

**HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE ÁVILA****Relación clínico-evolutiva de pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas tratados con propranolol para la prevención de la hemorragia digestiva****Clinical-evolutionary relationship of patients with liver cirrhosis and esophageal varices treated with propranolol for the prevention of gastrointestinal bleeding**

Frank Yaniel Martínez Lorenzo^I, Milena Hidalgo Ávila^{II}, José Antonio Galbán González^{III}, Alberto Martínez Sarmiento^{IV}, Debbie Sinal Montalvo^V, Dashiell Jiménez Rodríguez^{VI}.

RESUMEN

Introducción: la hemorragia digestiva alta es la pérdida hemática suficiente como para producir hematemesis o melena. El tratamiento farmacológico con betabloqueadores no cardioselectivos es efectivo en estos casos; entre estos fármacos, el propranolol tiene probada eficacia para reducir y prevenir los riesgos del primer sangrado en 40-50 % de los casos, así como el resangrado en los pacientes cirróticos.

Objetivo: evaluar la correlación existente entre la clínica y la evolución de pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas tratados con propranolol para la prevención de hemorragias digestivas.

Método: se realizó un estudio observacional analítico longitudinal prospectivo en una muestra de 26 pacientes con várices esofágicas tratados en las consultas de Cirugía General y Gastroenterología del Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila, en el período de mayo de 2011 a mayo de 2014. Los pacientes fueron evaluados antes, durante y después del tratamiento con propranolol.

Resultados: el tiempo de evolución a partir del diagnóstico generalmente varió entre dos y cuatro años; las várices más frecuentemente encontradas fueron pequeñas o grado I. La tercera parte de los pacientes tuvo recidivas asociadas al tamaño o grado de las várices. Los fallecimientos asociados a grados avanzados de desarrollo de las várices fueron pocos. La dosis final de propranolol fue baja en la mayoría de los pacientes y estuvo asociada a la aparición de recidivas y a la letalidad.

Conclusiones: el empleo de propranolol en pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas contribuyó a la prevención del sangrado digestivo.

Palabras clave: PROPRANOLOL/uso terapéutico, CIRROSIS HEPÁTICA/quimioterapia, VÁRICES ESOFÁGICAS Y GÁSTRICAS/quimioterapia, HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL/prevención y control.

ABSTRACT

Introduction: upper gastrointestinal bleeding is a sufficient blood loss to produce hematemesis or melena. Pharmacological treatment with non-cardioselective beta-blockers is effective in these cases; among these drugs, propranolol has proven effectiveness in reducing and preventing risks of first bleeding in 40-50% of cases, as well as rebleeding in cirrhotic patients.

Objective: to evaluate the correlation between the clinical and the evolution of patients with liver cirrhosis and esophageal varices treated with propranolol for the prevention of digestive hemorrhages.

Method: a prospective longitudinal observational analytical study was carried out in a sample of 26 patients with esophageal varices treated in General Surgery and Gastroenterology consultations of the Provincial General Teaching Hospital "Dr. Antonio Luaces Iraola" in Ciego de Ávila, from May 2011 to May 2014. Patients were evaluated before, during and after treatment with propranolol.

Results: the time of evolution from diagnosis generally varied between two and four years; the

most frequent varices were small or grade I. The third part of the patients had relapses associated with the size or varices degree. Deaths associated with advanced degrees of varices development were few. The final dose of propranolol was low in most patients and was associated with the occurrence of relapses and lethality.

Conclusions: the use of propranolol in patients with liver cirrhosis and esophageal varices contributed to the prevention of digestive bleeding.

Keywords: PROPRANOLOL/therapeutic use, LIVER CIRRHOSIS/drug therapy, ESOPHAGEAL AND GASTRIC VARICES/drug therapy, GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE/prevention and control.

- I. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de I Grado en Cirugía General. Profesor Asistente. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- II. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Policlínico Universitario Área Norte. Ciego de Ávila, Cuba.
- III. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- IV. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- V. Estudiante de 5to año de Medicina. Alumna Ayudante de Cirugía. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- VI. Especialista de I Grado en Cirugía General. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva alta (HDA) es la pérdida hemática suficiente como para producir hematemesis o melena; por lo general se origina en la zona localizada entre la boca y el ángulo de Treitz y entre sus causas se identifican las várices esófago-gástricas; en algunos casos el sangrado se produce en órganos vecinos y su contenido se vierte al tracto digestivo por conductos naturales (árbol biliopancreático) o patológicos (fístulas espontáneas, traumáticas o quirúrgicas) o en el tramo limitado por los dos puntos referidos⁽¹⁾.

Esta entidad es una emergencia médico-quirúrgica de elevada morbimortalidad, a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años; aunque su incidencia varía en los distintos países, se estima que anualmente se presentan entre 50 y 140 casos por 100 000 habitantes^(2,3).

El sangrado por várices esofágicas se caracteriza y valora como emergencia médica no sólo por la magnitud de la hemorragia, sino también por las consecuencias inmediatas sobre la homeostasis del paciente; se le considera la principal complicación de la hipertensión portal, y la causa más importante de muerte y trasplante hepático en pacientes cirróticos⁽⁴⁾.

Las acciones terapéuticas para detener la hemorragia de las várices esófago-gástricas deben ser enérgicas, sin titubeos, y ante la duda si se trata o no de un sangrado de este tipo se debe tratar como tal. Es importante recordar que 50 % de los pacientes pueden morir durante el primer sangrado y la mortalidad aumenta proporcionalmente al tiempo que se tarda en solucionarlo (a las 48 horas 40 % de los pacientes fallecen)⁽⁵⁾.

Los métodos endoscópicos y el tratamiento farmacológico con betabloqueadores no cardioselectivos es efectivo en estos casos; entre estos fármacos, el propranolol tiene probada eficacia para reducir y prevenir los riesgos del primer sangrado (profilaxis primaria) en 40-50 % de los casos, así como el resangrado (profilaxis secundaria) en los pacientes cirróticos^(6,7). En Cuba se ha generalizado el uso de betabloqueadores para prevenir las hemorragias varicosas y evitar recidivas, y se emplean en pacientes de edades pediátricas y embarazadas⁽⁸⁾.

En el Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila existen limitaciones tecnológicas para el tratamiento endoscópico del sangrado varicoso; no obstante, la disponibilidad actual y bajo costo (para el paciente y el país) de fármacos betabloqueadores no cardioselectivos (entre ellos el propranolol), posibilitan una opción terapéutica válida para estos

casos. De ahí que el objetivo de la presente investigación sea evaluar la correlación existente entre los aspectos clínicos y la evolución de pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas tratados con propranolol para la prevención de hemorragias digestivas.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal prospectivo en una muestra de 26 pacientes con várices esofágicas tratados en las consultas de Cirugía General y Gastroenterología del Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila, en el período de mayo de 2011 a mayo de 2014.

El universo de estudio constó de 97 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática (CH) y la muestra quedó constituida por 26 pacientes con várices esofágicas, detectadas mediante esofagogastroduodenoscopia (EGD).

Para la selección de la muestra se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Criterios de inclusión

- Pacientes que aceptaron formar parte de la investigación mediante la firma del documento de consentimiento informado.
- No haber recibido otro tratamiento con la misma finalidad, que pueda afectar la evolución y pronóstico de la enfermedad en estudio, en el período de un mes antes de la presente investigación.
- No tener alteraciones psiquiátricas u otras condiciones que interfieran en el estudio de la entidad.
- No presentar otra enfermedad que requiera tratamiento continuo con medicamentos que tengan interacción con el propranolol.

Criterios de exclusión

- Pacientes con contraindicaciones al propranolol: asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bloqueo cardíaco de segundo y tercer grados, colapso cardiogénico, insuficiencia cardíaca descompensada, bradicardia intensa, síndrome del seno enfermo, enfermedad arterial periférica severa y feocromocitoma.

Los pacientes fueron evaluados antes, durante y después del tratamiento con propranolol. Para garantizar evaluaciones correctas se escogieron los pacientes en las consultas y las dosis del medicamento se ajustaron progresivamente; se comenzó con dosis de 20 mg de propranolol cada 12 horas y, de acuerdo a las respuestas de los pacientes, se incrementaron hasta reducir en 25% la frecuencia cardíaca hasta un límite inferior de 55 latidos por minuto. La dosis estándar fue de 80 mg al día y la máxima a utilizar 320 mg al día.

Durante el período de investigación, en intervalos de seis meses, se siguió la evolución de los pacientes en la Consulta Especial de Hepatopatías; el seguimiento incluyó la realización anual de endoscopias de control a todos los pacientes para verificar el estado de las várices. En la evaluación intermedia se registraron los casos que tuvieron recidivas y en la final se verificó la supervivencia de los pacientes.

Como variable dependiente se analizó la supervivencia; como variables independientes se analizaron la edad, sexo, diagnóstico etiológico, tiempo de diagnosticada la enfermedad, grado de las várices y presencia de recidivas en los pacientes.

De acuerdo a la protrusión de las várices, se calificaron en distintos grados:

- Grado I (escasamente perceptibles).
- Grado II (protrusión hasta la cuarta parte de la luz esofágica).
- Grado III (protrusión hasta la mitad de la luz esofágica).
- Grado IV (protrusión mayor que la mitad de la luz esofágica).

La aparición de recidivas se analizó de acuerdo al tiempo transcurrido sin complicaciones hemorrágicas durante el seguimiento.

Los datos se recolectaron de las historias clínicas de los pacientes, con el empleo de tres formularios (datos generales, clínicos y patológicos) y se introdujeron en un fichero de Excel; posteriormente se procesaron con el programa estadístico SPSS 15.0.

Se realizó un análisis bivariado entre las variables explicativas o independientes y la variable de respuesta o dependiente, mediante la prueba de independencia de Pearson (distribución chi cuadrado). Se estableció $p = 0,05$ como el nivel de significación para la probabilidad de cometer error tipo I; se estimaron como dependencia estadística no significativa $p > 0,05$, y como dependencia estadística significativa $p < 0,05$. Los resultados se presentaron en tablas de frecuencias absolutas y relativas.

En la presente investigación se respetaron los principios bioéticos establecidos para el desarrollo de estudios en seres humanos.

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes pertenecían a los grupos de edades de 40-49 años (26,9%) y de 60-69 años (26,9%), seguidos por el de 50-59 años (23,1%). De 26 pacientes, 22 (84,6%) pertenecían al sexo masculino y sólo cuatro (15,4%) al femenino. La cirrosis hepática fue más frecuente en pacientes masculinos de los grupos de edades de 40-49 años y de 60-69 años; en el sexo femenino se registraron tres casos (11,5%) en el grupo de edades de 70 años o más.

En el diagnóstico etiológico de la cirrosis hepática se identificaron varios factores: 14 pacientes (53,8%) padecían alcoholismo, en cinco casos (19,2%) las causas de la enfermedad se clasificaron como criptogenéticas y cuatro (15,4%) presentaron infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB).

En los pacientes de sexo masculino los factores etiológicos más frecuentemente asociados al desarrollo de cirrosis hepática fueron alcoholismo (50,0%) e infección crónica por el virus de la hepatitis B (15,4%). En el sexo femenino predominaron como factores etiológicos los criptogenéticos (50,0%).

Entre los pacientes masculinos con cirrosis hepática criptogenética y várices esofágicas la media de edad fue de 70,4 años con una pequeña desviación de 4,8 años; en los casos que presentaron cirrosis hepática por el VHB, la media de edades fue de 47,4 y la desviación de 10,8 años.

En el análisis de medias con la prueba ANOVA se encontraron diferencias significativas en dos de las medias de edades con valor de significación de 0,008, por lo que se hizo un análisis *post hoc* con la prueba de Scheffé para determinar entre cuáles medias se encontraban estas diferencias significativas; las medias extremas se clasificaron en subconjuntos diferentes y se encontró la diferencia estadística entre la media de edad de presentación de la cirrosis hepática criptogenética (70,4 años) y la media de edad de presentación de la cirrosis hepática por el VHB (47,4 años). La cirrosis hepática de etiología alcohólica y la cirrosis hepática por virus de la hepatitis C (VHC) no presentaron diferencias significativas de sus medias de edades respecto a las de otras causas.

De acuerdo al tamaño de las várices, las más frecuentemente encontradas (34,6% de los casos) fueron pequeñas (grado I); en ocho pacientes (30,8%) se encontraron várices grado III y en siete (26,9%) grado II. En 18 casos (69,2%) no se presentaron recidivas hemorrágicas una vez iniciado el tratamiento con propranolol; sólo ocho pacientes (30,8%) presentaron sangrado variceal agudo como recidiva. De los 18 pacientes que no presentaron recidivas, nueve (34,6%) presentaban várices esofágicas pequeñas o grado I en el momento de ser diagnosticados. De los pacientes que presentaron recidivas seis (23,1%) presentaban várices esofágicas grado III. El resultado de la prueba U de Mann-Whitney avaló la asociación entre la aparición de recidivas y los grados de clasificación de las várices esofágicas (Tabla No.1).

Tabla No.1. Distribución de los pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas según los grados de las várices y la aparición de recidivas hemorrágicas. Ciego de Ávila. 2011-2014.

Grado de las várices	Aparición de recidivas				Total	
	Sí		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Grado I	0	0,0	9	34,6	9	34,6
Grado II	1	3,8	6	23,1	7	26,9
Grado III	6	23,1	2	7,7	8	30,8
Grado IV	1	3,8	1	3,8	2	7,7
Total	8	30,8	18	69,2	26	100,0

Prueba U de Mann-Whitney: -3,114 $p=0,001$ ($p < 0,05$)

Las medias de edades de los pacientes resultaron muy cercanas entre sí (54,3 años como promedio) para los ocho pacientes que presentaron recidivas, y ligeramente mayores (58,7 años) para los 18 pacientes que no presentaron eventos de resangrado. La desviación de los datos respecto a su media fue menor en el grupo de pacientes que tuvieron recidivas (8,9 años) con respecto a los que no las tuvieron (12,3 años) (Tabla No.2).

Tabla No.2. Distribución de los pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas según la aparición de recidivas y las medias de edad. Ciego de Ávila. 2011-2014.

Aparición de recidivas	No.	Edad	
		Media	Desviación típica
Sí	8	54,3	8,9
No	18	58,7	12,3
Total	26	57,3	11,4

Prueba T para la igualdad de medias: -0,923 $p=0,364$ ($p > 0,05$)

De 26 pacientes cirróticos con várices esofágicas tratados con propranolol, 22 (84,6 %) se mantuvieron vivos durante el período de investigación; la mayoría presentaron várices grado I (34,6 %) y grado II (26,9 %). Fallecieron cuatro pacientes (15,4 %) a consecuencia de sangrados digestivos altos secundarios a roturas de várices grandes (grados III y IV). Mediante la prueba U de Mann-Whitney se encontró relación estadística significativa entre la mortalidad y los grados de las várices esofágicas (Tabla No.3).

Tabla No.3. Distribución de los pacientes según el tamaño de las várices (grado) y supervivencia. Ciego de Ávila. 2011-2014.

Grado de las várices	Supervivencia de los pacientes				Total	
	Fallecidos		Vivos			
	No.	%	No.	%	No.	%
Grado I	0	0,0	9	34,6	9	34,6
Grado II	0	0,0	7	26,9	7	26,9
Grado III	3	11,5	5	19,2	8	30,8
Grado IV	1	3,8	1	3,8	2	7,7
Total	4	15,4	22	84,6	26	100,0

Prueba U de Mann-Whitney: -2,457 $p=0,013$ ($p < 0,05$)

Las medias de edades de los pacientes de acuerdo al grado de las várices se encontraron entre los 55 y 60 años; los pacientes con várices grado I presentaron la media de edad más elevada (59,8 años), seguidos por los que presentaron várices grado IV (media de 57,0 años); este último grupo presentó la menor dispersión respecto a su media (7,1 años). Los pacientes con várices grado II, presentaron la media de edades más baja con 55,7 años y a su vez, presentaron mayor dispersión de los datos con una desviación típica de 15,7 años. La prueba ANOVA de un factor dio como resultado que $p > 0,05$, por lo que se dedujo que las medias de edades para los diferentes grados de las várices no fueron significativamente diferentes (Tabla No.4).

Tabla No.4. Distribución de los pacientes con cirrosis hepática según el tamaño de las várices (grado) y medias de edad. Ciego de Ávila. 2011-2014.

Grado de las várices	No.	Edad			
		Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Grado I	9	59,8	10,1	43	71
Grado II	7	55,7	15,7	34	78
Grado III	8	56,1	10,7	42	74
Grado IV	2	57,0	7,1	52	62

ANOVA de un factor: 0,195 $p=0,897$ ($p>0,05$)

Sólo ocho pacientes (30,8 %) presentaron recidivas (sangrado agudo); los restantes 18 (69,2 %), no presentaron recidivas; de estos pacientes, en tres (11,5 %) se mantuvieron hasta el final del estudio las dosis iniciales de 40 mg de propranolol, y en siete (26,9 %) se aumentaron a 80 mg (Tabla No.5).

Tabla No.5. Distribución de los pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas según las dosis finales de propranolol y la aparición de recidivas. Ciego de Ávila. 2011-2014.

Dosis final de propranolol	Aparición de recidivas				Total	
	Sí		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
40 mg	3	11,5	16	61,5	19	73,1
80 mg	5	19,2	2	7,7	7	26,9
Total	8	30,8	18	69,2	26	100,0

Prueba chi-cuadrado de Pearson (corrección por continuidad de Yates): 5,051
 $p=0,025$ ($p<0,05$)

De los 26 pacientes tratados con propranolol fallecieron cuatro (15,4 %) y 22 (84,6 %) continuaron vivos al final del estudio; los cuatro fallecidos recibían dosis de 80 mg de propranolol al momento de fallecer; de los sobrevivientes, al final del estudio 19 (73,1%) recibían dosis de 40 mg y tres (11,5%) de 80 mg. El análisis estadístico con la prueba chi-cuadrado de Pearson en su corrección por continuidad de Yates dio como resultado que $p=0,002$ y, por tanto, fue menor que el valor estimado *a priori* (0,05), lo que indicó relación estadísticamente significativa entre la dosis final del propranolol y el desenlace fatal en pacientes con várices esofágicas (Tabla No.6).

Tabla No.6. Distribución de los pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas según las dosis finales de propranolol y supervivencia al final del estudio. Ciego de Ávila. 2011-2014.

Dosis final de Propranolol	Supervivencia				Total	
	Fallecidos		Vivos			
	No.	%	No.	%	No.	%
40 mg	0	0	19	73,1	19	73,1
80 mg	4	15,4	3	11,5	7	26,9
Total	4	15,4	22	84,6	26	100,0

Chi-cuadrado de Pearson (corrección por continuidad de Yates): 8,816
 $p=0,002$ ($p<0,05$)

DISCUSIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado; su frecuencia de presentación aumenta con la edad, lo que es más evidente después de los 60 años (aproximadamente 40 % de los pacientes diagnosticados presentan várices esofágicas y la enfermedad se puede manifestar con sangrado digestivo alto por rotura de las várices). A este respecto, los resultados de la presente investigación son coincidentes con los estudios de Wakatsuki y cols.⁽⁹⁾ y Hsu y cols.⁽¹⁰⁾ acerca de la alta incidencia de esta enfermedad en pacientes entre 40 y 69 años de edad.

En la literatura revisada se encontraron varios estudios que también muestran resultados con preponderancia de pacientes de sexo masculino y edades por encima de 60 años, entre ellos la serie de 243 casos investigada por Portuondo y cols.⁽¹¹⁾, en la que 69 % de los pacientes sobrepasaban esa edad; por su parte, Rodríguez Fernández y cols.⁽¹²⁾, encontraron que la proporción de pacientes de sexo masculino es 2:1 respecto al femenino y la mayoría son adultos mayores. La serie de casos estudiada por Prachayakul y cols.⁽¹³⁾ constó de 90 pacientes con vrices gástricas sangrantes, de los que 74,4% eran varones y la edad media era $55,9 \pm 3$ años en un rango de edades de 15 a 88 años.

La relación de estas variables sociodemográficas con la presencia de vrices esofágicas se puede explicar por la mayor exposición de los pacientes a los factores de riesgo identificados para la enfermedad, entre ellos ingestión de alcohol y café, consumo de tabaco, y estrés⁽¹⁴⁾. A partir de los 60 años aumenta el uso de medicamentos en general y antiinflamatorios no esteroideos en particular, también son más frecuentes las enfermedades osteomioarticulares degenerativas, cardiovasculares, las lesiones premalignas y malignas del tubo digestivo y, como consecuencia del efecto acumulativo de los factores de riesgo, pueden ocurrir episodios de sangrado⁽¹⁵⁾.

En Cuba, el análisis del comportamiento epidemiológico de la cirrosis hepática revela un aumento de su frecuencia de presentación en individuos del sexo masculino^(16,17), lo que se puede deber a que la mayoría de los pacientes alcohólicos son hombres, aún cuando existen casos de adicción en el sexo femenino. Por otra parte, en muchos casos las cirrosis clasificadas como criptogénicas, son secundarias a una esteatohepatitis o enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) no diagnosticada con anterioridad^(16,17); esta pudiera ser la explicación para el hecho de que en este estudio la mayoría de los casos de sexo femenino tuviesen como factores etiológicos los criptogénicos (50,0%); pero este hecho también pudiera deberse a la poca cantidad de féminas estudiadas.

En el estudio de Martínez Sarmiento y cols.⁽¹⁸⁾ en Ciego de Ávila se encontró alta incidencia de cirrosis provocada por el virus de la hepatitis C (VHC), dato que también mencionan Chao y cols.⁽¹⁹⁾; según los mencionados autores los pacientes afectados por el VHC presentan un alto grado de insuficiencia hepática en comparación con los enfermos de cirrosis de etiología criptogénica.

En la actualidad, la clasificación de las vrices de acuerdo al tamaño (grados I, II, III y IV), la presencia de determinados signos endoscópicos (manchas o puntos rojos sobre una variz) y el estadio C de la clasificación de Child-Pugh, son factores predictivos para el sangrado variceal agudo. De hecho, el tamaño de las vrices por sí solo es un factor predictivo para valorar el riesgo de sangrado: las vrices grados III y IV (grandes), presentan mayores riesgos de sangrar que las grado I (pequeñas)⁽²⁰⁾. En el presente estudio no se encontró diferencia significativa entre el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de la enfermedad y los grados de desarrollo de las vrices esofágicas ($p > 0,05$), como tampoco se evidenció la progresión de las vrices en los pacientes con más de cinco años de evolución, debido a la elevada tasa de mortalidad que existe entre estos pacientes, precisamente transcurridos cinco años del diagnóstico (comparable a la del cáncer más agresivo).

El que la mayoría de los pacientes cirróticos con vrices esofágicas tratados con propranolol no presentaran eventos posteriores de sangrado variceal agudo, se relaciona con la disminución del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) por debajo de 12 mm Hg o 20 % de su valor basal, objetivo principal del tratamiento farmacológico; estos resultados se corresponden con los del estudio realizado por Jake y cols.⁽²¹⁾.

En cuanto al grado de las vrices esofágicas y las recidivas hemorrágicas, la literatura recoge diversos criterios avalados por resultados investigativos; algunos discordantes con los resultados de esta investigación, como los de Shneider y cols.⁽²²⁾ que reportaron episodios de resangrado en pacientes con vrices esofágicas grado II, y otros coincidentes^(23,24).

Específicamente el estudio de Yaka y cols.⁽²⁴⁾, mostró que la media de edad de los pacientes que tuvieron recidivas fue de 61 años (rango de 45-72 años), el resangrado se observó en 33 casos (13 %) de 254; estas similitudes en las medias de edades de los grupos, con una dispersión lo

suficientemente amplia como para permitir el solapamiento de las distribuciones, condicionó que no se encontraran diferencias significativas entre ellas al analizarlas con la distribución t de Student para igualdad de medias en muestras independientes. El estudio de Bustíos y cols.⁽²⁵⁾ mostró que la mortalidad en pacientes que presentaron várices esofágicas grado III llegó a 91,7 %, mientras sólo fue de 1,0 % en los pacientes clasificados con várices grado II y de 0 % en los casos grado I, resultados similares a los de otros autores^(16,17,26).

Aunque el tratamiento farmacológico no es por sí solo un factor de supervivencia, contribuyó a disminuir significativamente la aparición de sangrado variceal agudo, complicación fatal en la mayoría de los casos. El análisis de las causas de las recidivas mostró que tres casos (11,5 %) recibieron dosis iniciales de 40 mg de propranolol (lo que se considera insuficiente para reducir significativamente la hipertensión portal); no fue posible aumentar las dosis porque al intentarlo en unos casos se produjo disminución importante de las cifras de tensión arterial y en otros disminución de la frecuencia cardíaca por debajo de 55 latidos por minuto. Esta es la razón por la que en 19 pacientes (73,1 %) se utilizaron dosis bajas de propranolol (40 mg/día), aunque la dosis máxima a utilizar es 320 mg al día.

Según Braldes⁽²⁷⁾ y D'Amico⁽²⁸⁾ el propranolol por sí solo no basta para la profilaxis de la hemorragia por várices, de ahí que pese a su empleo el riesgo de padecerla sea elevado en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, resulta muy efectiva la combinación de propranolol con otros fármacos o tratamientos endoscópicos⁽²⁹⁾.

El uso de los betabloqueadores es un tema controvertido en la literatura. A este respecto Bai y cols.⁽³⁰⁾ en el año 2014 realizaron un meta-análisis para evaluar el efecto de los tratamientos combinados en pacientes con alto riesgo por várices esófago-gástricas sin hemorragia previa; examinaron diferentes fuentes de información y consultaron estudios adicionales, entre ellos doce ensayos clínicos aleatorios controlados con 1 571 pacientes, en los que se compararon los efectos del propranolol, el nadol, y el tratamiento endoscópico (por separado) y las combinaciones; se demostró que las combinaciones de mononitrato de isosorbide o espironolactona con betabloqueadores redujeron el riesgo de hemorragia por várices, en comparación con el empleo de betabloqueadores solos.

La comparación hecha por Sarin y cols.⁽³¹⁾ entre el propranolol y la ligadura endoscópica de várices esofágicas en cuanto a eficacia y seguridad para prevenir recurrencias hemorrágicas en pacientes con hipertensión portal no cirrótica, después de un período de seguimiento medio de 23 meses mostró tasas de recurrencia de hemorragias similares entre los grupos de tratamiento: 23,5 % para la ligadura y 18 % para el propranolol ($p = 0,625$). Las probabilidades de que no se presentaran recidivas hemorrágicas fueron similares en ambos grupos; no obstante cuatro pacientes fallecieron como consecuencia de sangrados digestivos altos secundarios a roturas varicosas.

En la presente investigación el análisis estadístico con la prueba chi-cuadrado de Pearson en su variante de la corrección por continuidad de Yates dio como resultado un valor mucho menor ($p = 0,002$), que el valor determinado *a priori* ($p = 0,05$), por lo que se encontró relación estadística entre la dosis final de propranolol y los fallecimientos de pacientes con várices esofágicas. En la literatura revisada no se encontraron estudios que relacionen la dosis de propranolol con la mortalidad.

Respecto a la supervivencia de los pacientes, el dato coincide con lo reportado por autores cubanos⁽¹⁶⁾ y extranjeros⁽³²⁾. En el estudio de Sarin⁽³¹⁾ todos los pacientes tratados con propranolol para prevenir hemorragias por várices esofágicas sobrevivieron. En la comparación hecha por Feng y cols.⁽³²⁾ de la ligadura endoscópica y el tratamiento con propranolol para la profilaxis hemorrágica por várices, de 168 pacientes fallecieron sólo 16 tratados con propranolol, frente a 43 tratados con ligadura endoscópica; estos autores concluyeron que el propranolol puede ser la mejor elección para tratar la hemorragia varicosa, por sus efectos similares a los de la ligadura endoscópica y menor tasa de efectos adversos. No obstante, existen discrepancias en este punto; Drastich y cols.⁽³³⁾ siguieron por un período de 18 meses la evolución de un grupo de pacientes tratados indistintamente con propranolol y ligadura endoscópica de várices y registraron tasas de

supervivencia más altas entre los pacientes tratados con ligadura endoscópica.

CONCLUSIONES

El empleo de propranolol en pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas contribuyó a la prevención del sangrado digestivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pozo González A, Corimayta Gutiérrez Y, Jaime Carballo Y, Barbán Fernández L, Brizuela Pérez SM. Características clínicas del sangramiento digestivo alto. AMC [Internet]. Jun 2010 [citado 12 Feb 2014];14(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n3/amc080310.pdf>
2. Viera Hernández RV, Amaro Areas E, Barro Blanco A, Moreno R, Tamayo Garrido I. Hemorragia digestiva alta en el servicio de Urgencias del Hospital "Héroes del Baire" 2002-2010. REMIJ [Internet]. Nov 2011 [citado 12 Feb 2014];12(1):4-14. Disponible en: <http://remij.sld.cu/index.php/remij/article/download/2/3>
3. Andrade Araujo E, Callou Torres FS, Souza Carneiro F, Viana Costa K, Galvão Guiotti MT, Delascio Lopes R, et al. Profilaxia dos sangramentos gastrintestinais em Medicina de Urgência. Rev Bras Clin Med [Internet]. Ago 2010 [citado 12 Feb 2014];8(4):333-7. <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n4/a009.pdf>
4. Le'Clerc Nicolás J. Caracterización de pacientes con sangramiento digestivo alto. Rev Cubana Cir [Internet]. Jun 2010 [citado 12 Feb 2014];49(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v49n2/cir04210.pdf>
5. Casado Martín M, Navarro Jarabo JM. Hemorragia por varices esofagogástricas. RAPD [Internet]. Oct 2012 [citado 12 Feb 2014];35(5):324-30. Disponible en: https://www.sapd.es/revista/article.php?file=vol35_n5/04
6. Cruz Alonso JR, Anaya González JL, Pampín Camejo LE, Pérez Blanco D, Lopategui Cabezas I. Mortalidad por sangrado digestivo alto en el Hospital "Enrique Cabrera". Rev Cubana Cir [Internet]. Dic 2008 [citado 4 Feb 2014];47(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v47n4/cir06408.pdf>
7. Sostres C, Lanás A. Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. Gastrointest Endosc Clin N Am [Internet]. Oct 2011 [citado 4 Feb 2012];21(4):567-81. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PdfExcerptURL&_imagekey=1-s2.0-S1052515711000705main.pdf&_piikey=S1052515711000705&_cdi=273336&_orig=article&_zone=centerpane&_fmt=abst&_eid=1-s2.0-S1052515711000705&_user=12977074&md5=ec7ea6afeb12f85e0d0ad28bfbc71a55&ie=/exc erpt.pdf
8. Hidalgo Marrero Y. Protocolo para diagnóstico y tratamiento de la hipertensión portal pre-hepática pediátrica en Cuba [Internet]. Holguín: Universidad Médica "Mariana Grajales Coello"; 2009 [citado 12 Feb 2014]. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/364/1/YanetHidalgo.pdf>
9. Wakatsuki T, Obara K, Irisawa A, Sakamoto H, Kuwana T, Takiguchi F, et al. Analysis of prognostic factors in patients with gastric varices after endoscopic treatment. Dig Endosc [Internet]. Oct 2009 [citado 4 Feb 2014];21(4):232-8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1443-1661.2009.00898.x/full>
10. Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, Lin TL, Liou JM, Wu MS, et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. Jul 2009 [citado 14 Feb 2014];24:1294-9. Disponible en: https://xa.yimg.com/kq/groups/22343298/1940669647/name/HDA_endoscopia.pdf
11. Portuondo Ávalos I, Amaro Arias E, Rodríguez Hernández A, Pérez Pozo M, Barro Blanco A,

- Farrat Rodríguez R. La hemorragia digestiva alta en el adulto mayor. Hospital Universitario "Héroes del Baire". 2002-2012. REMIJ [Internet]. May 2013 [citado 12 Ene 2015];14(2):133-50. Disponible en: <http://www.remij.sld.cu/index.php/remij/article/download/78/165>
12. Rodríguez Fernández Z, Casamayor Callejas E, Goderich Lalán JM. Caracterización de los pacientes hospitalizados por sangrado digestivo alto. MEDISAN [Internet]. Ene 2011 [citado 12 Ene 2015];15(1):58-66. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v15n1/san081111.pdf>
 13. Prachayakul V, Aswakul P, Chantarojanasiri T, Leelakusolvong S. Factors influencing clinical outcomes of Histoacryl® glue injection-treated gastric variceal hemorrhage. World J Gastroenterol [Internet]. Abr 2013 [citado 12 Ene 2015];19(15):2379-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3631991/pdf/WJG-19-2379.pdf>
 14. Garrido A, Márquez JL, Guerrero FJ, Leo E, Pizarro MA, Trigo C. Cambios en la etiología, resultados y características de los pacientes con hemorragia digestiva aguda grave a lo largo del período 1999-2005. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. May 2007 [citado 12 Ene 2015];99(5):275-9. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v99n5/original5.pdf>
 15. Velázquez Chamochumbi H. Hemorragia digestiva por várices esófago-gástricas. Acta méd. peruana [Internet]. Dic 2006 [citado 12 Ene 2015];23(3):156-61. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v23n3/a06v23n3.pdf>
 16. Infante Velázquez M, Fuentes Ramos M, Pérez Lorenzo M, Ramos Contreras Y, Winograd Lay R, Angulo Pérez O. Ligadura endoscópica de várices esofágicas más propranolol para profilaxis secundaria del sangrado digestivo en pacientes cirróticos. Rev Cub Med Mil [Internet]. Mar 2013 [citado 27 Oct 2014];42(1):39-48. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v42n1/mil06113.pdf>
 17. Samada Suárez M, Hernández Perera JC, Barroso Márquez L, Chao González L, González Hevia M. Identificación de factores de riesgo de presencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática. Rev Cub Med Mil [Internet]. Mar 2008 [citado 20 Feb 2015];37(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v37n1/mil02108.pdf>
 18. Martínez Sarmiento A, Valdivia Rodríguez F, Cárdenas Quintana M. Principales factores de riesgo presentes en pacientes con cirrosis hepática en la provincia de Ciego de Ávila. MediCiego [Internet]. 2013 [citado 12 Feb 2014];19 Supl 2:[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol19_supl2_2013/pdf/T7.pdf
 19. Chao González L, Samada Suárez M, Barroso Márquez L, Tusen Toledo Y, Pérez Reyes S, Alonso Soto J. Ligadura con bandas remontables en pacientes con varices esofágicas sangrantes. Invest Medicoquir [Internet]. Dic 2013 [citado 20 Feb 2015];5(2):221-40. Disponible en: <http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/download/241/341>
 20. Abrales JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, García-Pagán JC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. J Hepatol [Internet]. Feb 2008 [citado 20 Feb 2015];48(2):229-36. Disponible en: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(07\)00592-2/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(07)00592-2/pdf)
 21. Krige JE, Urda K, Kotze UK, Distiller G, Shaw JM, Bornman PC. Predictive factors for rebleeding and death in alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a multivariate analysis. World J Surg [Internet]. Oct 2009 [citado 20 Feb 2015];33(10):2127-35. Disponible en: http://download.springer.com/static/pdf/538/art%253A10.1007%252Fs00268-009-0172-6.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%252Fs00268-009-0172-6&token2=exp=1487194319~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F538%2Fart%25253A10.1007%25252Fs00268-009-0172-6.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%25252Fs00268-009-0172-6*~hmac=af310c66cc6a2bab92dabad4c369664b28faf5c1af3fb17704c779eb7c72b1a4

22. Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, et al. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant* [Internet]. Ago 2012 [citado 20 Feb 2015];16(5):426-37. Disponible en: <http://gastroped.com.br/tx/wp-content/uploads/2014/02/Shneider2012-baveno-V-in-Children.pdf>
23. Mostafa EF, Mohammad AN. Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices. *Arab J Gastroenterol*. Dic 2014;15(3-4):135-41.
24. Yaka E, Yilmaz S, Dogan NÖ, Pekdemir M. Comparison of the Glasgow-Blatchford and AIMS65 scoring systems for risk stratification in upper gastrointestinal bleeding in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* [Internet]. Ene 2015 [citado 20 Feb 2016];22(1):22-30. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.12554/pdf>
25. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. Sep 2007 [citado 20 Feb 2015];27(3):238-45. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v27n3/a03v27n3.pdf>
26. Vargas L, Morales X, Ovalle L, Estay R, Soto R. Ligadura elástica complementada de esclerosis en el tratamiento de várices esofágicas. Experiencia en la hemorragia activa y en el tratamiento electivo. *Rev. méd. Chile* [Internet]. Dic 2001 [citado 21 Feb 2015];129(12):1387-94. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001001200004&script=sci_arttext&tlng=pt
27. Abrales JG, Tarantino I, Turnes J, García-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. Abr 2003 [citado 20 Feb 2015];37(4):902-8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jhep.2003.50133/pdf>
28. D'Amico G, García Pagan JC, Luca A, Bosh J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. Nov 2006 [citado 20 Feb 2015];131(5):1611-24. Disponible en: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)02072-5/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)02072-5/pdf)
29. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut* [Internet]. Nov 2013 [citado 20 Feb 2015];62(11):1634-41. Disponible en: http://www.nghd.pt/nghd/images/carvedilol_for_variceal_bleeding_prophylaxis.pdf
30. Bai M, Qi X, Yang M, Han G, Fan D. Combined therapies versus monotherapies for the first variceal bleeding in patients with high-risk varices: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Mar 2014 [citado 20 Feb 2015];29(3):442-52. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Xingshun_Qi/publication/264467807_Combined_therapies_versus_monotherapies_for_the_first_variceal_bleeding_in_patients_with_highrisk_varices_A_metaanalysis_of_randomized_controlled_trials/links/5538e8280cf2239f4e79e411.pdf
31. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* [Internet]. Oct 2010 [citado 20 Feb 2015];139(4):1238-45. Disponible en: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)00876-0/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)00876-0/pdf)
32. Feng C, Huang F, Nie W, Liu X, Ren S. Comparison of endoscopic band ligation and propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* [Internet]. May 2012 [citado 20 Feb 2015];37(5):513-6. Disponible en: <http://www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201205513.pdf>
33. Drastich P, Lata J, Petrtyl J, Bruha R, Prochazka V, Vanasek T, et al. Endoscopic variceal band

ligation compared with propranolol for prophylaxis of first variceal bleeding. Ann Hepatol [Internet]. Jun 2011 [citado 20 Feb 2015];10(2):142-9. Disponible en: <http://annalsofhepatology.com/PDF/vol10n2/HP112-05-Endoscopic.pdf>

Recibido: 1 de marzo de 2016

Aprobado: 3 de mayo de 2016

MSc. Frank Yaniel Martínez Lorenzo
Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola"
Calle Máximo Gómez No.257, entre 4ta y Onelio Hernández. Ciego de Ávila, Cuba. CP.65200
Correo electrónico: fyml@ali.cav.sld.cu