

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA**

MODALIDAD: RESIDENTADO MÉDICO

TÍTULO:

**EFFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE CARVEDILOL COMPARADO
CON PROPRANOLOL EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PORTAL
EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA. HOSPITAL NACIONAL VIRGEN DE LA PUERTA.
DISTRITO DE LA ESPERANZA - TRUJILLO.**

AUTOR

MC. GARY HAYLLER MANUEL AGUILAR SALDAÑA

ASESOR

DRA. LIDA CASTILLO NÚÑEZ.

TRUJILLO – PERÚ

2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES:

1. TÍTULO DEL PROYECTO:

Efectividad de la administración de Carvedilol comparado con propranolol en el tratamiento de Hipertensión Portal en pacientes con Cirrosis Hepática del Servicio de Gastroenterología. Hospital Nacional Virgen de la Puerta. Distrito de La Esperanza - Trujillo.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Ensayo Clínico.

REGIMEN DE INVESTIGACIÓN: Libre.

3. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO:

Escuela de Postgrado de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.
Facultad de Ciencias Médicas. Unidad de Segunda Especialización.

4. EQUIPO INVESTIGADOR:

AUTOR:

Dr. Gary Hayller Manuel Aguilar Saldaña.

Residente de 3er año de la Especialidad de Gastroenterología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ASESOR:

Dra. Lida Castillo Núñez.

Docente de la Especialidad de Gastroenterología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

5. INSTITUCIÓN A LA QUE PERTENECE EL PROYECTO

Hospital Nacional “Virgen de La Puerta” EsSALUD. La Esperanza –Trujillo.

6. RESUMEN:

En este estudio se evalúa la efectividad del uso de Carvedilol comparado con Propranolol para el tratamiento de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática del servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta Complejidad Virgen

de la Puerta, considerada como la causa de las complicaciones más frecuentes en el paciente cirrótico. Los datos serán registrados en hojas elaboradas por el autor en base a los objetivos propuestos. La importancia de este proyecto es optimizar y orientar el tratamiento teniendo en cuenta quien produce mayor beneficio en la reducción de la Hipertensión portal, disminuyendo el riesgo de complicaciones asociadas a esta en la población.

7. FECHA PROBABLE DE INICIO Y TERMINACION:

Inicio: 1 Julio 2018.

Terminación: 1 Julio 2019.

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO:

La cirrosis se caracteriza por ser inicialmente asintomática, y compensada, seguida de una fase descompensada, en la que se desarrollaran una serie de complicaciones entre las más frecuentes tenemos: ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal, así como otras menos frecuentes no así menos importantes entre las que destacan: peritonitis bacteriana espontánea, la hiponatremia dilucional, síndrome hepato-renal, el síndrome hepato-pulmonar, infecciones sistémicas, incluida la sepsis e ictericia.(1)

La hipertensión portal (HP) es la principal consecuencia de la cirrosis y es responsable de la mayoría de sus complicaciones, específicamente, hemorragia variceal, ascitis y encefalopatía, complicaciones clínicas que denotan la presencia de una etapa descompensada. (2)

La hemorragia por várices es la complicación más temida de la hipertensión portal y a pesar de los avances significativos en el tratamiento en las últimas 2 décadas, todavía se asocia con una morbilidad y mortalidad importantes. Por tanto, la prevención de la hemorragia variceal sigue siendo un objetivo relevante en el tratamiento de pacientes con várices esofágicas (2).

El propranolol se recomienda para la profilaxis del sangrado variceal en la cirrosis. El carvedilol es un bloqueador beta no selectivo con una actividad anti-alfa-1-adrenérgica leve. Varios estudios han comparado el carvedilol y el propranolol, dando resultados inconsistentes. (2)

El objetivo de la profilaxis primaria es prevenir el primer episodio de sangrado y, en consecuencia, mejorar la supervivencia a través de la disminución de la muerte relacionada con la hemorragia. Los BBNS reducen la presión portal a través del bloqueo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . El bloqueo de estos receptores produce una disminución en el gasto cardiaco y una vasoconstricción esplácnica, con lo que finalmente tenemos reducción del flujo de portal. Por lo contrario, los agentes selectivos β_1 carecen del efecto vasoconstrictor esplácnico y, por tanto, no se utilizan para la profilaxis del sangrado variceal (2).

El propranolol se indica con dosis inicial de 20 mg dos veces al día y dosis máxima de 160 mg dos veces al día, mientras que el nadolol se inicia también con 20 mg al día con dosis máxima de 240 mg al día. Iniciar los BBNS en dosis pequeñas y tomarlos por la noche puede reducir los efectos secundarios y mejorar el apego al tratamiento. Aproximadamente 15% de los pacientes requiere la interrupción de los BBNS debido a los efectos secundarios, como fatiga, disnea, impotencia o trastornos del sueño. Además, cerca de 15% de los pacientes tiene contraindicaciones para el uso de BB, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, estenosis aórtica severa, DM y bloqueo auriculoventricular (2).

Si se toma la decisión de usar carvedilol, la dosis inicial debe ser muy baja con una valoración por etapas de hasta 12.5 (o 25 si se tolera) mg/día, preferiblemente en dos dosis diarias. La dosis puede ser menor en pacientes descompensados. Los efectos secundarios deben controlarse estrictamente, en particular la hipotensión y el empeoramiento de la retención de sodio y agua y la función renal. (3)

En nuestro país y específicamente en nuestra localidad, se utilizan ambas terapias con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión portal en los pacientes cirróticos, sin embargo, no se cuenta con estudios en nuestra población, de cuál terapia logra una mayor disminución de la hipertensión portal y por lo tanto una disminución de las complicaciones asociada a esta, en nuestros pacientes.

2. ANTECEDENTES:

Bañares R et al, 2012 (4), en su estudio determinaron que la administración de carvedilol a corto plazo es más poderosa que el propranolol para disminuir el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) en pacientes cirróticos, pero induce hipotensión arterial que puede prevenir su uso a largo plazo en pacientes

hipertensos portales . Este estudio comparó la reducción de HVPG y la seguridad del carvedilol y el propranolol a largo plazo . Cincuenta y un pacientes cirróticos fueron asignados al azar para recibir carvedilol (n = 26) y propranolol (n = 25). Las medidas hemodinámicas y la función renal se evaluaron al inicio del estudio y después de 11.1 +/- 4.1 semanas. Carvedilol causó una mayor disminución en HVPG que el propranolol (-19 +/- 2% vs. -12 +/- 2%; P <.001). La proporción de pacientes que lograron una reducción de HVPG $\geq 20\%$ o ≤ 12 mm Hg fue mayor después del carvedilol (54% vs. 23%; P <.05). El carvedilol , pero no el propranolol, causó una disminución significativa en la presión arterial media (MAP) (-11 +/- 1% frente a -5 +/- 3%; P = .05) y un aumento significativo en el volumen de plasma (PV) y peso corporal (11 +/- 5% y 2 +/- 1%, respectivamente; P <.05).y col, concluyendo que el carvedilol tiene un efecto hipotensor portal mayor que el propranolol en pacientes con cirrosis . Sin embargo, su aplicabilidad clínica puede estar limitada por sus efectos hipotensores sistémicos. Se necesitan ensayos adicionales para confirmar el potencial terapéutico del carvedilol.

Gupta E et al, 2016, (5) hicieron un estudio donde el objetivo principal de este fue comparar el EVL (ligadura endoscópica de várices) más el propranolol versus el EVL más el carvedilol en la reducción de HVPG después de 1 mes de terapia. A 1 mes de tratamiento, la disminución de la frecuencia cardíaca, la presión arterial media (PAM) y la HVPG fue significativa dentro de cada grupo (p = 0,001). El porcentaje de disminución en MAP fue significativamente mayor en el grupo carvedilol en comparación con el grupo propranolol (p = 0.04). El número de respondedores de HVPG (disminución de HVPG $\geq 20\%$ o inferior a 12 mmHg) fue significativamente mayor en el grupo de carvedilol (22/29) en comparación con el grupo de propranolol (14/28), p = 0.04.

Kim SG et al, 2016, (6) el objetivo principal de este estudio fue evaluar la respuesta hemodinámica al carvedilol en comparación con el propranolol. La diferencia en la proporción de respondedores en los grupos de carvedilol (49,1%) frente a propranolol (30,9%) no alcanzó significación estadística en el análisis de intención de tratar (P = 0,08). Sin embargo, entre los pacientes con un modelo de puntaje de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) ≥ 15 , el carvedilol produjo una respuesta significativamente mayor que la del propranolol (7/12, 58.3% vs. 0/10, 0%; P = 0.005). De manera similar, el carvedilol fue superior al propranolol en pacientes con puntaje de Child-Pugh ≥ 9 (46.2 vs. 0%; P = 0.046). La presencia de ascitis también tuvo una influencia significativa en la tasa de respuesta (51.5 vs. 24.2%; P =

0.042). Una puntuación MELD ≥ 15 fue el único factor predictivo significativo de respuesta entre estos grupos post hoc después de realizar ajustes para comparaciones múltiples ($P = 0.005$), concluyendo que el carvedilol no ofreció una ventaja clara sobre el propranolol, pero puede ser más efectivo en pacientes cirróticos avanzados con una puntuación MELD ≥ 15 en la reducción del gradiente de presión portal. Sin embargo, este beneficio potencial puede conllevar un costo de un mayor riesgo de efectos secundarios y se necesitan datos de resultados a más largo plazo para comprender el beneficio de riesgo relativo.

3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La hipertensión portal es una complicación casi inevitable de la cirrosis y la hemorragia variceal es su consecuencia más dramática, con una mortalidad de 10 a 15% por episodio. El gradiente de presión venosa hepática (HVPG, por sus siglas en inglés) está significativamente asociado con el riesgo de sangrado variceal, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular (HCC).

Una reducción en HVPG en un 20% de los resultados iniciales en una reducción significativa en el riesgo de sangrado y una reducción a menos de 12 mmHg virtualmente elimina el riesgo. El propranolol, un bloqueador beta no selectivo (NSBB, por sus siglas en inglés), reduce significativamente la HVPG y actualmente se recomienda para la prevención del sangrado primario y secundario de las várices. Sin embargo, logra la reducción de HVPG objetivo solo en aproximadamente un tercio de los pacientes, posiblemente debido a que el aumento en la resistencia colateral porto afecta la reducción de la presión portal. Este efecto se puede reducir agregando un vasodilatador como el mononitrato de isosorbida, que de hecho rescata la mayoría de los no respondedores al propranolol, aunque a expensas de aumentar los efectos secundarios.

El carvedilol es un NSBB potente con una actividad anti-alfa-1-adrenérgica leve, que confiere al fármaco un potencial para una mayor reducción de la presión portal en comparación con otros NSBB. Varios estudios han comparado la respuesta hemodinámica aguda o prolongada del carvedilol y el propranolol que arrojan resultados inconsistentes.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos hemodinámicos del carvedilol en comparación con el propranolol para la hipertensión portal en pacientes de nuestra localidad.

4. OBJETIVOS:

GENERAL

- Demostrar que la administración de Carvedilol comparado con Propranolol es más efectivo en el tratamiento de Hipertensión portal.

ESPECIFICOS:

- Demostrar que la administración de Carvedilol comparado con Propranolol es más efectivo en el tratamiento de Hipertensión portal, según grupo etareo.
- Demostrar que la administración de Carvedilol comparado con Propranolol es más efectivo en el tratamiento de Hipertensión portal, según tiempo de sobrevida.

5. MARCO TEÓRICO

La cirrosis es una condición que ocurre como resultado final de una agresión hepática ocasionada por diversos mecanismos, que conducen a necroinflamación y fibrogénesis; histológicamente se caracteriza por formación de nódulos de regeneración y puentes de fibrosis, que reemplazan el parénquima normal. (7)

Esta distorsión del parénquima causa una en mayor resistencia al flujo sanguíneo portal, con la consecuente hipertensión portal y disfunción de síntesis hepática, responsables de una serie de complicaciones que se harán presentes en el transcurso de su evolución, disminuyendo progresivamente la expectativa de vida, a menos que se consiga un trasplante hepático. (8)

Además de su negativo impacto en la expectativa de vida, la cirrosis se ha convertido en un difícil problema social, el mismo que conlleva no sólo una notable reducción en la calidad de vida, sino también grandes costos económicos por hospitalización y el tratamiento de cada una de sus complicaciones, y pérdida de años de productividad (9).

Contrariamente a lo que se creía en el pasado, estudios actuales han demostrado que un tratamiento adecuado dirigido al factor etiológico desencadenante de dicha alteración hepática puede mejorar o incluso revertir la fibrosis, especialmente si se administra un tratamiento etiológico en estadios tempranos de la enfermedad. (8)

La cirrosis se ha convertido en una causa creciente de morbilidad y mortalidad en países más desarrollados. Ocupa el décimo cuarto lugar a nivel mundial como causa

común de muerte en adultos, y en el 2010 se convirtió en la principal causa de muerte los Estados Unidos, siendo responsable de aproximadamente 49.500 defunciones, así también continúa siendo la principal indicación de trasplante hepático. (7)

Pese a lo anterior, su prevalencia real aún resulta difícil de evaluar, puesto que en sus etapas iniciales no provoca síntomas, por lo que no es diagnosticada. (7)

Los mecanismos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de la cirrosis, constituyen un proceso dinámico que independientemente del agente etiológico, inicia con cuadro de inflamación persistente del parénquima hepático, seguido de la activación de células estrelladas hepáticas con desarrollo de fibrogénesis y angiogénesis. (7)

Esto lleva al desarrollo de un notable grado de insuficiencia hepática, con cambios microvasculares, dentro de los cuales son característicos, un remodelamiento sinusoidal debido al depósito de matriz extracelular dado por la proliferación células estrelladas activadas que conduce a la capilarización de sinusoides hepáticos, formación de shunts intrahepáticos secundario a la angiogénesis y pérdida de células parenquimatosas, además de disfunción endotelial hepática con liberación insuficiente de agentes vasodiladores principalmente óxido nítrico y excesiva producción de vasoconstrictores, activación del sistema renina-angiotensina, hormona antidiurético y endotelinas. (10)

Como consecuencia de todas estas alteraciones, existirá un aumento de la resistencia hepática al flujo sanguíneo portal, que a su vez, contribuirá al desarrollo de muchas de las complicaciones características de la cirrosis. (8)

Existen numerosas causas que pueden desencadenar una enfermedad hepática crónica y posteriormente la cirrosis, en un 85-90% de paciente es factible determinar el agente etiológico específico, mediante la evaluación inicial, y esto es uno de los pilares fundamentales en la decisión terapéutica. En Estados Unidos durante el 2004 al 2013, se determinó que el 80% de diagnósticos de cirrosis fueron secundarios a hepatitis virales, hepatopatía alcohólica y factores metabólicos (esteatosis hepática). (11)

Entre las causas menos comunes en orden de frecuencia podemos incluir a: las enfermedades autoinmunes entre ellas: hepatitis autoinmune, la colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria; las alteraciones genéticas como:

hemocromatosis, enfermedad de Wilson, y deficiencia de alfa-1 antitripsina; y otras etiologías como síndrome de Budd-Chiari, enfermedades de depósito y la exposición prolongada a ciertos químicos e incluso medicamentos como la amiodarona o el metotrexate. (12)

En aproximadamente un 5-30% de los casos no es posible identificar el agente etiológico, a pesar de haber realizado una extensa evaluación y estos son agrupados bajo la denominación de Cirrosis Criptogénica. (13)

Suelen permanecer asintomáticos mientras se encuentran en su fase compensada, o pueden presentar síntomas inespecíficos como: anorexia, pérdida de peso, debilidad, fatiga, por lo que su diagnóstico puede retrasarse, existen datos clínicos que pueden hacernos sospechar en una hepatopatía crónica entre ellos tenemos: hipertrofia de las glándulas parotídeas, ginecomastia, ascitis, red venosa colateral, hepatomegalia, esplenomegalia, signos de hipogonadismo, eritema palmar, hipocratismo digital y asterixis. (11)

Puede existir evidencia de alteración del hepatograma, entre ellas relación AST/ALT menor a uno. Sin embargo cuando la enfermedad hepática evoluciona a cirrosis esta relación puede revertirse, hipoalbuminemia, prolongación de tiempos de coagulación, trombocitopenia, elevación de gamma glutamil transpeptidasa especialmente en la etiología alcohólica, e incluso hiperbilirrubinemia en caso de descompensación. (11)

Los estudios de imágenes por ultrasonografía, tomografía o resonancia magnética en estadios iniciales puede no conducir a una orientación diagnóstica. Sin embargo, en estadios más tardíos es común evidenciar un hígado pequeño, irregular con patrón nodular, esplenomegalia, y evidencia de circulación colateral portosistémica, estos hallazgos además de la alteración de las pruebas de síntesis hepática, son suficientes para establecer el diagnóstico de cirrosis. (7)

Existen también marcadores no invasivos de fibrosis, de gran utilidad, entre ellos la relación AST / ALT, AST / plaquetas (APRI) y FIB-4, además de la elastografía que permite evaluar el grado de elasticidad o rigidez hepática. (7)

La evolución clínica de la cirrosis es dinámica y no predecible, está en relación con el aumento progresivo de la hipertensión portal, la cual se asocia a circulación hiperdinámica, translocación bacteriana y activación de inflamación sistémica y varía

notablemente de un paciente a otro, pues se ve influenciado por diversos factores entre ellos: la etiología de la enfermedad y modificación de estilos de vida, por lo que una intervención oportuna sobre los mismos puede repercutir positivamente en la historia natural de la enfermedad. (7)

De esta manera, clásicamente la cirrosis se ha dividido en compensada y descompensada, cuya principal diferencia es que en la primera el paciente generalmente gozará de una buena calidad de vida y tendrá una mayor supervivencia en relación con la descompensada. Es importante indicar que al hablar de descompensación se refiere al desarrollo de al menos uno de las siguientes complicaciones: hemorragia digestiva variceal, ascitis, ictericia o encefalopatía, las cuales ocurren en 4-12% por año. Según estudios usando el análisis de riesgos competitivos, en orden de frecuencia las descompensaciones se presentan de la siguiente manera: la ascitis (18-27%), el sangrado variceal (9.5-18%), la encefalopatía hepática (2-7%) y por último la ictericia (1.5%). Más de una descompensación, generalmente la combinación de ascitis más hemorragia ocurre en aproximadamente el 13% de los casos. (1)

Así también se han establecido estadios clínicos de la enfermedad que han permitido clasificar a los pacientes de acuerdo al incremento de su riesgo de mortalidad. La clasificación más actual ha sido publicada por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, la cual la describe de la siguiente manera: **Cirrosis compensada sin varices (estadio 0)**. La cual se caracteriza por tener una mortalidad muy baja, así como una baja tasa de descompensación, la hipertensión portal es leve con un de gradiente de presión venosa hepática que varían entre > 5 mmHg y < 10 mmHg, y valores de elastografía entre > 15 y < 20 kPa. **Cirrosis compensada sin varices (estadio 1)**. La cual también tendrá una mortalidad baja, así como un mayor riesgo de descompensación, principalmente por alto riesgo de desarrollar várices, al tener ya una hipertensión portal clínicamente significativa, es decir $HVPG \geq 10$ mmHg, y valores de elastografía ≥ 20 kPa. **Cirrosis compensada con varices (estadio 2)**. Estos pacientes tienen una hipertensión portal clínicamente significativa y además están en riesgo de presentar sangrado variceal y descompensación. Su riesgo de muerte antes de presentarse una descompensación es del 10%, el de hemorragia variceal del 8%, el de presentar una nueva descompensación diferente al sangrado variceal generalmente ascitis es del 20% y el de presentar más de un evento simultaneo de descompensación del 4%. **Cirrosis descompensada con sangrado variceal (estadio 3)**. En la que se incluyen a todos los pacientes que han presentado un episodio

hemorragia variceal, los riesgos reportados a cinco años en este estadio son: muerte antes de presentarse otras complicaciones de 18% -20%, riesgo de presentar más descompensaciones del 54% -45% y de resangrado del 19%. **Cirrosis descompensada con otra descompensación diferente al sangrado variceal (estadio 4).** La descompensación más común es la ascitis sea esta leve, moderada o severa, y mucho menos frecuente la encefalopatía e ictericia, al llegar a este estadio la mortalidad general a los cinco años se incrementa a un rango de 55% - 80%. **Cirrosis descompensada con un segundo evento de descompensación (estadio 5).** En este estadio la combinación más frecuente es el sangrado variceal y la ascitis, aunque la ictericia y la encefalopatía también son frecuentes, la mortalidad a 5 años puede alcanzar el 88%. **Cirrosis con descompensada avanzada o de mayor descompensación (estadio 6).** Se caracteriza por un aumento progresivo de la vasodilatación esplácnica, circulación hiperdinámica, translocación bacteriana e inflamación sistémica que conllevan a una descompensación tardía y falla multiorgánica evidente. En este estadio es típica la presencia de ascitis refractaria, infecciones, encefalopatía persistente y / o ictericia, disfunciones renales, circulatorias y respiratorias. En este contexto la mortalidad al año varía entre el 60 a 80%. (1)

Debido a la amplia variabilidad durante en curso clínico de la enfermedad, surgió la necesidad de desarrollar una herramienta que permitan evaluar el grado de severidad de la enfermedad y con ella, la probabilidad de descompensaciones futuras e incluso mortalidad, pilares fundamentales a la hora de tomar una decisión terapéutica. (12).

Es así que se han desarrollado algunos sistemas de puntuación con los que se ha podido evaluar el pronóstico de la cirrosis, los más conocidos son: el Score Child Pugh Turcott CTP y el modelo de enfermedad hepática terminal MELD (12)

El score de puntuación Child Pugh fue usado inicialmente en pacientes con cirrosis que iban a someterse a la realización de un shunt porto-sistémico, incluye cinco parámetros: albúmina sérica, bilirrubina sérica, tiempo de protrombina, grado de ascitis y de encefalopatía, a los cuales se les asigna una puntuación, basándose en la sumatoria total de la misma cuyo rango varía entre 5 y 15 puntos, los pacientes son clasificados en A, B o C, con lo cual en la actualidad es factible estimar el riesgo de muerte a los 3 meses, además de la supervivencia al año y 2 años, es así que la estimación de supervivencia a los 2 años para un paciente cirrótico clasificado como Child A es del 90%, para uno Child B del 70% y para un Child C del 35%. (14)

El score de MELD inicialmente fue desarrollado para predecir el riesgo de mortalidad temprana en los pacientes cirróticos que eran sometidos a una derivación portosistémica intrahepática Transyugular TIPS. Asimismo desde el 2002 se lo ha venido utilizando también para la priorización y asignación de órganos, en el trasplante hepático, permitiendo además predecir la mortalidad en los pacientes que se encuentran en espera de trasplante hepático. Este score se obtiene a través de una fórmula algorítmica en la que se incluye: INR (International Normalized Ratio), bilirrubina, y creatinina; cuyo rango de resultado varía entre seis puntos que corresponde a un paciente con enfermedad leve y cuarenta puntos que estarán en relación con una enfermedad grave, de acuerdo a lo cual es posible estimar que un MELD mayor de quince se asocia a una supervivencia menor del 85% en un año. Más recientemente se ha incorporado a esta puntuación el valor del sodio sérico lo que constituye el score de MELD NA, con mejor capacidad predictiva, especialmente en pacientes con puntajes bajos de MELD. (14)

La hipertensión portal (HP) es la principal consecuencia de la cirrosis y es responsable de la mayoría de sus complicaciones, específicamente, hemorragia variceal, ascitis y encefalopatía, complicaciones clínicas que denotan la presencia de una etapa descompensada (1). La HP se define como un aumento patológico de la vena porta al gradiente de presión de la vena cava inferior mayor de 5 mm Hg. (2) Según el consenso mexicano (2013) sobre HP, ésta se define como el aumento en el gradiente de presión portosistémica en cualquier segmento del sistema venoso portal y puede resultar de alteraciones *a)* pre hepáticas (trombosis de la vena porta o esplénica), *b)* intra hepáticas no cirróticas (esquistosomiasas, síndrome de obstrucción sinusoidal), cirróticas (causa más común de hipertensión portal) y *c)* post hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) (15).

La hemorragia por várices es la complicación más temida de la hipertensión portal y a pesar de los avances significativos en el tratamiento en las últimas 2 décadas, todavía se asocia con una morbilidad y mortalidad importantes. Por tanto, la prevención de la hemorragia variceal sigue siendo un objetivo relevante en el tratamiento de pacientes con várices esofágicas (2).

La introducción de la elastografía transitoria (ET) en la práctica clínica permitió identificar pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) en riesgo de presentar

hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), llamándolos también “enfermedad hepática crónica avanzada compensada” (EHCAC), su principal característica es que son pacientes “asintomáticos”.

Criterios para sospechar de EHCAC, la rigidez hepática medida por ET es suficiente para sospechar en EHCAC en pacientes asintomáticos con factores de riesgo conocidos para desarrollar EHC. Se recomienda realizar 2 medidas en ayuno y en diferentes días para evitar falsos positivos. Los valores de ET >15 KPa son altamente sugestivos de EHCAH, valores entre 10-15 KPa son sugestivos y valores <10 KPa en ausencia de otros signos clínicos descartan la EHCAC (16).

Criterios para confirmar EHCAC: Los métodos invasivos se utilizan en centros de referencia en un abordaje escalonado cuando existe duda diagnóstica o como prueba confirmatoria: a) biopsia hepática, que reporta fibrosis severa o cirrosis establecida; b) área proporcional de colágena, medida cuantitativa histológica de la cantidad de fibrosis, con implicación pronóstica; c) endoscopia alta, con el fin de demostrar presencia de várices esófago-gástricas; d) gradiente de presión venoso hepático (GPVH): es el estándar de oro para diagnosticar hipertensión portal (los valores arriba de 5 mmHg indican hipertensión portal) (16).

El Diagnóstico de HPCS en pacientes con EHCAC: El GPVH es el estándar de oro para diagnosticar HPCS definida como $GPVH \geq 10$ mmHg. Por definición, los pacientes sin HPCS no tienen várices esofagogástricas. En pacientes con EHCAC de etiología viral, los métodos invasivos son suficientes para descartar HPCS. El valor diagnóstico de la ET en otras etiologías para HPCS continúa en investigación. Cualquier estudio de imagen que muestre datos de circulación colateral es suficiente para diagnosticar HPCS en pacientes con EHCAC de cualquier etiología (16).

Seguimiento de las várices esofágicas: en pacientes compensados sin várices en la endoscopia de cribado y con daño hepático en marcha (alcoholismo activo, falta de respuesta viral sostenida en VHC), la endoscopia de seguimiento debe realizarse a intervalos de 2 años. En pacientes compensados con várices pequeñas y con daño hepático en marcha, la endoscopia de seguimiento debe realizarse a intervalos de 1 año. En pacientes compensados sin várices en la endoscopia de cribado en los que el factor etiológico se ha resuelto (p. ej., lograr respuesta viral sostenida en VHC, abstinencia prolongada en alcohólicos) y que no tienen cofactores (por ejemplo: obesidad), la endoscopia de seguimiento se debe repetir a intervalos de 3 años. En

pacientes compensados con várices pequeñas en la endoscopia de cribado en los que el factor etiológico se ha resuelto y no tienen cofactores, la endoscopia de seguimiento se debe repetir cada 2 años (16).

En cuanto a fisiopatología, la vena porta actúa como el tracto de salida principal de la circulación esplácnica. El sistema portal es un sistema de baja presión y baja resistencia. La presión de la vena porta normal es de 5 mmHg o menos, y es un producto del flujo sanguíneo (Q) y la resistencia (R) de acuerdo con los valores de la ley de Ohm: Presión del Portal = Q (flujo sanguíneo) × R (resistencia portal).

La etiología del aumento de la resistencia portal se categoriza comúnmente de acuerdo con la ubicación anatómica en causas pre hepáticas, intrahepáticas y post hepáticas. En el mundo occidental, la sinusoidal secundaria a la cirrosis es la causa más común de HP (17).

En los pacientes cirróticos, la presión portal aumenta inicialmente como consecuencia de un aumento en la resistencia del flujo portal secundario a la fibrosis, compresión y estrechamiento de los sinusoides hepáticos y, además de este componente estructural de la resistencia intrahepática en cirrosis, existe un componente funcional que lo condiciona: un tono vascular intrahepático aumentado (vasoconstricción) debido a disfunción endotelial y aumento en la producción de vasoconstrictores. La HP conduce a la formación de colaterales porto-sistémicas. Sin embargo, este aumento de la presión portal persiste a pesar del desarrollo de estas colaterales por 2 razones: i) un aumento en el flujo venoso portal que resulta de la vasodilatación arteriolar esplácnica que ocurre concomitante con la formación de colaterales; y ii) descompresión portal insuficiente a través de colaterales, ya que éstos tienen una resistencia más alta que la del hígado normal (18).

La Hipertensión portal se clasifica en: **1. Hipertensión portal leve.** Aquellos pacientes con GPVH >5 mmHg, pero <10mmHg, estos pacientes pueden tener cirrosis, pero no tienen várices esofágicas o gástricas o cualquier otra complicación de hipertensión portal y tienen muy bajo riesgo de descompensación clínica en los próximos 5 años. **2. Hipertensión portal clínicamente significativa.** Aquellos pacientes con GVPH >10 mmHg. Estos pacientes están en riesgo de tener várices esofágicas y gástricas, así como hemorragia variceal o cualquier otra descompensación (19, 20).

El objetivo de la profilaxis primaria es prevenir el primer episodio de sangrado y, en consecuencia, mejorar la supervivencia a través de la disminución de la muerte relacionada con la hemorragia. Los BBNS reducen la presión portal a través del bloqueo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . El bloqueo de estos receptores produce una disminución en el gasto cardíaco y una vasoconstricción esplácnica, con lo que finalmente tenemos reducción del flujo de portal. Por lo contrario, los agentes selectivos β_1 carecen del efecto vasoconstrictor esplácnico y, por tanto, no se utilizan para la profilaxis del sangrado variceal (2).

Los BBNS (propranolol y nadolol) se han estudiado para la prevención del sangrado variceal y se consideran la terapia de base para la profilaxis primaria. Numerosos estudios aleatorizados han confirmado la efectividad de estos fármacos para reducir el riesgo de un primer episodio de sangrado. Una revisión sistemática de los 11 ensayos controlados aleatorios que comparaban bloqueadores beta con placebo o tratamiento no activo, mostró una reducción de 9% del riesgo absoluto de la primera hemorragia variceal a los 2 años (de 24% con tratamiento no activo a 15% con bloqueadores beta). El número necesario por tratar para prevenir un sangrado variceal fue 10 (21).

El propranolol se indica con dosis inicial de 20 mg dos veces al día y dosis máxima de 160 mg dos veces al día, mientras que el nadolol se inicia también con 20 mg al día con dosis máxima de 240 mg al día. Iniciar los BBNS en dosis pequeñas y tomarlos por la noche puede reducir los efectos secundarios y mejorar el apego al tratamiento. Aproximadamente 15% de los pacientes requiere la interrupción de los BBNS debido a los efectos secundarios, como fatiga, disnea, impotencia o trastornos del sueño. Además, cerca de 15% de los pacientes tiene contraindicaciones para el uso de BB, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, estenosis aórtica severa, DM y bloqueo auriculoventricular (2).

Por otro lado, el carvedilol es un BBNS con actividad anti-alfa1-adrenérgica intrínseca, con efecto bloqueador α_1 -adrenérgico, también disminuye la resistencia vascular intrahepática y porto-colateral, lo que resulta en una mayor reducción de la presión portal. Se ha demostrado que el carvedilol reduce el HVPG en más de 20% desde el inicio o hasta más de 12 mm Hg en una mayor proporción de pacientes en comparación con el propranolol (64% frente a 14%; $p < 0.05$) (2).

Existe evidencia de que el propranolol logra el objetivo de la reducción de HVPG sólo en aproximadamente un tercio de los pacientes, posiblemente porque el aumento en la resistencia porto-colateral perjudica la reducción de la presión portal. Este efecto se puede reducir agregando un vasodilatador como el mononitrato de isosorbida, que rescata a la mayoría de los pacientes que no responden al propranolol, aunque a expensas de aumentar los efectos secundarios. Por lo anterior, se han buscado combinaciones entre varios fármacos, incluso comparación entre BBNS. Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Sinagra y cols. incluyó 5 estudios clínicos donde comparaban carvedilol con propranolol para la reducción del gradiente de presión en la vena hepática. La conclusión final de este reporte muestra que el carvedilol reduce la HVPG significativamente más que el propranolol después de una única administración o en un plazo más prolongado de hasta 1 semana a 3 meses. Este efecto se logra a expensas de la marcada reducción de la presión arterial, que se vuelve sintomática en una proporción apreciable de pacientes. Si se toma la decisión de usar carvedilol, la dosis inicial debe ser muy baja con una valoración por etapas de hasta 12.5 (o 25 si se tolera) mg/día, preferiblemente en dos dosis diarias. La dosis puede ser menor en pacientes descompensados. Los efectos secundarios deben controlarse estrictamente, en particular la hipotensión y el empeoramiento de la retención de sodio y agua y la función renal (3). Otro estudio realizado por Kim y cols. reportó que el carvedilol no ofrece una ventaja clara sobre el propranolol, pero puede ser más eficaz en pacientes con cirrosis avanzada con un MELD (modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal) ≥ 15 en la reducción del gradiente de presión portal. Sin embargo, este beneficio potencial puede venir con un costo de mayor riesgo de efectos secundarios y se necesitan datos de resultado a largo plazo para comprender el beneficio relativo del riesgo (6). Recientemente, Bhardwaj y cols. encontraron en un estudio prospectivo aleatorizado de pacientes con cirrosis con várices esofágicas pequeñas que el carvedilol logró una reducción en la proporción de pacientes que evolucionan a várices esofágicas grandes durante un tratamiento y un periodo de seguimiento de 24 meses en comparación con el placebo, además de que el carvedilol redujo el tiempo de progresión de várices pequeñas a grandes de 18.7 meses (en el grupo placebo) a 20.8 meses. Hubo una reducción modesta de 8.64% en el HVPG a 1 año desde el inicio con el uso de carvedilol en comparación con el aumento de 0.33% con placebo, aunque esto no fue estadísticamente significativo (22).

6. HIPÓTESIS

- **HIPÓTESIS ALTERNATIVA:**

La administración del Carvedilol es más efectivo que el Propranolol en el tratamiento de Hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática.

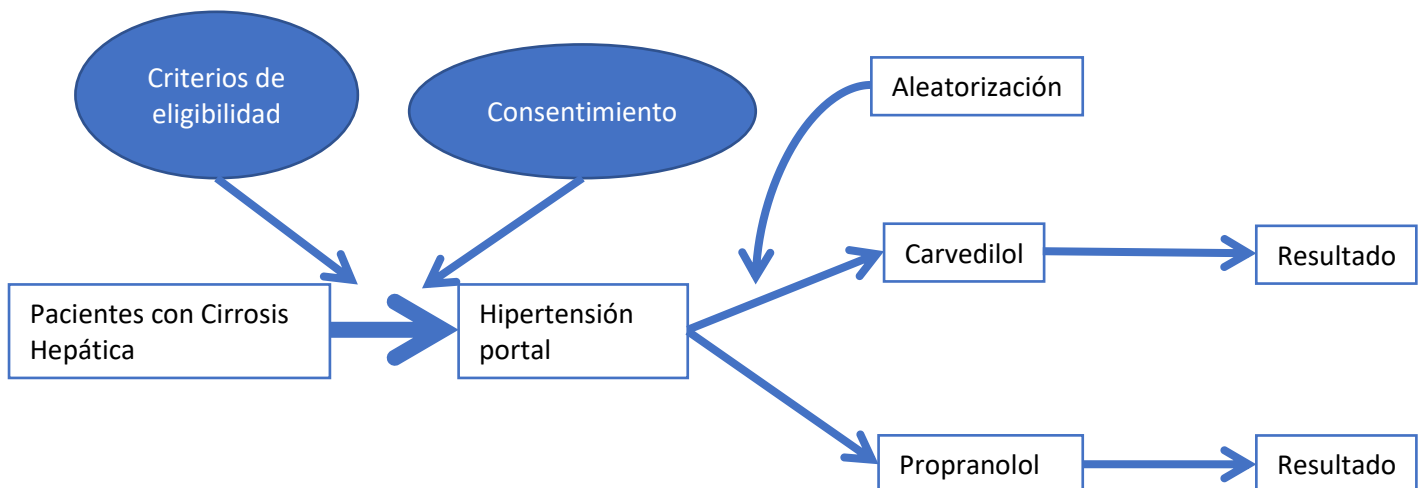
- **HIPÓTESIS NULA:**

La administración del Carvedilol no es más efectivo que el Propranolol en el tratamiento de Hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática.

7. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO:

La presente investigación es un Ensayo clínico experimental, longitudinal, prospectivo, ciego simple.



DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Diseño de 2 grupos post test con grupo control equivalente

POBLACION Y MUESTRA: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

POBLACION:

El presente estudio tendrá como población al total de pacientes con tratamiento para hipertensión portal, que cumplan con los criterios de inclusión atendidos en

el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Virgen de La Puerta de La Esperanza de Trujillo, de Julio del 2018 a Julio del 2019.

UNIDAD DE ANALISIS:

Cada uno de los pacientes con tratamiento para Hipertensión portal

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 S^2}{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2}$$

n = 20 pacientes por grupos

Donde:

n	=	Número de pacientes en cada cohorte
Z_{α/2}	=	1.96 Para una seguridad del 95% (α = 0.05)
Z_β	=	0.84 Poder de la prueba del 80% (β = 0.20)
S²	=	6.3 Mayor varianza de observaciones en los tratamientos
$\bar{X}_1$	=	6.9 Promedio de tiempo libre de enfermedad con tratamiento 1
$\bar{X}_2$	=	5.3 Promedio de tiempo libre de enfermedad con tratamiento 2.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Portal que han recibido tratamiento como profilaxis primaria o secundaria en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Virgen De La Puerta. La Esperanza. Trujillo, durante el periodo de Julio del 2018 a Julio del 2019.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con historias clínicas incompletas o ausencia de resultados de medición de presión portal.
- Pacientes que no desean participar voluntariamente en el estudio.
- Pacientes con enfermedades psiquiátricas o con incapacidad legal o mental.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	ESCALA MEDICIÓN
Tratamiento	Tratamiento recibido para manejo de Hipertensión portal.	Carvedilol. Propanolol.	Cualitativa Nominal
Efectividad	Capacidad para lograr un objetivo que se han definido previamente	• SI • No	Cualitativa Nominal
Edad	Años cumplidos		Cuantitativa Razón
Tiempo de sobrevida	Tiempo entre el diagnóstico y el fin del estudio o muerte	• Días	Cuantitativa Razón

TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO:

TÉCNICA DE SELECCIÓN:

- La selección de los pacientes de nuestro estudio estará constituido por 2 grupos.
- Los elementos de cada grupo serán asignados aleatoriamente, donde el primer paciente será asignado al primer grupo y los restantes en forma sistemática a cada uno de los grupos hasta completar la muestra.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se solicitará al servicio de Gastroenterología del Hospital Virgen de La Puerta de la Esperanza, autorización para poder realizar la recolección de datos, para lo cual se realizara un listado de todas las historias clínicas y en forma aleatoria se seleccionara el número correspondiente de la muestra.

- Los pacientes serán seleccionados cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión.
- Seleccionados los pacientes que intervendrán en el estudio se procederá a llenar las hojas de recolección de datos previamente diseñada para tal fin. (Anexo 1).
- Llenadas las hojas de recolección de datos, se procederá a realizar la base de datos para su análisis respectivo en el programa estadístico SPSS v. 23

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

- Las variables cuantitativas serán evaluadas usando el promedio y su correspondiente desviación estándar
- Los resultados serán presentados en cuadros de doble entrada con número de casos en cifras absolutas y porcentuales.
- Se adjuntara gráficos de barras para facilitar la comprensión de los resultados.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

- Para determinar que tratamiento será el más efectivo, se aplicara la Prueba T student para diferenciación de tiempos promedios libre de enfermedad.
- Si P es menor de 0.05 la diferencia será significativa, esperando que sea favorable a la hipótesis formulada

7. ASPECTOS ÉTICOS:

La presente investigación contará con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Virgen de la Puerta y de la Universidad Particular Antenor Orrego.

8. REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS:

1. D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., & Pasta L. (2018). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *European association for the study of the liver. Journal of hepatology EASL*, 563–576. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.020
2. Simonetto DA, Shah VH, Kamath PS. Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 2014;18:335-45.
3. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M et al. Systematic review with meta-analysis: The haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:557-568.
4. Lampreave JL, Piera C, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2002;36(6):1367–73.
5. Gupta V, Rawat R, Shalimar, Saraya A. Carvedilol versus propranolol effect on hepatic venous pressure gradient at 1 month in patients with index variceal bleed: RCT. *Hepatology International* 2016;11(2):181–7.
6. Kim SG, Kim TY, Sohn JH, Um SH, Seo YS, Baik SK, et al. A randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs. Propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 2016;111(11):1582–90.
7. Tsochatzis, E., Bosch, J., & Burroughs, A., (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet Gastroenterology of Hepatology*, 1749–1761.
8. Nusrat, S., Muhammad, K., Javid, F., & Mohammad, F. (2014). Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 5442-5460.
9. Berzigotti, A. (2017). Advances and challenges in cirrhosis and portal hipertensión. *BMC Medicine*, 8-10.
10. Ivanova, I. (2016). Liver cirrhosis: New concepts. *Scripta Scientifica Médica*, 18-25.
11. Goldberg, E., & Chopra, S. (2018). Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. *Uptodate*. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiological-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
12. National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Cirrhosis in over 16s. *NICE guideline*, 1-303. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng50/resources/cirrhosis-in-over-16s-assessment-and-management-pdf-1837506577093>.

13. Thuluvath, P., Kantsevoy, S., & Savva, Y. (2018). Is cryptogenic cirrhosis different from NASH cirrhosis? *Journal of Hepatology*, 519–525.
14. Panackel, C., Ganjoo, N., Saif, R., & Jacob, M. (2016). Decompensated Liver Disease: Liver Transplantation is the Best Option, Not the Last Option. *Ima Kerala Medical Journal*, 17-27. Retrieved from <http://keralamedicaljournal.com/2016/03/30/decompensated-liver-disease-liver-transplantation-is-the-best-option-not-the-last-option/>
15. Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA et al. Consenso mexicano de hipertensión portal, Rev Gastroenterol Mex 2013;78:92-113.
16. De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015;63:743-52.
17. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Intern Med J. 2015;45:16-26.
18. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Am J Gastroenterol 2007;102:2086-2102.
19. Abraldes JG, Garcia-Tsao G. The design of clinical trials in portal hypertension. Semin Liver Dis 2017;37:73-84.
20. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:481-48.
21. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. Semin Liver Dis 1999;19:475-505.
22. Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: A randomised placebo-controlled trial. Gut 2017;66:1838-1843.

8. CRONOGRAMA DEL TRABAJO

Nº	ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLES	DURACIÓN											
			JULIO 2016 - JUNIO 2017											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR	X											
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR		X										
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR ASESOR			X	X	X	X	X	X	X	X		
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO											X	
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR												X
	DURACIÓN DEL PROYECTO		12 MESES											
PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES														

9. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
1.4.4.002	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
1.4.4.002	Lapiceros	5	2.00	10.00
1.4.4.002	Resaltadores	03	10.00	30.00
1.4.4.002	Correctores	03	7.00	21.00
1.4.4.002	CD	10	3.00	30.00
1.4.4.002	Archivadores	10	3.00	30.00
1.4.4.002	Perforador	1	4.00	4.00
1.4.4.002	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
Servicios				
1.5.6.030	INTERNET	100	2.00	200.00
1.5.3.003	Movilidad	200	1.00	200.00
1.5.6.014	Empastados	10	12	120.00
1.5.6.004	Fotocopias	300	0.10	30.00
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
			TOTAL	1230.00

El presente estudio de investigación será financiado por el autor en su totalidad

ANEXO N° 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“EFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACION DE CARVEDILOL COMPARADO CON PROPRANOLOL EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA”

Ficha N°: _____

IDENTIFICACIÓN	
Número de HCL	
DATOS GENERALES	
Edad	
Sexo	
Diagnostico	Fecha de diagnostico
Child Pugh	
Estadio de Cirrosis hepática.	
Tratamiento	CARVEDILOL.
	PROPRANOLOL.
FECHA DE DIAGNOSTICO	
FECHA DE TERMINO	Cambio de esquema
	Muerte de paciente