



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

TITULO

**DOSIS DE PROPRANOLOL AJUSTADO A MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS EN
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PORTAL EN EL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE, DEL 1 DE ENERO DEL 2010 AL 31
DE DICIEMBRE DEL 2017**

**TESIS QUE PRESENTA:
DR. EDUARDO RAMOS RAUDRY.**

**PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:
GASTROENTEROLOGÍA**

ASESORES:

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación del
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez
Asesora de Tesis
Jefa del Servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño
Profesora adjunta del curso de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dr. Eduardo Ramos Raudry
Medico Residente del Servicio de Gastroenterología del
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dedicatoria

A mis padres, que siempre se esforzaron por darme educación.

A mi futura esposa que siempre me apoya en este camino largo y difícil.

Y a mi madre postiza, la Dra. Laura Cortes, de quien he aprendido todo lo que se de investigación.

Agradecimientos

Agradezco a Dios por todo lo que me ha dado y las oportunidades que me ha presentado, a mis maestros que siempre lo serán y que tiene todo mi respeto, a mis compañeros que me acompañaron en este camino de tres años y a todos los que de alguna manera me han permitido ser parte de sus vidas, en especial a mis pacientes que serán siempre parte de mi formación como medico y como ser humano.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	7
2. ABREVIATURAS	8
3. INTRODUCCIÓN.....	9
4. ANTECEDENTES.....	10
4.1. Definición	10
4.2. Diagnóstico.....	11
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
6. JUSTIFICACIÓN.....	15
7. HIPÓTESIS.....	16
8. OBJETIVO GENERAL	16
9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
10. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
10.1. Diseño y tipo de estudio.....	16
10.2. Población de estudio.....	16
10.3. Universo de trabajo	16
10.4. Tiempo de ejecución.....	16
10.5. Esquema de selección	16
10.5.1. Definición del grupo control	16
10.5.2. Definición del grupo a intervenir	16
10.5.3. Criterios de inclusión	17
10.5.4. Criterios de exclusión	17
10.5.5. Criterios de eliminación	17
10.6. Tipo de muestreo	17
10.6.1. Muestreo probabilístico.....	17
10.6.2. Muestreo no probabilístico.....	17
10.7. Metodología para le cálculo del tamaño de la muestra	17
10.8. Descripción operacional de variables.....	17
10.9. Técnicas y procedimientos a emplear.....	19
10.10. Procesamiento y análisis estadístico	20
11. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).....	20

12.	ASPECTOS ÉTICOS.....	20
12.1.	Consentimiento informado	21
12.2.	Conflicto de intereses.....	21
13.	CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	21
14.	RECURSOS	21
14.1.	Recursos humanos	21
14.2.	Recursos materiales	21
14.3.	Recursos financieros.....	21
15.	RESULTADOS	22
16.	DISCUSIÓN.....	30
17.	CONCLUSIONES	32
18.	BIBLIOGRAFÍA.....	34

1. RESUMEN

DOSIS DE PROPRANOLOL AJUSTADO A MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PORTAL EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE, DEL 1 DE ENERO DEL 2010 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2017

Introducción: El manejo con beta bloqueadores no selectivos (BBNS) es el tratamiento de elección para Hipertensión portal, siendo el propranolol el medicamento más utilizado, la dosis se ajusta en cada consulta de acuerdo con la frecuencia cardiaca.

Objetivo: Correlacionar dosis de propranolol requerida para una respuesta clínica adecuada con variables como talla, peso, IMC, edad y sexo

- Identificar efectos adversos del propranolol en pacientes con hipertensión portal en nuestra población
- Conocer el tiempo requerido para alcanzar la dosis adecuada de propranolol a partir de la primera dosis otorgada

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, analítico de 111 pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del 2010 al 2017. Análisis de correlación de Pearson y Spearman, prueba exacta de Fisher y regresión logística binaria multivariada. El análisis estadístico se llevó cabo con el programa SPSS versión 25.

Resultados: Se encontró una correlación entre edad, talla y peso y dosis de propranolol con R de -0.23, 0.22 y 0.23 con $p=0.015$, 0.019 y 0.237. El tiempo para alcanzar betabloqueo fue de 4.5 meses. La diferencia entre sexo masculino, talla ≥ 170 cm y peso ≥ 60 k en relación con uso de 60mg o mas de propranolol fue de 71.4% (25), 85.7% (12) y 67.7% (44) con una $p=0.041$, 0.022 y 0.007; respectivamente. Al análisis multivariado, el peso de 60k o más, presentó un OR de 2.481 con un IC del 95% de 1.093 hasta 5.629 con $p=0.030$.

Discusión: las correlaciones fueron débiles ($R < 0.75$). Las diferencias entre grupos de acuerdo con sexo, talla y peso con dosis mayores de 60mg se presentan con significancia, En el análisis multivariado solo el peso ≥ 60 kg fue significativo.

Conclusiones: Las variables sexo masculino, talla ≥ 170 cm, peso ≥ 60 kg; son factores predictores para requerimientos de ≥ 60 mg de propranolol como dosis necesaria para alcanzar metas de beta bloqueo; de estas, el peso ≥ 60 kg es un factor predictor por si solo.

Palabras clave:

Beta bloqueadores no selectivos
Propranolol
Hipertensión portal
Factores predictores

2. ABREVIATURAS

CMN: Centro Médico Nacional

ISSSTE: Instituto de servicios y Seguridad Social de los Trabajadores del Estado

HP: hipertensión portal

IMC: Índice de Masa Corporal

BBNS: Beta Bloqueador No Selectivo

PPL: Propranolol

LVE: Ligadura de varices por endoscopia

mmHg: milímetros de Mercurio

HVPG: Gradiente de presión venosa portal

Lpm: Latidos por minuto

AASLD: American Association For The Study of Liver Diseases

3. INTRODUCCIÓN

El manejo con Beta bloqueadores no selectivos es considerado como manejo de primera línea en el control de la hipertensión portal y sus complicaciones, principalmente la hemorragia de varices esofágicas; múltiples estudios avalan esta afirmación, ya sea como profilaxis primaria o secundaria.

En un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado se realizó la comparación entre la ligadura de varices por endoscopia (LVE) contra propranolol (PPL) para profilaxis primaria de hemorragia variceal. Se incluyeron un total de 152 pacientes cirróticos con 2 o más varices esofágicas (diámetro >5mm) sin hemorragia previa, teniendo 75 pacientes en el grupo de LVE y 77 pacientes en el grupo de PPL. No se encuentran diferencias significativas para incidencia de hemorragia o mortalidad. La hemorragia variceal se presenta en un 25% en el grupo de LVE contra 29% en el grupo con PPL. El riesgo de hemorragia a los 2 años se observa en 20% (LVE) contra 18% (PPL). Los Episodios de hemorragia fatal se reportan del 12% y 10%, con una mortalidad de 45% contra el 43% con un riesgo de presentar hemorragia a los 2 años del 28% y 22% en los grupos de LVE y PPL respectivamente. El 25% de los pacientes en el grupo de PPL se encuentran con abandono al tratamiento, 16% de estos debido a efectos adversos(1).

En el 2013 un meta-análisis con 5 estudios con 175 pacientes incluidos, donde la indicación fue profilaxis primaria en el 76% de los pacientes, donde se encuentra una diferencia en la reducción del gradiente de presión venosa portal (HVPG) de manera aguda de -7.70 (95% IC -12.4 a -3.0) a largo plazo de -6.81 (95% IC-11.35 a -2.26) y en general de -7.24 (95% IC-10.5 a -3.97) con ventaja sobre el propranolol, siendo en este estudio imposible estudiar la diferencias en los efectos adversos entre ambos grupos(2).

En el 2016 Bang et al, realizaron un estudio retrospectivo observacional donde se enlistaron a 3719 pacientes donde el 20% de los pacientes utilizaban propranolol. Se reporta una reducción en la mortalidad de los pacientes con uso de propranolol por debajo de 160mg al día. En pacientes con peritonitis (361) se encuentra una

disminución de la mortalidad en aquellos con uso de propranolol con un HR 0.5 (95% IC 0.3-0.8), así también se observa un HR de 0.4 (95% IC 0.2-0.9) con el uso del propranolol (3).

En los estudios realizados hasta la fecha no se ha investigado la relación que guarda la dosis de los BBNS con la respuesta clínica en relación con medidas antropométricas, por lo que el estudio actual será el primero en su tipo. Es importante otorgar herramientas al médico que tiene a su cargo pacientes que requieren manejo con BBNS para control de hemorragia variceal o con la intención de controlar las complicaciones por la hipertensión portal y lograr disminuir el alto índice de abandono de tratamiento por efectos adversos.

4. ANTECEDENTES

4.1. Definición

La hipertensión portal (HP) es un síndrome clínico común, siendo la novena causa de muerte en general y la cuarta causa de muerte en individuos entre 25 y 45 años en México(4). Es definido hemodinámicamente por un incremento en el gradiente de presión venosa portal (HVPG por sus siglas en inglés) (5) por arriba de 5 mmHg (6). Una vez que el HVPG supera los 10mmHg se vuelve sintomática, con presencia de varices esofágicas y una circulación hiperdinámica aumentando el riesgo de descompensación de la función hepática.

Si bien la hipertensión portal puede resultar de alteraciones prehepáticas (trombosis de la vena porta o la vena esplénica, por ejemplo), alteraciones posthepáticas (síndrome de Budd-Chiari, entre otros) o por causas intrahepáticas no-cirróticas (esquistosomiasis, síndrome de obstrucción sinusoidal, etcétera), es la cirrosis hepática la causa más común hasta en el 90% en el mundo occidental(4,5,7).

La HP debe ser sospechada en todos los pacientes con Sangrado de tubo digestivo y estigmas de hepatopatía (Ictericia, telangiectasias, eritema palmar, contractura de Dupuytren, hipertrofia parotídea, Atrofia testicular, pérdida de características sexuales secundarias y encefalopatía), así como en aquellos que se presentan con

esplenomegalia. La presencia de ascitis hace la presencia de varices esofágicas más probable(7). Mas del 40% de los pacientes cirróticos presentan varices esofágicas al momento del diagnóstico, aproximadamente 30% de estos pacientes con varices esofágicas grandes tendrán una hemorragia en los siguientes 2 años(8). En caso de ruptura vascular, los vasos más afectados son los esófago-gástricos, en su gran mayoría los del fondo gástrico y en segundo lugar los de la porción inferior del esófago. La importancia radica en que la presencia de várices esofágicas y hemorragia de tubo digestivo es una de las complicaciones más graves en el paciente cirrótico, con una mortalidad aproximada del 20 al 50 % a pesar de las herramientas de manejo actual(6,9).

4.2. Diagnóstico

En La fase sintomática de la cirrosis, la cual es caracterizada por un aumento en la mortalidad, el 100% de los pacientes presentaran HP; por lo que, en pacientes que hayan presentado una descompensación no se requiere de un estudio para diagnosticarla(5). En caso contrario, el mejor método para medir la presión portal (PP) es a través de la cateterización de la vena hepática y la determinación, por medio de un catéter de balón, del HVPG; el cual representa la diferencia entre la presión de la vena hepática ocluida al insuflar el balón del catéter, y la presión de la vena hepática libre, considerando un valor normal del HVPG de 3 a 5mmHg(5).

Con base en valor normal del HVPG se establece que la HP se clasifica como Leve (HVPG >5 pero <10 mm Hg) y clínicamente significativa al estar por arriba de 10 mmHg. En Pacientes que tienen varices esofágicas (quienes por definición tienen hipertensión clínicamente significativa), un HVPG >12 mm Hg presenta un aumento del riesgo de hemorragia; un HVPG > 16 mm Hg indica un riesgo aumentado de muerte y un valor \geq 20 mm Hg predice falla al control de la hemorragia, re sangrado temprano y muerte durante el evento agudo de hemorragia variceal.(7)

Tratamiento

Dada la importancia de la hemorragia gastrointestinal de tipo variceal se han estudiado diferentes estrategias de manejo: Profilaxis preprimaria, primaria y secundaria.

La profilaxis preprimaria es el término usado para la prevención en la formación de várices. Estudios experimentales han sugerido beneficio con el uso de beta bloqueadores no selectivos (BBNS) al prevenir la formación de colaterales. Los BBNS reducen la cifra total de la presión portal en un 15 a 20%, independientemente de la función hepática y la gravedad de la hipertensión portal o los parámetros hemodinámicos sistémicos(4) sin embargo, su baja efectividad en prevenir la formación de várices, y la alta frecuencia de efectos secundarios observada en pacientes compensados ha cuestionado su sin el tamizaje endoscópico para búsqueda de várices(4,10).

Un estudio que incluyó a 213 pacientes cirróticos con hipertensión portal, pero sin várices, comparando timolol vs. placebo durante una mediana de 55 meses, no demostró beneficio con el uso de BBNS. La baja efectividad en prevenir la formación de várices, y la alta frecuencia de efectos secundarios limita su uso sin el tamizaje endoscópico (4). Otro estudio dirigido por Villanueva et al, en el 2009 incluyó 105 pacientes con hemorragia variceal demostró que el descenso del HVPG \geq 10% fue el mejor valor para predecir resangrado con un 75% de pacientes que lograron el descenso a \leq 12mmhg de HPVG o un descenso \geq 10%(11).

En el consenso mexicano de hipertensión portal publicado en el año 2013 se refiere en sus recomendaciones que no existe evidencia concluyente sobre el beneficio del uso de BBNS en profilaxis primaria en presencia de várices pequeñas sin signos de riesgo e insuficiencia hepática inicial o en clase Child-Pugh A. Caso contrario con los pacientes con várices pequeñas y signos endoscópicos de alto riesgo (puntos rojos) o con insuficiencia hepática avanzada en clase Child-Pugh B y C deben beneficiarse de utilizar BBNS. La profilaxis primaria en presencia de Varices esofágicas grandes en pacientes sin contraindicación deberá iniciarse con BBNS(4).

La profilaxis secundaria es aquella que se da en pacientes que han presentado un episodio de hemorragia variceal y han sobrevivido a él, en estos pacientes es importante conocer su contexto, es decir; si presentan o no otras complicaciones de la cirrosis. En paciente con bajo riesgo de muerte (aquellos con hemorragia variceal como única complicación de la cirrosis), el objetivo de la terapia debe ser la

prevención de complicaciones adicionales, incluyendo resangrado variceal, mientras que en pacientes con alto riesgo de muerte (aquellos con hemorragia variceal y otro evento de descompensación hepática), el objetivo de la terapia es mejorar la supervivencia(5).

Dado que los pacientes que se recuperan de su primer episodio de hemorragia variceal tienen un riesgo elevado de resangrado (60% en el primer año), con una mortalidad por arriba del 30% la terapia para prevenir un segundo episodio debe ser iniciado antes de que el paciente abandone el hospital(5).

La terapia de primera línea en el manejo de profilaxis secundaria es la ligadura endoscópica de varices + BBNS (propranolol o nadolol). Un metaanálisis reciente compara la terapia combinada o monoterapia con ligadura variceal por endoscopia o terapia farmacológica únicamente, este estudio demostró que la terapia combinada es significativamente más efectiva que la ligadura por si sola. Sin embargo, la terapia combinada es solo ligeramente mejor que la terapia farmacológica (BBNS + nitratos), con una tendencia a incrementar la supervivencia con farmacoterapia únicamente(5). Al hacer comparativo con manejo endoscópico con adhesivo tisular (cianocrilato) esto ha sido una controversia en varices gástricas, donde el riesgo de resangrado tiene resultados dispares en algunos estudios. En un ensayo clínico pequeño de 41 pacientes con hemorragia variceal esofágica (31pacientes) o gástrica (GOV 1 y GOV2 con 10 pacientes) no encontró diferencias en recurrencia o mortalidad. En otro ensayo clínico de 64 pacientes con manejo a base de propranolol (34 pacientes) o cianocrilato (33 pacientes) para profilaxis secundaria, encontró resangrado en un 55% vs 15% para ambos grupos con una $p=0.004$ y una mortalidad a los 26 meses de seguimiento de 25% contra 3% con una $p=0.026$ (12).

Actualmente las recomendaciones a nivel internacional siguen la misma línea, donde es indispensable el manejo con BBNS y Debido a que el GPVH no está ampliamente disponible, la dosis de BBNS debe titularse para disminuir la frecuencia cardiaca un 25% del basal o a 55 lpm(13) o a la máxima dosis tolerada, lo que ocurra primero. Esta es la recomendación de las guías de manejo a nivel

mundial, aún sabiendo que la reducción en la frecuencia cardiaca no se correlaciona con la disminución en el GPVH. La dosis se incrementará de manera escalonada hasta alcanzar el límite superior de 160 mg 2 veces al día de propranolol o 240 mg una vez al día con nadolol(4). Por otra parte, las guías para hemorragia por hipertensión portal de la AASLD, recomiendan dosis de propranolol que van desde los 20 a 40 mg vía oral 2 veces al día hasta 160mg al día en pacientes con ascitis y un valor máximo de 320mg al día en aquellos que no presentan ascitis, y 20 a 40 mg una vez al día vía oral, hasta un máximo de 160 m por día en pacientes sin ascitis y 80mg día en aquellos con ascitis para nadolol(5).

Dado que se conoce que el riesgo de hemorragia a 1 año es de 15% para varices grandes y el riesgo de resangrado es del 70% para aquellos que no reciben terapia profiláctica(14), se continua con el manejo aun sabiendo que la farmacoterapia con BBNS no es óptima en todos sus casos, el 30 al 40% de los pacientes no logran una reducción de la presión portal para prevenir la hemorragia, y aunado a que los efectos adversos y las contraindicaciones son comunes y requieran probablemente de la suspensión del medicamento, incrementando así el riesgo de sangrado (1). Algunos estudios observan cifras diferentes como lo es el estudio de Sarin et al, en el 2010 que sugiere una tasa de resangrado del 35% a los 2 años y 35% a los 5 años con manejo endoscópico únicamente(13). Es por esto por lo que se debe buscar la manera de iniciar el tratamiento en las dosis menores posibles y con la certeza de una respuesta adecuada ajustada a lo recomendado en las guías de manejo clínico.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La HP se puede encontrar en pacientes con múltiples patologías, principalmente en cirróticos. Esta es la presencia de un gradiente de presión venosa portal por arriba de 5 mmHg, sin embargo, estos valores no presentan una importancia clínica sino hasta ser mayores de 10 mmHg, ya que en este rango se encuentra la presencia de complicaciones, tales como ascitis y várices esofágicas; al estar por arriba de 12 mmHg el riesgo de sangrado variceal es alto y con este la mortalidad del paciente se eleva de manera exponencial.

La preocupación por esta patología ha sido tal que se han realizado estudios que correlacionan el gradiente de presión venosa portal con el manejo desde lo farmacológico hasta lo intervencionista; entre los primeros se han usado los BBNS (propranolol, nadolol y carbedilol) para el control del riesgo de complicaciones como hemorragia por várices esofágicas y gastropatía portal.

El manejo con BBNS se ha estandarizado para conseguir una disminución del 25% de la frecuencia cardiaca basal o hasta un rango entre los 55 y 65 latidos por minuto. Idealmente la respuesta al fármaco debería ser evaluada con la medición del gradiente venoso portal, el cual por su complejidad y alto riesgo para el paciente no se utiliza en la clínica diaria y ha sido aplicado para fines de estudio; siendo la medición de la frecuencia cardiaca la medida mundialmente aceptada por presentar una correlación clínica sustentada por medicina basada en la evidencia.

Pregunta de Investigación:

¿Existe una correlación entre variables como la edad, sexo, peso, talla e IMC y la dosis requerida para una respuesta clínica esperada en el paciente con hipertensión portal y uso de propranolol?

6. JUSTIFICACIÓN

El manejo con BBNS ha sido una medida terapéutica útil, sin embargo, presenta algunas limitantes, la principal de ellas es la respuesta variable a diferentes dosis (de 20 a 40 mg dos veces al día hasta 160 mg dos veces al día de propranolol). En algunos casos los pacientes presentan datos de efectos indeseables al inicio del fármaco, por lo que se inicia con dosis bajas y se escala hasta llegar a la dosis con la respuesta clínica deseada y la menor cantidad de efectos adversos.

En la actualidad no se conoce la causa de la variabilidad en la respuesta a la farmacoterapia con BBNS y no se encuentran estudios que valoren si esta respuesta tiene correlación con algunas variables antropométricas como la edad, sexo, peso, talla o índice de masa corporal. Por lo anterior este estudio trata de encontrar la dosis ideal para cada paciente evitando el retraso del efecto deseado y disminuyendo los efectos adversos.

El manejo personalizado de los fármacos lograra una optimización de los recursos y una mejor calidad de vida de los pacientes al tener un manejo rápido, preciso y libre de efectos adversos.

7. HIPÓTESIS

La respuesta clínica a propranolol tiene una correlación directa con variables como la edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal.

8. OBJETIVO GENERAL

correlacionar dosis de propranolol requerida para una respuesta clínica adecuada con variables como la talla, el peso, IMC, edad y sexo

9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar efectos adversos del propranolol en pacientes con hipertensión portal
- Conocer el tiempo requerido para alcanzar la dosis adecuada de propranolol a partir de la primera dosis otorgada

10. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

10.1. Diseño y tipo de estudio

Retrospectivo, analítico.

10.2. Población de estudio

Población mexicana con hipertensión portal que recibió propranolol en el CMN 20 Noviembre ISSSTE del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre del 2017

10.3. Universo de trabajo

Población mexicana con hipertensión portal

10.4. Tiempo de ejecución

6 meses.

10.5. Esquema de selección

10.5.1. Definición del grupo control

No procede

10.5.2. Definición del grupo a intervenir

No procede

10.5.3. Criterios de inclusión

- Pacientes que presenten el diagnóstico en el expediente de hipertensión portal, tratados en el CMN 20 de noviembre ISSSTE, del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2017.
- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Hipertensión portal
- Pacientes tratados con propranolol

10.5.4. Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo
- Pacientes con patologías que requieran manejo con marcapasos o de fármacos que causen disminución de la frecuencia cardiaca
- Pacientes con arritmias cardiacas
- Pacientes con Patologías terminales (cáncer, Falla renal con requerimiento de sustitución renal, Falla cardiaca Estadios avanzados (3 y 4) de la NYHA)

Pacientes con contraindicación para el empleo de propranolol

10.5.5. Criterios de eliminación

Pacientes que hayan presentado retiro del propranolol, por cualquier motivo, antes de alcanzar la respuesta clínica deseada

10.6. Tipo de muestreo

10.6.1. Muestreo probabilístico

No procede

10.6.2. Muestreo no probabilístico

Muestreo discrecional o por juicio

10.7. Metodología para le cálculo del tamaño de la muestra y el tamaño de la muestra

Se tomara el total de pacientes registrados en el periodo de tiempo analizado

10.8. Descripción operacional de variables

Variables Dependientes			
Variables	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Definición Operacional
Dosis de propranolol requerida para respuesta clínica esperada	Dosis en miligramos de propranolol que se requirió para tener un descenso del 25% de la frecuencia cardiaca o hasta alcanzar 55 a 65 latidos por minuto	Cuantitativa Discreta	Cantidad de miligramos
Tiempo dosis-respuesta	Tiempo necesario para alcanzar la respuesta clínica esperada (disminución del 25% de la frecuencia cardiaca o alcanzar 55 a 65 latidos por minuto) a partir de la primera dosis de propranolol	Cuantitativa continua	Días
Variables Independientes			
Edad	Tiempo medido en años de la vida de una persona	Cuantitativa Discreta	Número de años

Sexo biológico	Es aquel determinado por cromosomas, hormonas y órganos sexuales internos y externos	Cualitativa Nominal	- Femenino - Masculino
Índice de masa corporal	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla utilizado para identificar sobrepeso y obesidad	Cuantitativa Continua	Escala numérica
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Cuantitativa Continua	Centímetros
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad	Cuantitativa Continua	Kilogramos

10.9. Técnicas y procedimientos a emplear

Se realizó revisión de expedientes clínicos de los pacientes que acudieron a la consulta externa en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del mes de enero del 2010 al mes de diciembre del 2017. Incluyendo en el estudio aquellos pacientes mayores a 18 años que cumplan con los criterios de inclusión, analizando posteriormente los datos obtenidos para obtener correlación de las variables independientes y variables dependientes por medio del programa estadístico SPSS versión 25

10.10. Procesamiento y análisis estadístico

El registro de variables y análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS v.25.0 para Windows. Se realizó análisis estadístico analítico donde los datos se presentarán en medias y desviación estándar o mediana y percentiles en el caso de las variables cuantitativas, según sean de distribución paramétrica o no paramétrica; esto evaluado previamente por prueba de Kolmogorov-Smirnof. Se reportarán en frecuencias y porcentaje en el caso de las variables cualitativas. Para la comparación entre variables cualitativas se utilizó prueba exacta de Fisher y posteriormente se realizó regresión logística binaria multivariada. Para variables cuantitativas se utilizó correlación de Pearson y Spearman según será su distribución previamente valorada. Se tomarán como diferencias estadísticamente significativas con una $p \leq 0.05$ e intervalo de confianza al 95%.

11. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO)

No aplica para este estudio

12. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es transversal, retrospectivo, sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud,

Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

12.1. Consentimiento informado

No aplica ya que no se requiere del mismo por ser un estudio retrospectivo

12.2. Conflicto de intereses

Los investigadores del estudio afirman que no existe conflicto de intereses para la realización del estudio.

13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Los procedimientos a realizar no alteran el procedimiento médico de diagnóstico o tratamiento del paciente ya que el estudio es de carácter retrospectivo

14. RECURSOS

14.1. Recursos humanos

Dr. Eduardo Ramos Raudry: Recolección de datos y análisis de información.

Dra. Neomi Gamboa Piña: Recolección de datos

Dra. Diana Morel Almonte: Recolección de datos

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez: Tutor de tesis y análisis de información.

14.2. Recursos materiales

1. Expediente clínico electrónico del CMN 20 de noviembre ISSSTE
2. Computadora de escritorio de la institución.
3. Computadora portátil particular.
4. Programa de Windows SPSS v25.

14.3. Recursos financieros

El estudio no requiere recursos financieros para su desarrollo

15.RESULTADOS

Durante el estudio presente se encontró un total de 111 pacientes en el período de tiempo entre enero del 2010 a diciembre del 2017 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. De estos pacientes se observó un total de 35 (31.5%) masculinos y 76 (68.5%) femeninos, con una talla en promedio de 157.92 cm, un peso de 62.5 K y un IMC de 26.53 Kg/m², con un predominio en el grupo de pacientes con peso normal (IMC de 18 a 24.9 kg/m²) con un total de 45 pacientes que corresponden al 40.5%, seguido de 34 pacientes (30.6%) con sobrepeso. Dentro de los objetivos del estudio se encontró que el tiempo promedio para alcanzar un beta bloqueo efectivo, fue de 4.5 meses con un percentil 25 de un mes y percentil 75 de 12 meses. Dentro de otras características que se encontraron en los pacientes de estudio, se observó que el 87.4% (97 pacientes), con hipertensión portal, se diagnosticaron con cirrosis hepática; de los cuales, la causa más común fue de origen viral con un 30.6% (34 pacientes) y en segundo lugar la cirrosis de origen criptogénico con un 23.4% (26 pacientes). La mayor parte de los pacientes se encontraron con una cirrosis compensada, con una escala de CHILD-PUGH A en un 73% y solo el 5.4% de pacientes se encontraron en un estadio avanzado con una clasificación C. (ver tabla 1)

Tabla 1.- Características generales de la población en estudio	
Edad M (p25-p75)	58 (49-65)
Sexo N (%)	
Masculino	35 (31.5%)
Femenino	76 (68.5%)
Talla m ±	157.92 ± 9.05
Peso K(p25-p75)	62.5 (55-76)
IMC m±	26.53 ± 5.51
Grupos de IMC según la OMS N (%)	
Bajo peso (<18)	4 (3.6%)
Normal (18-24.9)	45 (40.5%)
Sobrepeso (25 a29.9)	34 (30.6%)

Obesidad grado 1 (30 a 34.9)	18 (16.2%)
Obesidad grado 2 (35 a 39.9)	8 (7.2%)
Obesidad grado 3 (≥ 40)	2 (1.8%)
Tiempo para Beta bloqueo Ms	4.5 (1-12)
Cirrosis N(%)	97 (87.4%)
Viral	34 (30.6%)
Hepatitis autoinmune	6 (5.4%)
CBP	13 (11.7%)
Alcohólica	7 (6.3%)
Hígado graso no alcohólico	5 (4.5%)
Criptogénica	26 (23.4%)
Toxica	2 (1.8%)
No descrito en el expediente	1 (0.9%)
Cirrosis cardiaca	1 (0.9%)
Fibrosis hepática congénita	1 (0.9%)
CHILD-PUGH N(%)	
A	81(73%)
B	24 (21.6%)
C	6 (5.4%)
MELD-Na M(p25-p75)	11 (8-14)
M.- Mediana p25-p75.- Percentil 25 y percentil 75 N.- Total de pacientes m.- Media \pm .- Desviación estándar K.- Kilogramos IMC.- Índice de Masa Corporal Ms.- Meses CBP.- Colangitis Biliar Primaria MELD-Na.- por sus siglas en ingles "Model for End-stage Liver Disease" en su modificación con sodio sérico incluido	

Al recabar los datos relacionados a la dosis inicial de propranolol que se utilizó, se observó que el 67.6% recibieron dosis de 40mg en 24 horas, con dos pacientes (1.8%) con manejo en infra dosis en relación con lo mencionado en las guías internacionales con una dosis de 10mg en 24 horas. El 53.2% (59 pacientes) requirieron cambio en la dosis con un mínimo de 20mg en la dosis final en un 5.4% y 240mg como dosis máxima encontrada en un paciente (0.9%), teniendo el 37.8%

con manejo de propranolol con 40 mg en 24 horas, seguido de 28.8% con 80mg. (ver tabla 2)

Tabla 2.- Dosis de propranolol en miligramos	
Variable	Frecuencias N (%)
Dosis inicial de propranolol	
10 mg	2 (1.8%)
20 mg	13 (11.7%)
40 mg	75 (67.6%)
60 mg	7 (6.3%)
80 mg	14 (12.6%)
Necesidad de cambio de dosis	
59 (53.2%)	
Dosis final de propranolol	
20 mg	6 (5.4%)
40mg	42 (37.8%)
60 mg	17 (15.3%)
80 mg	32 (28.8%)
100 mg	3 (2.7%)
120 mg	8 (7.2%)
140 mg	1 (0.9%)
160 mg	1 (0.9%)
240 mg	1 (0.9%)
mg.- Miligramos N.- total de pacientes	

El objetivo principal de este estudio se estableció como la búsqueda de correlación entre las variables independientes como sexo, edad, talla, peso e IMC con la dosis final de propranolol requerida para alcanzar beta bloqueo adecuado, de acuerdo con las guías internacionales del manejo de hipertensión portal. Dentro de este análisis se encontró una diferencia significativa en los rubros de edad, talla y peso; sin embargo, el índice de correlación es bajo, por lo que no se considera una relación directa, como se muestra en la tabla 3 y las figuras 1 a 4.

Tabla 3.- Correlación dosis de propranolol y variables antropométricas		
Variable	R	p
Edad en años	-0.230 *	0.015
Talla en cm	0.222	0.019
Peso en K	0.237*	0.012
IMC	0.185	0.052

R.- índice de correlación *. - Correlación se Spearman IMC. - Índice de Masa Corporal cm.- centímetros. - Kilogramos p.- Significancia estadística bilateral

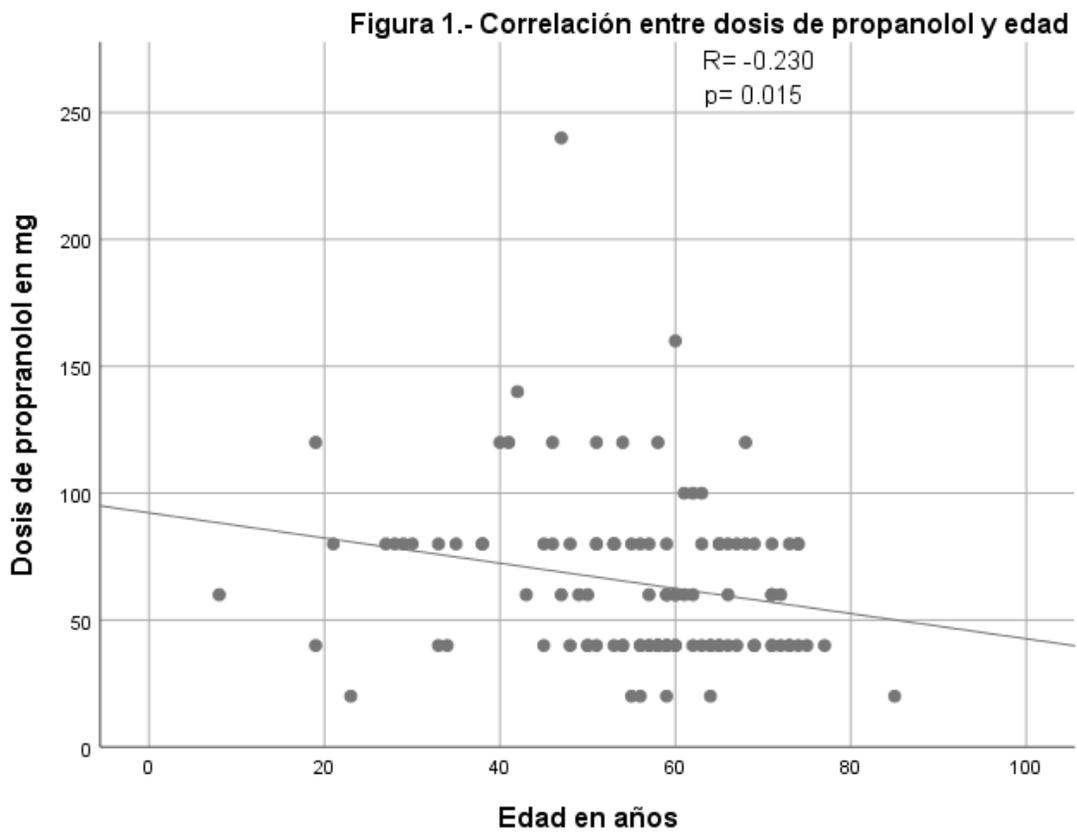


Figura 2.- Correlación entre dosis de propranolol y talla

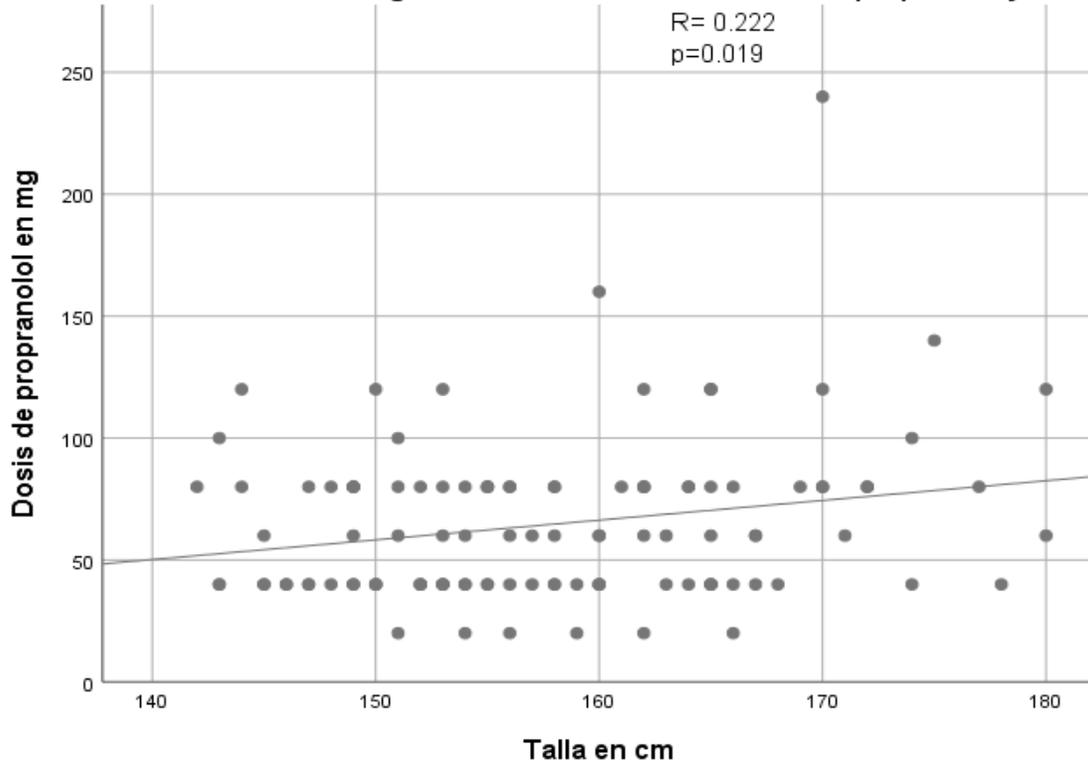
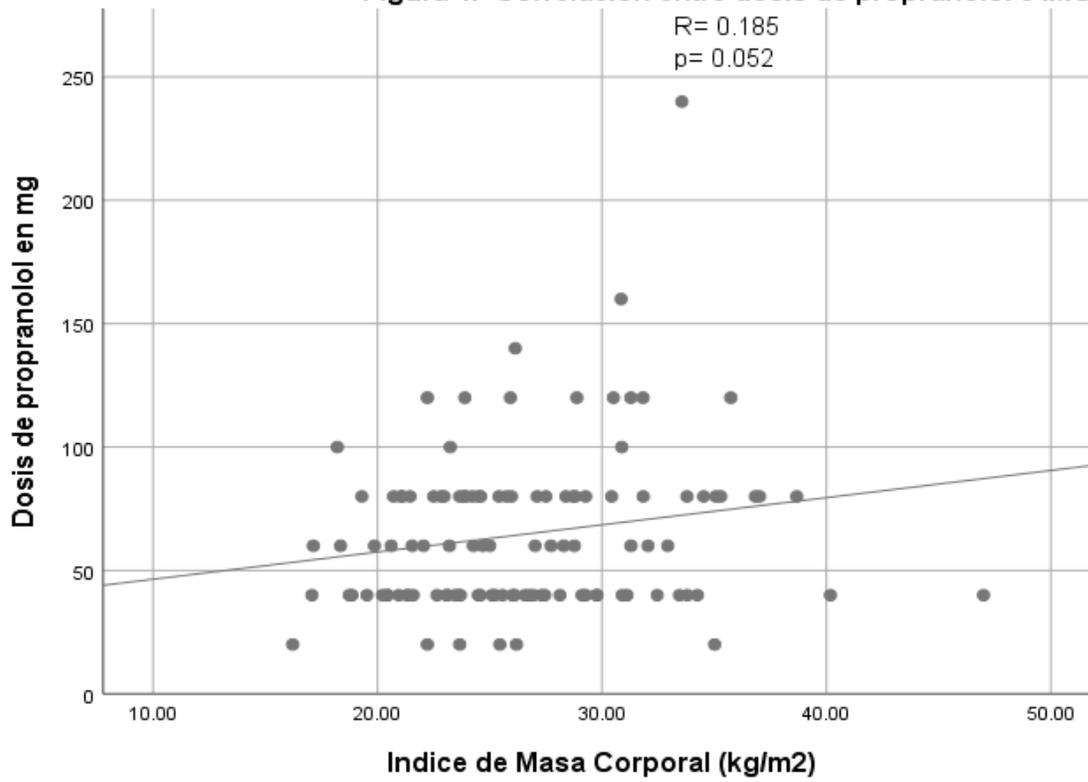
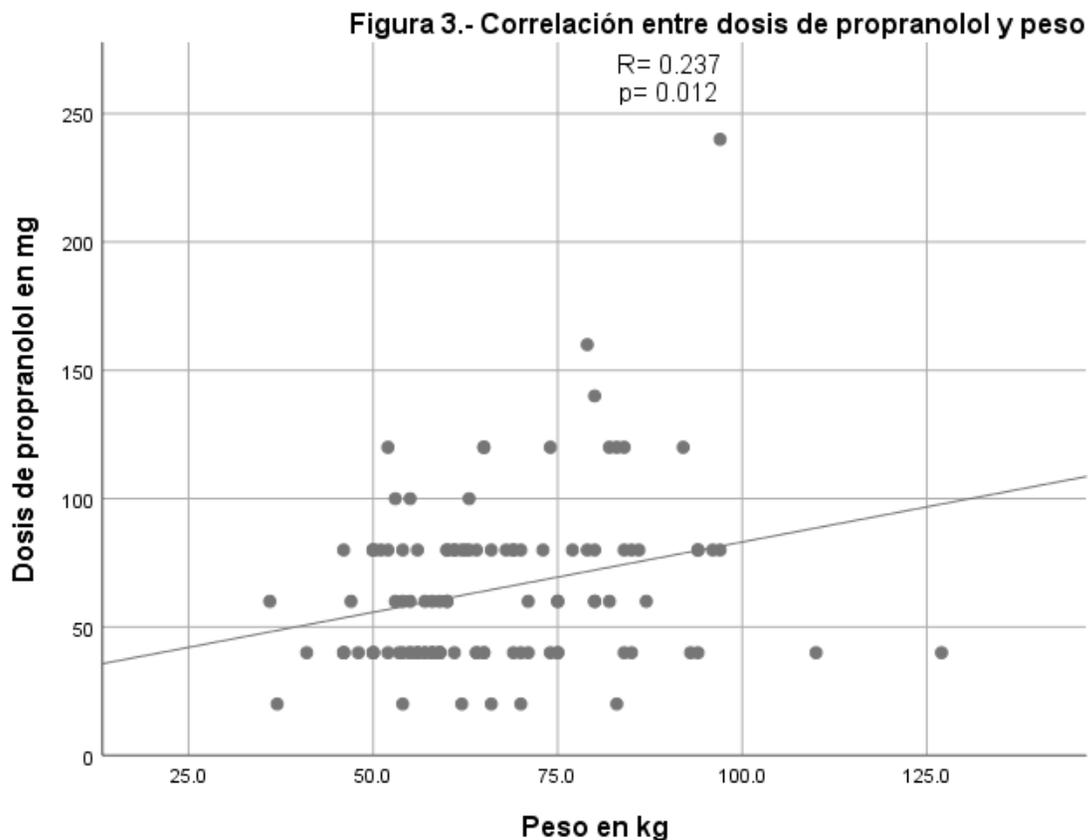


Figura 4.- Correlación entre dosis de propranolol e IMC





Se realizó un sub-análisis con diferentes cortes de dosis de propranolol que logró beta bloqueo acorde a lo recomendado por las guías de la AASLD, y se analizaron con las variables independientes en diferentes grupos por sexo, edad, talla, IMC y peso. Se encontró diferencia significativa únicamente al hacer un punto de corte entre aquellos pacientes que tenían 60mg o más en 24 horas; comparados con los grupos de las variables independientes. De las variables que se encontró con diferencia estadísticamente significativamente fueron paciente con sexo masculino, con un 71.4% (25 pacientes) y una $p=0.041$; a pacientes con una talla mayor de 170cm con 85.7% (12 pacientes), y una $p=0.022$ y aquellos con un peso mayor a 60k con un 67.7% (44 pacientes) con una $p=0.007$. (ver tabla 4)

Tabla 4.- Diferencias en la dosis de propranolol y variables independientes			
Variable N (%)	Dosis		p*
	≤ 40 mg	≥60 mg	

Sexo			
Masculino	10 (28.6%)	25 (71.4%)	0.041
Femenino	38 (50%)	38 (50%)	
Edad en años			
<35	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.387
35-59	22 (43.1%)	29 (56.9%)	1
≥60	22 (46.8%)	25 (53.2%)	0.564
Talla			
Mayor a la media nacional**	17 (34%)	33 (66%)	0.086
>170cm	2 (14.3%)	12 (85.7%)	0.022
IMC			
<18	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.577
18-24.9	20 (43.5%)	26 (56.5%)	1
25-29.9	17 (50%)	17 (50%)	0.40
30-34.9	6 (33.3%)	12 (66.7%)	0.44
35-39.9	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0.13
≥40	2 (100%)	0 (0%)	0.18
≥25	26 (41.9%)	36 (58.1%)	0.84
Peso en K			
>50	42 (41.2%)	60 (58.8%)	0.17
>60	21 (32.2%)	44 (67.7%)	0.007
>70	13 (32.5%)	27 (67.5%)	0.11
>80	7 (28%)	18 (72%)	0.10
*: Prueba exacta de Fisher **: 158 en mujeres y 164 en hombres (obtenido de encuesta de la cámara nacional de la industria del vestido 2015) K.- kilogramo, IMC. - Índice de Masa Corporal N.- total de pacientes			

Finalmente se concluyó el análisis con una regresión logística binaria multivariada con los resultados que se encontraron con diferencias estadísticamente significativas, arrojando como resultado que la variable independiente establecida como 60kg o más, presentó un OR de 2.481 con un IC del 95% de 1.093 hasta

5.629, siendo esta la única variable con significancia estadística con una $p=0.030$.
(ver tabla 5)

Tabla 5.- Regresión logística binaria multivariada dosis propranolol ≥ 60 mg en 24 horas, con variables independientes en estudio.				
Variable N (%)	Dosis		p	OR (IC 95%)
	≤ 40 mg	> 40 mg		
Sexo masculino	10 (28.6%)	25 (71.4%)	0.638	0.781 (0.279-2.188)
Talla ≥ 170 cm	2 (14.3%)	12 (85.7%)	0.165	3.474 (0.599-20.143)
Peso ≥ 60 k	21 (32.2%)	44 (67.7%)	0.030	2.481 (1.093-5.629)

OR. - Razón de Momios, N.- Total de pacientes cm.- Centímetros K.- Kilogramos p.- significancia estadística IC. - Intervalo de confianza

16. DISCUSIÓN

Dada la importancia de la hemorragia gastrointestinal de tipo variceal se han estudiado diferentes estrategias de manejo: Profilaxis preprimaria, primaria y secundaria.

En el consenso mexicano de hipertensión portal publicado en el año 2013 refiere que en los pacientes con várices pequeñas y signos endoscópicos de alto riesgo (puntos rojos) o con insuficiencia hepática avanzada en clase Child-Pugh B y C deben beneficiarse de utilizar BBNS. Estudios experimentales han sugerido beneficio con el uso de beta bloqueadores no selectivos (BBNS) al prevenir la formación de colaterales y reducción de la cifra total de la presión portal en un 15 a 20%. (4)

La profilaxis secundaria es aquella que se da en pacientes que han presentado un episodio de hemorragia variceal y han sobrevivido a él. Dado que los pacientes que se recuperan de su primer episodio de hemorragia variceal tienen un riesgo elevado de resangrado (60% en el primer año), con una mortalidad por arriba del 30% la terapia para prevenir un segundo episodio debe ser iniciado antes de que el paciente abandone el hospital(5). Un estudio dirigido por Villanueva et al, en el 2009 incluyó 105 pacientes con hemorragia variceal, el cual encuentra que el descenso del HVPG \geq 10% es el mejor valor para predecir resangrado con un 75% de pacientes que lograron el descenso a \leq 12mmhg de HPVG o un descenso \geq 10%(11).

La terapia de primera línea en el manejo de profilaxis secundaria es la ligadura endoscópica de varices + BBNS (propranolol o nadolol). Un metaanálisis reciente compara la terapia combinada o monoterapia con ligadura variceal por endoscopia o terapia farmacológica únicamente, este estudio demuestra que la terapia combinada es significativamente más efectiva que la ligadura por si sola. Sin embargo, la terapia combinada es solo ligeramente mejor que la terapia farmacológica (BBNS + nitratos), con una tendencia a incrementar la supervivencia con farmacoterapia únicamente(5).

Actualmente las recomendaciones a nivel internacional siguen la misma línea, donde es indispensable el manejo con BBNS y Debido a que el GPVH no está

ampliamente disponible, la dosis de BBNS debe titularse para disminuir la frecuencia cardiaca un 25% del basal o a 55 lpm(13) o a la máxima dosis tolerada, lo que ocurra primero. La dosis se incrementará de manera escalonada hasta alcanzar el límite superior de 160 mg 2 veces al día de propranolol o 240 mg una vez al día con nadolol(4).

En este estudio se buscó encontrar los factores predictores para alcanzar la dosis necesaria para lograr un beta bloqueo adecuado a lo mencionado en las guías de la AASLD donde recomiendan dosis de propranolol que van desde los 20 a 40 mg vía oral 2 veces al día hasta 160mg al día en pacientes con ascitis y un valor máximo de 320mg al día en aquellos que no presentan ascitis, y 20 a 40 mg una vez al día vía oral, hasta un máximo de 160 mg por día en pacientes sin ascitis y 80mg día en aquellos con ascitis para nadolol(5).

Actualmente en la literatura médica no se cuenta con estudios que expliquen la variabilidad de la dosis en el propranolol para alcanzar beta bloqueo adecuado, esto obliga al médico a iniciar con dosis bajas de medicamento hasta alcanzar el nivel deseado en citas subsecuentes. Como se menciona en el estudio realizado por Shepke M, y cols en el 2004, la dosis de propranolol puede ser aumentada 10mg por día hasta alcanzar los resultados deseados, o como se sugiere Garcia-Tsao y cols en las guías de la AASLD de hemorragia por hipertensión portal en cirrosis, publicadas en el 2017; se puede aumentar la dosis cada 2 a 3 días hasta lograr la meta; sin embargo en la práctica clínica es una tarea difícil de cumplir, ya que como se demuestra en nuestro estudio, el tiempo promedio para lograr el beta loqueo puede ser muy prolongado, esto debido a largas esperas para obtener citas de control con el médico especialista, en nuestro estudio se observó un tiempo promedio, para alcanzar nuestro objetivo, de 4.5 meses con un percentil 25 de 1 mes y percentil 75 de 12 meses, por lo que es necesario contar con una herramienta que logres disminuir el número de citas que se requieren para alcanzar la dosis deseada del BBNS.

El objetivo principal de este estudio se estableció como la búsqueda de correlación entre las variables independientes como sexo, edad, talla, peso e IMC con la dosis

final de propranolol requerida para alcanzar beta bloqueo adecuado; en el análisis se observó una diferencia significativa en los rubros de edad, talla y peso; con un índice de correlación de -0.230, 0.222 y 0.237 respectivamente. Estos datos no se encontraron en algunos otros estudios de la literatura médica, ya que no se había considerado anteriormente la posibilidad de esta correlación entre dosis de BBNS y este tipo de variables. Esto hace a nuestro estudio el primero en investigar dicha correlación, así como factores predictores que se encontraron significativos al realizar un sub-análisis donde se considera el punto de corte de 60mg o más en 24 horas.

Dentro de las variables que se encontraron con diferencia estadísticamente significativa se encontraron a pacientes de sexo masculino, con un 71.4% (25 pacientes), talla mayor de 170cm con 85.7% (12 pacientes) y aquellos con un peso mayor a 60kg con un 67.7% (44 pacientes) con una $p=0.041$, $p=0.022$ y $p=0.007$; respectivamente. Al realizar una regresión logística binaria multivariada, la variable independiente establecida como 60kg o más, presentó un OR de 2.481 con un IC del 95% de 1.093 hasta 5.629, siendo esta la única variable con significancia estadística con una $p=0.030$.

Los resultados arrojados por este estudio demuestran que algunas variables antropométricas pueden determinar la dosis de propranolol requerida para alcanzar las metas en la frecuencia cardiaca, por lo que se debería ajustar la dosis en la primera cita acorde a estas variables; sin embargo, las debilidades del estudio son múltiples, ya que es un estudio retrospectivo con una N pequeña y únicamente en un centro de atención, por lo que la validez externa se encuentra comprometida. Por lo tanto, se requiere de la realización de estudios, idealmente ensayos clínicos, para valorar validar estas y, tal vez, otras variables que pudieran intervenir en los requerimientos de BBNS.

17. CONCLUSIONES

En el estudio presente se demuestra que algunas variables como lo son el sexo masculino, talla mayor o igual a 170cm, peso igual o mayor de 60 kg; son factores predictores para requerimientos de 60mg o más de propranolol como dosis

necesaria para alcanzar metas de beta bloqueo; y de estas, el peso igual o mayor de 60kg es un factor predictor por si solo con un OR de 2.481.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. Schepke M, Kleber G, Nürnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* Baltim Md. julio de 2004;40(1):65-72.
2. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. marzo de 2014;39(6):557-68.
3. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen J-EB, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2016;36(9):1304-12.
4. Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA, Tamayo-de la Cuesta JL, Zamarripa-Dorsey F, Torre-Delgadillo A, et al. [Mexican consensus on portal hypertension]. *Rev Gastroenterol Mex*. junio de 2013;78(2):92-113.
5. 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* Baltim Md. 2017;65(1):310-35.
6. Il C. Hipertensión portal. 2011;(2):9.
7. Shah VH. Capítulo 92 - Hipertensión portal y hemorragia varicosa. :36.
8. Kong D-R, Wang J-G, Sun B, Wang M-Q, Chen C, Yu F-F, et al. β -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 21 de junio de 2015;21(23):7191-6.
9. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, García-Pagán JC, et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol*. agosto de 2009;51(2):279-87.
10. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 24 de noviembre de 2005;353(21):2254-61.

11. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology*. julio de 2009;137(1):119-28.
12. Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. junio de 2014;12(6):919-928.e1; quiz e51-52.
13. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology*. octubre de 2010;139(4):1238-45.
14. Bonilha DQ, Lenz L, Correia LM, Rodrigues RA, de Paulo GA, Ferrari AP, et al. Propranolol associated with endoscopic band ligation reduces recurrence of esophageal varices for primary prophylaxis of variceal bleeding: a randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. enero de 2015;27(1):84-90.