

# Los bloqueadores beta en el tratamiento de la gastropatía de la hipertensión portal

RAMÓN PLANAS Y ROSA MARÍA MORILLAS

Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.

## Puntos clave

● La GHTP es una lesión de la mucosa gástrica asociada de forma característica a la hipertensión portal y que se caracteriza por la dilatación de los capilares y vénulas de la mucosa y la submucosa gástricas, en ausencia de fenómenos erosivos o inflamatorios.

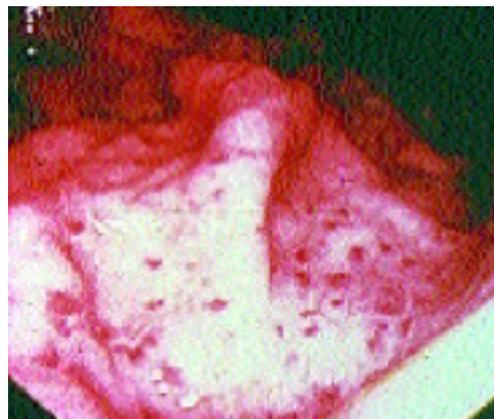
● En la hemorragia aguda por estas lesiones no hay un tratamiento bien establecido, pero para la prevención de la recidiva hemorrágica tanto aguda como crónica, el tratamiento profiláctico con propranolol es el de elección.

● El tratamiento con propranolol se inicia con 20 mg/12 h, aumentando o disminuyendo la dosis hasta conseguir disminuir la frecuencia cardíaca en un 25% respecto al valor basal, siempre que ésta no baje por debajo de 55 ppm, o hasta una dosis máxima de 320 mg/día.

● El tratamiento con propranolol debe mantenerse indefinidamente.

● No existen alternativas definidas para los pacientes con contraindicaciones o intolerancia a los bloqueadores beta.

● El tratamiento combinado de bloqueadores beta y 5-mononitrato de isosorbide, así como otros tratamientos farmacológicos, deberían ser evaluados en el contexto de estudios controlados.



La gastropatía de la hipertensión portal (GHTP) es una lesión de la mucosa gástrica asociada de forma característica a la hipertensión portal y que se caracteriza por la dilatación de los capilares y vénulas de la mucosa y la submucosa gástricas, en ausencia de fenómenos erosivos o inflamatorios. La patogenia de estas lesiones vasculares no es bien conocida, pero parece ser la consecuencia de varios factores: obstrucción al flujo venoso por el territorio portal e hiperflujo sanguíneo en la mucosa gástrica, probablemente inducido por varios factores humorales y locales relacionados con alteraciones funcionales del propio endotelio vascular<sup>1-3</sup>. Varios estudios han demostrado que el óxido nítrico es uno de los principales mediadores de la circulación gástrica hiperdinámica asociada a la hipertensión portal<sup>4</sup>. La única manifestación clínica de la GHTP en la cirrosis es la hemorragia digestiva, que puede presentarse de forma aguda con hematemesis y/o melenas, o de forma crónica con anemia por pérdidas hemáticas ocultas por el tubo digestivo. La incidencia de hemorragia aguda por GHTP es baja (menos del 3% a los 3 años) y la de hemorragia crónica oscila entre el 10 y el 15% a los 3 años<sup>5,6</sup>.

En la hemorragia aguda por estas lesiones no hay un tratamiento bien establecido, pero para la prevención de la recidiva hemorrágica, tanto aguda como crónica, el tratamiento profiláctico con propranolol es el de elección, asociado o no a ferротerapia<sup>7</sup>.

## Tratamiento farmacológico

Dado que se trata de lesiones vasculares, se ha intentado buscar un posible efecto terapéutico a través de fármacos que puedan modificar el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica o actuar sobre la pared vascular. Éste es el motivo de que se haya evaluado la eficacia terapéutica del propranolol, un bloqueador betaadrenérgico que disminuye la presión portal al reducir el gasto cardíaco por su efecto sobre los receptores adrenérgicos beta 1 y al disminuir el flujo sanguíneo esplácnico por su efecto sobre los receptores beta 2<sup>8,9</sup>. En un estudio experimental, utilizando ratas con ligadura parcial de la vena porta, se comprobó que el propranolol, a dosis que disminuye significativamente la presión portal, produce un descenso ligero (12%) pero significativo del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica<sup>10</sup>. Estos resultados también han sido corroborados en pacientes cirróticos con GHTP, en los que la administración aguda de propranolol produce un descenso significativo de la perfusión de la mucosa gástrica demostrado con técnicas de láser-Doppler y espectrofotometría de reflexión<sup>11</sup> (fig. 1). Estos hallazgos ofrecieron los argumentos farmacológicos necesarios para el ensayo de este fármaco en el tratamiento de la hemorragia por GHTP.

Dos estudios abiertos sin grupo control ya habían sugerido una posible eficacia de este fármaco en la hemorragia por GHTP. Uno, demostrando un posible efecto beneficioso en el tratamiento agudo de la hemorragia por estas lesiones<sup>12</sup>, y el otro como posible tratamiento profiláctico de la recidiva hemorrágica<sup>13</sup>.

Sólo existe un estudio multicéntrico, controlado y de asignación aleatoria, realizado en nuestro país, en el que se investigó el efecto del uso prolongado de propranolol en el tratamiento profiláctico de la recidiva hemorrágica aguda o crónica por GHTP<sup>14</sup>. En este estudio se incluyó a pacientes cirróticos con hemorragia digestiva aguda o anemia crónica por microsangrado digestivo en los que se había podido demostrar que la GHTP era la causa de la hemorragia. El porcentaje actuarial de pacientes libres de recidiva hemorrágica aguda o crónica durante el seguimiento fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con propranolol que en el grupo control (65 y 50% frente a 38 y 7% a los 12 y 30 meses, respectivamente). Asimismo, el número total de episodios hemorrágicos y las necesidades transfusionales fueron significativamente inferiores en el grupo tratado en comparación con el grupo control. El análisis multivariado, según método de regresión logística, puso de manifiesto que el tratamiento con propranolol era la única variable de las analizadas con valor predictivo independiente para la recidiva hemorrágica. Existió una tendencia hacia una mayor supervivencia de los pacientes tratados con propranolol, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Este estudio puso de manifiesto por primera vez la disponibilidad de un tratamiento útil para prevenir la recidiva hemorrágica por GHTP y, por tanto, pone a nuestro alcance una alternativa farmacológica útil para el tratamiento de estas lesiones. Sin embargo, el hecho de que bajo este tratamiento todavía un 50% de los pacientes recidive en el transcurso de 2 años de seguimiento, hace imprescindible encontrar fórmulas terapéuticas para mejorar esta alternativa. El tratamiento combinado de bloqueadores beta y 5-mononitrato de isosorbida, así como otros tratamientos farmacológicos (análogos de la somatostatina de acción prolongada), deberían ser evaluados en el contexto de estudios controlados<sup>7</sup>.

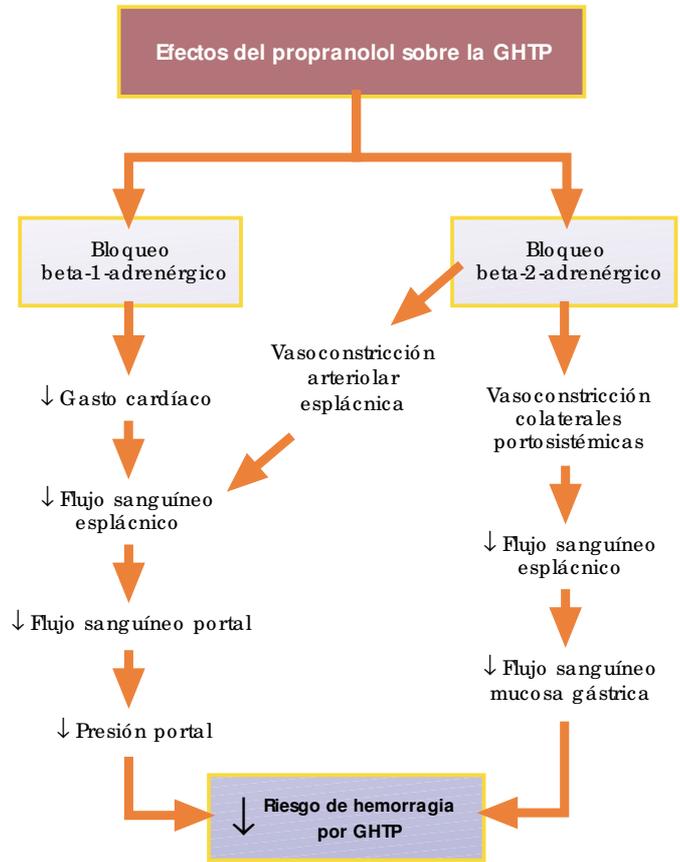


Figura 1. Mecanismo de acción del propranolol en la GHTP.

## Dosificación

La dosis de propranolol debe individualizarse y administrar a la dosis máxima tolerada hasta conseguir disminuir la frecuencia cardíaca en un 25% respecto al valor basal, siempre que ésta no baje por debajo de 55 ppm, o hasta llegar a una dosis máxima de 320 mg/día. Se administran dosis progresivas, empezando por 20 mg/12 h y aumentando o disminuyendo la dosis cada 3-4 días. En caso de insuficiencia hepatocelular marcada, puede ser recomendable iniciar el propranolol a dosis menores.

## Duración del tratamiento

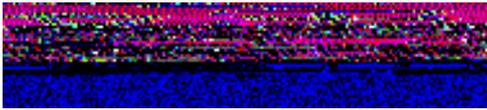
El efecto beneficioso del propranolol se limita al período de administración, por lo que una vez iniciado el tratamiento, debe mantenerse indefinidamente.

## Contraindicaciones

Aproximadamente un 15% de pacientes presenta alguna contraindicación para el uso de bloqueadores beta como asma, EPOC grave, estenosis aórtica, bloqueo auriculoventricular, claudicación intermitente o psicosis grave. La bradicardia sinusal y la diabetes insulín dependiente son contraindicaciones relativas. Respetando estas contraindicaciones, el índice de efectos secundarios es bajo, y consisten en disnea de esfuerzo, episodios de broncoespasmo, insomnio, cansancio muscular y apatía.

Aunque muchos de estos efectos secundarios desaparecen disminuyendo la dosis de propranolol, en un 10-15% de pacientes obligarán a retirar el fármaco. En estos pacientes con contraindicaciones es necesario encontrar una alternativa terapéutica.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Sarin SK, Screenivas DV, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:994-9.
2. Piqué JM, Leung FW, Kitahora T, Sarfeh II, Tarnawski A, Guth PH. Gastric mucosal blood flow and acid secretion in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1988;95:727-33.
3. Panés J, Bordas JM, Piqué JM, Bosch J, García-Pagán JC, Feu F, et al. Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology* 1992;103:1875-82.
4. Casadevall M, Panés J, Marroni N, Piqué JM, Bosch J, Whittle BJR. Endogenous nitric oxide is involved in the gastric mucosal hyperemia associated with portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:A47.
5. ● Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthi NS, Makwane UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: long-term follow-up study in 568 patients with portal hypertension. *Hepatology* 1992;16:1343-9.
6. ●● Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:181-7.
7. ● De Franchis R. Updating Consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-52.
8. Lebrech D, Hillon P, Muñoz C, Goldfarb G, Benhamou J. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982;2:253-7.
9. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Nruix J, Gaya J, Rigau J, et al. Effects of Propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:1200-5.
10. Piqué JM, Pizcueta P, Pérez-Ayuso RM, Bosch J, Rodés J. Effects of propranolol on gastric microcirculation and acid secretion in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1990;12:476-80.
11. ● Panés J, Bordas JM, Piqué JM, García-Pagán JC, Feu F, Terés J, et al. Effects of propranolol on gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1993;17:213-8.
12. Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology* 1987;7:437-41.
13. Quintero E, Piqué JM, Bombí JA, Sentís J, Bosch J, Bordas JM, et al. Antral mucosal hyperemia: characterization of a portal hypertension related syndrome causing gastric bleeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1985;1(Suppl 2):S315.
14. ●● Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, Panés J, González A, Pérez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-4.

## Bibliografía recomendada

Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:181-7.

En este estudio, la probabilidad de presentar un episodio de hemorragia aguda por GHTP durante un seguimiento medio de 3 años fue del 2,5%. Asimismo, la probabilidad de presentar anemia crónica por microsangrado de estas lesiones durante el seguimiento fue del 10% a los 3 años. Por otra parte, la mortalidad asociada al episodio hemorrágico fue del 12,5%.

De Franchis R. Updating Consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-52.

Reunión de consenso en la que se acuerda que el tratamiento profiláctico con propranolol, asociado o no a ferroterapia, es el de elección para la prevención de la recidiva hemorrágica por GHTP tanto aguda como crónica.

Panés J, Bordas JM, Piqué JM, García-Pagán JC, Feu F, Terés J, et al. Effects of propranolol on gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1993;17:213-8.

Estudio fisiopatológico en el que se demuestra que la administración de propranolol en pacientes cirróticos con GHTP produce un descenso significativo de la perfusión de la mucosa gástrica sin empeorar la oxigenación tisular. Este hallazgo, junto con la disminución de la presión portal, parece ser el mecanismo por el que el propranolol ejerce un efecto beneficioso en el tratamiento de la hemorragia secundaria a GHTP en la cirrosis.

Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, Panés J, González A, Pérez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-4.

Estudio multicéntrico, controlado y de asignación aleatoria, en el que se investigó el efecto del uso prolongado de propranolol en el tratamiento profiláctico de la recidiva hemorrágica aguda o crónica por GHTP. El porcentaje actuarial de pacientes libres de recidiva hemorrágica aguda o crónica durante el seguimiento fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con propranolol que en el grupo control (65 y 50% frente a 38 y 7% a los 12 y 30 meses, respectivamente). El número total de episodios hemorrágicos y las necesidades transfusionales fueron significativamente inferiores en el grupo tratado frente al control. Existió una tendencia hacia una mayor supervivencia de los pacientes tratados con propranolol, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística. Este estudio puso de manifiesto por primera vez la disponibilidad de un tratamiento útil para prevenir la recidiva hemorrágica por GHTP.