

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO
MEDICO LA RAZA**

**UTILIDAD DEL PROPANOLOL COMO
PROFILACTICO DEL PRIMER EPISODIO DE
HEMORRAGIA POR VARICES: INFORME
PRELIMINAR**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA**

P R E S E N T A

DR. J. JESUS EPIGMENIO GARCIA CORREA

ASESOR DE TESIS: DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE



I. M. S. S.

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1990

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
HIPOTESIS	11
OBJETIVO	12
MATERIAL Y METODOS	13
RESULTADOS	14
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16

INTRODUCCION

Aproximadamente un 70% de los pacientes con Cirrosis hepática desarrollan varices esofágicas y de ellos cabe esperar que un 30% -- tengan uno o varios episodios de hemorragia durante su vida, y una característica de estos episodios de hemorragia es que una vez que han ocurrido, las posibilidades de recurrencia son muy altas en -- promedio del 75% en el transcurso de 12 meses de la primera he-- morragia y la supervivencia al año despues de dicha hemorragia es del 28 al 58% . El sangrado de dichas varices aunado a la insu-- ficiencia hepática, constituye la principal causa de mortalidad-- en pacientes con hipertensión portal, particularmente en pacientes cirróticos.

La hipertensión portal es definida como un incremento de la -- presión portal por arriba de un rango de 2-6 mm de Hg. sobre el -- valor normal Para que ocurra sangrado por dichas varices se requie-- re que la presión portal exceda de 12 mm de Hg. (1,2). El gradien-- te de presión a traves del higado (P) puede ser expresado como el-- producto del flujo portal (F) y la resistencia vascular transhepa-- tica(R) $P = Q \times R$.

El riesgo de sangrado por varices es directamente proporcional-- a la tensión de la pared de la varix (T) esto está en relación di-- recta con la presión transmural (Ptr), al radio de la varix (r)-- e inversamente proporcional al espesor de la pared de la varix (w) segun la ley de Laplace (5) $T = Ptr \times r/w$.

En base a estas consideraciones fisiopatológicas, las medidas-- de tratamiento para prevenir la hemorragia variceal es; manipulan-- do el espesor de la varix por medio de la inyección paravariceal de agentes esclerosantes o la disminución del flujo portal (agen-- tes farmacológicos); o la disminución del flujo local o por cola-- terales porto-sistémicas, (farmacológicos, quirúrgicos, esclerote-- rapia). La eficacia de estos diferentes tipos de tratamientos de-- pende de la situación clínica; ellos pueden usarse en hemorragia-- aguda, para prevenir sangrado recurrente, y como profilácticos.

SANGRADO AGUDO DE VARICES ESOFAGICAS.

Las opciones terapéuticas disponibles para cohibir el sangrado en la fase aguda estan resumidas en la tabla I. Deberemos de analizar-- varios problemas que se presentan en las diferentes series publicadas y pondremos en consideración los siguientes;

Primero; el sangrado cede en forma espontanea en la mayoría de los pa- cientes. Segundo; la selección y exclusión de los pacientes, y el gra- do de insuficiencia hepática difiere sustancialmente entre los diferen- tes estudios clínicos.

DROGAS VASOACTIVAS.

Las drogas vasoactivas usadas en el tratamiento de hemorragia agu- da por varices esofágicas son: la Vasopresina, Glypresina, y nitrogli- cerina combinadas con somatostatina. Todas ellas causan una vasocons- tricción del lecho esplácnico, con lo que se reduce el flujo sangui- neo portal y la presión portal. Ninguno de estos estudios publicados ha demostrado que incremente la sobrevida.

En relación a la vasopresina, el control transitorio del sangrado se- encuentra de acuerdo a las diferentes series en alrededor de un 50% - de los pacientes tratados con infusión intravenosa o con inyección se- lectiva intra-arterial de la mesentérica superior. El resangrado ocu- rre en forma temprana (dentro del 1-3 día del tratamiento), y es supe- rior al 50% de los pacientes. Son frecuentes los efectos colaterales- sistémicos (arriba del 89%) (12), complicaciones severas como isque- mia intestinal o infarto al miocardio ocurren en la administración- de este medicamento ya sea por via intravenosa o intra-arterial (11) La Glypresina, el análogo triglicil de la vasopresina fue designada-- como una droga que actua con una liberación retardada. Un pequeño es- tudio que incluyó a 21 pacientes comparó la administración de 2 mg--- de glypresina administrada en bolo cada 4 horas, con la administraei- ón continua de vasopresina en infusión (0.4 U/minuto) este estudio su- girió que la glypresina es superior a la vasopresina (3). En un es- tudio realizado en el mismo centro hospitalario en el cual se comparó con placebo se observó que un 37% de los pacientes tratados con place- bo el sangrado se detuvo espontáneamente; comparado con solo 9% de-- los pacientes a quienes se les administró glypresina. estos estudios son difíciles de interpretar ya que se usó en forma simultanea el-

taponamiento con balón, o el manejo con escleroterapia de urgencia, en ambos grupos de tratamiento. (15)

El uso de la combinación de vasopresina y nitroglicerina esta basado en los estudios hemodinámicos ya que la nitroglicerina neutraliza los efectos colaterales sistémicos vasoconstrictivos de la vasopresina, con un incremento ligero en el efecto hipotensivo (16). En el primero de 2 estudios clínicos publicados, la eficacia (control de hemorragia, resangrado y mortalidad) de la vasopresina IV mas nitroglicerina sublingual (0.6 mg cada 30 minutos por 6 horas) (12), fue similar que la vasopresina sola; en el segundo estudio, la administración de nitroglicerina en forma intravenosa mantuvo la presión sistólica por arriba de 100 mm de Hg. parece ser que incrementa la eficacia de la vasopresina usada sola (18). Es importante mencionar que la combinación de estas 2 drogas no mostró efectos colaterales.

La somatostatina fue comparada con vasopresina en 2 estudios; sin observarse diferencias significativas en el primer estudio (19), el segundo estudio reportó un beneficio significativo de la somatostatina (100% en el control de la hemorragia a las 24 horas contra un 33% de la vasopresina) (20), sin mostrar efectos colaterales. Un reporte reciente en el cual se comparó grupo placebo vs somatostatina, mostró lo siguiente; 59% de falla en el control de la hemorragia con placebo vs 26% de la somatostatina (21), las complicaciones y sobrevida fueron similares en ambos grupos.

TAPONAMIENTO CON BALON

La mayoría de los episodios de hemorragia por varices esofágicas y fúndicas pueden ser controlados inicialmente (cohibido) por la insuflación de los balones y la colocación correcta de la sonda. El sangrado activo indica una colocación inadecuada de dicha sonda, o que dicha hemorragia proviene de otro sitio diferente a las varices. Son pocos los estudios controlados con taponamiento con balón. 2 de estos estudios controlados compararon el taponamiento con balón con manejo estandar con medicamentos incluyendo a la vasopresina (22) o taponamiento con balón mas vasopresina; (23), otros 2 estudios controlados en los cuales se evaluó las diferentes sondas de balones (24,25) (se define como control inicial del sangrado, aquel que ocurre en las primeras 12 horas de inicio del tratamiento), estos estudios han mostrado que el taponamiento con balon tiene un control inicial de la hemorragia en un 70-80% de los episodios. El re-

sangrado despues de desinflar dichos balones es frecuente (30-50%), el control permanente de la hemorragia y la sobrevida son similares -- que la vasopresina. Las complicaciones severas (ruptura esofágica, aspiración etc) pueden ser observadas hasta en un 15% de los pacientes y éstas pueden ser debidas a la incorrecta manipulación de la sonda y/o la inexperiencia del personal médico que las coloca. La sonda de Linton Nachlas parece ser mas efectiva que la sonda de Sengstaken-Blakemore. en el control de la hemorragia de varices fúndicas y ambas sondas son similares en el control de la hemorragia por varices esofágicas. (24) La sonda con 4 canales con tubo de aspiración de secreciones arriba del balón esofágico es preferida debido a que disminuye las complicaciones pulmonares. (25), el taponamiento con balón y las drogas vasoconstrictoras son similares en la detección de la hemorragia en la fase aguda en forma temporal en espera de que se realicen formas -- mas permanentes en dicho control como son la cirugia y la escleroterapia electiva.

ESCLEROTERAPIA DE URGENCIA

La eficiencia de la escleroterapia de urgencia para hemorragia de varices sangrantes fue evaluada en 6 estudios controlados; los resultados se encuentran resumidos en la tabla 2. en solo 2 estudios (26,27) se uso sonda de balones previo a la escleroterapia la hemostasia -- confirmada del 90% en estudios previos se volvió a repetir; excepto -- en el estudio (29) se demostró una reducción del resangrado temprano -- en comparación con los otros tipos de terapia convencional, incluido -- el taponamiento con balón. En el estudio de Copenhagen (29) la frecuencia de resangrado temprano con la escleroterapia puede ser debido en parte por el uso de polidocanol al 3% como sustancia esclerosante. -- En resumen la escleroterapia es efectiva en controlar la hemorragia -- aguda por varices esofágicas y resenta una medida no quirúrgica que -- disminuye el resangrado temprano, el incremento de la sobrevida es -- todavia un tema de debate.

CIRUGIA DE URGENCIA

DERIVACION PORTO-CAVA DE URGENCIA:

2 estudios controlados de derivación porto-cava fueron publicados (34,35), los datos preliminares de un tercero se encuentran en --

tramitación (36) Teres y colaboradores (34) compararon la derivación porto-cava de urgencia contra transección esofágica con grapas. La hemostasia primaria fue del 100% con la derivación en comparación al 79% con la transección. Durante el seguimiento 13% de los pacientes con derivación y 26% de los pacientes con la transección resangraron. A los 30 días de la cirugía la mortalidad fue semejante para ambos grupos. La sobrevida a largo plazo fue mejor para los pacientes con transección; con un 15% de encefalopatía porto-sistémica en los pacientes con derivación en comparación con un 0% de encefalopatía en los pacientes con transección.

Cello y colaboradores (35) en un estudio al azar con pacientes con insuficiencia hepática Child C compararon la derivación porto-cava de urgencia mas escleroterapia electiva, el resangrado temprano fue del 50% en el grupo de esclerosis, comparado con 19% de los pacientes con la derivación, la sobrevida al mes y a largo tiempo fue similar.

Orloff y colaboradores, compararon la derivación porto-cava de urgencia con la terapia convencional que incluía vasopresina o taponamiento con balón (36) el resangrado fue del 0% en los pacientes con derivación en comparación del 50% en el grupo control.

CIRUGIA NO DERIVATIVA

La transección del esófago y el engrapamiento del esófago y las varias formas de desvascularización esofágica por via abdominal o torácica son otras formas no derivativas ofrecidas por la cirugía. Varios estudios controlados comparan la transección esofágica vs escleroterapia endoscópica (37,39,40) u obliteración transhepática, sugiriendo que la mortalidad despues del engrapamiento es similar a la escleroterapia, la hemostasia a corto tiempo parece ser mejorada por la cirugía, la frecuencia de resangrado despues de la esclerosis o transección fue similar. Por lo que la transección esofágica es otra alternativa en caso de no contar con un endoscopista de experiencia. Un estudio piloto comparando transección con obliteración transhepática mostró eficacia similar en ambos grupos. En caso de contar con la escleroterapia endoscópica, la obliteración transhepática deberá ser usada solamente en pacientes con sangrado de varices esofágicas en fondo gástrico quienes no son candidatos para cirugía por varias razones.

PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA RECURRENTE DE VARICES ESOFÁGICAS

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS:

Las drogas usadas para la prevención de resangrado de varices esofágicas pueden ser clasificadas en vasoconstrictoras y vasodilatadoras dependiendo del mecanismo de acción. El efecto potente vasoconstrictor de la vasopresina y la somatostatina son solamente usadas en la fase aguda de la hemorragia. Los Beta-bloqueadores adrenérgicos reducen el flujo sanguíneo esplácnico en sujetos normales debido a una reducción del gasto cardíaco, y a una elevación significativa de la resistencia vascular esplácnica. (42) Lebec y col. (43) fueron los primeros en describir el efecto no selectivo del beta-bloqueador Propanolol en pacientes cirróticos con hipertensión portal (43). Esta droga reduce la presión portal en forma aguda y crónica por los mismos mecanismos observados en los sujetos normales (44) Evidencias recientes indican que aproximadamente un 20-30% de pacientes cirróticos muestran una disminución significativa de la presión portal en respuesta al propanolol -- (45,46).

5 estudios controlados de Propanolol vs. placebo publicados para la prevención de recurrencia de hemorragia por varices se muestran en la tabla número 3. Con resultados conflictivos. La discrepancia entre el estudio Francés (47) y un estudio similar Italiano usando Nadolol (36) y los resultados negativos de otros estudios (48-51) son difíciles de explicar este fenómeno al parecer juega un papel importante la selección de diferentes tipos de pacientes con respecto a la etiología de la cirrosis así como el grado de insuficiencia hepática, además del período de tiempo que permanecen los pacientes libres de hemorragia antes de ingresar al protocolo, así como la respuesta individual al propanolol. De hecho Poynard y colaboradores encontraron -- que los pacientes del estudio Francés (47) fueron significativamente diferentes que la población estudiada por Borroughs (48).

La comparación del Propanolol con la escleroterapia endoscópica muestra que ésta última es superior que el propanolol en prevenir el resangrado -- la recurrencia de sangrado por sitios diferentes a las varices esofágicas -- es menos frecuente con el propanolol (53-55), la sobrevida fue similar en ambos grupos.

Los nitratos han demostrado que reducen el flujo arterial esplácnico --

y como consecuencia la hipertensión portal, con una vasoconstricción refleja en respuesta a una vasodilatación periférica.(55) El Isosorbide-monohidratado aumenta el efecto portal hipotensivo del propanolol y reduce la presión portal en pacientes que no responden con la administración sola del propanolol (56). Otros candidatos farmacológicos para el tratamiento de la hipertensión portal son los antagonistas de la serotonina (Ketanserina) y los bloqueadores alfa adrenérgicos periféricos, por el momento todavía no hay suficientes estudios que los apoyen. El verapamil que es un calcio antagonista mostró que no tiene efectos -- beneficios en la hemodinámica portal en pacientes cirróticos,

ESCLEROTERAPIA ENDOSCOPICA SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO:

5 estudios controlados evaluaron a largo plazo la escleroterapia para la prevención de resangrado (29,30,58,60) en todos estos estudios la frecuencia de resangrado estuvo reducida, este efecto también se demostró-- así como en la sobrevida en el estudio del Reino Unido (King's College) Así como el estudio de Copenhagen reveló mejoría en la sobrevida des--- pues de los 30 días del sangrado inicial de las varices (29).

CIRUGIA:

Varios estudios controlados han demostrado a través de las décadas -- que la derivación porto-cava previene el resangrado en forma efectiva -- (63,64) sin una mejoría en la sobrevida en relación al grupo control. En relación a la derivación espleno-renal distal, ésta no fue capaz de de-- mostrar una mejoría en la sobrevida en relación a otras cirugías de rivativas selectivas. (65)

La transección esofágica y la variedad de combinaciones de desvascularización gástrica y esofágica son otras alternativas quirúrgicas no derivativas. La desvascularización extensa propuesta por Sugiyama y Futagawa-- (67) ha reportado excelentes resultados en estudios no controlados en Japón, pero la experiencia en los diferentes países occidentales es mucho-- menos alentadora (68).

Finalmente una proporción pequeña de pacientes que se presentan con -- hemorragia por varices como una complicación de un estadio terminal de - insuficiencia hepática pueden ser candidatos a trasplante hepático, espe-- cialmente aquellos pacientes con alcoholismo activo (69) con una sobrevi-

da, a un año de un 70-80%, lo cual puede ser una alternativa en aquellos pacientes con hepatopatía terminal.

Conclusiones: se sugiere que aquellos pacientes que no requieren de escleroterapia de urgencia deben recibir Propanolol para el control del sangrado o resangrado. En aquellos pacientes que han recibido escleroterapia de urgencia o quienes han resangrado con Propanolol deben ser incluidos en un programa de Escleroterapia selectiva. Los pacientes en quienes falla la escleroterapia son candidatos a cirugía derivativa, y en casos de hepatopatía terminal se sugiere trasplante hepático.

PROFILAXIS PRIMARIA

A pesar de la variedad de alternativas terapéuticas efectivas, la mortalidad del primer episodio de hemorragia continúa siendo mayor -- al 40%) por lo que se requieren medidas en el control del primer episodio en forma urgente....., así como encontrar factores que nos ayuden a predecir el primer evento de hemorragia. ha llevado a los investigadores a tratar de encontrar parámetros que indiquen posibilidades de hemorragia; entre estos tenemos los siguientes:

Kazushige y col. estudiaron en forma retrospectiva 192 pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas en forma endoscópica, en relación a hallazgos macroscópicos en la superficie de la varix, se tomaron en cuenta las siguientes características; coloración, puntos--rubí, verdugón rojo, tamaño, localización. Encontrándose los siguientes resultados: Cuando el punto rubí y el verdugón rojo se encuentran positivos se correlacionó con hemorragia en un 75% (78 de 103 pacientes), así como cuando estos 2 puntos fueron negativos o levemente presentes se encontró hemorragia en un 17.4%. En relación al color, la frecuencia de hemorragia en varices de color azul fue de 79.4%, en relación a varices de color blanco con un 45.7%. En relación a la forma, se encontró en varices rectas en un 15%; en varices medianas y tuortosas 31.8%; y un 67.6% en varices grandes F3 (ocupan mas de un tercio de la luz esofágica), encontrando que las varices grandes tienen mas riesgo de sangrar. En relación a la localización; -- 26.3% en el locus inferior (1/3 distal del esófago); 45.2% en el locus medio (abajo de la bifurcación traqueal); 62.6% en el locus superior(arriba de la bifurcación traqueal).

Otro de los parametros es la medición del gradiente de presión en el sistema portal (Hemodinámico). Lebrec y col. estudiaron la relación entre el grado de hipertensión portal, medido por el gradiente entre la presión en cuña y la presión libre hepática, el tamaño de las varices --esofágicas en relación al riesgo de hemorragia gastrointestinal, en 100-pacientes con cirrosis hepática en el cual se concluyó que: a) el grado de hipertensión portal no fue un factor positivo predictivo como riesgo de hemorragia gastrointestinal; b) las varices esofágicas de gran tamaño están asociadas con un alto riesgo de presentar hemorragia y recurrencia de la misma. c) el grado de hipertensión portal no está en relación con el tamaño de las varices esofágicas..

Otro de los parametros predictivos son las arañas vasculares en relación al tamaño y probabilidad de hemorragia; Fouth y col. encontraron que la frecuencia de hemorragia es de un 50% en pacientes que se encuentran numerosas lesiones vasculares, y de un 63% en pacientes con arañas vasculares en sitios atípicos, por lo que las arañas vasculares grandes correlacionan mejor con varices grandes y tienen una frecuencia mayor--- con la presentación de hemorragia.

En relación al tratamiento farmacológico como profiláctico del --primer evento de hemorragia por varices esofágicas, correspondió a Pascal y col. en Francia (81) realizar el primer estudio de escleroterapia, profiláctica asociada con la administración de propanolol, observando-- que el propanolol reduce en forma significativa la presencia de hemorragia por varices y muerte en un periodo de por lo menos 2 años, con 17% de presentación de hemorragia por varices en el grupo de propanolol; --contra un 27% en el grupo de placebo. pero sin diferencias significativas en la sobrevida a largo plazo. Pasta y col. reportaron los resultados de un estudio multicentrico en condiciones similares a las de Pascal que incluyó a 220 pacientes; de ellos 174 tenían varices grandes (79%); 85 recibieron propanolol y 89 placebo, con cirrosis compensada-- (grado A y B de la clasificación de Child's) con disminución de la frecuencia de sangrado en el grupo de Propanolol en relación al placebo --(17 vs 27%) sin diferencias significativas, por lo que el uso de este medicamento y su utilidad es puesta en duda. Colman y col. demostraron que solo un 30% de los pacientes cirróticos con varices esofágicas sin antecedentes de Hemorragia de tubo digestivo alta previa, mostraron una

disminución del 20% o más de la presión portal basal. Lebrec y colaboradores encontraron que un 75% de los pacientes cirróticos que han sobrevivido a episodios de hemorragia del tubo digestivo superior por varices mostraron una disminución de la presión portal basal.

Otros estudios de betabloqueadores para la profilaxis del primer episodio están resumidos en la tabla número 4, usando propanolol y nadolol. Cuando se analizó el efecto del propanolol en la prevención del primer episodio de hemorragia gastrointestinal a largo plazo no hubo diferencias significativas (83). En forma similar el Nadolol reduce el riesgo del primer episodio de hemorragia en pacientes que cumplen con su régimen de tomar el medicamento en forma indicada. (84) los pacientes que suprimen en forma brusca este medicamento aumentaron el riesgo de presentar hemorragia. Sin encontrar diferencias significativas en la sobrevivida. En este estudio el Nadolol fue eficaz con respecto a la prevención de hemorragia, tampoco hubo diferencias significativas en relación a la sobrevivida (85).

ESCLEROTERAPIA PROFILACTICA

5 estudios controlados de escleroterapia profiláctica han sido publicados como reportes completos (ver tabla número 5), 2 de estos estudios parecen demostrar que la escleroterapia disminuye en forma significativa el primer episodio de hemorragia, y de la sobrevivida (86,87). En cambio otros autores como Santagelo y colaboradores demostraron un incremento en la frecuencia del primer episodio de hemorragia con dicho procedimiento, sin diferencias significativas en relación a la cirugía (89) Así como también en el estudio de Munich el cual fue un estudio multicéntrico con un seguimiento a largo plazo en el cual se demostró que no hubo diferencias significativas en la prevención del primer evento de hemorragia y la sobrevivida (90) por lo que este procedimiento en la actualidad no se recomienda como profiláctico para el primer evento de hemorragia por varices.

CONCLUSIONES

Los agentes beta-bloqueadores no selectivos parecen ser efectivos en la prevención del primer evento de hemorragia por varices, pero se requieren más estudios con seguimiento a largo plazo. La escleroterapia profiláctica no se recomienda como un procedimiento de rutina en pacientes que no han tenido hemorragia por varices.

H I P O T E S I S

DE ACUERDO A LOS RESULTADOS Y ANTECEDENTES QUE TENEMOS
EL PROPRANOLOL ES UTIL EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA -
POR VARICES ESOFAGICAS EN PACIENTES CIRROTICOS CON ---
HIPERTENSION PORTAL .

O B J E T I V O

**DETERMINAR LA UTILIDAD DEL PROPRANOLOL PARA PREVENIR-
EL PRIMER EPISODIO DE HEMORRAGIA POR VARICES SANGRAN-
TES.**

MATERIAL Y METODOS :

El presente estudio es prospectivo, longitudinal, en el cual se incluyeron a 8 pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal; estos pacientes recibieron atención médica en el período comprendido entre el primero de Enero de 1989, y actualmente siguen en control en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza de la Ciudad de México D.F.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- a) pacientes sin episodios previos de hemorragia gastrointestinal
- b) Gradiente de presión en suprahepáticas mayor de 12 mm de Hg.
- c) varices esofágicas grandes (F3 de acuerdo a la clasificación -- Japonesa) .

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- a) Carcinoma hepatocelular
- b) ascitis a tensión resistente a tratamiento diurético intrahospitalario.
- c) Encefalopatía crónica recurrente (mas de 3 episodios por año)---
- d) Otras enfermedades que contraíndiquen el uso del Propanolol (insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar obstructiva.).

Se formaron 2 grupos al azar ; al primer grupo se le administró --propranolol a dosis suficiente para disminuir la frecuencia cardíaca basal en un 25%, con dosis que fluctuaron entre 80 mg y 160 ; promedio de 160 mg en 24 hrs. vía oral; al segundo grupo se le administró placebo -- 5 mg vía oral cada 24 hrs. Se les realizó seguimiento mensual y en caso de presentar hemorragia gastrointestinal por varices esofágicas se utilizó el tratamiento convencional.

El estudio hemodinámico fue realizado en los 8 pacientes, después de 1 noche de ayuno. El gradiente entre la presión en cuña y la presión libre (gradiente de presión venosa hepática), fue medido con un cateter-de 7F (7 unidades French de diámetro), el cual fue introducido en la vena hepática derecha bajo control fluoroscópico, bajo la técnica de Sel dinger., se tomaron como parametros normales de las prestiones hemodinámicas en las suprahepáticas las siguientes: Cuña 5-10 mm de Hg, ; Libre 0-5 mm de Hg. ; Gradiente 10 mm de Hg.

El analisis estadístico se realizó con la T de Student

RESULTADOS

De los 8 pacientes estudiados, 6 fueron mujeres (75%); y 2 hombres (25%), con un rango de edad de 27 a 53 años, promedio de 46.5 años. El diagnóstico de cirrosis hepática fue establecido mediante datos clínicos, de laboratorio y gabinete, así como estudio endoscópico, en el cual se demostró en los 8 pacientes varices esofágicas grandes (F3), ninguno tenía varices del fondo gástrico. 2 pacientes tenían confirmación histológica de la cirrosis por biopsia hepática percutánea. La etiología de la cirrosis fue por alcohol en 1 paciente (12.5%); y postranfusión en 7 pacientes (87.5%). El grado de insuficiencia hepática fue estimado de acuerdo a los criterios de Pugh's, encontrándose, en el grupo de Propanolol 2 pacientes grado A, 1 grado B y otro grado C. En el grupo de placebo 3 grado B y 1 grado C.

En el grupo de pacientes que tomaron propanolol los resultados de las presiones hemodinámicas en las suprahepáticas fueron los siguientes: La presión en cuña pre-tratamiento con un promedio de 24.2 mm de Hg; en el Post-tratamiento con un promedio de 24.5 mm de Hg. En el grupo placebo la presión en cuña Pretratamiento tuvo una media de 22; en el Post-tratamiento el promedio fue 21.5 mm de Hg. (ver tabla y esquema Número 6). El promedio de la presión libre en el grupo de Propanolol en el Pretratamiento fue de 6 mm de Hg. en el Pos-tratamiento con promedio de 9 mm de Hg. En el grupo placebo la presión libre en el grupo Pre-tratamiento tuvo una media de 10 mm de Hg. en el Post-tratamiento con un promedio de 9.2 mm de Hg. (ver tabla y esquema número 7). En el grupo de Propanolol el gradiente de presión en el Pre-tratamiento -- fue de 18 ± 4 mm de Hg. en el Post-tratamiento fue de 15.5 ± 5 mm de Hg, encontrándose que no hay diferencia estadística significativa ya que la p obtenida fue mayor de 0.1 (ver tabla y esquema número 8). 1 paciente del grupo placebo presentó hemorragia de varices la cual fue -- controlada con las medidas terapéuticas rutinarias (sonda de balones, ---- reposición sanguínea y medidas de apoyo) actualmente esta paciente toma --- propanolol. a dosis suficientes para disminuir la frecuencia cardíaca basal en un 25% y no ha vuelto a tener hemorragia.

CONCLUSIONES :

DEBIDO AL GRUPO PEQUERO DE PACIENTES INCLUIDOS EN ESTE PROTOCOLO ASI COMO AL PERIODO DE SEGUIMIENTO CORTO (1 AÑO), POR EL MOMENTO ES APRESURADO EMITIR UNA CONCLUSION DEFINITIVA,ASI COMO LA EXPERIENCIA MUNDIAL EN ESTA OPCION DE TRATAMIENTO PROFILACTICO - TODAVIA NO ES LO SUFICIENTEMENTE AMPLIA PARA DETERMINAR LA VALIDEZ UNIVERSAL DE ESTA TERAPIA PREVENTIVA.

**TABLA 1. OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL SANGRADO
AGUDO DE VARICES ESOFÁGICAS.**

DRUGAS VASOACTIVAS

- VASOPRESINA / GLYPPRESINA
- COMBINACION : VASOPRESINA / NITROGLICERINA
- SOMATOSTATINA.

TAPONAMIENTO CON BALON

- SONDA DE SENGSTAKEN - BLAKENORS
- SONDA DE LINTON - NACHLAS

ESCLEROTERAPIA ENDOSCÓPICA

ABLITERACION TRANSESPÁTICA DE VARICES

CIRUGIA.

- DERIVACION PORTO - CAVA
- TRASECCION ESOFAGICA
- PROCEDIMIENTOS DE DESVACULARIZACION
(SUGIURA Y OTROS)

TABELA No. 2

ESTUDO COMPARATIVO DE ENDOCRINOLOGIA
DE URUBUCIA

REFERENCIA	ETIOLOGIA	GRUPO CONTROL	URUBUCIA	BOZANGADO	SOMARÉLIA
26	FIBROSE	BALON	74% / 42%	86% / 58%	74% / 56%
27	CIRROSE	BALON	75% / 73%	19% / 32%	95% / 73%
28	FIBROSE	BALON DAS CIAUGIA	NO DADOS	13% / 29% (63%)	91% / 76% (53%)
29	CIRROSE	BALON	NO DIFE RENCIAS	37% / 30%	NO DIFE - RENCIAS
30	CIRROSE	BALON	85% / 84%	21% / 24%	72% / 64%
31	CIRROSE	BALON	89% / 73%	23% / 53%	95% / 87%

**TABLA No. 3 .- ESTUDIOS CONTROLADOS USANDO PROPRANOLOL
PARA LA PREVENCIÓN DE RESANGRADO.**

REFERENCIA	SEGUIMIENTO (MESES)	% RESANGRADO PROPRANOLOL	CONTROL
47	12	13	58
48	20	72	70
49	12	69	75
	24	79	83
50	18	60	68
51	12	16	32
	24	40	53

TABLA No. 4.- ESTUDIOS CONTROLADOS DE B-BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS EN LA PROFILAXIS PRIMARIA DEL SANGRADO DE VARICES ESOFÁGICAS.

PRIMER AUTOR	REFERENCIA	DROGA	SANGRADO		SANGRADO	
			DROGA	CONTROL	DROGA	CONTROL
PASCAL (1987)	81	PROPANOLOL	CHILD A y B 6/43	9/44	7/43	10/44
			CHILD C 14/73	21/67	18/73	30/67
FAGLIARD (1986)	83	PROPANOLOL	30%	43%(N.S.)		
			20%	42% (PACIENTES SIN ASCITIS)		
			13%	43% (PACIENTES TOLERARON PROPANOLOL)		
HAYES (1986)	82	PROPANOLOL	NO DATOS		6.5%	17%
		MUERTES POR	SANGRADO		0/35	4/35
LEBREC (1985)	84	NADOLOL	5/53 3% 40%	9/53 20%	8/53	8/53
IDRO (1986)	85	NADOLOL	0/80	7/83	3/80	6/83
BOSCH (1988)	3	PROPANOLOL	4%	22%	NO DIFERENCIAS	

**TABLA No. 5.- ESTUDIOS CONTROLADOS DE ESCLEROTERAPIA
PROFILACTICA.**

REFERENCIA	GRADO DE LA VARIA	CLASE CHLD	SEGUIMIENTO (MESES)	SANGRADO	SOBREVIDA
86	III/IV	?	? (12)	66% / 6%	58% / 92%
87	I - III	81% AB	25	57% / 97%	45% / 79%
88	I - IV	90% AB	36	30% / 13%	33% / 37%
89	III / IV	?	13	15% / 35%	24% / 24%
90	5 mm	70% AB	24	37% / 28%	46% / 35%

• p 0.05

PRESIONES HEMODINAMICAS:

PRESSION LIBRE: PROPANOLOL

TABLA No. 6

<u>PRE-TRATAMIENTO</u>	<u>POST-TRATAMIENTO</u>
9	11
5	7
2	10
8	8

PRESSION LIBRE: PLACEBO

<u>PRE-TRATAMIENTO</u>	<u>POST-TRATAMIENTO</u>
15	13
8	8
8	8
9	8

PRISIONES MEMORINAMICAS:

PRISION EN CURA: PROPANOLOL

TABLA NO. 7

PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
23	28
25	25
17	17
38	28

PRISION EN CURA: PLACERO

PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
29	29
14	16
15	14
30	28

PRESIONES HEMODINAMICAS.

GRADIENTE: PROPANOLOL

TABLA NO. 8

PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
14	17
20	18
15	7
24	20

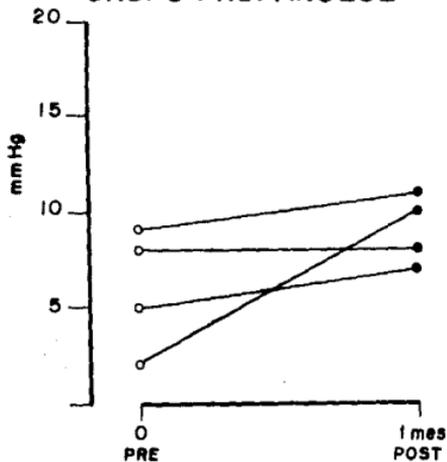
GRADIENTE: PLACERO

PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
14	15
6	8
7	6
21	20

ESQUEMA N° 6

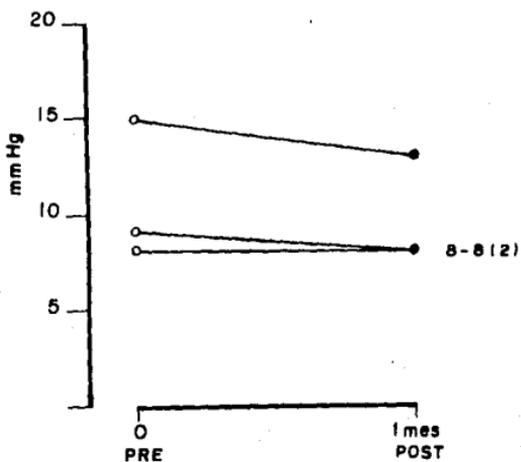
PRESION LIBRE PRE Y POST-TRATAMIENTO

GRUPO PROPRANOLOL

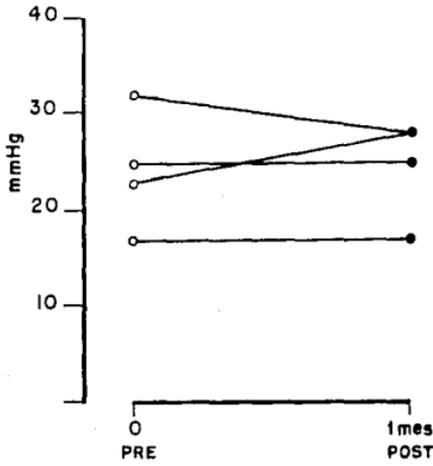


PRESION LIBRE PRE Y POST-TRATAMIENTO

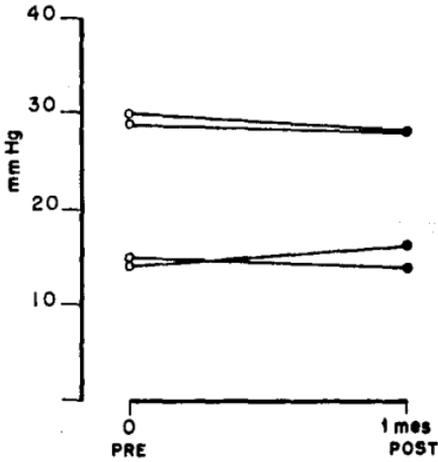
GRUPO PLACEBO



ESQUEMA N°7
PRESION EN CUÑA PRE Y POST-TRATAMIENTO
GRUPO PROPRANOLOL



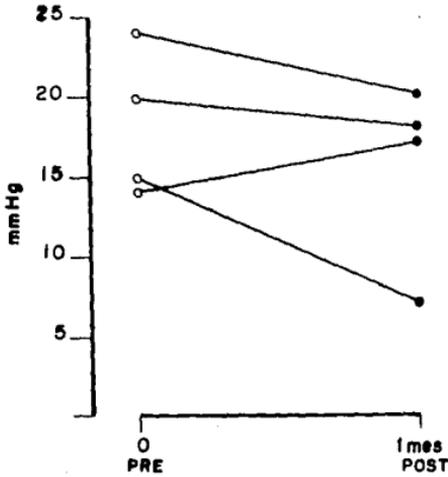
PRESION EN CUÑA PRE Y POST-TRATAMIENTO
GRUPO PLACEBO



ESQUEMA N° 8

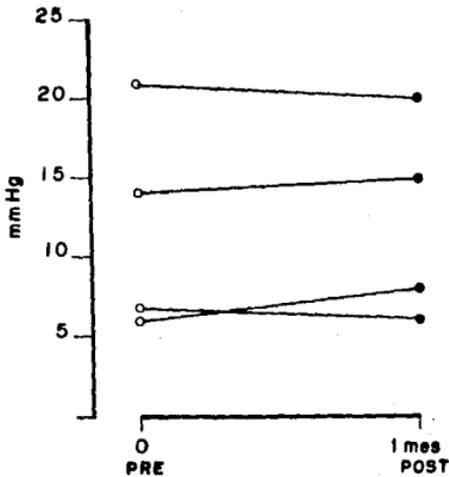
GRADIENTE DE PRESION PRE Y POST-TRATAMIENTO

GRUPO PROPRANOLOL



GRADIENTE DE PRESION PRE Y POST-TRATAMIENTO

GRUPO PLACEBO



B I B L I O G R A F I A

1. Viallet A.D. Marleau Et. Al. Hemodynamic Evaluation of patients - with intrahepatic portal hypertension. Gastroenterology 1975;69:1297--1300.
2. Garcia-Tsao, G.R. Groszmann R. L. Fisher Et Al Portal pressure, --- presence of gastroesophageal varices an variceal bleeding. Hepatology- 1985;5:419-424.
3. Bosch J.R. Et Al. Propanolol in the prevention of the first hemorrhage from esophageal varices; Results of a randomized double blind--cooperative clinical trial. J. Hepatology 1986 7 12-16
5. Polio J. R. Groszmann: Hemodinamic factors involved in the develop--ment and rupture of esophageal varices. Sem Liv Dis 1986;6:318-331.
11. Conn H.O.G.R. Et Al. Intra-arterial vasopressin in the treatment - off upper gastrointestinal haemorrhage: a prospective controlled clini cal trial. Gastroenterology 1975;68:211-221.
12. Tsai Y' T. Et Al. Controlled trial of vasopressin plus nitrogly--cerin vs vasopressin alone in the tretment of bleeding oesophageal varices. Hepatology 1986;6:406-409.
15. Walker S. A. Et Al. Terlipressin in bleeding oesophageal varices: a placebo controlled, double blind study. Hepatology 1986;6:112-115
16. Groszmann R. J. Et Al Nitroglycerin improves haemodynamic respon--se to vasopressin in portal hypertension. Hepatology 1982;2:757-762.
18. Gimnson A" S. Et Al A randomised trial of vasopressin and vasopre--ssin plus nitroglycerin in the control of acute variceal haemorrhage-- Hepatology 1986;6:410-413.
19. Kravetz D. J. Et Al. Comparasion of intravenous somatostatin and-- vasopressin infusion in the treatment of acute variceal haemorrhage--- Hepatology 1984;4: 422-446.
21. Borroughs A. K. Sprengers M. Et Al. Randomised double-blind place--bo controlled study of somatostatin for control of variceal bleeding . Hepatology 1988;supp:1:14
22. Pinto Correia J.M. Martin Alves Et Al. Controlled trial of vaso--pressin and ballon tamponade in bleeding oesophageal varices. Hepatolo gy 1984;4:885-888.

24. Teres J.A. Cecilia J.M. Et Al. Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sangestaken blackmore tube and the Linton Nachs tube. *Gastroenterology* 1978;75:566-569.
25. Mitchell K.D. A. Silk Et Al. Prospective comparasion of two SEnges--talen Blackmore tubes in the management of patients with variceal haemorrhage. *Gut* 1900;21:570-573.
26. BarsoumS. Et Al. Tamponade and injection sclerotherapy in the manage ment of patients with bleeding oesophageal varices *Br. J. of Surg* 1982; 69:76-78
- 27 Paquet K.J. H. Feussner: Endoscopic sclerosis and oesophageal ballon-tamponade n acute haemorrhage froma esophageal y gastric varices. a pros pective randomized trial. *Hepatology* 1985;5:580-583
28. Yassin Y. M. Et Al. Randomised controlled trial of injection sclero-terapy for bleeding oesophageal varices an interim report. *Br J Surg --* 1983;70:20-22.
- 29 Copenhagen Esophageal Varices sclerotherapy Project sclerotherapy after first variceal haemorrhage in cirrhosis. *N. Engl. J. Med* 1984;311:1594-1600.
30. Soderlud C.T. Et Al. Endoscopic sclerotherapy vs consevative manage-ment of bleeding oesophageal varices *Acta Chir. Scand* 1985;151:449-456.
34. Teres J.R. Et Al. Randomised trial of porto-cava shunt:stalfing transec-tion and endoscopic sclerotherapy in uncontrolled variceal bleeding.--- *J. Hepatology* 1987;4:159-167.
35. Cello J.O. Et Al. Endoscopic sclerotherapy versus porto-caval shunt- in patients with severe cirrhosis in acute variceal bleeding. Long term follow-up. *N. Engl J. Med* 1987;316:11-15
36. Orloff M.J. Et. Al. Prospectiva randomisee trial of emergency porto caval shunt and medical therapy in unlected cirrhotic patients with blee ding variceal. *Gastroenterology* 1986;90:1754.
37. Huizinga W.K.P.A. gorn. Et Al. Oesophageal transection versus injec-tion sclerotherapy in the management of bleeding oesophageal varices in - patients at high risk. *Surg Gyn Obstet.* 1985;160: 539-546.
39. Burroughs A.K. Et Al. Prospective randomised trial of endoscopic sclerotherapy versus oesophageal staple transection for acute variceal bleed- ing. *J. Hepatology* 1986;3 :55(abstract)
40. Cello J.R. Et Al. Endoscopic Sclerotherapy versus transection in Chil-d's Class C patients with variceal haemorrhage, comparasion with results of portocaval shunt; preliminary report. *Surgery* 1982;9: 333-338.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

42. Price H.L. I. H. Cooperman. Control of splanchnic circulation in man. Role of beta-adrenergic receptors. *Cir Res* 1967;21:333-340.
43. Lebrec D.O. Nouel. Propranolol a medical treatment for portal hypertension. *Lancet* 1980;2:180-182.
44. Lebrec D.P. Et Al. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis. A - Hemodynamic study *Hepatology* 1982; 2:521-527.
45. Bosch, J.R. Et Al. Effect of propranolol of azygous venous blood flow and hepatic systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology* 1984 ;4:1200-1205.
46. Garcia-Tsao G.N.D. Grace. Short-term effects on propranolol on - portal venous flow. *Hepatology* 1986;6:101-106.
47. Lebrec D.T. Et Al. A' Randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients-- with cirrhosis. a final report. *Hepatology* 1984;4:355-358.
48. Villanueva J.P. Et Al. Propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: a controlled trial. *Hepatology* 1986;6:- 1239-1243.
50. Queuniet A.M. Et Al. Controlled trial of propranolol for the - prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterol. Clin Biol.* 1987;11:41-47.
51. Kobe E. K.U. ET. Al. Prevention of propranolol en gastrointestinal bleeding in patients cirrhotics. *Z. Clinic Med* 1987;42:507-510.
54. Alexandrion P.M. Et Al. Propranolol or endoscopic sclerotherapy-- in the prevention of recurrence of variceal bleeding. *Hepatology*-- 1988;8:175-185.
55. Blet A.T.O. Et Al. Hemodynamic evaluation of isosorbide dinitrate in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1987;93:576-583..
56. Garcia Pegan Et. Al. Enhancement of portal pressure reduction --- by the association of isosorbide 5= monohidrate to propranolol adm-- nistracion in cirrhosis. *J. Hepatology* 1988;7:34.
58. Terblanche J.P. Et Al. The failure of long term injection sclerotherapy after variceal bleeding to improve survival. *Lancet* 1983;281: 1328-1332.
60. Korula J.L. Et Al. Prospective randomized controlled trial of ci-- rrhotics oesophageal variceal sclerotherapy 1984;5:584-589.*Hepatology*.
64. Henderson J.M. Surgical Methods for the prevention of the first-- and recurrent variceal bleding. *Gastroenterology* 1988;26:49-53.