mortalidad de 30-40%. EL propranolol sólo o en combinación con 5-mononitrato de isosorbide (5-MNI) se utilizan en su prevención. **Objetivos:** comparar propranolol contra propranolol más 5-MNI en la prevención de HTP-H, evaluando hemodinamia esplácnica por Eco Doppler color (EDC). **Materiales y métodos:** el estudio incluyó 20 pacientes con cirrosis hepática, edad media 53.3 años, 13 del sexo femenino, 10 en prevención primaria, se asignaron en dos grupos: I. Propranolol sólo (n = 10) y II. Propranolol + 5-MNI (n = 10). Se les realizó dos EDC a cada paciente, uno basal y otro a los dos meses. **Resultados:** existe disminución de la velocidad (cm/seg) y flujo (mL/min) de la sangre en el grupo I: en VP de 15.4 a 12.5 (p = 0.019089) y de 1639.8 a 1396.8 (p = 0.031082), en AH de 50.1 a 44.5 (p = 0.120385) y de 547.1 a 470.3 (p = 0.069642); el grupo II: en VP de 16.60 a 12.90 (p = 0.019699) y de 1786.8 a 1304.2 (p = 0.004072), en AH de 52.30 a 44.40 (p = 0.003498) y 612.5 a 448.8 (p = 0.000285), respectivamente. **Conclusión:** el propranolol más 5-MNI tiene una mayor influencia, por lo que debe ser eficaz en la prevención de la HTP-H de cirróticos.

**Palabras clave:** hipertensión portal, cirrosis hepática, propranolol, 5-mononitrato de isosorbide, hemodinamia esplácnica.

**SUMMARY Background:** Hemorrhagic portal hypertension (HTP-H) has a mortality of 30-40%. Propranolol alone or in combination with isosorbide-5-mononitrate (5MNI) has been used as hemorrhage preventive treatment. **Objective:** Compare propranolol vs. propranolol and 5MNI as preventive treatment of HTP-H, evaluating splanchnic hemodynamics by color Doppler ultrasound (EDC). **Methodology:** We included 20 patients with liver cirrhosis, mean age 53.3 years, 13 female, 10 for primary prevention and assigned them in to 2 groups treatment: I.- Propranolol alone (10 patients), II.- Propranolol + 5-MNI (10 patients). We carried out EDC to each patient before initiating and 2 months after treatment. **Results:** A decrease in splanchnic hemodynamics was found in both groups as measured by portal vein (PV), hepatic artery (HA) velocity and flux decreased in group I were: PV velocity from 15.4 to 12.5 cm/seg (p = 0.019089) and flux from 1639.8 to 1396.8 mL/min (p = 0.031082), HA velocity from 50.1 to 44.5 cm/seg (p = 0.120385), and flux 547.1 a 470 mL/min (p = 0.069642); in group II: PV from 16.6 to 12.9 (p = 0.019699) and from 1,786.8 to 1,304.2 (p = 0.004072), in HA from 52.3 to 44.4 (p = 0.003498) and 612.5 to 448.8 (p = 0.000285). **Conclusion:** Propranolol and 5-MNI decreases splanchnic flux and velocity more than propranolol alone, in consequence it should be better to prevent bleeding from portal hypertension.

**Key words:** Portal hypertension, hepatic cirrhosis, isosorbide-5-monitrate, splanchnic hemodynamics.

## INTRODUCCIÓN

La HTP es un síndrome que se caracteriza por un aumento patológico en la presión venosa portal y por la formación de colaterales portosistémicos que derivan la sangre portal a la circulación sistémica. Además, existen otros cambios hemodinámicos en la circulación hepática, esplácnica.<sup>1</sup>

La hipertensión portal (HTP) es la complicación de la enfermedad hepática crónica, la hemorragia por ruptura de várices esofágicas y/o gástricas (VE-G) es la consecuencia clínica mayor y representa una emergencia médica y su margen de mortalidad es de 30-40%, siendo la primera causa de muerte en pacientes con cirrosis hepática. En el momento de su diagnóstico las VE-G se presentan en 30% en los pacientes compensados y en 60% en los descompensados.<sup>2</sup>

La HTP se define como la existencia de una presión sanguínea en la vena porta superior al valor normal (5-10 mm Hg). Su medición directa es difícil y, por lo tanto, suele estimarse en forma indirecta como el gradiente de presión portal (GPP): es la diferencia entre la presión portal y la presión de la vena cava inferior y representa la presión de perfusión hepática. No todos los pacientes con HTP aumentada deben considerarse como portadores de HTP clínica. Las complicaciones de la misma se observan cuando el GPP es mayor a 12 mm Hg.<sup>3</sup>

El primer sangrado variceal agudo tiene una mortalidad de 30-50% y la defunción por resangrado es de 20-50% en los primeros 7-10 días (margen 1-6 semanas). El riesgo de recurrencia de sangrado variceal durante el primero y segundo años de seguimiento es de 47 a 84% con una mortalidad de 20 a 70%. Siendo los mismos factores predictores tanto del primer sangrado como del resangrado los propuestos por el Club Endoscópico del Norte de Italia (aunado a la continuación del abuso de alcohol, cuando la etiología de cirrosis es ésta).<sup>4</sup>

EL tratamiento de la HTP se puede dividir en tres grupos: Prevención primaria de sangrado, tratamiento del sangrado agudo y profilaxis del resangrado. A continuación mencionaremos los medicamentos que se han utilizado en el primer rubro y tienen como finalidad disminuir el flujo sanguíneo portal y/o resistencia hepática y portocolaterales, a su vez se dividen en dos categorías:

1. **Vasoconstrictores.** Los betabloqueadores no selectivos: propranolol y nadolol, que disminuyen el flujo arterial esplácnico resultando en disminución del flujo sanguíneo portal.

2. **Vasodilatadores.** La nitroglicerina, mononitrato y dinitrato de isosorbide, clonidine, bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de la serotonina, molsidomine, bloqueadores alfa uno adrenérgicos; su acción primariamente es disminuir la resistencia vascular intrahepática o dilatación de circulación portocolateral.<sup>5</sup>

Los betabloqueadores no selectivos se han utilizado en la prevención primaria y secundaria de la hemorragia variceal. Un metanálisis de cinco estudios publicados en la prevención primaria de hemorragia variceal demostró incidencia de hemorragia variceal en 14.8% en pacientes tratados con betabloqueadores adrenérgicos en comparación con 27.1 que se observó en el grupo placebo ( $p < 0.01$ ). En tres de estos estudios se observó beneficio significativo a favor del betabloqueo; sin embargo, no hay diferencias significativas sobre la mortalidad 24.6 vs. 27.7% en betabloqueo y placebo, respectivamente.<sup>6</sup>

Angélico y cols. consideran que el 5-mononitrato de isosorbide puede ser efectivo como el propranolol en prevención primaria de hemorragia variceal.<sup>7</sup>

Se han realizado múltiples estudios para evaluar la hemodinamia esplácnica de pacientes cirróticos con métodos diagnósticos no invasivos como el Eco-Doppler color. En España, Escorsell y cols. evaluaron en 22 pacientes con cirrosis el efecto de 5-mononitrato de isosorbide, reduciéndose significativamente GPP  $-10.9 \pm 10.8$ ,  $p = < 0.01$ .<sup>8</sup> Nosotros evaluamos la eficacia y tolerancia de propranolol vs. propranolol más 5-MNI en la prevención primaria y secundaria de hipertensión portal de pacientes cirróticos, mediante control de la hemodinamia esplácnica con Eco-Doppler color.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio incluyó a 20 pacientes, todos con cirrosis hepática por clínica, bioquímica e histología; con hipertensión portal, por presencia de várices esofágicas y/o gástricas o gastropatía hipertensiva. Los criterios de exclusión: edad menor a 18 o mayor a 75 años, con hipertensión portal hemorrágica (HTPH) aguda, tratamiento farmacológico o endoscópico previo, en pacientes con prevención primaria de HTPH y en tratamiento farmacológico de pacientes con prevención secundaria de HTPH, hemoglobina menor a 10 g, hepatopatía crónica descompensada por sepsis, peritonitis bacteriana espontánea, ascitis severa con dificultad respiratoria, hemorragia de tubo digestivo alto, encefalopatía hepática, hepatocarcinoma, impedimento social o psicológico para

cumplir el protocolo, al evaluar el uso de propranolol no se incluyó a pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente, asma bronquial, EPOC, bloqueo aurículo-ventricular, insuficiencia cardíaca, enfermedades valvular aórtica y arterial periférica, FVM < 50/min, presión arterial sistólica < 80 mm Hg, creatinina sérica > 2 g/dL; para el uso de 5-MNI una cardiomiopatía hipertrófica, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica aguda, embarazo y/o lactación; se consideraba criterio de eliminación: manifestar bradicardia severa, broncoespasmo, depresión severa, claudicación grave, cefalea intensa que no cede con la disminución de la dosis, ni analgésicos, síncope, hipotensión ortostática, presentar hemorragia digestiva alta durante el tratamiento, y defectos visuales durante el estudio de Eco-Doppler color.

Los pacientes se internaron en el Servicio de Gastroenterología del CMN "20 de Noviembre". Un día previo al estudio se indicó dieta líquida, laxante a las 18 horas por vía oral, enemas de retención con solución fisiológica, 12 horas de ayuno; el Eco-Doppler color en tiempo real se realizó en inspiración, tomándose medición de flujo y velocidad de vena porta y arteria hepática en un lapso de 15 minutos, procedimiento que se repitió dos meses posterior a la medicación. En los dos grupos fue administrado propranolol 20 mg c/12 horas por vía oral, incrementando la misma cada tercer día hasta disminuir la frecuencia cardíaca (FC) 25% con respecto a la basal o disminuir la FC a 55 latidos por minuto, manteniendo una presión arterial sistólica > 80 mm Hg, el 5-MNI se administró 10 mg c/12 horas, incrementan-

do la dosis también c/48 horas, se vigiló tolerancia y efectos adversos intrahospitalariamente, egresándose los pacientes con dosis óptima individualizada y continuando seguimiento en Consulta Externa mensual.

Se designaron en dos grupos:

1. Propranolol solo (n = 10) con edad promedio 54.2 años (margen 45-63), ocho del sexo femenino, siete por causa viral (VHC), dos (postetífica) y una de (CBP), con VE GI (2), GII (3) ≥ GIII (5) en Child-Pugh A (1), B(5), C(4).
2. Propranolol más 5-MNI (n = 10) de edad promedio 52.5 años (rango 32-68); cinco del sexo femenino, cinco por causa viral (VHC), tres (postetífica), y dos (CBP); con VE GI (2), GII(2), ≥ GIII (6); en Child-Pugh A(1), B(6), C(3) como se observa en el *cuadro 1*.

## RESULTADOS

De los 20 pacientes (*Cuadros 1 y 2*) de un total de 24, cuatro se eliminaron del estudio; dos presentaron hemorragia de tubo digestivo durante el tratamiento y en dos no se visualizó bien la arteria y vena porta durante el tiempo real del Eco-Doppler color, por presencia de abundante gas intestinal; No hay diferencias demográficas significantes en el grupo propranolol solo vs. propranolol más 5-MNI por edad 52.5 vs. 54.2 años (p = 0.593913), sexo 2M/8 Fr vs. 5-M/5 Fr (p = 0.1749226), bilis totales 2.5 vs. 2.1 mg/dL (p = 0.905293), tiempo de protrombina 84.4 vs. 80% (p = 0.582664), albúmina séri-

**CUADRO 1**  
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

|                                | Propranolol | Propranolol más 5-MNI | Px. Kruskal-Wallis (p > 0.05) | ANOVA (p > 0.05) |
|--------------------------------|-------------|-----------------------|-------------------------------|------------------|
| # Paciente                     | 10          | 10                    |                               |                  |
| Edad (años)                    | 54.2        | 52.5                  | 0.593913                      | 0.634080         |
| Sexo Masc. /Fem. (M/F)         | 2/8         | 5/5                   | 0.1749226*                    | 0.3484 **        |
| Bilis totales (BT) mg/dL       | 2.5         | 2.1                   | 0.905293                      | 0.638698         |
| Tiempo-protrombina (TP) %.     | 84.480      | 0.582664              | 0.568267                      |                  |
| Albúmina sérica (Al) mg/dL     | 2.9         | 2.8                   | 0.663608                      | 0.582319         |
| Ascitis (Sí/No)                | 4/6         | 8/2                   | 0.04978707**                  |                  |
| Encefalopatía hepática (Sí/No) | 0/10        | 0/10                  | 0.00**                        |                  |
| HTDA (Sí/No)                   | 5/5         | 5/5                   | 0.654720**                    |                  |
| VE GI/ GII/ > GIII             | 2/3/5       | 2/2/6                 | 0.570912                      | 0.397408         |
| Child-Pugh (puntos)            | 7.7         | 8.9                   | 0.225698                      | 0.217954         |

\* Prueba exacta de Fisher, \* Correlación de Yates, \* Ji cuadrada. Los análisis de datos se realizaron por un modelo de varianza para dos factores (ANOVA y Kruskal-Wallis), prueba de comparaciones múltiples LSD y notas de frecuencia, Prueba exacta de Fisher, correlación de Yates y  $\chi^2$ .

**CUADRO 2**  
CAMBIOS OBSERVADOS EN LA FVM DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

| Grupo:            | FVM<br>(basal/dosis óptima) | Px. Kruskal-Wallis<br>( $p > 0.05$ ) | ANOVA<br>( $p > 0.05$ ) | (%)  |
|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------|
| Propranolol       | 80.6 a 59.6                 | 0.000147                             | 0.000002                | 26   |
| Propranolol + MNI | 83.6 a 60                   | 0.000130                             | 0.000001                | 28.2 |

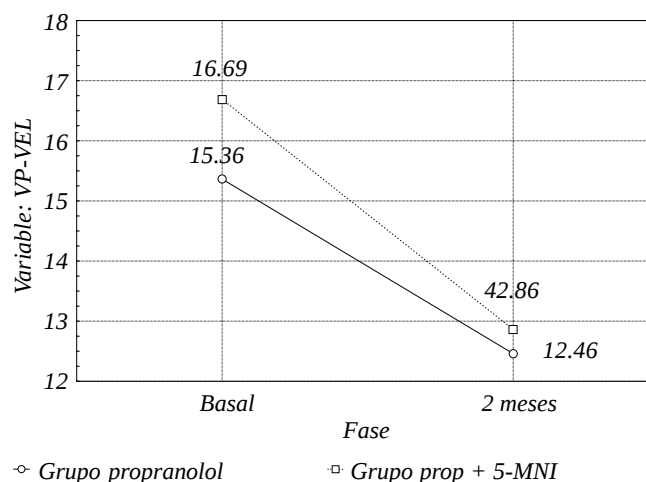
**CUADRO 3**  
CAMBIOS OBSERVADOS EN LA PAM DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

| Grupo:            | FVM<br>(basal/dosis óptima) | Px. Kruskal-Wallis<br>( $p > 0.05$ ) | ANOVA<br>( $p > 0.05$ ) | (%)  |
|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------|
| Propranolol       | 90.7 a 79.5                 | 0.003563                             | 0.000002                | 12.3 |
| Propranolol + MNI | 86.3 a 77.4                 | 0.004297                             | 0.001182                | 10.3 |

ca 2.9 vs. 2.8 mg/dL ( $p = 0.663608$ ), presencia de encefalopatía hepática 0/10 vs. 0/10 ( $p = 0.00$ ), antecedente de hemorragia 5/10 vs. 5/10 ( $p = 0.654720$ ), el grado de várices esofágicas GI/GII/  $\geq$  GIII 2/3/5 vs. 2/2/6 ( $p = 0.570912$ ) y puntaje de Child-Pugh 7.7 vs. 8.9 ( $p = 0.225698$ ); excepto en ascitis 4/10 vs. 8/10 ( $p = 0.497870$ ) que alcanzó diferencia significativa; como se observa en el *cuadro 1*.

La frecuencia ventricular media (FVM) y la presión arterial media (PAM) después de obtener la dosis óptima intrahospitalaria de los fármacos disminuyó en el grupo I: de 80.6 a 59.6 latidos por min ( $p = 0.000147$ ; 26%) y 90.7 a 79.5 mm Hg ( $p = 0.003563$ ; 12.3%); en el grupo II: de 83.6 a 60 latidos por min ( $p = 0.000130$ ; 28.2 %) y 86.3 a 77.4 mm Hg ( $p = 0.004297$ ; 10.3%), respectivamente, como se observa en los *cuadros 2 y 3*.

Con respecto a los análisis basales a los dos meses se observó disminución de la velocidad y flujo de la sangre en el grupo I: en VP de 15.4 cm/seg a 12.5 ( $p = 0.019089$ ; 18.83%) y de 1,639.8 mL/min a 1,396.8 ( $p = 0.031082$ ; 14.81%) en AH de 50.1 cm/seg a 44.5 ( $p = 0.120385$ ), 11.97% y de 547.1 mL/min a 470.3 ( $p = 0.069642$ ); 14.03 %, el grupo II: en VP de 16.60 cm/seg a 12.90 ( $p = 0.019699$ ) y de 1,786.8 mL/min a 1,304.2 ( $p = 0.004072$ ), en AH de 52.30 cm/seg a 44.40 ( $p = 0.003498$ ) y 612.5 mL/min a 448.8 ( $p = 0.000285$ ), respectivamente (*Figuras 1-4*). Al comparar los grupos; existe significancia a favor del grupo II que presentó mayor disminución de velocidad y flujo en VP: 22, 28% y 27%. La dosis media de propranolol en el grupo I: 52 mg/d (20-80), en el II: 59 mg/d (20-80) y de 5-

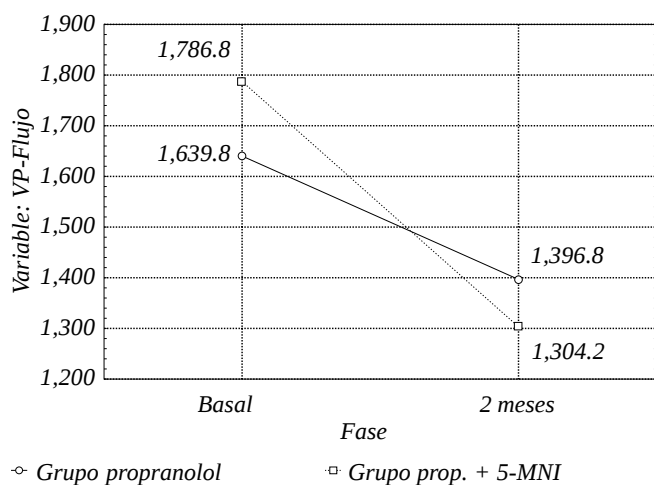


**Figura 1.** VP-VEL = vena porta-velocidad. Grupo propranolol de 15.4 a 12.5 cm/s; Kruskal-Wallis  $p = 0.19089$  vs. Grupo propranolol más 5-MNI de 16.6 a 12.9 cm/s;  $p = 0.19699$ .

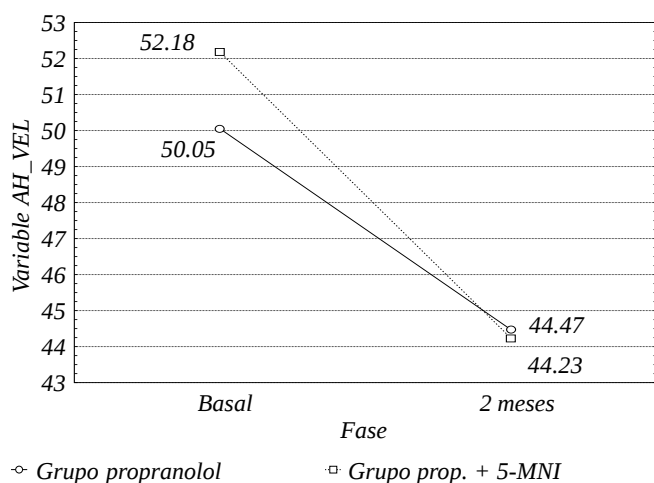
MNI 20 mg/d (*Figura 5*). La cefalea fue el efecto adverso más frecuente (30%), que cedió a las 24 horas en forma espontánea.

## DISCUSIÓN

En pacientes con cirrosis hepática, la HTP se inicia por aumento de la resistencia intrahepática portocolateral, exacerbada por: dilatación sistémica y disminución en la resistencia vascular. El óxido nítrico y en menor proporción el glucagón, la disfunción del sistema nervioso autónomo (especialmente el sistema adrenérgico), las



**Figura 2.** VP = vena porta-flujo. Grupo propranolol de 1,639.8 a 1,396.8; Kruskal-Wallis  $p = 0.031082$ . Grupo propranolol más 5-MNI de 1,786.8 a 1,304.2 mL/min;  $p = 0.004072$ .



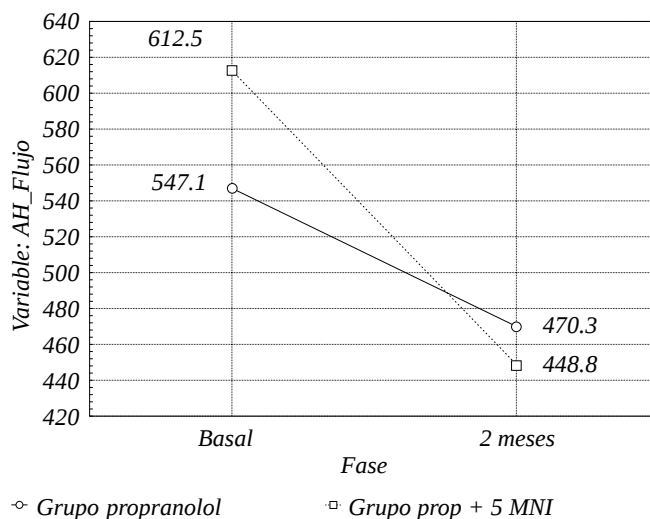
**Figura 3.** AH-VEL = arteria hepática-velocidad. Grupo Propranolol de 50.1 a 44.5. Kruskal-Wallis  $p = 0.120385$ . Grupo Propranolol más 5-MNI de 52.2 a 44.4 cm/s;  $p = 0.13639$ .

prostaglandinas, el factor de necrosis tumoral y citocinas se han implicado como agentes humorales responsables de la vasodilatación sistémica, que conduce a la expansión del volumen de plasma, un aumento del gasto cardiaco, y una circulación hiperdinámica, esto origina aumento del flujo venoso portal y consiguientemente hipertensión portal.

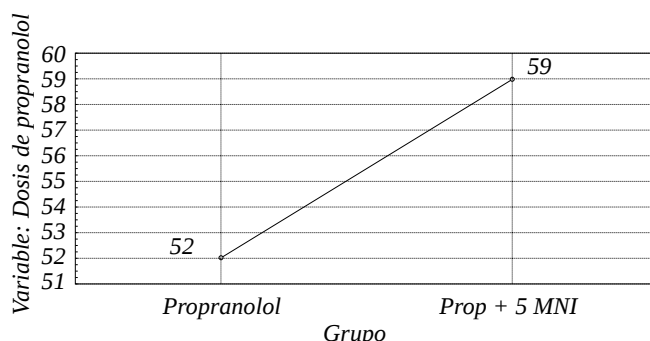
El estudio del Club Endoscópico del Norte de Italia identifica a los pacientes con riesgo a sangrado por VEG (6-63%), siendo los principales factores: la clase de Child, el tamaño de las várices y la presencia de puntos rojos en las mismas.<sup>9</sup> La ascitis se ha identificado también factor de riesgo; nosotros lo observamos en 50% de los pacientes que tenían antecedente de HTP hemorrági-

ca. En un análisis de datos de cuatro estudios europeos, Poynard y cols. encontraron que los betabloqueadores son efectivos en prevención primaria de HTPH en pacientes con o sin ascitis.

El Dr. Lebrec considera que existen 52 agentes farmacológicos que disminuyen la presión venosa portal; sin embargo, sólo los betabloqueadores adrenérgicos no selectivos (propranolol o nadolol) han demostrado su eficacia real; por efecto B1 al disminuir el gasto cardiaco y el flujo esplácnico y B2 resultando en la disminución de la circulación hiperdinámica; especialmente en el flujo sanguíneo portal, por lo que baja el GPP, en un experimento en la prevención de várices esofágicas grandes, utilizó dosis altas de propranolol (160 mg/día) por 18 meses, en cirróticos predominantemente alcohólicos, sin resultados alentadores.<sup>10</sup> Otros trabajos recientes opinan lo contrario. Escorcell en España se evalúa el



**Figura 4.** AH-Flujo = arteria hepática-flujo. Grupo Propranolol de 547.1 a 470.3. Kruskal-Wallis  $p = 0.069642$ . Grupo Propranolol más 5 MNI de 612.5 a 448.8 mL/min  $p = 0.000285$ .



**Figura 5.** Dosis de propranolol. Grupo 1: 52 mg/día. Grupo II: 59 mg/día. Kruskal-Wallis  $p = 0.482648$ .

efecto del betabloqueo en pacientes cirróticos con y sin várices esofágicas, incluía a 59 pacientes (sólo 15 pacientes con várices esofágicas), en sus resultados observó que los pacientes sin várices y con un gradiente de presión portal mayor de 12 mm Hg eran los más favorecidos al betabloqueo, disminuyendo el GPP hasta 28% contra 21% en los pacientes con GPP menor a 12 mm Hg,<sup>11</sup> esto nos motivó usar propranolol o propranolol más 5-MNI en pacientes con várices pequeñas (GI-II Dagra-di). A pesar de que la mayoría de los estudios sólo lo indican en várices grandes, García y cols. observan mayores cambios en la presión portal en la asociación de propranolol más 5-mononitrato de isosorbide que el propranolol solo.<sup>12</sup> En nuestro estudio también se identificaron mayores cambios en el tratamiento combinado en velocidad y flujo de VP 22.28 vs. 18.83% y 27 vs. 14.82%; en AH 15.1 vs. 11.97% y 26.76 vs. 14.03%, respectivamente; la disminución de la FVM 28.2 vs. 26% y PAM 10.3 mm Hg vs. 12.3 mm Hg fue similar. Un metanálisis que incluía un total de 996 pacientes con HTP en nueve estudios, se observó disminución significativa del riesgo del primer sangrado, sangrado fatal y muerte por ello, en siete estudios, la principal complicación fue la debilidad y ameritaron la suspensión 15%, no reportándose, además mortalidad por tratamiento con betabloqueo, su eficacia se limita al tiempo de administración y puede darse terapia de mantenimiento de por vida.<sup>13</sup> Nosotros observamos cefalea en 30% (6/20), cedió espontáneamente en el primer día de tratamiento; de éstos, 66.6% (4/20) perteneció al grupo combinado.

Estudios que apoyan el trabajo realizado en la evaluación de la hemodinamia esplácica de pacientes cirróticos con métodos diagnósticos no invasivos como el Eco-Doppler color. Merkel y cols. en 15 paciente cirróticos con respuesta insuficiente a betabloqueo solo, tratados con 5-mononitrato de isosorbide más nadolol, el flujo sanguíneo portal disminuyó después de nadolol ( $p = 0.004$ ) y la resistencia al flujo sanguíneo portal aumentó después de administrar nadolol ( $p = 0.02$ ) y retornó a la basal al asociar el nitrito ( $p = 0.03$ ) concluyéndose que el decremento en la resistencia del flujo portal es el mecanismo principalmente involucrado y observado por ultrasonido Doppler dúplex.<sup>14</sup> En Italia, Zoli y cols. evaluaron el efecto de otro nitrito (nitroglicerina transdérmica) en la dinámica esplácica en nueve cirróticos con Eco-Doppler en 24 horas: disminuyó el flujo y velocidad de sangre portal de  $13.6 \pm 2.2$  cm/s a  $11.3 \pm 1.7$  cm/s y de  $1,520 \pm 519$  a  $1,187 \pm 396$  mL/min (flujo 18% y velocidad 22%) con una  $p < 0.0001$ .<sup>15</sup>

Sólo de 3 a 27% de los pacientes a quienes se les administró betabloqueo debieron suspenderse por efectos serios, los que presenten contraindicación relativa, en prevención secundaria HTPH por falla primaria a propranolol más escleroterapia y/o ligadura; es el mono o dinitrato de isosorbide una alternativa razonable; sin olvidar la terapia una vez individualizada, y debe continuarse indefinidamente, porque su suspensión después de dos años se ha asociado con una reaparición del riesgo de sangrar.

Albillo y cols. prueban una alternativa ideal en pacientes con cefalea intensa por 5-MNI; compararon el propranolol más prazosin contra propranolol más 5-mononitrato de isosorbide en el tratamiento de la hipertensión portal en 56 pacientes con cirrosis hepática, en la cual obtuvieron una reducción del GPP ( $-24.2\% \pm 11\%$  vs.  $-16.1\% \pm 11\%$ , respectivamente, con una  $p = < 0.01$ ) y la disminución del GPP  $> 20\%$  fue más significativa con la asociación propranolol más prazosin.<sup>16</sup>

Consideramos que el estudio, a pesar de ser en un grupo pequeño de pacientes, deberá tener seguimiento a largo plazo, para poder evaluar lo observado por Eco-Doppler color, en la disminución significativa del flujo en vena porta y arteria hepática y consecuentemente disminución del GPP, lo que traduce bajar el riesgo de sangrado por HTP.

## CONCLUSIÓN

La presencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática tiene un riesgo de hemorragia de 25 a 35%. Después de este evento inicial, el riesgo de resangrado es de 70% y depende de la gravedad de la enfermedad hepática subyacente (Child C), el tamaño de las várices y la presencia de estigmas de sangrado. Este riesgo es elevado durante las primeras seis semanas posteriores a la hemorragia índice y disminuye progresivamente hasta alcanzar niveles similares a pacientes que nunca han sangrado. La hemorragia inicial se asocia a una mortalidad de 50% en pacientes con Child C a dos semanas y sólo 10% sobreviven un año, luego entonces se justifica dar tratamiento preventivo farmacológico.

La medición del GPP se lleva a cabo durante un cateterismo de venas suprahepáticas mediante el cual es posible registrar la diferencia entre la presión de la vena porta y la presión de la vena suprahepática. El GPP representa la presión de perfusión hepática y resultado de la interrelación del flujo sanguíneo portal y la resistencia vascular que se opone a ese flujo. El GPP ha demostrado ser un indicador independiente de riesgo de hemo-

rragia, un umbral igual o mayor a 12 mm Hg es necesario para que se desarrolle hemorragia variceal. Estudios prospectivos en pacientes con antecedente de hipertensión portal hemorrágica el GPP es más alto que en pacientes con hipertensión portal muestran que sin historia de sangrado. Sin embargo, esta relación entre el valor absoluto del GPP superior al umbral significativo no es del todo claro porque existen pacientes con GPP mayor a 12 mm Hg que nunca han sangrado.

En el momento actual, los betabloqueadores no selectivos en especial el propranolol, reduce tanto la incidencia del primer evento hemorrágico como el riesgo de recurrencia de hemorragia en pacientes con hipertensión portal y deben utilizarse en estos casos de por vida una vez establecida la dosis farmacológica en cada paciente.

La eficacia de propranolol en profilaxis primaria fue evaluada en México en un estudio prospectivo, aleatorizado que incluyó a 80 pacientes cirróticos. La incidencia de hemorragia fue significativamente menor en el grupo que recibió propranolol 100 mg/día (3.1%) en comparación con el grupo placebo (24.1%  $p < 0.05$ ).<sup>17</sup>

Nosotros justificamos el tratamiento preventivo en pacientes cirróticos con várices esofágicas pequeñas (GI-II de Dagradi), apoyado en los estudios de hemodinamia esplácnica realizados por Escorcell, en España, quien observó:

1. Existen pacientes cirróticos sin várices esofágicas con GPP > 12 mm Hg.
2. Estos pacientes son los más favorecidos a betabloqueo al presentar mayor descenso del GPP 28 vs. 21%.<sup>11</sup>

A pesar de que es necesario recurrir a la medición del GPP mediante cateterismo de venas suprahepáticas para determinar pacientes con una respuesta correcta al tratamiento farmacológico, ya que ni la medición de la frecuencia cardíaca ni los niveles de propranolol permiten predecirlo, existen métodos no invasivos como el eco-Doppler color que nos sugieren esto, al observar disminución del flujo y velocidad de la vena porta en porcentajes de 15-30%.

En México, en el INCMNSZ, Poo JL y cols. evaluaron los efectos hemodinámicos de 5-MNI en pacientes cirróticos en profilaxis antihemorragia ( $n = 8$ ), sugirieron agregar 5-MNI sólo a pacientes con dosis propranolol adecuada en quienes existe disminución del GPP de 66%; y manifiestan bradicardia terapéutica, pero persis-

te el GPP mayor a 12 mm Hg. Es probable en un futuro que el tratamiento farmacológico en profilaxis de primera línea sea la combinación de propranolol más 5-MNI, para ello se requiere de una mayor número de estudios controlados.

El propranolol en combinación con 5-MNI tiene una influencia mayor en la hemodinamia esplácnica que el propranolol solo, por lo que su administración debe ser eficaz y una alternativa; en la prevención primaria y secundaria de la HTP hemorrágica de pacientes cirróticos, esto muy probablemente por efecto sumatorio: el propranolol, por su acción vasoconstrictora sobre la vasculatura arterial esplácnica, reduce el flujo venoso portal y el GPP; y el 5-MNI, por efecto vasodilatador, reduce la resistencia vascular hepática y portocolateral.

Todo paciente con cirrosis hepática que manifieste hipertensión portal especialmente por presencia de várices esofágicas grandes debe ser candidato a profilaxis con propranolol; en quienes se contraindique su uso; debe considerarse otras alternativas como nitro-vasodilatadores y antagonista alfa-adrenérgicos que en estudios controlados ya han demostrado su eficacia.

#### REFERENCIAS

1. Lewis R, et al. Pathophysiology and treatment of variceal hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(10): 973-83.
2. Burroughs A, et al. Pharmacological treatment of acute variceal bleeding. *Digestion* 1998; 59(Suppl. 2): 28-36.
3. D'Amico G, et al. The treatment of portal hypertension: a meta-analytical review. *Hepatology* 1995; 22: 332-54.
4. North Italian Endoscopic Club For The Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1998; 319: 985-9.
5. Lawrence S, et al. Gastroesophageal varices: prevention of bleeding and rebleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22(4): 801-19.
6. Pagliaro L, et al. Therapeutic controversies and randomized controlled trial 8RCTs: prevention of bleeding and rebleeding in cirrhosis. *Gastroenterol Intern* 1998; 2: 71-84.
7. Angelico M, et al. Effects of Isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first-bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1632-9.
8. Escorcell A, et al. Effects of isosorbide-5-mononitrate on variceal pressure and systemic and splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 423-9.
9. North Italian Endoscopic Club For The Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1998; 319: 985-9.
10. Lebrech D, et al. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. *Hepatology* 1984; 4: 355-8.
11. Escorcell A, et al. The portal pressure response to  $\beta$ -blockade is greater in cirrhotic patients without varices than in those with varices. *Gastroenterology* 1997; 112: 2012-16.

12. Garcia PJ, et al. Enhancement of portal pressure reduction by the association of isosorbide 5-mononitrate to propranolol administration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 230-8.
13. Pascal J, et al. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1987; 317: 856-61.
14. Merkel C, et al. Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the  $\beta$ -blocker alone. *Hepatology* 1997; 26: 34-9.
15. Zoli M, et al. Transdermal nitroglycerin in cirrhosis. A 24-hour echo-Doppler study of splanchnic hemodynamics. *J Hepatology* 1996; 25: 498-503.
16. Albillos A, et al. Propranolol plus Prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mono-nitrate in the treatment of portal hypertension. *Gastroenterology* 1998; 115: 116-23.
17. Poo JL y cols. El propranolol previene la primera hemorragia variceal en pacientes cirróticos mexicanos con várices esofágicas: estudio prospectivo controlado, con asignación aleatoria. *Rev Gastroenterol Mex* 1993; 58: 339.