

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“REDUCCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN  
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA MEDIANTE TRATAMIENTO CON  
CARVEDILOL”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS**

**HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN ISSEMyM SATÉLITE**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA: M.C. ITZEL GONZÁLEZ PÉREZ**

**DIRECTOR: ESP. EN MI. ANDRÉS DOMÍNGUEZ BORGÚA**

Toluca, Estado de México, 2013

# ÍNDICE

Resumen.....	I
Abstract.....	II
Marco Teórico .....	1
Planteamiento del problema.....	20
Justificación.....	22
Hipótesis .....	25
Objetivos .....	26
Material y Método.....	27
Resultados .....	38
Discusión .....	53
Conclusiones.....	58
Bibliografía .....	60
Anexo I.....	67
Anexo II.....	69
Anexo III.....	70
Anexo IV .....	71

## RESUMEN

La hipertensión portal es un síndrome definido por un incremento del gradiente de presión en la vena porta (GPP). La hipertensión portal clínicamente significativa, es decir, aquella que genera complicaciones clínicas, se define como un incremento del GPP de 10 mmHg o superior. El riesgo de desarrollar varices esofágicas en un lapso de 4 años en estos pacientes se incrementa al doble, por lo que los betabloqueadores no selectivos se han propuesto como estrategia de profilaxis preprimaria, primaria y secundaria. El objetivo de este estudio fue reducir la hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática mediante tratamiento con carvedilol, valorado por ultrasonografía doppler a color. Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal, en el cual se evalúan 23 pacientes a los que se administró 6.25 mg de carvedilol y se realizó ultrasonido y ultrasonido doppler color. El análisis estadístico se realizó con prueba de Wilcoxon y prueba de Friedman, considerando un valor  $< 0.05$  como indicativo de significancia estadística. El tratamiento con carvedilol logró una reducción de la frecuencia cardíaca hasta  $58 \pm 4.8$  lat/min, con una reducción de la tensión arterial media hasta 73 mmHg. Se observó una reducción del diámetro de la vena porta del 4%, así como un incremento significativo del 20% en la velocidad de flujo sanguíneo de la vena porta y reducción del tamaño del bazo, todos mostrando un valor  $p < 0.001$ . En conclusión, la acción de carvedilol sobre hipertensión portal se evidenció mediante ultrasonografía y ultrasonografía doppler a color con modificaciones hemodinámicas en el sistema porta, reflejadas principalmente en una reducción del diámetro de la vena porta, disminución de esplenomegalia, aumento de velocidad máxima del flujo sanguíneo de la vena porta y con un decremento en los índices de resistencia tanto de la arteria esplénica como hepática.

## ABSTRACT

Portal hypertension is a syndrome defined by an increase of the portal vein pressure gradient (PVPG). Clinically significant portal hypertension which generates clinical complications is defined as an PPVG  $\geq 10$  mmHg. The risk of developing gastroesophageal varices during a 4 year time span in these patients is increased twice, so non-selective beta-blockers have been proposed as pre-primary, primary and secondary prophylaxis strategy. The aim of this study was to reduce clinically significant portal hypertension in patients with liver failure by treatment with carvedilol, assessed by color doppler ultrasonography. This is a descriptive, longitudinal, prospective study in which 23 patients were evaluated by the use of 6.25 mg of carvedilol and performing ultrasonography and color doppler ultrasonography. Statistical analysis was performed with Wilcoxon's test and Friedman's test considering a value  $< 0.05$  as indicative of statistical significance. Treatment with carvedilol achieved a reduction of heart rate up to  $58 \pm 4.8$  beats/min, with a reduction in mean arterial pressure to 73 mmHg. A 4% reduction in the diameter of the portal vein was observed, as well as a significant increase of 20% in portal blood flow rate and a reduction in spleen dimensions, all showing  $p < 0.001$ . In conclusion, the action of carvedilol on portal hypertension evidenced by haemodynamic changes in the portal system with ultrasonography und color doppler ultrasonography mainly reflected in a reduction of the diameter of portal vein, decreased splenomegaly, increased maximum portal blood flow rate and a decrease in resistance index in both, splenic and hepatic artery.

## MARCO TEÓRICO

La cirrosis es el evento final común de diversas enfermedades hepáticas crónicas. Se caracteriza por fibrosis progresiva del parénquima hepático, aparición de nódulos de regeneración y colapso de lobulillos hepáticos. Finalmente se produce aumento de la resistencia vascular intrahepática a nivel sinusoidal, con incremento de la presión portal.<sup>1</sup>

La hipertensión portal condiciona vasodilatación arteriolar esplácnica y disminución del volumen sanguíneo central, con activación de sistemas vasoactivos endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormona antidiurética [ADH] y sistema nervioso simpático) con objeto de restablecer una volemia efectiva. Se desarrollan, además, cortocircuitos porto-sistémicos secundarios a la hipertensión portal, de los que las varices esofágicas son el más relevante.<sup>1</sup>

## ASPECTOS HISTÓRICOS

En el año de 1906, Gilbert y Villaret acuñaron por primera vez el término de hipertensión portal. Estos autores indicaron la existencia de una importante asociación entre la presencia de ascitis y la cirrosis hepática.<sup>2</sup> Por su parte, Banti (1923) había postulado que el desarrollo de esplenomegalia conducía a episodios de sangrado gastrointestinal, anemia, hepatomegalia, cirrosis y ascitis; sin embargo, McIndoe (1928) y McMichael (1931) demostraron que la presencia de esplenomegalia era consecuencia de una elevación en la presión del sistema porta.<sup>3-5</sup>

Entre 1930 y 1940 la realización de estudios hemodinámicos brindó una mejor comprensión sobre la fisiopatología de la hipertensión portal. <sup>6</sup>

El manejo quirúrgico de la hipertensión portal ha evolucionado de manera importante. La primera derivación porto-cava se realizó en el año de 1877 por Eck, un eminente cirujano ruso y, en 1893 Pavlov demostró que la implementación de una derivación portal completa conducía al desarrollo de insuficiencia hepática y encefalopatía. Por otra parte, Banti (1894) popularizó la realización de esplenectomía, mientras que Morison (1896) y Talma (1898) implementaron la omentopexia. <sup>7</sup>

En 1903, Vidal realizó la primera desviación porto-cava en el ser humano, y las desviaciones porto-sistémicas fueron re-introducidas por Whipple en 1945. Mediante estas intervenciones, se obtenía un buen control de la hemorragia, pero se aceleraba el desarrollo de insuficiencia hepática. En el año de 1939 se introdujo un método menos invasivo que consistía en la aplicación de escleroterapia en las várices esofágicas, que fue desarrollado por Crafoord y Frenckner. <sup>7</sup>

Las derivaciones selectivas se introdujeron en los años 60. El desarrollo del endoscopio flexible hacia los años 70 permitió refinar el tratamiento a base de escleroterapia. En los años 80 se consiguió la realización del trasplante hepático. Asimismo, en los años 80 se introdujo el tratamiento farmacológico para reducir la hipertensión portal. <sup>7</sup>

En los años 90 se implementó el tratamiento de várices esofágicas mediante aplicación de ligaduras. De manera relativamente reciente, las técnicas de radiología intervencionista pueden utilizarse para la colocación de derivaciones porto-cava intrahepáticas con objeto de descomprimir la hipertensión portal. <sup>8</sup>

## GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Las varices esofágicas se desarrollan cuando el gradiente de presión venosa hepático (GPVH) es superior a 10 mmHg, es decir, cuando existe hipertensión portal clínicamente significativa. Sólo aparece riesgo de sangrado cuando el gradiente de presión venosa hepático es superior a 12 mmHg.<sup>9</sup>

El curso clínico de la cirrosis, que usualmente se identifica como forma compensada o descompensada, ha sido recientemente caracterizado en cuatro estadios pronósticos. El **estadio 1** se caracteriza por ausencia de varices esofágicas y ascitis, con una mortalidad anual del 1%; el **estadio 2** se caracteriza por presencia de varices esofágicas sin ascitis y se asocia con una mortalidad anual del 3 – 4%; el **estadio 3** se caracteriza por la presencia de ascitis con o sin varices esofágicas y tiene una mortalidad anual del 20%. Finalmente, el **estadio 4** se caracteriza por hemorragia de varices esofágicas, con o sin ascitis y tiene una mortalidad anual del 57%. Cabe señalar que en este estadio casi la mitad de la mortalidad ocurre en las primeras seis semanas después del primer episodio de sangrado.<sup>10</sup>

En virtud de la importante mortalidad asociada con la hemorragia por varices esofágicas y, que éstas se presentan en la mayoría de pacientes cirróticos, numerosos ensayos clínicos han concentrado sus esfuerzos para reducir la presión portal y, se identifican tres principales estrategias.<sup>11</sup>

La **primera estrategia o “profilaxis pre-primaria”** tiene como objetivo evitar la aparición de varices esofágicas en pacientes con cirrosis, que se desarrollan con una frecuencia anual de 5 - 10%. Puesto que el principal determinante para la formación de varices esofágicas es el grado de hipertensión portal, se refiere que un tratamiento encaminado a disminuir el gradiente de presión venosa hepático podría tener un efecto protector.<sup>12</sup>

El riesgo para desarrollar varices esofágicas en un lapso de 4 años en pacientes con gradiente de presión venosa hepático mayor de 10 mmHg, es el doble en comparación con pacientes cuyo gradiente de presión venosa hepático es inferior de 10 mmHg.<sup>9, 12</sup> Al respecto, Groszmann *et al* compararon la frecuencia anual para presentar varices esofágicas entre pacientes con cirrosis sin varices que recibieron tratamiento con timolol (bloqueador beta adrenérgico no selectivo), y pacientes manejados con placebo. Los autores indicaron que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos. Pero en pacientes en los que el gradiente de presión venosa hepático se redujo 10% o más con respecto al valor basal, la frecuencia de aparición de varices fue menor. Esta reducción fue más frecuente en el grupo tratado con timolol.<sup>13</sup> Sin embargo, se carece de estudios que verifiquen estos resultados, por lo que actualmente no se recomienda utilizar bloqueadores beta en pacientes sin varices esofágicas. En estos pacientes se debe realizar seguimiento endoscópico cada 2 - 3 años.<sup>12</sup>

La **segunda estrategia**, denominada **“profilaxis primaria”** tiene como objetivo evitar un primer episodio de hemorragia en pacientes con varices esofagogástricas. Se refiere, que el riesgo de que ocurra hemorragia por varices esofágicas depende de tres variables: (1) Presencia de **“signos rojos”** evidenciados por endoscopia, que corresponde a la visualización endoscópica de **estrías color rojo** en la pared varicosa indicativo de importante fragilidad y, por lo tanto, de alto riesgo de sangrado. (2) Tamaño de **“signos rojos”** determinado por endoscopia, y (3) Grado de insuficiencia hepática de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh.<sup>12</sup>

La variable con mayor importancia para el riesgo de hemorragia es la dimensión de las varices, que usualmente se clasifican en grandes o pequeñas según sean mayores o menores de 5 mm.



En pacientes con cirrosis avanzada (Child-Pugh C), las varices grandes y aquellas pequeñas con “*signos rojos*” son las que tienen mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes son candidatos para recibir profilaxis primaria. En la práctica se describen las siguientes situaciones: <sup>14</sup>

**A) Varices esofágicas de pequeño tamaño sin *signos rojos* en pacientes estadio A o B de Child-Pugh**

Este tipo de varices tienen un riesgo relativamente pequeño de hemorragia (8% a dos años vs 30% en caso de varices grandes). La *profilaxis primaria* no ha demostrado disminuir significativamente el riesgo del primer episodio de hemorragia con respecto a la administración de placebo. La tasa anual de progresión de varices pequeñas a grandes es 5 - 30%, por lo que debe realizarse seguimiento endoscópico cada dos años en pacientes con enfermedad no descompensada y, anualmente en caso de descompensación. <sup>15</sup>

**B) Varices esofágicas grandes, varices pequeñas con *signos rojos* o varices en pacientes estadio C de Child-Pugh**

Este grupo de pacientes presenta un riesgo del 10 - 30% de presentar un episodio de hemorragia a los dos años. Las medidas profilácticas disponibles incluyen tratamiento farmacológico con bloqueadores beta y tratamiento endoscópico. Las varices pequeñas usualmente se tratan con bloqueadores beta, mientras que ante varices grandes habrá que elegir cuál de ambas opciones es más conveniente. <sup>11, 14</sup>

*- Bloqueadores beta adrenérgicos*

Los fármacos bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos, propranolol y nadolol, reducen el riesgo del primer episodio por hemorragia variceal desde 5% - 24% en dos años, y la mortalidad de 27% - 23%. Además, al reducir la presión portal, se disminuye también el riesgo para desarrollar otras complicaciones como la ascitis.

Está demostrado que el riesgo de hemorragia prácticamente desaparece cuando se alcanzan valores del gradiente de presión venosa hepático menores a 12 mmHg, aunque disminuye drásticamente cuando se reduce 20% respecto su valor basal. Recientemente se ha comprobado que una disminución del 10% respecto al valor basal del gradiente de presión venosa hepático, también condiciona un importante descenso en el riesgo para el primer episodio de hemorragia. La dosis de estos fármacos debe ajustarse en cada paciente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada. Los principales efectos adversos de los agentes beta bloqueadores son la astenia y la disnea de esfuerzo. Si bien la frecuencia de efectos adversos es mayor con tratamiento farmacológico que con el endoscópico, estos son más leves y usualmente responden a la disminución de la dosis o la supresión del fármaco.<sup>15, 16</sup>

*- Ligadura endoscópica con bandas*

La ligadura endoscópica con bandas (LEB) constituye el tratamiento endoscópico de elección. En un reciente estudio de meta-análisis<sup>17</sup> sobre ensayos clínicos controlados, se demostró mayor eficacia de la ligadura endoscópica con bandas respecto al tratamiento con bloqueadores beta en la prevención del primer episodio de hemorragia variceal. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad. Algunos autores recomiendan que estos resultados deben ser interpretados con cautela, puesto que cuando se excluyeron del análisis los estudios con

deficiente calidad metodológica, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

La ligadura endoscópica con bandas tiene como principal complicación el sangrado por escaras, que ocasionalmente puede ser grave. Además, en un ensayo clínico publicado en el año 2009 se comparó la eficacia del carvedilol en dosis de 12.5 mg al día con respecto a la ligadura endoscópica con bandas en la profilaxis primaria de la hemorragia variceal en donde se refiere que el carvedilol fue más eficaz en la prevención del primer sangrado, aunque no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad. Sin embargo, los autores indicaron que se deben realizar estudios adicionales para confirmar sus resultados.<sup>15, 18</sup>

La **tercera estrategia o “profilaxis secundaria”** tiene por objetivo evitar episodios de re-sangrado variceal, que ocurren con una frecuencia de 65% a los dos años, siendo máximo el riesgo durante las primeras seis semanas posteriores al sangrado inicial. Adicionalmente, se refiere que el riesgo es mayor en pacientes con puntuaciones elevadas de Child-Pugh y con gradiente de presión venosa hepático > 20 mmHg.

Esta estrategia comprende la administración de agentes beta bloqueadores no selectivos solos o en combinación con ligadura endoscópica con bandas. La evidencia actual favorece la combinación de ambas modalidades terapéuticas. Al respecto, en un meta-análisis<sup>19</sup> reciente se demostró que la terapia combinada es mejor que cada uno de los tratamientos por separado para prevención de episodios de re-sangrado, aunque no encuentran diferencias en la mortalidad. Se emplea el mismo esquema terapéutico que en la *profilaxis primaria*, iniciando el tratamiento con un agente bloqueador beta inmediatamente después que se suspenden los fármacos vasoactivos. En caso de que exista intolerancia o contraindicación para tratamiento bloqueador beta, se realizará profilaxis secundaria únicamente con ligadura endoscópica con bandas. Con tratamiento

exclusivamente farmacológico se refiere una frecuencia de re-sangrado del 40% aproximadamente. Deben utilizarse fármacos bloqueadores beta en las dosis máximas toleradas por el paciente. La adición de nitritos al tratamiento médico (5 mononitrato de isosorbide en dosis de 20 mg dos veces al día con descanso nocturno) puede mejorar la eficacia de los agentes bloqueadores beta, pero usualmente es mal tolerado. Cuando el tratamiento médico reduce el gradiente de presión venosa hepático por debajo de 12 mmHg o en más de 20% respecto al basal, se refiere que el riesgo de re-sangrado disminuye del 54% a 18%. Con tratamiento aislado mediante ligadura endoscópica con bandas, se ve una reducción en la frecuencia de re-sangrado aproximadamente del 50%. Se deben realizar sesiones para ligadura una o dos veces por mes hasta erradicación de las varices esofágicas. Asimismo, deben efectuarse controles endoscópicos cada seis meses.

Por otra parte, algunas técnicas invasivas como la derivación porto-sistémica transyugular y la devascularización quirúrgica, usualmente se reservan para casos refractarios al tratamiento.<sup>15 - 18</sup>

## **CARVEDILOL**

### **Farmacología y Mecanismo de Acción**

El carvedilol es un agente farmacológico bloqueador beta no cardioselectivo de tercera generación, con débiles acciones bloqueadoras  $\alpha_1$  y, a dosis elevada bloquea los canales de calcio. Se ha reportado que tiene propiedades anti-oxidantes y algunos efectos benéficos sobre la función mitocondrial.<sup>20</sup>

En relación con otras acciones reportadas, en un ensayo clínico, Bakris *et al* demostraron que el carvedilol fue significativamente superior al metoprolol, cuando se administró para mejorar la sensibilidad a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico.<sup>21</sup>

Se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral, detectándose concentraciones pico entre 25 – 120 minutos. Tiene una vida media de 6 – 8 horas. El carvedilol atraviesa por un importante metabolismo de primer paso en el hígado, mediante reacciones de oxidación y conjugación, excretándose en la bilis en forma de conjugados glucurónidos. Estos conjugados son metabolitos activos, por lo que puede afectarse la eficacia de su acción farmacológica en pacientes que tiene colestasis.

Por otra parte, el carvedilol se une en cantidad importante con proteínas plasmáticas, por lo que en pacientes con cirrosis avanzada puede incrementarse su biodisponibilidad.

La potencia del carvedilol es dos a cuatro veces mayor respecto al propranolol, particularmente en sus acciones bloqueadoras sobre receptores  $\beta$ . Sus propiedades bloqueadoras  $\alpha$  son menos potentes en comparación con el labetalol.<sup>21, 22</sup>

El carvedilol bloquea los receptores  $\beta_1$  ocasionando disminución del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo a nivel esplácnico. Al bloquear receptores  $\beta_2$ , promueve vasoconstricción esplácnica mediada por los receptores  $\alpha_1$ .<sup>22</sup>

Se postula que las acciones bloqueadoras  $\alpha$  del carvedilol reducen la resistencia intrahepática, probablemente a través de las células hepáticas con forma de estrella que recubren los sinusoides hepáticos.<sup>20, 22</sup>

En una investigación, Tripathi señaló la importancia de que el efecto neto del antagonismo  $\alpha_1$  en presencia de bloqueo  $\beta$  no selectivo origine disminución en la presión portal.<sup>20</sup>

Estudios con modelos animales utilizando roedores a los que se les colocó una ligadura en el conducto biliar, demostraron que el carvedilol reduce la resistencia a nivel de la circulación colateral de la vena porta y la vasodilatación de origen endotelial sobre la circulación esplácnica, debido a menor expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa. La acción que ejerce el carvedilol sobre la circulación esplácnica probablemente refleja una interacción dinámica entre la vasoconstricción mediada por receptores  $\alpha$  y la vasodilatación de origen endotelial, siendo el resultado neto una vasoconstricción esplácnica.<sup>23</sup>

Se sabe que en algunos pacientes, el incremento en la resistencia a nivel de la circulación colateral de la porta es causa de la escasa respuesta que se observa a la acción del propranolol. Por lo anterior, se plantea que el carvedilol es más efectivo en comparación con el propranolol para disminuir la presión portal, en virtud de la reducción en la resistencia de la circulación colateral de la vena porta que se verifica mediante el bloqueo  $\alpha_1$ .<sup>10, 20</sup>

### **Efectos hemodinámicos del carvedilol en pacientes con hipertensión portal**

En una revisión reciente de la literatura especializada, Tripathi y Hayes encontraron un total de 10 estudios publicados sobre efectos hemodinámicos del carvedilol, comprendiendo 168 pacientes evaluados. De estos estudios, únicamente cuatro son ensayos clínicos controlados. La dosis de carvedilol que usualmente se utiliza oscila entre 10 a 31 mg administrados por vía oral.<sup>20</sup>

En todos los estudios se determina la presión portal a partir del gradiente de presión venosa hepática. Este gradiente predice con buena exactitud la presión portal en pacientes con hipertensión portal sinusoidal como en la hepatitis alcohólica y la hepatitis C, pero subestima la presión en caso de hipertensión portal presinusoidal como en la

cirrosis biliar primaria. Se considera que un gradiente de presión venosa hepática menor de 12 mmHg o una reducción del 20% respecto su cifra basal, se asocia con un riesgo bajo de hemorragia por várices esofágicas.<sup>10,11</sup>

### **Ensayos clínicos del carvedilol**

Forrest *et al* evaluaron los efectos hemodinámicos del carvedilol en 16 pacientes a quienes se administraron 25 mg de carvedilol. Reportaron una reducción significativa en el gradiente de presión venosa hepático de  $16.7 \pm 0.9$  a  $13.9 \pm 1.0$  mmHg hacia los 60 minutos después de haber administrado el fármaco. Se registró una reducción mayor al 10% en el gradiente de presión venosa hepático en 81% de los pacientes, acompañándose con disminución significativa en la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y, particularmente en la presión arterial media. Un paciente con ascitis presentó hipotensión arterial de 56/28 hacia los 105 minutos después de administrar el carvedilol. Por otra parte, algunos autores reportan reducciones en el gradiente de presión venosa hepático entre 21 a 32%, cuando administraron a sus pacientes dosis similares del carvedilol.<sup>24</sup>

Bañares *et al* realizaron un ensayo clínico en el que incluyeron 35 pacientes con edad promedio de 54 años y diagnóstico de cirrosis hepática e hipertensión portal, con objeto de comparar los efectos hemodinámicos del carvedilol (n=14), propranolol (n=14) y placebo (n=7). En su estudio realizaron determinaciones basales del gradiente de presión venosa hepático a los 60 minutos después de administrar el fármaco. Los autores refirieron que el carvedilol a dosis de 25 mg redujo significativamente el gradiente de presión venosa hepático de  $19.5 \pm 1.3$  a  $15.4 \pm 1$  mmHg ( $p < 0.001$ ). La disminución de este parámetro fue similar en pacientes clase Child A y pacientes clase Child B/C.

El carvedilol ocasionó reducción significativa en la frecuencia cardiaca ( $10.5 \pm 2.3\%$ ,  $p=0.001$ ), en el gasto cardiaco ( $9.5 \pm 2.7\%$ ,  $p= 0.01$ ) y en la presión arterial media ( $9.9 \pm 3.1\%$ ,  $p= 0.01$ ). De los pacientes a los que se administró carvedilol, siete tenían ascitis y en ningún caso se evidenció deterioro en el funcionamiento renal. La reducción en el gradiente de presión venosa hepático fue significativamente superior con el carvedilol en comparación con propranolol ( $20.4 \pm 2$  vs  $12.7 \pm 2\%$ ,  $p <0.05$ ) que se administró a dosis inicial de 0.15 mg/Kg por vía intravenosa, seguido por infusión continua de 0.2 mg/Kg.

El carvedilol redujo el gradiente de presión venosa hepático en más del 20% del basal o  $\leq 12$  mmHg en mayor proporción de pacientes ( $64\%$  vs  $14\%$ ,  $p < 0.05$ ). Adicionalmente, el propranolol causó disminución importante en la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. Por otra parte, el carvedilol causó disminución relevante de la presión arterial media ( $23.1\%$  vs  $11\%$ ,  $p < 0.05$ ). Los autores concluyeron que el carvedilol mostró un potencial terapéutico mayor, sin embargo, recomendaron una evaluación cuidadosa durante su administración por tiempo prolongado. Asimismo, recomiendan que para su administración a largo plazo se inicie con dosis de 3.125 mg cada 12 horas, similar a la indicada en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva.<sup>25</sup>

Con objeto de evaluar los efectos hemodinámicos de la administración crónica de carvedilol, Tripathi *et al* realizaron un estudio de tipo prospectivo en el que incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática e hipertensión portal, con una edad media de 53 años. De sus pacientes, ocho tenían diagnóstico de cirrosis hepática alcohólica, un paciente con cirrosis biliar primaria y un paciente con cirrosis inducida por hepatitis C. Siete pacientes fueron clasificados como clase Child-Pugh B, un paciente clase A y dos pacientes fueron clase C. Seis pacientes tuvieron ascitis. En todos los pacientes se demostró presencia de varices esofágicas, pero ninguno tenía antecedente de sangrado por este motivo. A cada paciente se le administró carvedilol a dosis de 12.5 mg vía oral.



Se realizaron determinaciones hemodinámicas antes de administrar carvedilol y 60 minutos después de su administración. Posteriormente se repitieron las mismas determinaciones cuatro semanas después de la administración diaria de 12.5 mg de carvedilol.

Los autores reportaron que a los 60 minutos después de su administración “aguda” se registró reducción de 23% en el gradiente de presión venosa hepático, desde  $16.37 \pm 2.14$  a  $12.56 \pm 3.91$  mmHg ( $p < 0.05$ ). Asimismo, registraron disminuciones significativas en la frecuencia cardiaca de  $88.3 \pm 5.81$  a  $79.11 \pm 4.93$  lat/min ( $p < 0.01$ ), en el gasto cardiaco de  $7.11 \pm 0.93$  a  $6.29 \pm 0.75$  L/min ( $p < 0.05$ ) y en la presión arterial media de  $90.33 \pm 4.95$  a  $81.56 \pm 5.84$  mmHg ( $p < 0.001$ ). Después de cuatro semanas de administrar carvedilol a dosis baja se evidenció disminución adicional en el gradiente de presión venosa hepático de  $16.37 \pm 0.71$  a  $9.27 \pm 1.40$  mmHg ( $p < 0.001$ ). No se evidenció afectación de la presión arterial media. Un paciente refirió síntomas de hipotensión.<sup>26</sup>

Stanley *et al* realizaron un estudio para valorar el efecto de la administración de carvedilol a dosis de 25 mg durante 11 semanas. Refirieron que 7 de 17 pacientes se retiraron del estudio por motivo de efectos adversos, principalmente hipotensión, mareo y disnea. Por ello, realizaron otro estudio pero con dosis de 12.5 mg de carvedilol, reportando 43% de los pacientes con reducción del gradiente de presión venosa hepático, sin repercusión significativa sobre la presión arterial media y con buena tolerancia.<sup>27</sup>

En un ensayo clínico controlado, Bañares *et al* (2002) incluyeron 51 pacientes con diagnóstico de cirrosis e hipertensión portal para comparar los efectos hemodinámicos del carvedilol con propranolol, administrándolos durante un periodo de once semanas. La edad promedio de los pacientes fue 58 años. De manera aleatoria a 26 pacientes se les administró carvedilol a dosis promedio  $31.0 \pm 4$  mg/día (12.5 – 50 mg) y en 25 pacientes se administró propranolol a dosis promedio de  $73 \pm 10$  mg/día (10 – 160 mg). El carvedilol

redujo significativamente el gradiente de presión venosa hepático en comparación con el propranolol ( $19 \pm 2\%$  vs  $12 \pm 2\%$ ;  $p < 0.001$ ).

La proporción de pacientes en los que se obtuvo reducción del gradiente de presión venosa hepático  $> 20\%$  o  $\leq 12$  mmHg fue superior con carvedilol (54 vs 23%;  $p < 0.05$ ). El carvedilol (pero no el propranolol) causó disminución significativa en la presión arterial media ( $11 \pm 1\%$  vs  $5 \pm 3\%$ ;  $p = 0.05$ ) así como también aumento del volumen plasmático y del peso corporal ( $11 \pm 5\%$  y  $2 \pm 1\%$ , respectivamente;  $p < 0.05$ ). Los autores advirtieron que el aumento de volumen plasmático pudiera tener algunas implicaciones en pacientes con ascitis. Por otra parte, con la administración del carvedilol se observó reducción más pronunciada del gradiente de presión venosa hepático en pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child B y C) en comparación con pacientes Child A (buena función hepática) de  $25 \pm 2\%$  vs  $14 \pm 3\%$ , respectivamente. Lo que sugiere utilizar dosis menores del fármaco en pacientes Child B y C. En términos generales, los autores refirieron que ambos tratamientos fueron bien tolerados. Siete pacientes del grupo carvedilol y dos pacientes del grupo propranolol requirieron que se aumentara la dosis del diurético (27% vs 8%,  $p = 0.07$ ) para tratamiento de ascitis reciente o agravamiento de ascitis previa, así como para tratamiento de edema maleolar. Dos pacientes del grupo carvedilol y tres pacientes del grupo propranolol requirieron discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos.<sup>28</sup>

Bruha *et al* evaluaron de manera prospectiva los parámetros hemodinámicos en 36 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, cuya edad promedio fue de 55 años, de los que 24 fueron tratados mediante profilaxis primaria y 12 con profilaxis secundaria para sangrado por varices esofágicas. A los pacientes se les administró carvedilol (12.5 mg cada 12 horas) durante 30 días. El carvedilol redujo significativamente el gradiente de presión venosa hepático de  $17.7 \pm 3.8$  a  $14.9 \pm 4.8$  mmHg ( $p < 0.001$ ), observando

respuesta completa en 15 pacientes (42%). No se encontró correlación entre las modificaciones en el gradiente de presión venosa hepático con la puntuación Child-Pugh ( $p > 0.05$ ). Los autores realizaron un análisis multivariante indicando sus resultados que la presencia de ascitis constituyó el único factor que puede predecir la respuesta al tratamiento ( $p = 0.049$ ). En dos pacientes fue necesario reducir la dosis del carvedilol a 6.25 mg cada 12 horas debido a sensación de malestar y fatiga. No se registraron efectos adversos de importancia que requirieran discontinuar el tratamiento.<sup>29</sup>

## **EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL**

### **Ultrasonografía y Ultrasonografía Doppler a color**

Los datos imagenológicos de insuficiencia hepática mediante ultrasonografía convencional incluyen cambios en la morfología del hígado y signos de hipertensión portal. El signo con mayor exactitud para diagnóstico de cirrosis hepática que puede evidenciarse aún en fases tempranas de la enfermedad corresponde a la visualización de una superficie hepática nodular.

La dimensión del bazo constituye un dato que se asocia con la presencia de hipertensión portal. A este parámetro se le refiere una elevada sensibilidad (93%) y con especificidad entre 50% - 80%, además se considera un predictor independiente de la presencia de varices esofágicas y se asocia con hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes cirróticos compensados.<sup>30</sup>

Adicionalmente, la presencia de circulación portal colateral incluyendo la vena paraumbilical, circulación espleno-renal espontánea, dilatación de vena gástrica izquierda

y la inversión del flujo dentro del sistema porta constituyen signos ultrasonográficos 100% específicos de hipertensión portal clínicamente significativa.

Otros signos ultrasonográficos de hipertensión portal con significancia clínica incluyen dilatación de la vena porta (diámetro > 13 mm); reducción en la velocidad del flujo de la vena porta (velocimetría máxima < 16 cm/s y velocimetría promedio < 10 – 12 cm/s) e incremento en el índice de congestión de la vena porta. <sup>30, 31</sup>

Los métodos utilizados para evaluar las características hemodinámicas del sistema porta a través de ultrasonografía Doppler incluyen medición de la velocidad del flujo en la vena porta y esplénica, los índices de resistencia y pulsatilidad de las arterias hepáticas, esplénica y mesentérica superior y, el flujo sanguíneo ácigos y femoral. La determinación mediante ultrasonografía Doppler de la velocidad y flujo de la vena porta son relativamente sencillos de obtener. Se refiere que estas mediciones son reproducibles y exactas cuando el ángulo entre el haz del Doppler y el eje longitudinal de la vena porta es < 60°. Además, las resistencias de las arterias hepáticas, esplénica y mesentérica superior pueden evaluarse midiendo el índice de resistencia y pulsatilidad cuando los vasos son identificados mediante ultrasonografía Doppler a color. <sup>30, 31</sup>

En dos estudios se realizó la comparación directa entre ultrasonografía Doppler con el gradiente de presión venosa hepático. Taourel *et al* <sup>32</sup> reportaron una correlación inversa significativa entre la velocidad del flujo portal y el gradiente de presión venosa hepático ( $r = -0.69$ ,  $p < 0.001$ ) así como entre el flujo de la vena porta y el gradiente de presión venosa hepático ( $r = -0.58$ ,  $p < 0.001$ ) en pacientes con cirrosis hepática alcohólica. Los autores no encontraron correlación entre los índices de resistencia de las arterias hepática y mesentérica superior con el gradiente de presión venosa hepático. Por otra parte, Schneider *et al* reportaron que el índice de pulsatilidad de la arteria hepática se correlacionó directamente con el gradiente de presión venosa hepático ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.001$ ).

Además, encontraron correlaciones significativas pero débiles entre el índice de pulsatilidad de la arteria hepática con la puntuación Child-Pugh ( $r= 0.49$ ,  $p < 0.01$ ).<sup>33</sup>

En otro estudio, Tarzami *et al* evaluaron parámetros de hipertensión portal en 85 pacientes cirróticos mediante ultrasonografía Doppler a color y determinaron tres importantes índices:

- El índice vascular hepático calculado como la proporción de la velocidad del flujo de la vena porta entre el índice de pulsatilidad de la arteria hepática.
- El índice de congestión de la vena porta al dividir cortes transversales entre la velocidad del flujo.
- El índice de hipertensión portal reflejado por el Índice de Resistividad (RI de la arteria hepática  $< 0.69$ ) (Resistividad de la arteria esplénica  $\times 0.87$ ) entre la velocidad promedio de la vena porta.

En sus resultados, el índice de hipertensión portal  $> 2.08$  y el tamaño del bazo  $> 15$  cm obtuvieron una sensibilidad de 79% para detección de varices esofágicas.<sup>34</sup>

Es importante señalar que existen relativamente pocos estudios con la utilización de parámetros obtenidos mediante ultrasonografía Doppler para monitorizar los efectos de agentes farmacológicos sobre la hipertensión portal.<sup>31, 34, 35</sup>

Al respecto, Kim *et al* realizaron un estudio para evaluar la correlación entre la magnitud en la alteración morfológica del flujo en la vena hepática expresado como el índice de vasodilatación distal y el gradiente de presión venosa hepático, así como la respuesta al propranolol en pacientes con cirrosis. De todos los pacientes, 86.8% mostraron cambios asociados con la morfología Doppler de la vena hepática. El índice de vasodilatación distal se correlacionó significativamente con el gradiente de presión venosa hepático,

refiriendo que un índice con valor  $>0.6$  es significativamente representativo de hipertensión portal grave, obteniendo una sensibilidad de 75.9% y especificidad de 81.8%. Los cambios en el gradiente de presión venosa hepático en respuesta al propranolol se correlacionaron significativamente con cambios en el índice de vasodilatación distal. En pacientes que respondieron al tratamiento con propranolol se evidenció disminución promedio en el índice de vasodilatación distal de 0.23, correspondiendo a disminución del 33% a partir de su basal.<sup>36</sup>

Baik *et al* demostraron mediante ultrasonografía Doppler una correlación positiva entre alteración de la morfología en la onda de la vena hepática con incremento en el gradiente de presión venosa hepático. De manera particular, las ondas que tienen morfología monofásica se asociaron con hipertensión portal grave, indicando una sensibilidad de 74% y especificidad de 95%.<sup>37</sup>

Por otra parte, Kim *et al* realizaron un estudio prospectivo en el que evaluaron 76 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática mediante ultrasonografía Doppler a color, encontrando 66 pacientes (86.8%) con modificaciones anormales en la morfología de la onda de la vena hepática. Refirieron visualizar un patrón bifásico en 41 pacientes (53.9%) y monofásico en 25 pacientes (32.9%). Asimismo, encontraron un patrón normal en 10 pacientes (13.8%). Los autores determinaron el índice de vasodilatación distal que osciló entre 0.13 a 0.92 con una media de 0.62 ( $\pm 0.20$ ). El gradiente promedio de presión venosa hepático fue  $15.4 \pm 4.9$  y se demostró hipertensión portal grave  $>12$  mmHg en 54 pacientes (71.1%). El índice de vasodilatación distal se correlacionó significativamente con el gradiente de presión venosa hepático ( $r= 0.649$ ,  $p < 0.01$ ). Para su análisis, los autores fijaron un valor del índice de vasodilatación distal  $> 0.6$  como punto de corte mediante curva de características operacionales (ROC, por sus siglas en inglés) que demostró una sensibilidad de 75.9% y especificidad de 81.8% para discriminar

hipertensión portal grave. Asimismo, refirieron un valor predictivo positivo del índice de vasodilatación distal de 91.1% y un valor predictivo negativo de 58.1%. De la totalidad de sus pacientes, en 19 se administró propranolol, registrando disminución del gradiente de presión venosa hepático en 15 pacientes. En estos pacientes, el índice de vasodilatación distal evidenció correlación significativa con los cambios en el gradiente de presión venosa hepático ( $R^2 = 0.468$ ,  $p < 0.001$ ). Además, en 9/19 pacientes se demostró disminución en el gradiente de presión venosa hepático  $> 20\%$ . En estos pacientes la disminución promedio en el índice de vasodilatación distal fue 0.23 con reducción de 33.6% respecto las determinaciones basales.<sup>36</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión portal es una complicación casi inevitable de la insuficiencia hepática y cirrosis, y participa en la mayoría de sus complicaciones incluyendo varices esofágicas y gástricas, sangrado variceal, gastropatía portal hipertensiva, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, trombocitopenia, leucopenia, anemia, y encefalopatía.<sup>38</sup>

Está demostrado que para el desarrollo de estas complicaciones el gradiente de presión porto-cava, evaluado mediante el gradiente de presión venosa hepático (HVPG), debe incrementarse por arriba de 10 mmHg y, superar los 12 mmHg para ocasionar sangrado por varices esofágicas.<sup>38</sup>

La prevalencia de varices esofágicas es aproximadamente 40% en pacientes asintomáticos compensados. El desarrollo de varices presenta una incidencia de aproximadamente 6% por año. Esta incidencia casi se duplica en pacientes con un HVPG basal > 10 mm Hg, por lo que constituyen un grupo de alto riesgo. Estos pacientes también presentan mayor riesgo para presentar enfermedad descompensada con ascitis, hemorragia, ictericia y encefalopatía, así como carcinoma hepatocelular.<sup>38</sup>

En virtud de lo anteriormente señalado, existe un creciente interés para implementar intervenciones que reviertan la hipertensión portal, previniendo el desarrollo de complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, descompensación clínica y muerte.<sup>38</sup>

Además del incremento en la presión intravascular, en el riesgo de sangrado por várices gastroesofágicas también influyen diversos factores como el diámetro de las varices y el grosor de su pared. En resultados de estudios hemodinámicos se refiere que en algunos



pacientes, el incremento en la resistencia a nivel de la circulación colateral de la porta es causa de la escasa respuesta que se observa ante la acción del propranolol. Sin embargo, en diversos estudios se ha evidenciado que el carvedilol es más efectivo en comparación con el propranolol para disminuir la presión portal, en virtud de la reducción en la resistencia de la circulación colateral de la porta que se verifica con el bloqueo  $\alpha_1$ .<sup>29</sup>

Por lo cual, se planteó la siguiente interrogante:

*¿PROMUEVE EL TRATAMIENTO CON CARVEDILOL REDUCCIÓN CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA, VALORADA MEDIANTE ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER A COLOR?*

## JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones de la hipertensión portal incluyendo la hemorragia por varices esofágicas, el desarrollo de ascitis y la encefalopatía porto-sistémica causan una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes cirróticos.<sup>14, 15</sup>

La hemorragia por varices esofágicas quizá representa la complicación más devastadora que se asocia con hipertensión portal en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, ocurriendo hasta en 30% de los pacientes durante el curso de su enfermedad.<sup>14</sup>

La hemorragia variceal se asocia con una morbilidad y mortalidad significativa. Al respecto se indica que el primer episodio de sangrado variceal está asociado con una mortalidad superior al 20%. Adicionalmente, se refiere que hasta 70% de los pacientes que sobreviven al primer episodio de hemorragia, tendrán un episodio de re-sangrado durante el transcurso del primer año.<sup>15</sup>

En la cirrosis hepática, la presión portal puede ser evaluada indirectamente a través del gradiente de presión venosa hepático.<sup>15, 21</sup>

La determinación del gradiente de presión venosa hepático se realiza por cateterización de la vena hepática a través de una vía transyugular o femoral. Los valores  $\geq 10$  mmHg se asocian con el desarrollo de varices esofágicas y los valores  $\geq 12$  mmHg predisponen a complicaciones por hipertensión portal.<sup>21</sup>

La medición del gradiente de presión venosa hepático es un procedimiento invasivo, además de que no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios. A pesar de que durante años se le ha considerado como el estándar de oro para estimar la presión portal, en investigaciones recientes algunos autores expertos en la materia revisaron

numerosos estudios y reportaron que hasta 30% de los estudios tienen una deficiente calidad y presentan dificultad para interpretación de sus resultados. Además, señalan diferencias en los valores reportados cuando el catéter se posicionó en diferentes venas hepáticas, atribuyéndose a la heterogeneidad de afectación sinusoidal.<sup>30, 31</sup>

Los aspectos señalados son aún más relevantes cuando se requiere repetir el procedimiento para monitorizar la respuesta a un tratamiento.<sup>29, 30</sup> Por lo cual, existe un interés creciente para determinar de manera no-invasiva la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa e identificar los pacientes en riesgo para desarrollar complicaciones relacionadas con la hipertensión portal.<sup>21, 30, 31,</sup>

Por otra parte, está demostrado que una reducción en la presión portal mediante bloqueadores beta protege contra episodios de sangrado o re-sangrado de varices esofágicas.<sup>30, 39, 40</sup>

En nuestra consulta observamos con frecuencia pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática e hipertensión portal en tratamiento con propranolol para evitar hemorragia por sangrado variceal sin respuesta satisfactoria con dicho manejo. Por lo que si tomamos en consideración las repercusiones clínicas en relación con gastos derivados de atención hospitalaria usualmente con requerimiento de manejo intensivo, la realización de diversos procedimientos tanto endoscópicos como quirúrgicos, así como las repercusiones familiares, resalta la necesidad de realizar este estudio para evaluar la respuesta de nuestros pacientes al tratamiento con un fármaco bloqueador beta no selectivo, el carvedilol.

En el presente estudio se propuso la administración de carvedilol como estrategia para disminución de la hipertensión portal brindando un seguimiento adecuado y no invasivo a

través de ultrasonografía Doppler a color en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática que se atienden en el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

En el aspecto académico, los resultados del presente estudio se difundirán en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Concentración de ISSEMyM Satélite, para que sirva como antecedente en la realización de estudios clínicos posteriores, efectuando protocolos con ética para el bienestar de nuestros pacientes.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis de trabajo**

La administración de carvedilol en dosis bajas de 12.5 mg disminuye la hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### General

- Reducir la hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis hepática mediante tratamiento con carvedilol, valorada por ultrasonografía Doppler a color.

### Específicos

- Describir el grado de insuficiencia hepática de los pacientes de acuerdo con la Clasificación de Child-Pugh.
- Valorar la magnitud en la reducción de la hipertensión portal clínicamente significativa por efecto de la terapia con carvedilol administrado durante cuatro semanas mediante los parámetros hemodinámicos de ultrasonografía Doppler a color.
- Valorar el efecto sobre la frecuencia cardiaca de los pacientes por administración del carvedilol.
- Evaluar la frecuencia de hipotensión arterial sistémica y efectos adversos por efecto de la terapia con carvedilol administrado durante cuatro semanas en pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática e hipertensión portal.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **Universo del Estudio**

Pacientes adultos con diagnóstico de insuficiencia hepática e hipertensión portal que se atendieron en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite del 15 de julio 2012 al 15 de diciembre 2012.

### **Área de trabajo**

Servicio de Medicina Interna.

Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

### **Tipo de estudio**

Al presente trabajo se le clasificó de la siguiente forma:

- Observacional
- Descriptivo
- Longitudinal
- Prospectivo

### **Período de tiempo del estudio**

A partir del 15 de julio de 2012 al 15 de diciembre de 2012.

## **Criterios de Selección**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con edades comprendidas entre 18 – 85 años.
- Diagnóstico de insuficiencia hepática con base en hallazgos clínicos, bioquímicos o ultrasonográficos, de origen alcohólico, por cirrosis biliar primaria e inducida por hepatitis C.
- Presencia de varices esofágicas demostradas por endoscopia.
- Brindaron su consentimiento informado por escrito.

### **Criterios de exclusión**

- Contraindicación para que se administren  $\beta$  bloqueadores incluyendo antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bloqueo atrioventricular, frecuencia cardiaca  $<50$  lat/min, enfermedad arterial periférica y diagnóstico de diabetes mellitus en tratamiento con insulina.
- Alcoholismo activo.
- Creatinina sérica  $>2$  mg/dL.
- Diagnóstico de carcinoma hepatocelular.
- Tratamiento previo o concomitante con otros  $\beta$  bloqueadores y/o nitritos.
- Tratamiento concomitante por endoscopia.
- Diagnóstico de trombosis de la vena porta.



### Criterios de eliminación

- Desarrollo de hipotensión arterial sistólica (<100 mmHg) durante el tratamiento con carvedilol.
- Desarrollo de bradicardia (< 50 lat/min) durante el tratamiento con carvedilol.
- Por fallecimiento, por retiro voluntario, o por decisión del investigador.

### Muestra

Se realizó muestreo no probabilístico por conveniencia de todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección durante el período del estudio.

### Definición operacional de las variables

**Variable independiente.-** *Tratamiento con Carvedilol.*

### Variables dependientes.-

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Masculino Femenino	Cualitativa dicotómica	Nominal
Clasificación de Child-Pugh	Escala que emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática	Clase A Clase B Clase C Véase anexo II	Cualitativa	Nominal
Frecuencia cardiaca	Número de latidos del corazón por unidad de tiempo	Bradicardia ≤ 69 Normal 70-109 Taquicardia ≥110	Cuantitativa continua	Razón
Tensión arterial sistémica	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Hipertensión > 140/90 Hipotensión < 100/60 en mmHg	Cuantitativa continua	Razón
Presión arterial media	Presión sanguínea promedio en un individuo durante un ciclo cardíaco $= PAD + \frac{1}{3} (PAS/PAD)$	Disminuida ≤ 70 Normal 70 -110 en mmHg	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
INR International normalized ratio	Determina la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación	Normal 0.8 y 1.2 Elevado ≥ 1.3 en %	Cuantitativa continua	Razón
Bilirrubina	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina	Directa: unida con proteínas del hígado Normal 0 a 0.3 Indirecta: unida a la albúmina 0 a 1 Total: suma directa e indirecta 0.3 a 1.9 en mg/dL	Cuantitativa continua	Razón
Nitrógeno ureico en sangre	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo	Normal 7 a 20 en mg/dL	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Creatinina	Molécula derivada del metabolismo muscular. Proviene de la creatina, importante para la producción de energía muscular	Disminuida $\leq 0.5$ Normal 0.6-1.4 Elevada $\geq 1.5$ en mg/dl	Cuantitativa continua	Razón
Albúmina	Una de las principales proteínas de la sangre, producida en hígado	Hipoalbuminemia $< 3.5$ Normal 3.5 a 5.5 g/dl	Cuantitativa continua	Razón
Ascitis	Presencia de líquido seroso en el espacio que existe entre peritoneo visceral y peritoneo parietal	Evidencia ultrasonográfica de líquido en cavidad peritoneal 1. Si 2. No	Cualitativa dicotómica	Nominal
Diagnóstico ultrasonográfico de hipertensión portal clínicamente significativa	Evidencia ultrasonográfica de signos de hipertensión portal clínicamente significativa	1. Si 2. No Véase Anexo III	Cualitativa dicotómica	Nominal

## **Aspectos Éticos**

En el presente estudio se mantuvo observancia al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo: “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”. De acuerdo con los Artículos 14 a 22, se consideró una Investigación con Riesgo Mínimo en virtud de que se utilizan medicamentos que cuentan con la autorización de la Secretaría de Salud para su comercialización y, además se respetaran las indicaciones, vía de administración y dosis establecidas. Por lo que se requiere de consentimiento informado por escrito del paciente o representante legal. Adicionalmente, se mantuvo la confidencialidad de los pacientes de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico. Numeral 5.6.

Por otra parte, se mantuvo observancia a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial:

“Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”. Principalmente en los numerales 3, 6, 7, 11, 12, 14, 16, así como en el Apartado C: “PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO

LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA” en los numerales 31 a 35.

Asimismo, se respetaron los diez puntos que constituyen el Código de Núremberg:

1. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano. Esto significa que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar consentimiento; su situación debe ser tal que pueda ser capaz de ejercer una elección libre, sin intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de constreñimiento o coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de los elementos implicados que le capaciten para hacer una decisión razonable e ilustrada. Este último elemento requiere que antes de que el sujeto de experimentación acepte una decisión afirmativa, debe conocer la naturaleza, duración y fines del experimento, el método y los medios con los que será realizado; todos los inconvenientes y riesgos que pueden ser esperados razonablemente y los efectos sobre su salud y persona que pueden posiblemente originarse de su participación en el experimento. El deber y la responsabilidad para asegurarse de la calidad del consentimiento residen en cada individuo que inicie, dirija o esté implicado en el experimento. Es un deber y responsabilidad personales que no pueden ser delegados impunemente.
2. El experimento debe ser tal que dé resultados provechosos para el beneficio de la sociedad, no sea obtenible por otros métodos o medios y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.
3. El experimento debe ser proyectado y basado sobre los resultados de experimentación animal y de un conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otro problema bajo estudio, de tal forma que los resultados previos justificarán la realización del experimento.

4. El experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario y todo daño.
5. No debe realizarse ningún experimento cuando exista una razón a priori que lleve a creer el que pueda sobrevenir muerte o daño que lleve a una incapacitación, excepto, quizás, en aquellos experimentos en que los médicos experimentales sirven también como sujetos.
6. El grado de riesgo que ha de ser tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento.
7. Deben realizarse preparaciones propias y proveerse de facilidades adecuadas para proteger al sujeto de experimentación contra posibilidades, incluso remotas, de daño, incapacitación o muerte.
8. El experimento debe ser realizado únicamente por personas científicamente cualificadas. Debe exigirse a través de todas las etapas del experimento el mayor grado de experiencia (pericia) y cuidado en aquellos que realizan o están implicados en dicho experimento.
9. Durante el curso del experimento el sujeto humano debe estar en libertad de interrumpirlo si ha alcanzado un estado físico o mental en que la continuación del experimento le parezca imposible.
10. Durante el curso del experimento el científico responsable tiene que estar preparado para terminarlo en cualquier fase, si tiene una razón para creer con toda probabilidad, en el ejercicio de la buena fe, que se requiere de él una destreza mayor y un juicio cuidadoso de modo que una continuación del experimento traerá probablemente como resultado daño, discapacidad o muerte del sujeto de experimentación.

## **Procedimiento**

Una vez que se aprobó el protocolo de investigación clínica y fue registrado en la Jefatura de Enseñanza del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, se incluyeron los pacientes adultos con diagnóstico de insuficiencia hepática e hipertensión portal de acuerdo con los criterios de selección, que se atendieron en consulta externa del Servicio de Medicina Interna durante el período del estudio.

De cada paciente se registró su edad, género, etiología de la insuficiencia hepática, signos vitales y clasificación Child-Pugh. Adicionalmente, se determinó la concentración de nitrógeno ureico en sangre, bilirrubinas, INR, creatinina y albúmina.

Se programó cita del paciente en el Servicio de Radiología e Imagen para la realización de estudio ultrasonográfico Doppler a color en el que se determinaron los parámetros ultrasonográficos de hipertensión portal.

A los pacientes con un índice de vasodilatación distal  $> 0.6$  se les administró carvedilol a dosis de 6.25 mg cada 12 horas por vía oral durante 4 semanas. Se implementó seguimiento a la evolución de los pacientes indicándoles que acudieran una vez por semana a consulta externa del Servicio de Medicina Interna para determinación de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistémica.

Posteriormente, a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento se programó cita del paciente en el Servicio de Radiología e Imagen para la realización de un estudio ultrasonográfico Doppler a color y monitorizar las modificaciones en los mismos signos ultrasonográficos de hipertensión portal. Además, se repitieron las pruebas de laboratorio que se solicitaron al inicio del estudio.



La información correspondiente se registró en el formato específico para la recolección de datos (Anexo I). Los datos recolectados se capturaron en una hoja de cálculo electrónica de Microsoft Excel. De manera posterior al procesamiento estadístico de los datos, se elaboró un informe técnico y se seleccionó el material gráfico y cuadros de resumen. En el informe también se registraron las conclusiones pertinentes de acuerdo con las implicaciones de los resultados y limitaciones del estudio. Finalmente, se procedió a la redacción del informe técnico definitivo.

### **Análisis estadístico de la información**

La información recolectada se analizó con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos evaluados en escala nominal (observaciones cualitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones. Además, la información se resumió en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas fragmentarias (de pastel) o bien, gráficas de barras. Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio) y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil cuando fue apropiado. La información se resumió en tablas de frecuencia y se representó visualmente con histogramas de frecuencia y gráficas de caja y líneas. Las pruebas de contraste estadístico se realizaron con prueba de Wilcoxon y prueba de Friedman. En todos los casos se consideró un valor  $< 0.05$  como indicativo de significancia estadística y la totalidad del análisis se realizó utilizando el programa estadístico “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) versión 15, SPSS Inc, Chicago Ill.

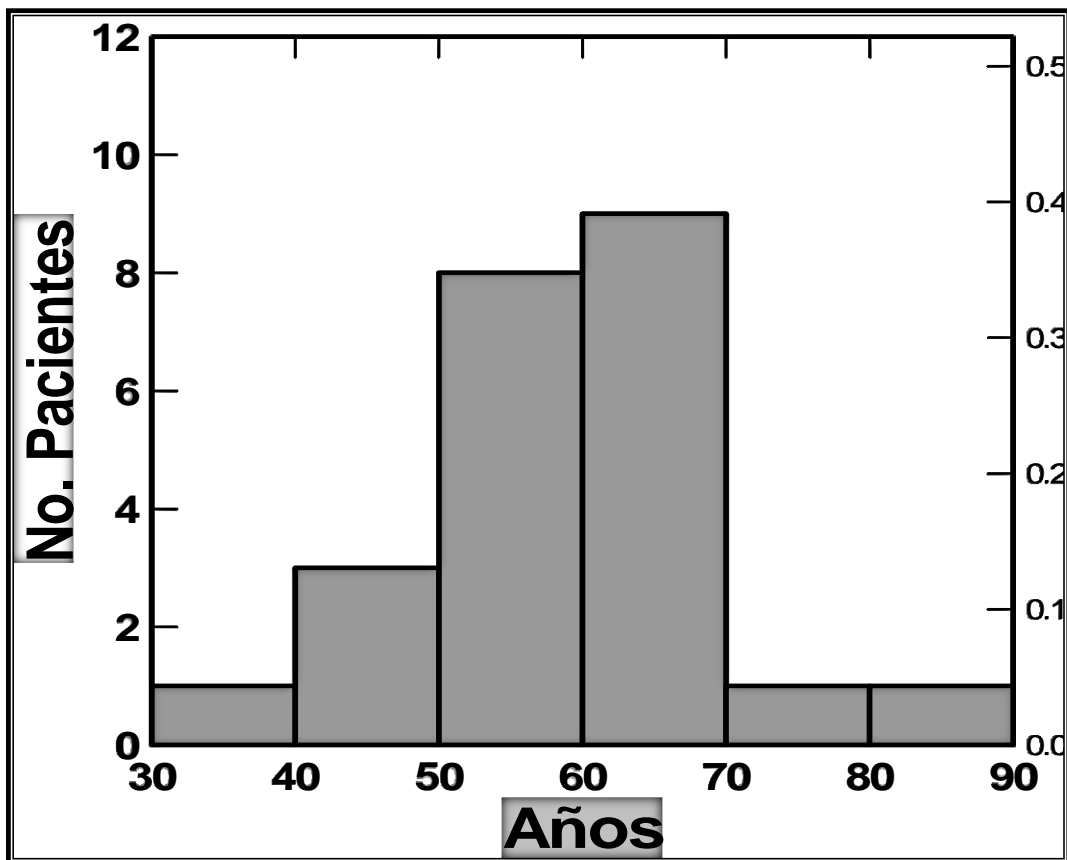
## RESULTADOS

### Edad y Género

Se incluyeron en el estudio un total de 23 pacientes que fueron evaluados de manera prospectiva (n =23), cuyas edades estuvieron comprendidas entre 37 - 84 años (edad media ( $\pm$ s),  $58.0 \pm 10.6$  años) y su correspondiente distribución por frecuencia de edad se muestra en la gráfica 1.

Gráfica 1

Histograma por frecuencias de edad

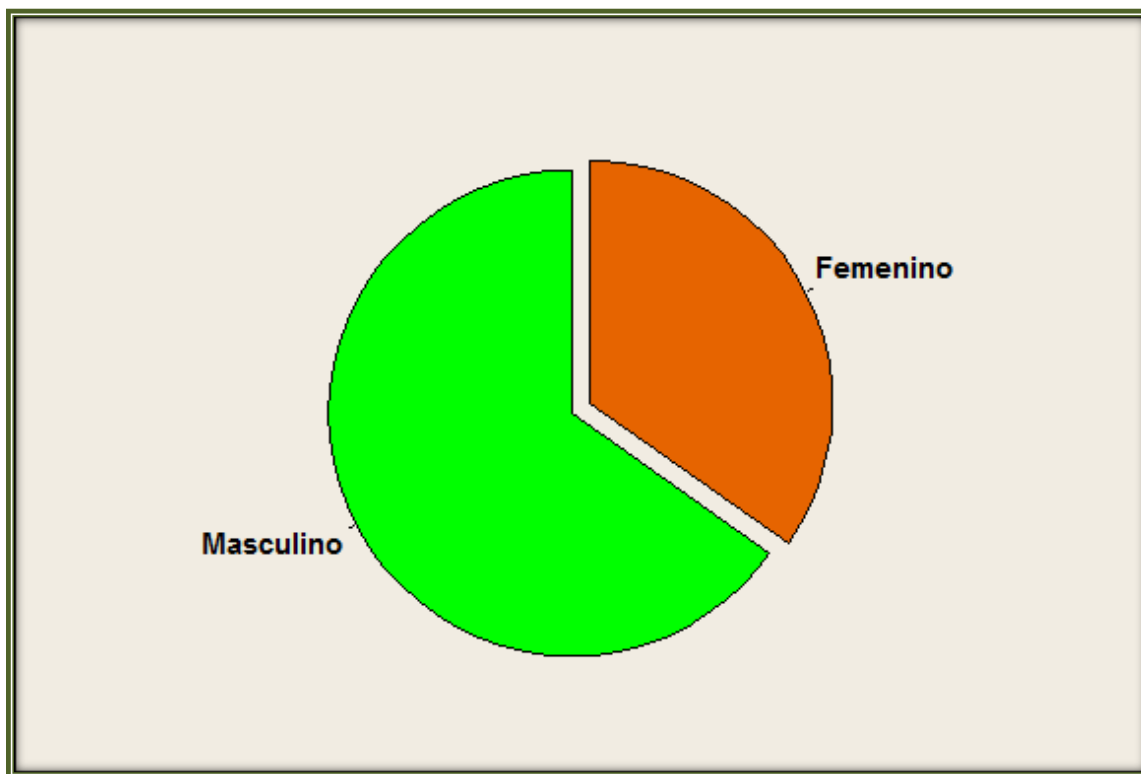


Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

De la totalidad de pacientes, 34.8% (8/23 pacientes) fueron del género femenino y 65.2% (15/23 pacientes) correspondieron al género masculino, tal como se ilustra en la gráfica 2.

**Gráfica 2**

**Proporción de pacientes distribuidos por su género**



Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

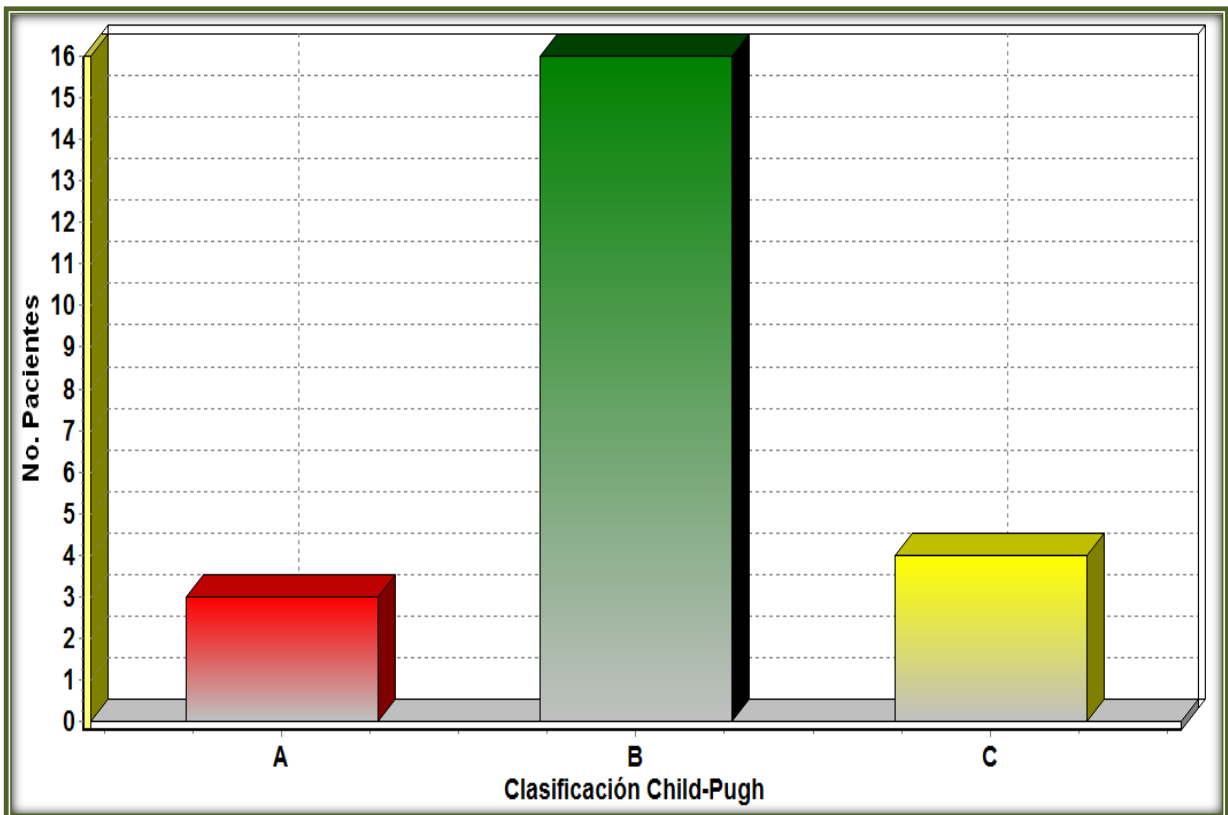
**Grado de Insuficiencia Hepática según la Clasificación Child-Pugh**

En lo que respecta al estadio de insuficiencia hepática según la clasificación de Child – Pugh se encontró mayor proporción de pacientes en estadio B correspondiendo al 69.6% (16/23 pacientes), seguido por 17.4% de pacientes en estadio C (4/23 pacientes) y, 13.0% se encontraron en estadio A de insuficiencia hepática (3/23 pacientes) (Véase Gráfica 3).

Adicionalmente, en la gráfica 4 se muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con la puntuación promedio ( $\pm s$ ) que obtuvieron según la clasificación de Child-Pugh que fue de 8.30 puntos  $\pm$  1.8 (rango, 5 - 12 puntos).

**Gráfica 3**

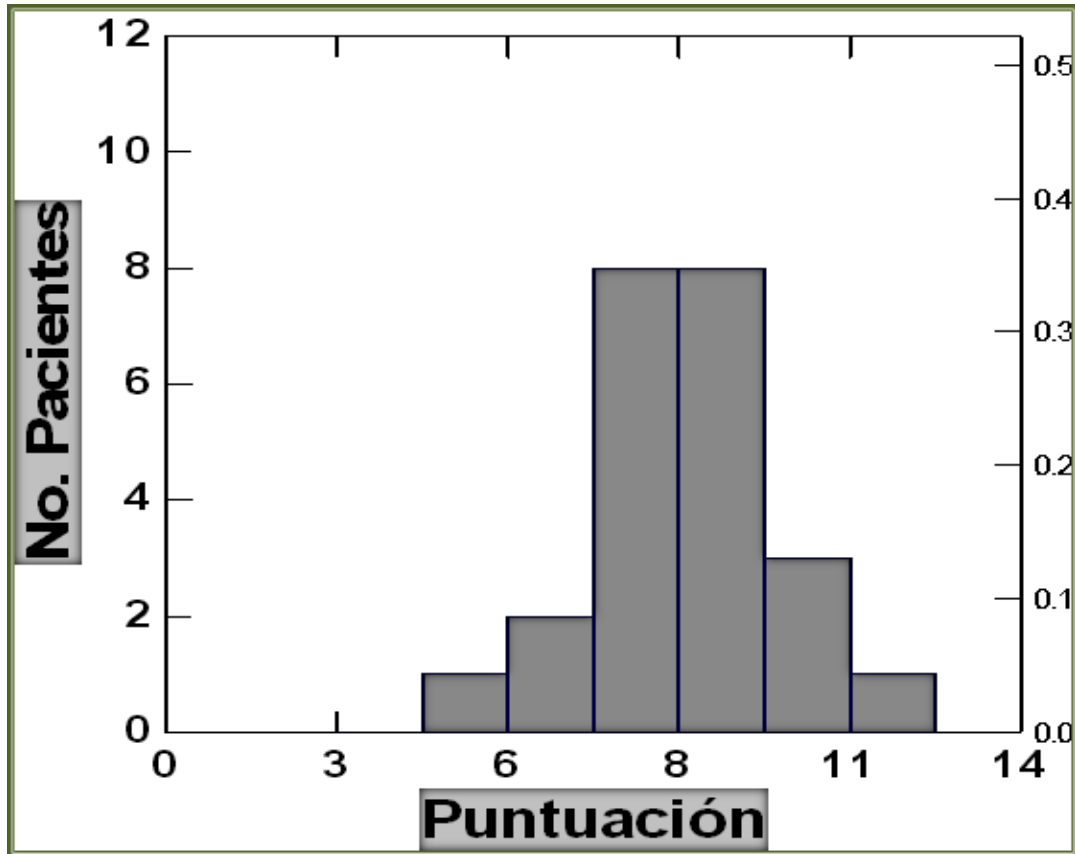
**Proporción de pacientes según el grado de insuficiencia hepática  
en la Clasificación de Child-Pugh**



Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

Gráfica 4

Distribución de los pacientes por el grado de insuficiencia hepática  
según puntuación en la Clasificación de Child-Pugh



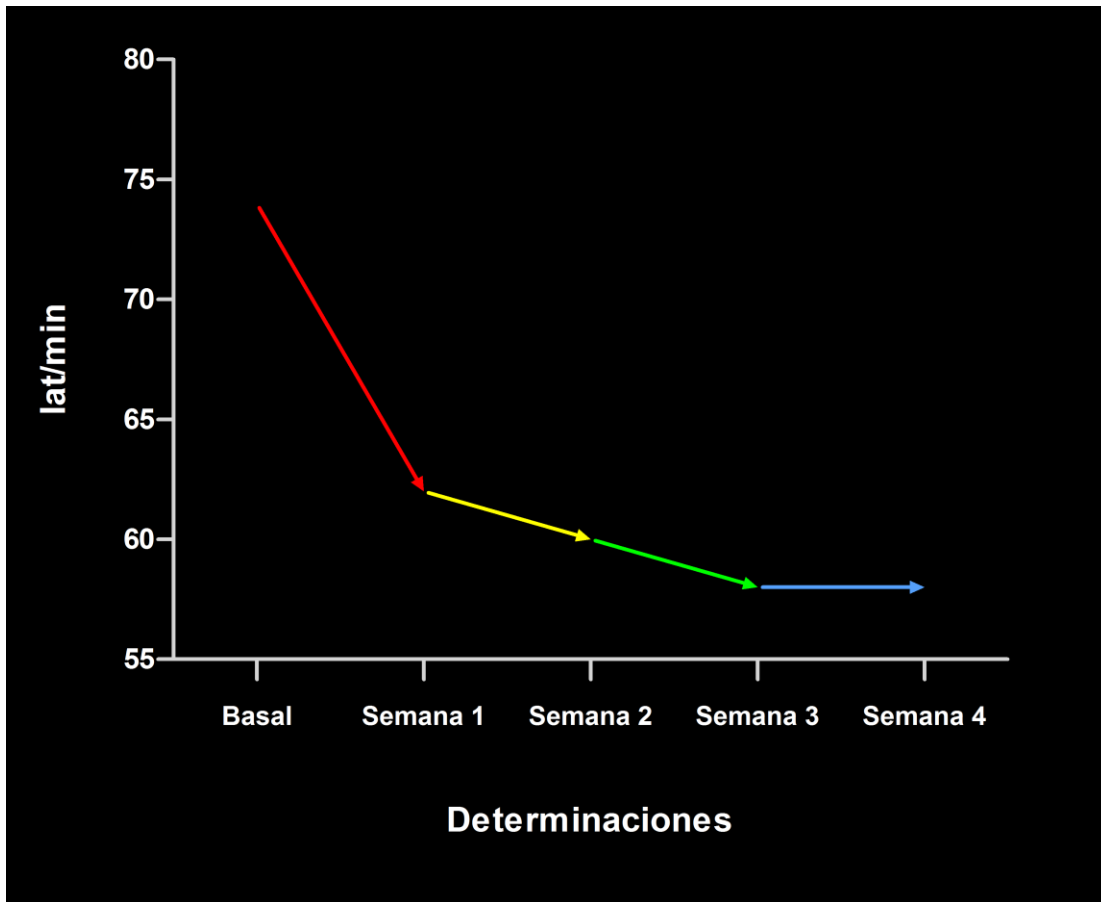
Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

#### Efecto del Carvedilol sobre la Frecuencia Cardíaca

Se registró una frecuencia cardíaca basal en promedio de  $75.39 \pm 5.2$  lat/min (rango, 68 – 86 lat/min) que disminuyó progresivamente a  $58.30 \pm 4.8$  lat/min (rango, 53 – 68 lat/min) en el transcurso de las cuatro semanas del tratamiento con Carvedilol, lo que equivale a una reducción del 22.5% en la frecuencia cardíaca. La disminución en este parámetro fue significativa desde el punto de vista estadístico (Friedman  $\chi^2 = 65.18$ ,  $p < 0.001$ ), tal como se ilustra en la gráfica 5.

Gráfica 5

## Efecto del Carvedilol sobre la Frecuencia Cardiaca



Frecuencia Cardiaca (media $\pm$ s)			
Basal	75.39	$\pm$ 5.2	lat/min
Semana 1	63.35	$\pm$ 5.0	lat/min
Semana 2	60.74	$\pm$ 4.4	lat/min
Semana 3	58.87	$\pm$ 4.6	lat/min
Semana 4	58.30	$\pm$ 4.8	lat/min

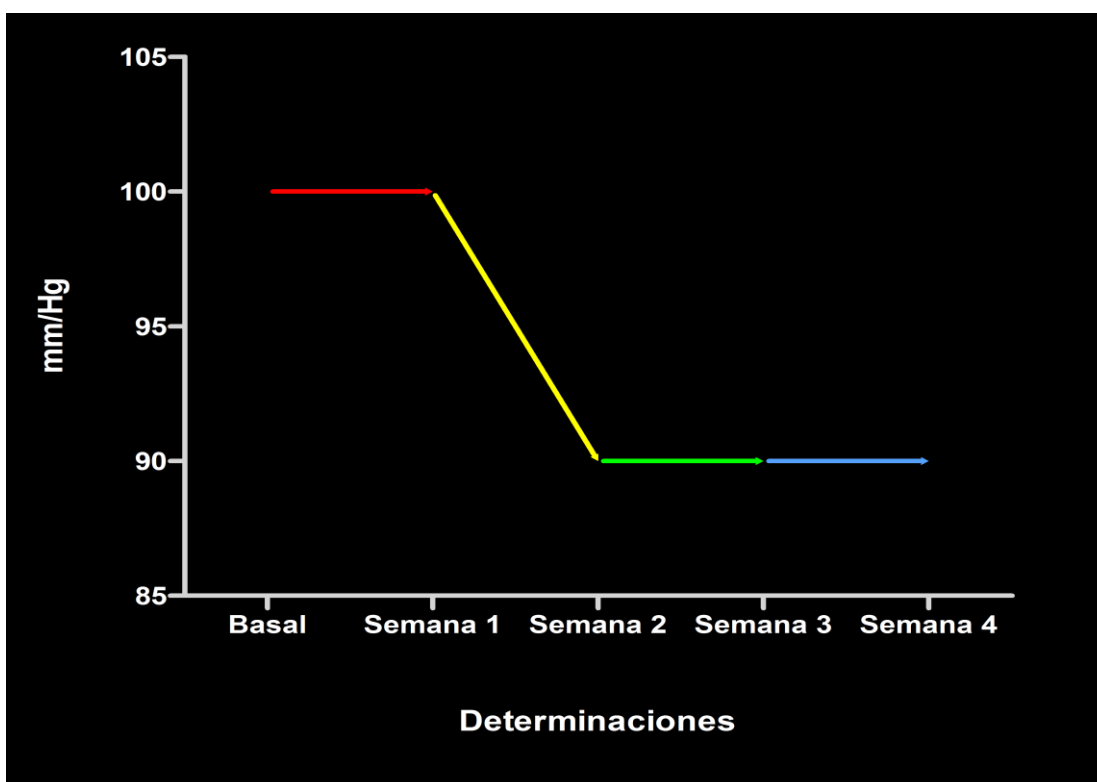
Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

### Efecto del Carvedilol sobre la Tensión Arterial Sistémica

Se evidenció disminución en el la tensión arterial sistólica del 10.0% a partir del registro que se efectuó antes de iniciar la administración de Carvedilol, en comparación con el registro que se efectuó durante la evaluación correspondiente a la cuarta semana del estudio, encontrándose que esta disminución fue estadísticamente significativa (Friedman  $\chi^2 = 63.13$ ,  $p < 0.001$ ), tal como se muestra en la gráfica 6.

Gráfica 6

#### Efecto del Carvedilol sobre la Tensión Arterial Sistólica



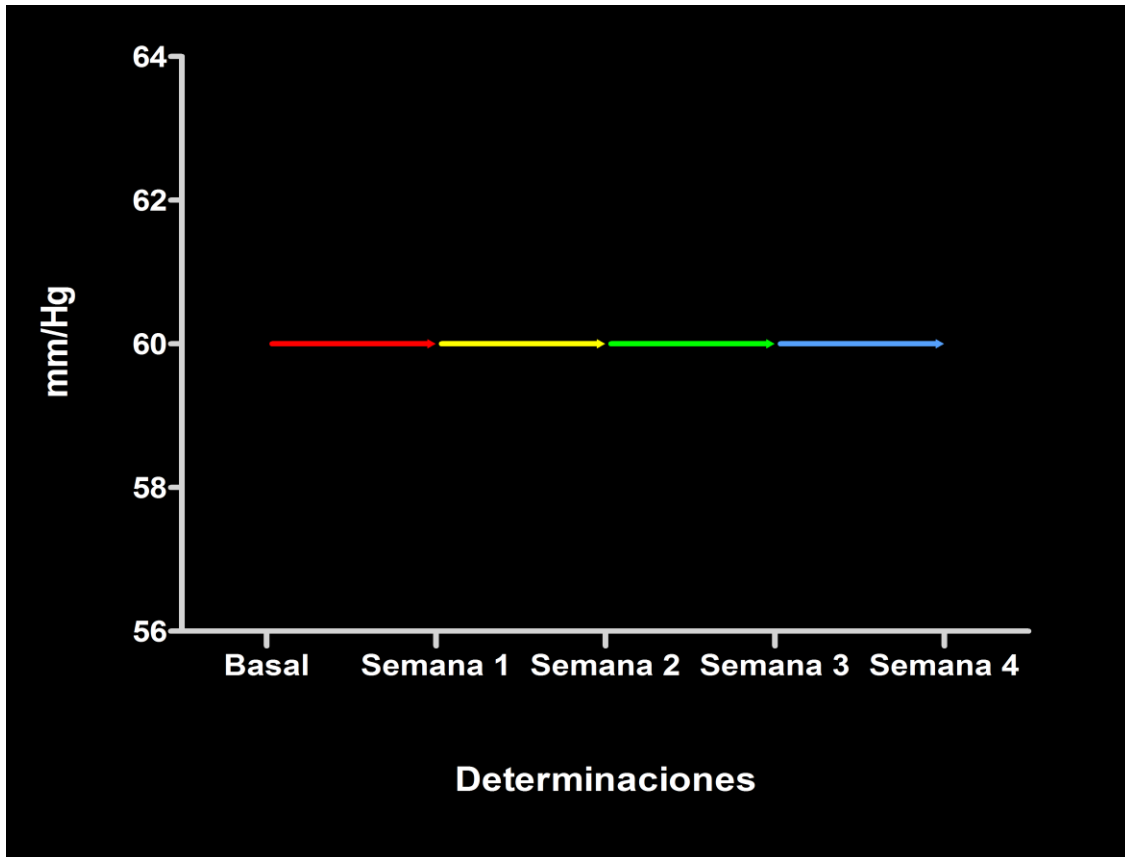
Tensión Arterial Sistólica (mediana, rango intercuartil)			
Basal	100	100-110	mmHg
Semana 1	100	90-100	mmHg
Semana 2	90	90-100	mmHg
Semana 3	90	90-100	mmHg
Semana 4	90	90-100	mmHg

Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

Las cifras de la tensión arterial diastólica se mantuvieron estables durante todo el estudio, tal como se muestra en la gráfica 7.

**Gráfica 7**

**Efecto del Carvedilol sobre la Tensión Arterial Diastólica**



Tensión Arterial Diastólica (mediana, rango intercuartil)			
Basal	60	60-80	mmHg
Semana 1	60	60-70	mmHg
Semana 2	60	50-70	mmHg
Semana 3	60	60-70	mmHg
Semana 4	60	55-70	mmHg

Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

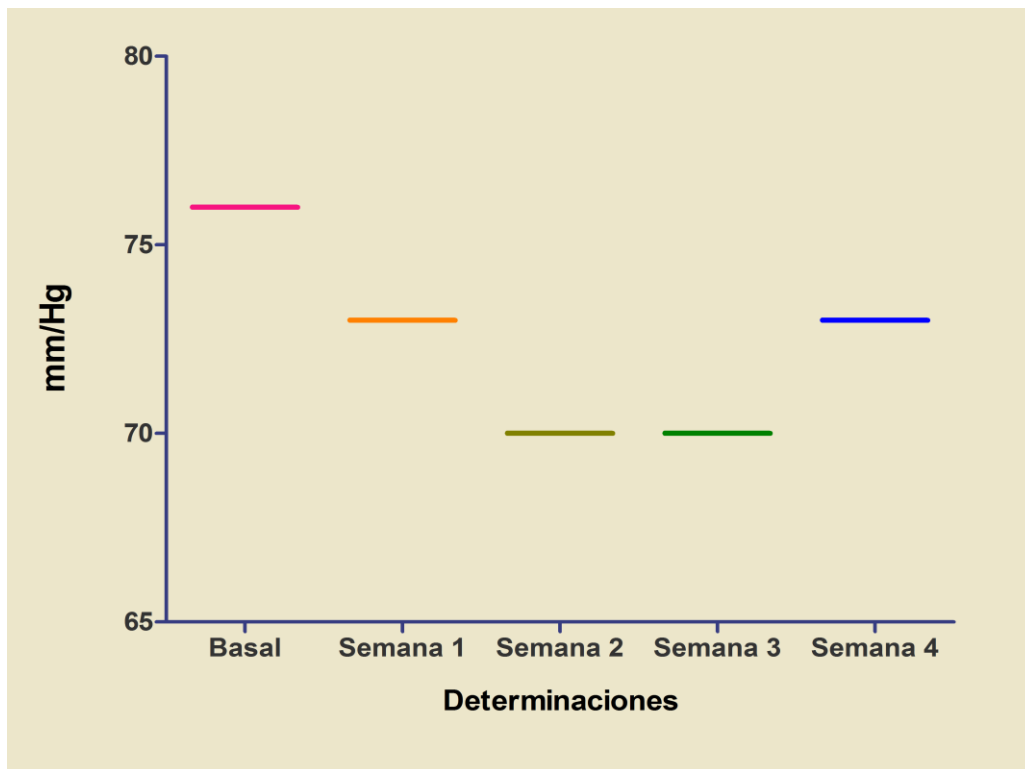


### Efecto del Carvedilol sobre la Presión Arterial Media

Las determinaciones de este parámetro durante el estudio evidenciaron una disminución estadísticamente importante (Friedman  $\chi^2 = 65.70$ ,  $p < 0.001$ ) a partir de la evaluación realizada antes de la administración de Carvedilol en relación con la determinación que se efectuó al concluir el tratamiento, correspondiendo a una reducción del 3.9% (Véase Gráfica 8).

**Gráfica 8**

#### **Efecto del Carvedilol sobre la Presión Arterial Media**



Presión Arterial Media (mediana, rango intercuartil)			
Basal	76	73-90	mmHg
Semana 1	73	70-80	mmHg
Semana 2	70	65-73	mmHg
Semana 3	70	67-73	mmHg
Semana 4	73	65-73	mmHg

Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

### **Efecto del Carvedilol sobre la Función Hepática y Renal**

Por otra parte, en la Tabla I se resume la comparación de los resultados respecto los estudios de hematología y química sanguínea que se obtuvieron antes de iniciar el tratamiento con Carvedilol con los que se encontraron al concluir las cuatro semanas de su administración. Al respecto, se evidenció un incremento leve pero significativo en la concentración tanto de la bilirrubina total como en la concentración de la bilirrubina indirecta.

**Tabla 1**  
**Resultado de Estudios de Hematología y Química Sanguínea**

<b>PARÁMETRO</b>	<b>BASAL</b>	<b>SEMANA 4</b>	<b>VALOR P</b>
<b>INR (%) *</b>	1.90 (1.4 – 2.1)	1.60 (1.4 – 2.3)	0.770
<b>BUN (mg/dL)*</b>	29 (25.0 – 39.0)	32.0 (23.0 – 39.0)	0.265
<b>Creatinina (mg/dL)*</b>	1.00 (0.7 – 1.3)	1.10 (0.8 – 1.5)	0.181
<b>Albúmina (g/dL)*</b>	2.50 (2.0 – 3.0)	2.80 (2.1 – 3)	0.832
<b>Bilirrubina total (mg/dL)*</b>	1.80 (0.9 – 2.5)	2.0 (1.4 – 3.1)	<b>0.008</b>
<b>Bilirrubina directa (mg/dL)*</b>	1.20 (0.6 – 2.0)	1.20 (0.6 – 2.0)	0.397
<b>Bilirrubina indirecta (mg/dL)*</b>	0.70 (0.4 – 1.0)	0.80 (0.5 – 1.1)	<b>0.001</b>

\* Mediana (rango intercuartil)

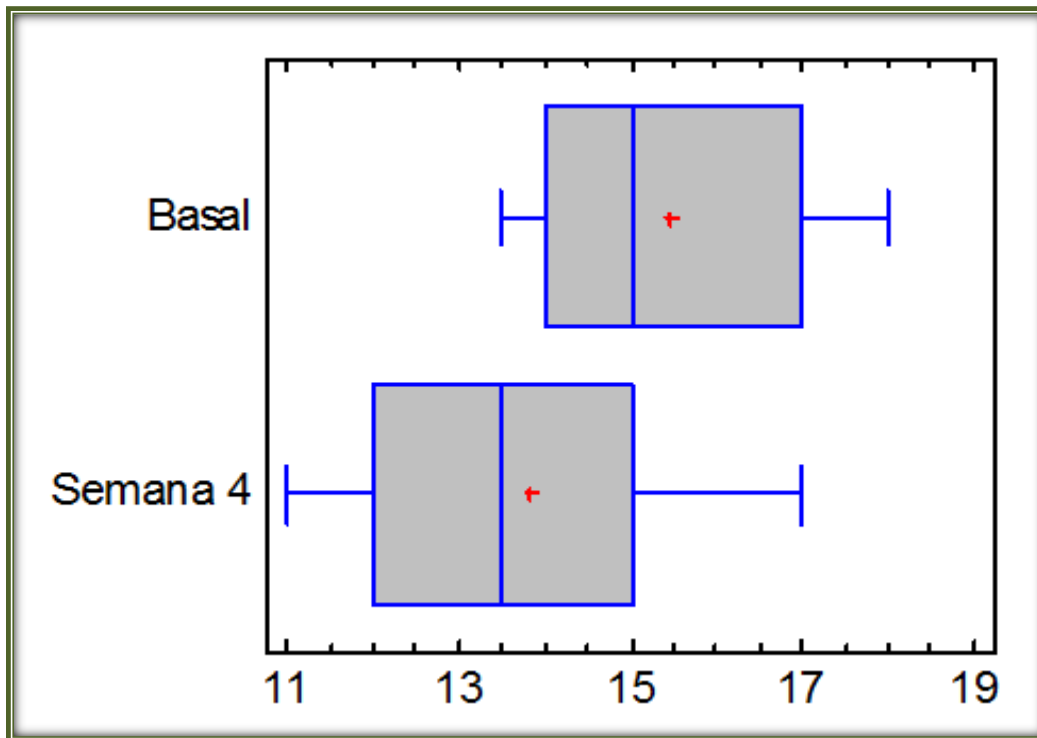
Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

### Parámetros de Ultrasonografía y Ultrasonografía Doppler a color

En la gráfica 9 se muestra la comparación entre el diámetro promedio de la vena porta que se cuantificó de manera previa al inicio del estudio, con el diámetro promedio que se obtuvo después de cuatro semanas con tratamiento mediante Carvedilol. Se observa que la cuantificación del diámetro promedio de la vena porta antes de iniciar el estudio fue de  $15.35 \pm 1.5$  mm (rango, 13.5 – 18.0 mm), presentando disminución del 4% al concluir el tratamiento con un diámetro promedio de  $13.72 \pm 1.8$  mm (rango, 11.0 – 17 mm) que fue significativamente importante.

**Gráfica 9**

#### **Efecto del Carvedilol sobre el Diámetro de la Vena Porta**



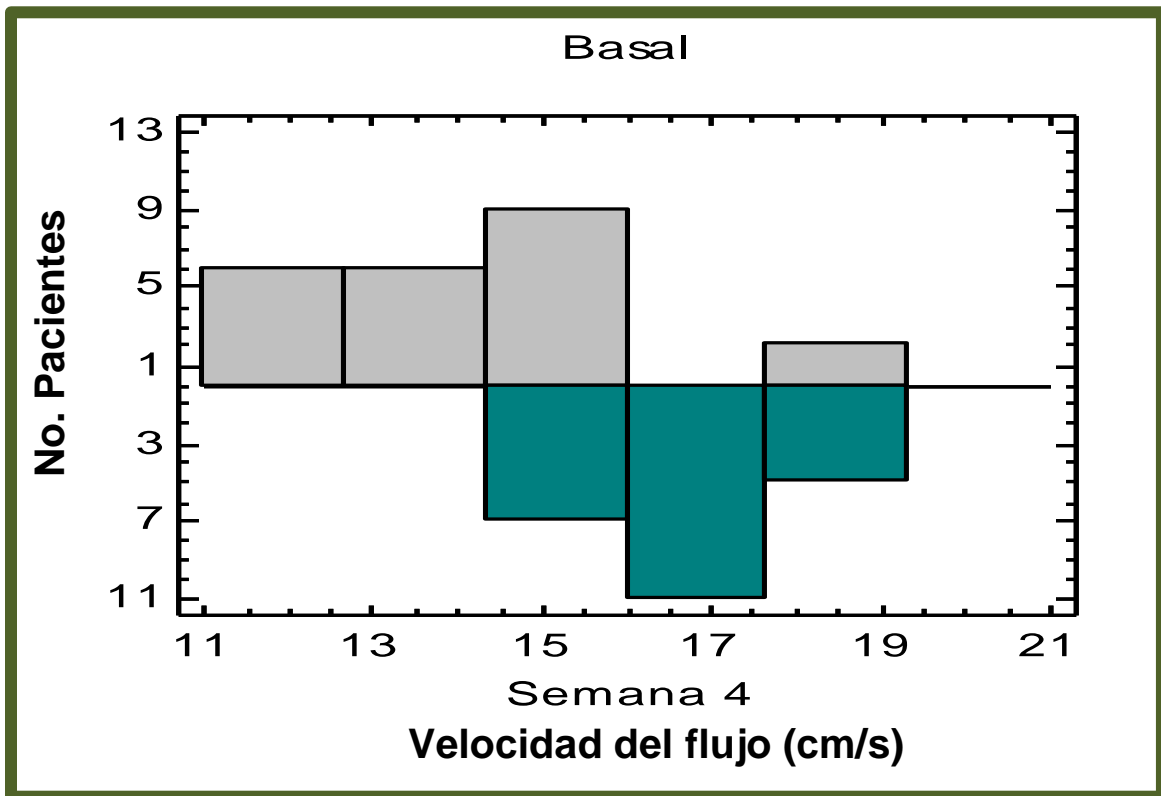
Prueba de Wilcoxon = - 4.222,  $p < 0.001$

Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

La determinación cuantitativa de la velocidad del flujo sanguíneo en la vena porta mediante ultrasonografía con doppler al inicio del estudio evidenció una velocidad media de  $14.1 \pm 1.90$  cm/s (rango, 11.6 – 18.0 cm/s). Al concluir el estudio se determinó una velocidad media de  $17.0 \pm 1.16$  cm/s (rango, 15.0 – 19.0 cm/s) en el flujo sanguíneo de la vena porta, equivaliendo a un incremento del 20.9%, que fue estadísticamente significativo y se ilustra en la gráfica 10.

Gráfica 10

Efecto del Carvedilol sobre la Velocidad del Flujo Sanguíneo en la Vena Porta



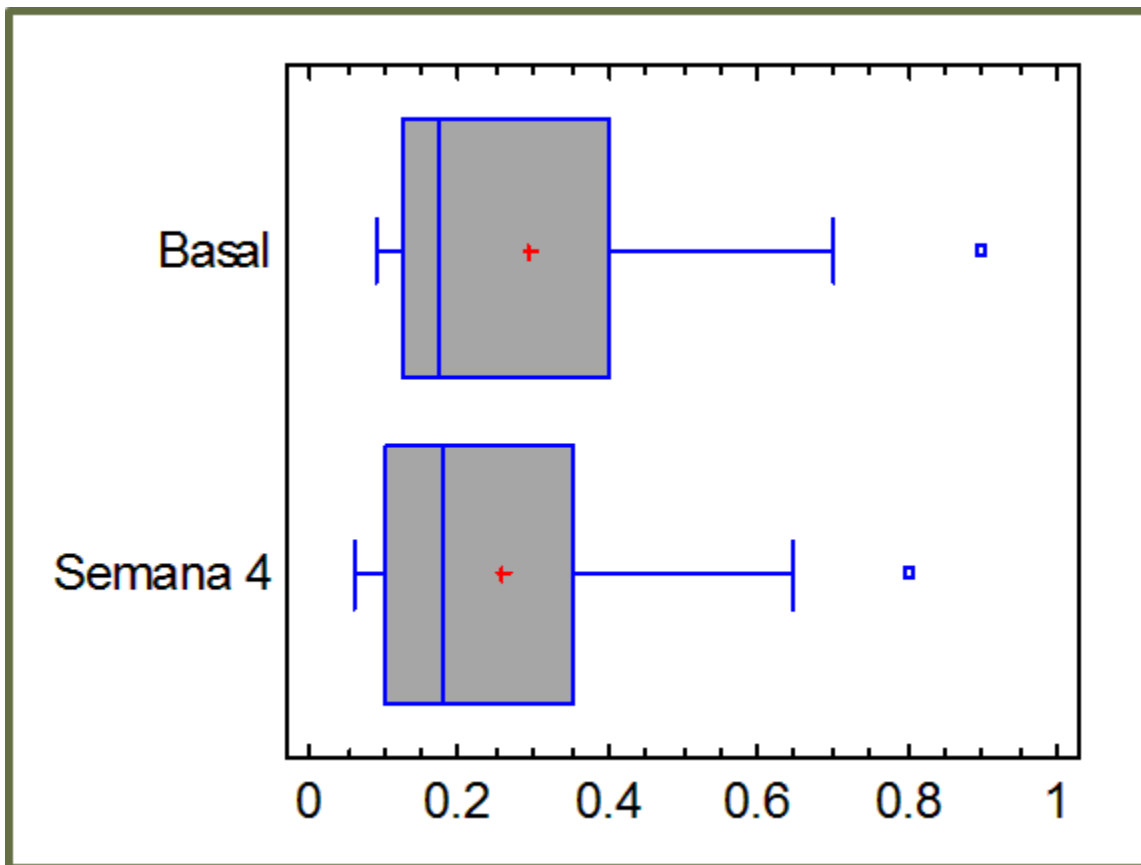
Prueba de Wilcoxon = 4.205,  $p < 0.001$

Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

En la gráfica 11 se muestra que existió disminución leve y sin significancia estadística respecto el índice de congestión de la vena porta, que en promedio al inicio del estudio se encontró en  $0.29 \pm 0.26$  (rango, 0.09 – 0.90) y al concluir el estudio se cuantificó en  $0.25 \pm 0.22$  (rango, 0.60 – 0.80).

Gráfica 11

Efecto del Carvedilol sobre el Índice de Congestión de la Vena Porta



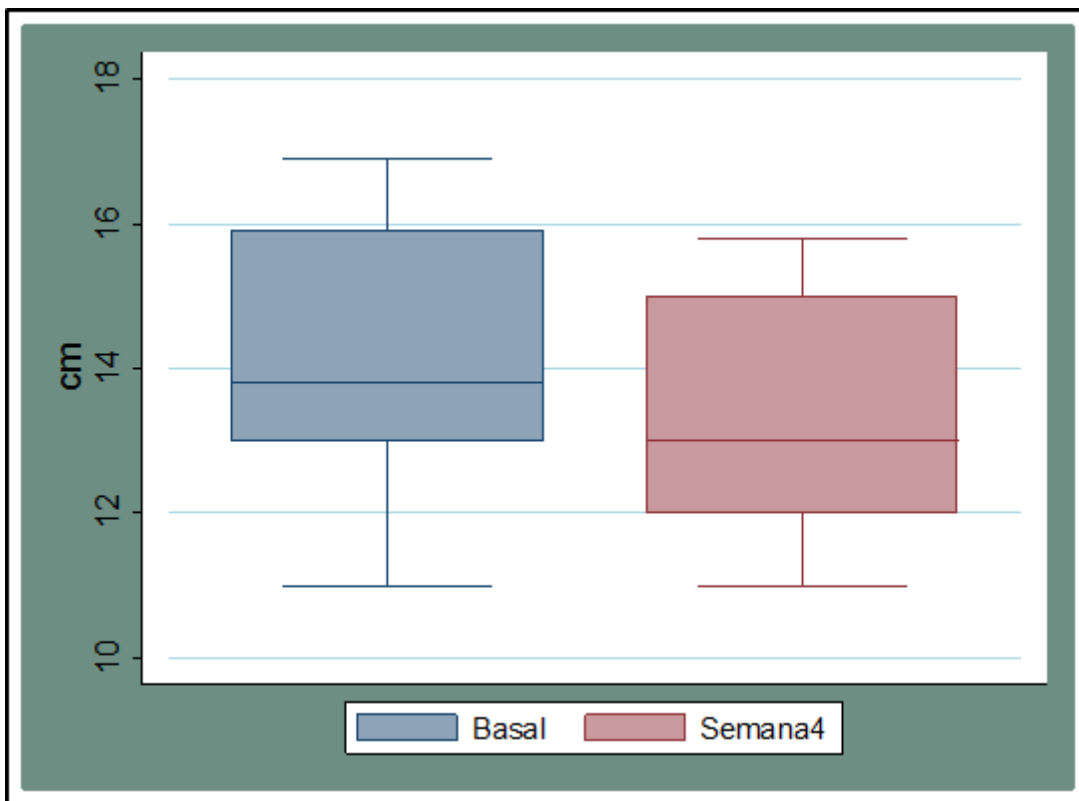
Prueba de Wilcoxon = - 1.590, **p = 0.112**

Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

Mediante la administración de Carvedilol se evidenció una reducción del 5.7% en la esplenomegalia durante el transcurso del estudio. En la evaluación con ultrasonografía doppler antes de iniciar el tratamiento con Carvedilol se reportó un diámetro promedio del bazo de  $14.03 \pm 1.83$  cm (rango, 11.0 – 16.9 cm). Al finalizar el estudio, se cuantificó el diámetro promedio del bazo en  $13.27 \pm 1.5$  cm (rango, 11.0 – 15.8 cm), diferencia que demostró ser estadísticamente significativa (Gráfica 12).

**Gráfica 12**

**Efecto del Carvedilol sobre la Esplenomegalia**



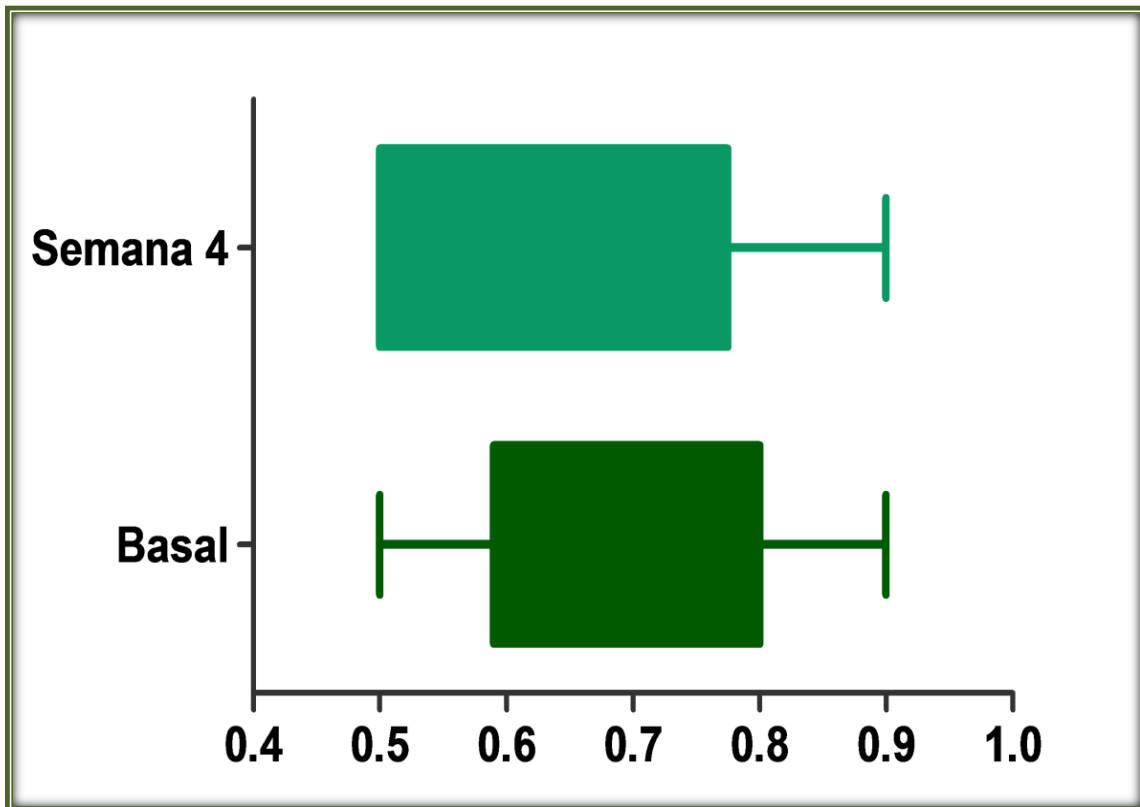
Prueba de Wilcoxon = - 2.751, **p = 0.006**

Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

Por otra parte, en la gráfica 13 se muestra la comparación de los valores correspondientes al índice de resistividad de la arteria esplénica. En este parámetro, se demostró una disminución estadísticamente importante entre el índice promedio determinado al iniciar el estudio y el valor promedio que se obtuvo después de la administración de Carvedilol durante cuatro semanas, que correspondió a una reducción del 13.6%.

Gráfica 13

Efecto del Carvedilol sobre el Índice de Resistividad de la Arteria Esplénica



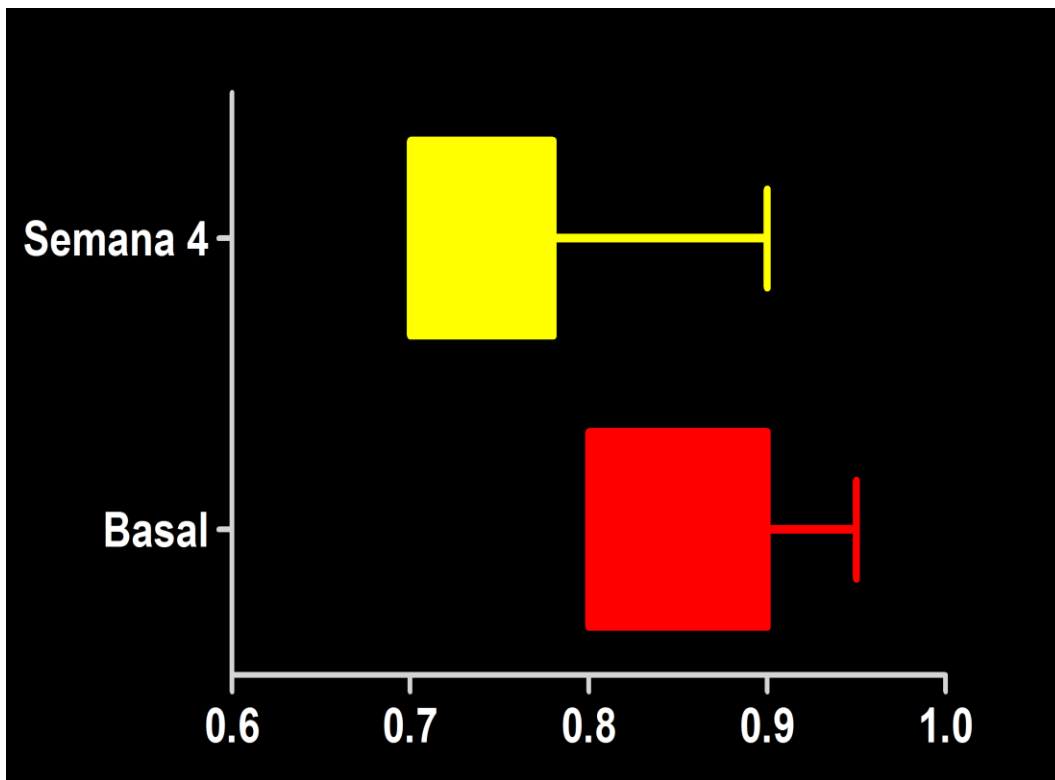
Prueba de Wilcoxon = - 2.451,  $p = 0.014$

Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I

Asimismo, al comparar los resultados respecto la cuantificación del índice de resistividad de la arteria hepática se evidenció una reducción del 12.7% en los resultados que se obtuvieron entre la evaluación inicial con ultrasonografía doppler y la determinación que se realizó al concluir el tratamiento con Carvedilol ( $0.86 \pm 0.05$  vs  $0.75 \pm 0.07$ , respectivamente), demostrándose que fue estadísticamente significativa (Véase Gráfica 14).

Gráfica 14

Efecto del Carvedilol sobre el Índice de Resistividad de la Arteria Hepática



Prueba de Wilcoxon = - 3.089,  $p = 0.002$

Fuente: Cédula para recolección de datos. Anexo I



## DISCUSIÓN

La hipertensión portal es un síndrome definido por un incremento del gradiente de presión portal, el cual representa la diferencia de presión entre la vena porta y la vena cava inferior. En condiciones normales, los valores del gradiente de presión portal van de 1 - 5 mmHg. La hipertensión portal clínicamente significativa, es decir, aquella que genera complicaciones clínicas, se define como un incremento del gradiente de presión portal de 10 mmHg o superior. Valores entre 5 - 9 mmHg representan la hipertensión portal subclínica.<sup>42</sup>

La relevancia del síndrome de hipertensión portal deriva en la frecuencia y severidad de sus consecuencias, las cuales representan la primera causa de admisión hospitalaria, muerte y trasplante hepático en los pacientes con cirrosis. Se considera que entre el 80 y 90% de los pacientes con cirrosis tienen un gradiente de presión portal elevado, aun cuando permanecen asintomáticos, y hasta 40% de estos pacientes presentan varices esofágicas; asimismo, se considera que el riesgo de desarrollar varices esofágicas en el transcurso de la enfermedad se incrementa hasta 10% por año. En los pacientes que no reciben tratamiento, el sangrado por varices esofágicas puede ocurrir en los siguientes dos años en 10 - 30% de los casos, lo cual se asocia con una mortalidad del 12 - 20% y, si no se proporciona una terapia efectiva, el episodio de sangrado se repetirá en dos tercios de los pacientes dentro de los dos años subsecuentes.

De aquí la importancia de un tratamiento oportuno y efectivo en los pacientes con insuficiencia hepática que desarrollan hipertensión portal. El presente estudio muestra la efectividad del uso de carvedilol para el manejo de los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa.

Se realizó el estudio en 23 pacientes, con una media de edad de 58 años, con predominio por el sexo masculino que representó 65.2% de los casos. El grado de severidad de afección hepática en estos pacientes se evaluó con la clasificación de Child-Pugh, presentando la mayoría de los pacientes un estadio B, con un 69.6%.

Actualmente la prueba “estándar de oro” para la valoración de hipertensión portal es la medición del gradiente de presión venosa hepática, ya que se considera un indicador independiente respecto el pronóstico de cirrosis compensada y descompensada, y ayuda en la predicción de la presencia de varices esofágicas, el riesgo de sangrado variceal, recurrencia del mismo, peritonitis espontánea y muerte.<sup>42</sup> Su utilidad también radica en la evaluación de la respuesta al tratamiento farmacológico. Una buena respuesta se define como la reducción del gradiente de presión hepática menor de 12 mmHg o bien una disminución del 20% de la basal.

La medición del gradiente de presión hepática se realiza mediante colocación de un catéter con punta de balón a través de una vena de gran calibre como la vena yugular, femoral o antecubital. Es un procedimiento que requiere de monitorización no invasiva de las constantes vitales, sedación del paciente, así como asistencia con ultrasonido, equipo de fluoroscopia, inyección de medio de contraste y personal altamente capacitado; adicionalmente, se refiere que presenta complicaciones en el 1% de los casos, incluyendo sangrado intraperitoneal y arritmias, volviéndolo un procedimiento limitado y poco accesible, por lo que no se realiza de manera rutinaria en nuestro hospital para el diagnóstico de hipertensión portal.<sup>43</sup>

Por lo anterior en el presente estudio se realizó la evaluación de procedimientos no invasivos para la valoración de la hipertensión portal y su respuesta a tratamiento. Berzigotti et al propusieron la presencia de arañas vasculares como predictor independiente de varices esofágicas y la combinación de hipoalbuminemia, niveles de

Alanino Aminotransferasa (ALT) y de INR como predictores de la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa. Por otra parte, la trombocitopenia se ha señalado como un marcador de laboratorio que se asocia con mayor frecuencia de la presencia de varices esofágicas. Sin embargo, estos estudios no son concluyentes, aún falta la realización de estudios prospectivos con mayor número de pacientes para verificar y validar estos hallazgos.

El ultrasonido se considera la técnica de imagen de primera línea para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertensión portal. El uso de Ecografía Doppler a color ha sido aceptado ampliamente para evaluación del flujo sanguíneo en el sistema venoso portal. Además, al ser no invasivo, se considera que no interfiere con la hemodinámica del flujo durante las mediciones. Es un método no invasivo, seguro, no doloroso y relativamente económico, sin embargo, tiene como desventaja que es operador-dependiente. Otras limitaciones para su uso incluyen obesidad, exceso de gas intestinal, ascitis masiva y la interferencia de movimientos respiratorios.<sup>44</sup>

Durante este estudio se midieron diferentes parámetros por ultrasonido y ultrasonido doppler a color para valorar la presencia de hipertensión portal, así como la respuesta al tratamiento con carvedilol.

Entre los hallazgos se encontró disminución en la dimensión de la vena porta del 4%, con un cambio estadísticamente significativo de  $15.35 \pm 1.5$  mm en el inicio a  $13.72 \pm 1.8$  mm después de las 4 semanas de tratamiento.

Un hallazgo importante fue la evidencia de un incremento significativo del 20% en la velocidad del flujo sanguíneo de la vena porta, siendo este el parámetro que mostró mayor cambio con el manejo mediante carvedilol.

Además, el tamaño del bazo mostró una reducción estadísticamente significativa. El índice de resistividad de la arteria esplénica también mostró una disminución importante del 13.6% y, en el índice de resistividad de la arteria hepática se evidenció una reducción del 12.7%.

En cuanto a los parámetros hemodinámicos, se encontró una reducción del 22.5% en la frecuencia cardíaca con el uso de 6.25 mg de carvedilol al día. La TAS se redujo en 10.3% y la TAD se mantuvo sin modificaciones. En cuanto a la PAM se registró una reducción del 12.36%. Con lo anterior, se puede corroborar el efecto del carvedilol para reducción de la FC y TA.

La dosis empleada de carvedilol fue de 6.25 mg/día ya que, en la mayoría de los pacientes, no se logró un incremento en la dosis del medicamento al objetivo de 12.5 mg/día que se propuso al inicio del estudio; sin embargo, con esta dosis se acercó al objetivo de FC de 50-55 lat/min recomendado para los otros betabloqueadores no selectivos como propranolol y nadolol. El principal motivo para no incrementar la dosis fue los efectos del medicamento en la tensión arterial. Este efecto en la tensión arterial puede estar potencializado por la presencia de síndrome hiperkinético que presentan los pacientes con hipertensión portal en estadios en el cual existe una vasodilatación arteriolar esplácica marcada, que determina hipotensión sistémica, llenado insuficiente vascular, estimulación de sistemas vasoactivos endógenos, expansión del volumen plasmático y el aumento del gasto cardíaco. Además se sabe que el carvedilol tiene metabolismo hepático y que circula a nivel plasmático unido a albúmina, por lo que su biodisponibilidad puede estar incrementada en los pacientes con insuficiencia hepática, por lo que la dosis debe reducirse en estos pacientes.

En cuanto a su perfil de seguridad; carvedilol no mostró alteraciones en cuanto a la función renal, ni cambios en los parámetros de INR y albúmina. Se observó en cambio, un

incremento de la bilirrubina total, a expensas de incremento de la bilirrubina directa, lo cual puede tener relación con su metabolismo de primer paso en hígado, donde a través de reacciones de conjugación y oxidación es posteriormente excretado a través de la bilis.

En el consenso de hipertensión portal de EASL (European Association for the Study of the Liver) <sup>45</sup> se propuso el uso de betabloqueadores no selectivos para tratamiento de profilaxis preprimaria y para prevención del primer episodio de sangrado, si no existe contraindicación para el uso de los mismos, siendo una recomendación 1b;A. En este consenso se menciona al carvedilol como una alternativa con recomendación 1b;A, sin embargo requiere de mayor investigación para ser aprobado, lo cual resalta la importancia de la realización de este estudio en población mexicana.

## CONCLUSIONES

- La acción del carvedilol sobre la hipertensión portal se evidenció mediante ultrasonografía y ultrasonografía doppler a color por modificaciones hemodinámicas a nivel del sistema porta, reflejadas principalmente en una reducción del diámetro de la vena porta, disminución de la esplenomegalia, aumento en la velocidad máxima del flujo sanguíneo de la vena porta y decremento en los índices de resistividad tanto de la arteria esplénica como hepática.
- El efecto más relevante de la administración del carvedilol sobre la hipertensión portal se demostró con un incremento del 20% en la velocidad máxima del flujo sanguíneo de la vena porta, que constituye el parámetro de ultrasonografía doppler a color referido como el de mayor importancia en la evaluación hemodinámica del sistema porta, en virtud de que presenta la mejor correlación con el gradiente de presión venosa de la vena porta.
- Los cambios hemodinámicos en el sistema porta derivados de la acción del carvedilol indican su posible eficacia como tratamiento para la prevención del sangrado variceal en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa.
- La disminución de la tensión arterial sistémica por efecto del carvedilol limitó su dosificación a 6.25 mg.

- La ultrasonografía doppler a color representó una tecnología diagnóstica útil para evaluar la magnitud de la hipertensión portal y la respuesta a la administración del carvedilol en pacientes con cirrosis hepática.
- La ultrasonografía doppler a color es una alternativa diagnóstica de los métodos invasivos que evalúan el gradiente de presión de la vena porta. Sin embargo, aún no se encuentran completamente estandarizados los parámetros evaluados, por lo que se requiere de estudios adicionales para definir su eficacia diagnóstica.

## SUGERENCIAS

- En nuestro hospital contamos con servicio de endoscopia, sin embargo no se realiza aún de manera estandarizada el manejo con ligadura ni con escleroterapia, por lo tanto el uso de bloqueadores beta es el primer tratamiento empleado en estos pacientes, los resultados de este estudio demuestran que el carvedilol ofrece reducción significativa de la hipertensión portal, y de manera indirecta de la reducción de riesgo de sangrado por varices esofágicas, sin embargo aún se requieren de estudios con una población más grande y por un periodo de seguimiento mayor para poder sugerirlo como medicamento de primera línea en el tratamiento de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tejedor-Bravo M, Albillos-Martínez A. Avances en el tratamiento de la cirrosis hepática. *Medicine* 2010; 10: 4708-15.
2. Gilbert A, Villaret M. Contribution a l'etude du syndrome d'hypertension portale; cytology des liquides d'ascite dans less cirrhoses. *Comptes Rendus Societe de Biologie* 1906; 60: 820-3.
3. Banti G. Dell'anemia splenica. *Archivo di Anatomia Normale e Patologica* 1923; 2: 53-122.
4. McIndoe AH. Vascular lesions of portal cirrosis. *Arch Pathol* 1928; 5: 23-40.
5. McMichael J. Local vascular changes in splenic anemia. *Edinburgh Med J* 1931; 38: 1-29.
6. Warren JV, Brannon ES. A method of obtaining blood samples directly from the hepatic vein in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944; 55: 144-146.
7. Donovan AJ. Surgical Treatment of Portal Hypertension: A Historical Perspective. *World J Surg* 1984; 8: 626-45.
8. Samada-Suárez M; Hernández Perera JC, Barroso-Márquez L, Chao- González L, et al. Identificación de factores de riesgo de presencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática. *Rev Cub Med Mil* 2008; 37: 48-55.
9. Abrales JG, Villanueva C, Bañares R. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229-36.



10. Saas DA, Chopra KB. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin N Am* 2009; 93: 837-53.
11. García-Pagan JC, Gottardi A, Bosch J. The modern management of portal hypertension- primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Alim Pharmacol Ther* 2008; 28: 178-86.
12. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
13. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa MI. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99:1401–7.
14. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1166-75.
15. Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681-95.
16. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology* 2009; 137: 119-28.
17. Albillos A, Peñas B, Zamora J. Role of endoscopy in primary prophylaxis for esophageal variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 231–50.
18. Sharma P, Kumar A, Sharma BC. Early identification of haemodynamic response to pharmacotherapy is essential for primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with 'highrisk' varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 48–60.

19. González R, Zamora J, Gómez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillo A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 109–22.
20. Tripathi D, Hayes PC. The role of carvedilol in the management of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 905-11.
21. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–36.
22. Dulin B, Abraham WT. Pharmacology of carvedilol. *Am J Cardiol* 2004; 93:3B–6B.
23. Han-Chien L, Yi-Tsau H, Hung-Chi W, Ying-Ying Y. Hemodynamic effects of one week of carvedilol administration on cirrhotic rats. *J Gastroenterol* 2006; 41: 361-8.
24. Forrest EH, Bouchier IA, Hayes PC. Acute haemodynamic changes after oral carvedilol, a vasodilating beta-blocker in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 25: 909–15.
25. Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, García-Pagan JC, Bosch J. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-alpha1–adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 79-83.
26. Tripathi D, Therapondos G, Lui HF, Stanley AJ. Haemodynamic effects of acute and chronic administration of low-dose carvedilol, a vasodilating beta-blocker, in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 373-80.
27. Stanley AJ, Therapondos G, Helmy A, Hayes PC. Acute and chronic haemodynamic and renal effects of carvedilol in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 479–84.

28. Bañares R, Moitinho E, Matilla A, García-Pagan JC. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36:1367-73.
29. Bruha R, Vitek L, Petrtyl I, Lenicek M. Effect of carvedilol on portal hypertension depends on the degree of endothelial activation and inflammatory changes. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:1454-63.
30. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Disease Markers* 2011; 31: 129-38.
31. Sgouros SN, Vasiliadis KV, Pereira SP. Systematic review: endoscopic and imaging-based techniques in the assessment of portal haemodynamics and the risk of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 965-76.
32. Taourel P, Blanc P, Dauzat MI. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology* 1998; 28: 932–6.
33. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Hepatic arterial pulsatility index in cirrhosis: correlation with portal pressure. *J Hepatol* 1999; 30: 876–81.
34. Tarzamni MK, Somi MH, Farhang S, Jalilvand M. Portal hemodynamics as predictors of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1898–902.

35. Garcalves-Feneira F, Alves-Ribeiro M, Santos MF, Assef JC, Szutan LA. Doppler ultrasound could predict varices progression and rebleeding after portal hypertension surgery: Lessons from 146 EGDS and 10 years of follow-up. *World J Surg* 2009; 33: 2136-43.
36. Kim My, Baik SK, Park DH, Lim DW, Kim IW, Kim HS, et al. Damping index of Doppler hepatic vein waveform to assess the severity of portal hypertension and response to propranolol in liver cirrhosis: a prospective nonrandomized study. *Liver Int* 2007; 27: 1103-10.
37. Baik SK, Kim JW, Kim HS. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response. *Radiology* 2006; 240: 574–80.
38. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1166-75.
39. Hamdam AG. Carvedilol in the treatment of portal hypertension. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17:155-8.
40. Ripoll C, Groszmann RJ, García-Tsao G, Grace N. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation en patients with compensated cirrhosis *gastroenterology* 2007; 133; 481-3.
41. Tripathi D, Ferguson IW, Kochar N, Lei head JA. Randomized Controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009;50: 825-33.
42. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenerol Hepatol* 2013; 7: 141-155.

43. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2010; 348: 1123-33.
  
44. Mittal P, Gupta R, Mittal G, Kalia V. Association between Portal Vein Color Doppler Findings and the Severity of Disease in Cirrhotic Patients With Portal Hypertension. *Iran J Radiol* 2011; 8: 211-7.
  
45. Franchis R, Baveno V. Group revising consensus in portal hypertension: Report of the consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-8.

## ANEXO I

### CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha \_\_\_\_\_

No. Expediente \_\_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ años

Diagnóstico principal: \_\_\_\_\_

Género: F  M

Clasificación Child-Pugh: \_\_\_\_\_, puntuación \_\_\_\_\_

	Basal	Semanas			
		1	2	3	4
Frecuencia cardiaca (lat/min)					
Tensión arterial sistólica (mmHg)					
Tensión arterial diastólica (mmHg)					
Presión arterial media (mmHg)					

**ANEXO I****CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

	<b>Basal</b>	<b>Semana 4</b>
INR (%)		
Nitrógeno Ureico en Sangre (mg/dL)		
Creatinina (mg/dL)		
Albúmina (g/dL)		
Bilirrubina total (mg/dL)		
Bilirrubina directa (mg/dL)		
Bilirrubina indirecta (mg/dL)		
Dimensión vena porta (mm)		
Índice de vasodilatación distal		
Velocidad del flujo sanguíneo de la vena porta (cm/s)		
Índice de congestión de la vena porta		
Dimensiones del bazo (cm)		
Índice de resistividad de la arteria esplénica		
Índice de resistividad de la arteria hepática		
Índice de resistividad de la arteria renal		
Índice de pulsatilidad de la arteria mesentérica superior		
Presencia de circulación porto-colataeral		

## ANEXO II

### CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	unidades
Bilirrubina (total)	<2	2-3	>3	mg/dL
Albúmina sérica	>3.5	2.8-3.5	<2.8	g/L
INR / Tiempo de protrombina	<1.7 / >50	1.71-2.20 / 30 - 50	> 2.20 / <30	sin unidades / %
Ascitis	Ausente	Suprimida con medicinas	Refractaria	sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (o suprimida con medicinas)	Grado III-IV (o refractaria)	sin unidad

Cada criterio medido del 1-3, siendo el número 3 el que indica el daño más severo.

En la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar primaria, las referencias de bilirrubina se cambian para reflejar el hecho que en estas enfermedades, lo característico es una elevación de los niveles de bilirrubina conjugada. El límite superior para el primer punto es 4 mg/dL y el límite superior de los 2 puntos es de 6 mg/dL).

El daño hepático crónico secundario a cirrosis u otra enfermedad hepática, se clasifica en las clases A, B o C según Child-Pugh, usando la sumatoria de la puntuación de la escala.

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia al cabo de 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

Fuente: Ghany M, Hoofnagle JH. Approach to the patient with liver disease. En Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 th ed, McGraw-Hill, Nueva York, 2005, pp.1808-13.



## ANEXO III

### Parámetros por Doppler a Color de Hipertensión Portal Clínicamente Significativa

	Basal
Dilatación de la vena porta	$\geq 13$ mm
Índice de vasodilatación distal	$> 0.6$
Reducción de la velocidad del flujo sanguíneo de la vena porta	Máxima velocidad $< 16$ cm/s; velocidad promedio $< 13$ cm/s
Incremento en el índice de congestión de la vena porta	$\geq 0.08$
Esplenomegalia	Diámetro $> 12$ cm
Incremento en el índice de resistividad de la arteria esplénica (intraparénquima)	$\geq 0.60$
Incremento en el índice de resistividad de la arteria hepática	$> 0.78$
Índice de resistividad de la arteria renal derecha interlobar	$\geq 0.65$
Disminución en el índice de pulsatilidad de la arteria mesentérica superior	$\leq 2.70$
Presencia de circulación colateral porto-sistémica	

Fuente: Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. Disease Markers 2011; 31: 129-38.

**ANEXO IV****CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre completo:	No. Expediente:
Nombre del médico que informa:	
Dosis de carvedilol:	Vía de Administración: Oral
<p>Usted presenta una enfermedad en su hígado con una repercusión que consiste en aumento en la presión de la sangre que atraviesa por su hígado y que requiere tratamiento con diversos medicamentos. Como se le ha explicado esta complicación puede condicionar crecimiento de las venas de su esófago (varices) con posibilidad de sangrados graves.</p>	
<p>Para su tratamiento se administrarán medicamentos que actúan disminuyendo la presión de la sangre en su hígado. Uno de estos medicamentos es el carvedilol, como se le explicó detalladamente. La administración de este tratamiento implica el seguimiento de un protocolo estricto para controlar los posibles efectos secundarios y brindarle todo el bienestar posible.</p>	
<p>Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que le está informando para ampliar la información si usted así lo desea.</p>	
<p>Declaración del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• He recibido información acerca de los aspectos indicados en los apartados previos, así como las alternativas diferentes al procedimiento si las hubiera.</li> <li>• Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y se que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.</li> </ul>	
Fecha y firma del médico que informa	Fecha y firma del paciente
En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma	En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma