

Uso de betabloqueantes como profilaxis de hemorragia digestiva por várices esofágicas en pediatría

FRANCISCA LEDEZMA^a, MARÍA CELESTE ORTEGA^a Y CAROL LEZAMA ELECHARRI^b

RESUMEN

La hemorragia digestiva por várices esófago-gástricas es la complicación más grave de la hipertensión portal. En pediatría no se dispone de datos consistentes sobre el uso de betabloqueantes como profilaxis. Se realizó una revisión bibliográfica con el fin de poder recomendar o no el uso de betabloqueantes tanto en la profilaxis primaria como secundaria del sangrado variceral. La búsqueda de artículos fue realizada en MEDLINE a través de Pubmed. Se incluyeron 4 series de casos no controlados.

Conclusión: Las series de casos incluídas no son suficientes para determinar si debería o no recomendarse el uso de betabloqueantes.

Palabras claves: *várices esofágicas-betabloqueantes-profilaxis-hipertensión portal.*

INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal es un síndrome clínico resultado de un incremento patológico en la presión venosa portal. Es definida por un aumento en el gradiente de presión venoso hepática, es decir, la diferencia de presión entre la vena porta y la vena cava inferior mayor a 5 mmHg. Son necesarias cifras de 10 mmHg para el desarrollo de colaterales portosistémicas por donde deriva gran parte del flujo esplácnico, sin pasar por el hígado. Las várices esófago-gástricas son las colaterales más frecuentes y con mayor relevancia clínica. Una vez desarrolladas las várices, diferentes factores intervienen en la distensión del

vaso y posterior ruptura, relacionándose este evento con presiones mayores a 12 mmHg.¹

La etiología de la hipertensión portal en pediatría se clasifica según el lugar donde se genere el aumento de resistencia, pudiendo ser hipertensión portal de causa: pre hepática, como el cavernoma de la vena porta; intrahepática; o post hepática, donde se destaca el Síndrome de Budd-Chiari. Las causas intrahepáticas incluyen: la obstrucción presinusoidal, que se establece a nivel de los espacios porta, como en la fibrosis hepática congénita o procesos infiltrativos (leucemias, linfomas); la sinusoidal, que se desarrolla en la cirrosis o en las enfermedades de depósito; y, por último, la post sinusoidal como en la enfermedad veno-oclusiva. En niños, la causa más frecuente de hipertensión portal varía según la población en estudio, siendo la atresia de vías biliares la causa más frecuente reportada en la literatura internacional.²

La hemorragia digestiva por várices esofágicas es la complicación más grave de la hipertensión portal, con una alta mortalidad que puede alcanzar el 25% a las seis semanas, principalmente en pacientes cirróticos.¹ En niños con atresia de vías biliares, la incidencia de hemorragia digestiva por várices es entre 17 y 29% a los 5 años.³ Desde el punto de vista fisiopatológico es importante considerar la diferencia que existe entre la hipertensión portal en un paciente con hígado sano de aquellos que presentan una enfermedad hepática que compromete la función de síntesis. En niños con función hepática normal, el sangrado puede ser dramático pero raramente amenaza la vida.^{1,2,4,5}

El tratamiento de la hemorragia digestiva por várices esofágicas reconoce tres etapas:

- 1) Profilaxis primaria: tratamiento preventivo en pacientes de alto riesgo que todavía no experimentaron sangrado.
- 2) El episodio agudo de sangrado.

a. Médicas Residente de Primer Año de Clínica Pediátrica del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia: fran.ledezma@live.com.ar

b. Tutora Hepatóloga Infantil, Servicio de Hepatología, Unidad 4, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

3) La profilaxis secundaria para prevenir la recurrencia del sangrado.^{1,2,6}

En pediatría existe consenso sobre el manejo agudo de la hemorragia por várices esofágicas, no es así sobre cuándo se debe instaurar la profilaxis primaria y secundaria.¹⁻⁵

En adultos, la Asociación Estadounidense para el estudio de las Enfermedades del Hígado (*American Association for the Study of Liver Diseases*, AASLD), recomienda la realización de endoscopia digestiva en todo paciente cirrótico, e iniciar profilaxis primaria con β -bloqueantes en los portadores de várices con riesgo de sangrado. En los que ya han presentado sangrado por várices esofágicas, dado el alto índice de recurrencia, los consensos de población adulta recomiendan la combinación de tratamiento endoscópico (ligadura) y farmacológico (betabloqueantes no selectivos).^{1,6} Los betabloqueantes no selectivos, son así, utilizados en adultos tanto en la profilaxis primaria como secundaria. Estos reducen la hipertensión portal al disminuir el gasto cardíaco, al actuar sobre receptores beta 1, y al inducir vasoconstricción esplácnica al actuar sobre receptores beta 2, lo que conduce a una disminución del flujo sanguíneo portal y, por consiguiente, reducción de la presión portal.^{3,6,7}

En pediatría se dispone de datos menos consistentes (series de casos) sobre el uso de betabloqueantes. La endoscopia digestiva alta para realización de esclerosis o ligadura de las várices, no se encuentra recomendada en la profilaxis primaria, por tratarse de un método invasivo para implementar un tratamiento de eficacia no demostrada en este grupo etario.^{3-5,8}

En la práctica, en la población pediátrica, las decisiones sobre la profilaxis de la hemorragia por sangrado variceal se toman extrapolando los resultados observados en adultos o basándose en criterios individuales.¹

El objetivo de este trabajo de actualización es recopilar la evidencia disponible, con el fin de poder realizar una recomendación sobre el uso de betabloqueantes tanto en la profilaxis primaria como secundaria.

MATERIALES Y METODOS

La búsqueda de artículos fue realizada en MEDLINE a través de Pubmed sobre "hipertensión portal y propranolol". Dada la escasa bibliografía obtenida, los únicos límites de la búsqueda fueron la edad: población pediátrica entre 0 y 18 años; y el idioma: artículos publicados en inglés o español. Se incluyeron ensayos clínicos, casos y controles y series de casos, se excluyeron revisiones y editoriales (*Tabla 1*).

Se obtuvieron en total 26 resultados.^{9-16,19-36} Se revisaron los títulos y abstract disponibles de los artículos encontrados. Se excluyeron los artículos en los cuales la muestra incluía niños y adultos, exclusivamente de várices gástricas, sobre métodos de profilaxis que no incluían al uso de betabloqueantes y sobre efectos adversos de betabloqueantes (*Figura 1*).

Cinco de los estudios encontrados en la búsqueda por Pubmed, no se encontraban digitalizados.^{9,10,11,12,13} Se realizó una búsqueda en revistas impresas en las bibliotecas del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Academia Nacional de Medicina, Sociedad Argen-

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Idioma	Inglés y español	Otros idiomas
Población	Niños (0- 18 años)	Niños y adultos o solo adultos
Diseño de estudio	ECCA*, casos y controles, series de casos	Revisiones y editoriales
Característica de la población	Hipertensión portal con várices esofágicas	Hipertensión portal con várices gástricas exclusivamente
Método de profilaxis utilizado	Propranolol solo o combinado con escleroterapia	Otros fármacos o solo procedimientos endoscópicos

*ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado.

tina de Pediatría, Hospital de Clínicas José de San Martín y Hospital J. P. Garrahan encontrándose tres de los artículos mencionados^{9,11,12}. De uno de los artículos se encontró el abstract,¹⁴ no el artículo completo, por no contar con acceso a la revista en la que fue publicado.

De los artículos encontrados se excluyeron editoriales y revisiones. Se obtuvieron 4 estudios originales, series de casos. No se encontraron Ensayos Clínicos Controlados.

RESULTADOS

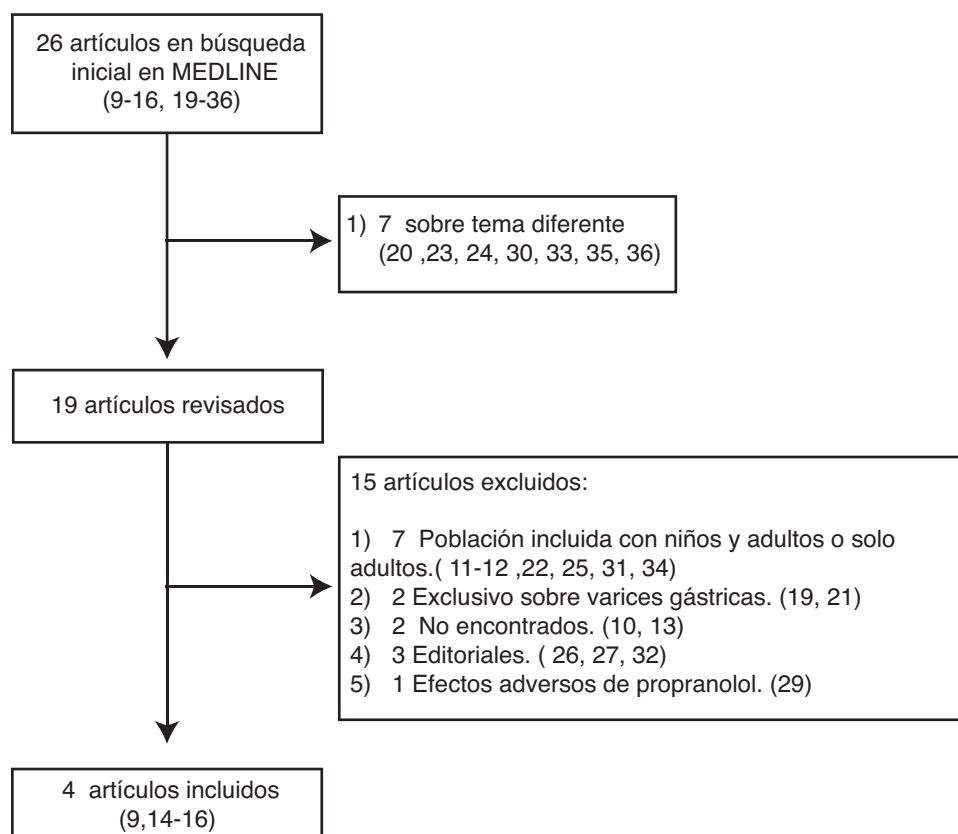
Se incluyeron en esta revisión 4 artículos originales, series de casos no controlados. No se encontraron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) (Tabla 2).

En el primer artículo, publicado en el año 1985, el objetivo fue demostrar por primera vez en niños, el resultado del propranolol sobre la presión portal. En este estudio, Ozsoylu et al. incluyeron 13 pacientes que presentaban hipertensión portal de diversas causas, de los cuales 10 eran intrahepática y 3 extra-

hepática. Se indicó propranolol 2 mg/kg/día, aumentando la dosis hasta conseguir la disminución de la frecuencia cardíaca un 25%. Se observó una disminución de la presión en la pulpa esplénica y en la presión venosa periférica ($p < 0,01$), con mayor respuesta en pacientes con hipertensión portal compensada, y con menor disminución en aquellos pacientes con hipertensión portal descompensada. En dicho estudio no se evaluó el efecto del propranolol en la ocurrencia de sangrado por vórices esofágicas.⁹

En otro estudio, Shashidhar et al. en 1999 informa el uso del propranolol como profilaxis primaria y secundaria en vórices esofágicas. En este estudio retrospectivo evalúa la respuesta en 21 pacientes, de los cuales 4 habían presentado al menos un episodio de sangrado. Ninguno de ellos recibió escleroterapia. Todos los pacientes recibieron propranolol 1-2 mg/kg/d, buscando disminuir la frecuencia cardíaca un 25% de la basal. De estos pacientes 14 no presentaron hemorragia durante el estudio. En los 7 (33%) que presentaron, dos no estaban adheridos al tratamiento en el momento del sangrado y los 5

Figura 1.



restantes recibían una dosis igual o inferior a 1 mg/kg/día, de ellos dos no habían logrado el objetivo de disminución de la frecuencia cardíaca.¹⁵

En el estudio de Sokucu et al. del año 2003 incluyeron 38 pacientes que habían presentado sangrado por várices esofágicas, tratados con escleroterapia endoscópica. Se comparó el resultado a largo plazo de la escleroterapia (n: 20) y la de escleroterapia combinada con propranolol (n: 18). El período de seguimiento fue en promedio de 6,5 años en el grupo de escleroterapia y de 3,3 años en el de escleroterapia más propranolol. De los pacientes incluidos, 21 presentaban hipertensión portal extrahepática y 17 hipertensión portal intrahepática. Se utilizaron dosis de propranolol de 1 a 2 mg/kg/día, se buscó una disminución del 25% de la frecuencia cardíaca, lo que se logró en el 80% de los pacientes.

La eliminación de las várices, confirmado endoscópicamente, fue de 80% en el grupo de escleroterapia sola y 88% en el que se combinó la escleroterapia con propranolol (p: no significativa). El tiempo requerido para la eliminación de las várices fue de 4,1 meses

y 3,18 meses respectivamente (p: 0,03). El número de re sangrado en 2 años, luego de la eliminación, fue mayor en el grupo de escleroterapia como único tratamiento, sin embargo, la diferencia no fue significativa. El número de sangrados en el período post eliminación de várices disminuyó significativamente comparado con el período pre escleroterapia, en ambos grupos.¹⁶

En el cuarto estudio analizado, realizado por Erkan et al. en 2003 se comparó el resultado del uso de betabloqueantes y escleroterapia como monoterapia y combinados. Se incluyeron 62 pacientes, de los cuales 16 presentaban hipertensión portal extrahepática y 46 intrahepática. El promedio de seguimiento fue de 5,2 años.

De los pacientes con hipertensión intrahepática, 29 recibieron escleroterapia y propranolol, 12 sólo propranolol y 5 escleroterapia. No hubo una disminución significativa de los episodios de sangrado por várices esofágicas durante el uso de propranolol y escleroterapia por separado, sin embargo hubo una disminución significativa durante el uso de ambas terapias combinadas (23/29 previo el tratamiento, 15/29 durante tratamiento, p < 0,05).¹⁴

Tabla 2. Resultados

Estudio (Serie de casos)	Descripción	N°	Resultado
Ozsoylu S et al. (1985)	Propranolol para disminuir la presión portal, a través de medir la presión en la pulpa esplénica.	13	Disminución de la presión en la pulpa esplénica y venosa periférica (p < 0,01) mayor respuesta en pacientes con hipertensión portal compensada.
Shashidhar et al. (1999)	Propranolol como profilaxis primaria y secundaria en varices esofágicas	21	7 (33 %) presentaron sangrado durante los 3 años de seguimientos.
Sokucu et al. (2003)	Escleroterapia sola (n: 20) y escleroterapia combinada con propranolol (n: 18).	38	La eliminación de varices fue de 80% en escleroterapia y 88% en escleroterapia con propranolol (p: no significativa). El número de resangrado en 2 años fue mayor en el grupo de escleroterapia como único tratamiento (p: no significativa)
Erkan et al.(2003)	Propranolol y escleroterapia como monoterapia y combinados.	62 (46 intrahepática)	No hubo una disminución de los episodios de sangrado durante el uso de propranolol y escleroterapia por separado. Hubo una disminución significativa durante el uso de ambas terapias combinadas (p < 0,05)

DISCUSIÓN

En el manejo de la profilaxis del sangrado digestivo por várices esófago-gástricas secundaria a hipertensión portal se emplean terapias endoscópicas y farmacológicas. El objetivo de la terapia endoscópica es reducir o erradicar las várices y así su riesgo de sangrado. El tratamiento farmacológico está dirigido a lograr una disminución del flujo sanguíneo portal y por consiguiente, una reducción de la presión portal. El propranolol se ha estudiado ampliamente para la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia por várices esofágicas en los adultos.

En esta población, el propranolol es efectivo para disminuir en casi un 50% el riesgo de sangrado inicial y, en forma significativa, el re-sangrado. Esto ha sido demostrado en numerosos estudios controlados, mejora la calidad de vida y prolonga la sobrevida. La literatura en cuanto a la experiencia pediátrica es escasa, limitada a serie de casos con poco número de pacientes.^{17,18} El estudio de Ozsoylu et al. demostró una disminución en la presión esplénica y venosa periférica en niños con hipertensión portal tratados con propranolol. Sin embargo, en él no se evaluó el impacto de éste descenso en la prevención de las hemorragias por várices. Asimismo, la medición de la presión en la pulpa esplénica no es un método validado para predecir hipertensión portal.

En el informe de Shashidhar et al. 7 de 21 niños (33%) experimentó algún episodio de sangrado durante el seguimiento, una tasa mayor que la reportada en niños con hipertensión portal no tratada. Además, en dicho estudio no se diferencian los pacientes según la causa de hipertensión portal, evalúa en el mismo estudio la profilaxis primaria con la secundaria, sin aportar datos diferenciados. Así mismo, no cuenta con datos que permitan evaluar el significado estadístico de los resultados.

En la serie de casos de Sokucu et al. de los 17 pacientes con hipertensión portal intrahepática, solo uno presentaba atresia de vías biliares, por lo que es poco representativo, teniendo en cuenta que la cirrosis por atresia de las vías biliares es la causa más frecuente de hipertensión portal en niños, reportada en la literatura mundial.

El estudio realizado por Erkan et al. no pudo ser correctamente analizado. Se contó solo con el abstract que se encontraba dis-

ponible en internet. No fue posible conseguir el artículo original completo en las fuentes consultadas.

CONCLUSIÓN

Las series de casos publicadas acerca del uso de propranolol como profilaxis del sangrado por várices no son suficientes para determinar si debería o no recomendarse el uso de betabloqueantes. El estudio adicional en los niños, con controles y mayor número de pacientes, son necesarios para determinar si la eficacia en adultos puede ser reproducida en la población infantil.

Desafortunadamente no se realizó todavía un ensayo clínico controlado aleatorizado en niños que permita determinar si el uso de propranolol como profilaxis debería o no ser una recomendación. Para realizar un estudio con las características mencionadas se deberá tener presente que es un error analizar en el mismo grupo a los pacientes que presentan hipertensión portal con alteración del parénquima hepático y los que presentan hipertensión portal con hígado sano, dado el diferente comportamiento de estos grupos. Por las características propias de esta población es muy probable que se produzca durante el seguimiento una alta tasa de deserción asociada a pacientes que reciben otros tratamientos (por ej transplante hepático, shunt portosistémico) o bien, pacientes que fallecen durante el seguimiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de la Doctora Carol Lezama, ya que sus aportes fueron valiosos para la elaboración de este trabajo de revisión bibliográfica. También agradecemos a las bibliotecarias del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Academia Nacional de Medicina y Sociedad Argentina de Pediatría; por su amabilidad, cordial atención y buena predisposición en las búsquedas solicitadas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Costaguta A, Álvarez F. Hipertensión portal en pediatría II: Complicaciones hemorrágicas. Arch Argent Pediatr 2010;108(4):337-342
2. Costaguta A, Álvarez F. Hipertensión portal en pediatría I: Aspectos fisiopatológicos y clínicos.

- Arch Argent Pediatr 2010;108(3):239-242
3. Ling S. Should children with esophageal várices receive beta-blockers for the primary prevention of variceal hemorrhage? *Can J Gastroenterol* 2005; 19(11):661-666
 4. Jean Pappas Molleston. Variceal Bleeding in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003;37:538-545
 5. Ling S, Thomas W, McKiernan P, Schwarz K et al. Primary Prophylaxis of Variceal Hemorrhage in Children With Portal Hypertension: A Framework for Future Research. *JPGN* 2011;52: 254-261
 6. García G, Bosch J. Management of Várices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823-321.
 7. González Alonso R, Garrido Gómez E, Albillos Martínez A. Profilaxis preprimaria de la hemorragia por várices *Rev. esp. enferm.* 2007 Dec; 99 (12): 714-721
 8. Mileti E, Rosenthal P. Management of Portal Hypertension in Children. *Curr Gastroenterol Rep* (2011) 13:10-16
 9. Ozsoylu S, Kocak N, Yuce A. Propanolol therapy for portal hypertension in children. *J pediatri* 1985; 106:317-21.
 10. Ozsoylu S, Kocak N, Demir H, Yuce A, et al. Propanolol for primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in children with cirrhosis. *Turk J Pediatr.* 2000 Jan-Mar;42(1):31-3
 11. Vickers C, Rhodes J, Chesner I, Hillenbrand P, et al. Prevention of rebleeding from oesophageal várices: two-year follow up of a prospective controlled trial of propanolol in addition to sclerotherapy. *J Hepatol.* 1994 Jul;21(1):81-7
 12. Acharya SK, Dasarathy S, Saksena S, Pande JN. A prospective randomized study to evaluate propanolol in patients undergoing long-term endoscopic sclerotherapy. *J Hepatol.* 1993 Sep;19(2):291-300.
 13. Heloury Y, Valayer J, Hay JM, Gauthier F, et al. Portal hypertension in children. Therapeutic approach in cases of failure of a portosystemic shunt. *Chir Pediatr.* 1986;27(3):143-7
 14. Erkan T, Cullu F, Cutlu T et al. Management of portal hipertensión in children: A retrospective study with long-term follow-up. *Acta Gastroenterol Belg* 2003, 66:213-7.
 15. Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ: Propanolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999, 29:12-17.
 16. Sokucu S, Durmaz Suolu O, Elkabes B, Saner G. Long-term outcome after sclerotherapy with or without a beta-blocker for variceal bleeding in children. *Pediatrics International* (2003) 45:388-394
 17. Kumar Sarin S, Gupta N, Kumar Jha S, Agrawal A. Equal Efficacy of Endoscopic Variceal Ligation and Propranolol in Preventing Variceal Bleeding in Patients With Noncirrhotic Portal Hypertension. *Gastroenterology* 2010;139:1238-1245
 18. Ranjan Mishra S, Channder Sharma B, Kumar A, Kumar Sarin S. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: A randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2011;54:1161-1167
 19. Mishra S, Sharma B, Kumar A, Sarin S. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2011 Jun;54(6):1161-7
 20. Pastore S, Londero M, Cont G, Di Leo G et al. Refractory iron-deficiency anaemia in a child with portal cavernoma. *Gut.* 2011 Mar;60(3):317, 377
 21. Mishra S, Sharma B, Kumar A, Sarin S. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut.* 2010 Jun;59(6):729-35
 22. Sarin S, Gupta N, Jha S, Agrawal A et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1238-45.
 23. Dowidar N, Hafez A, Abdel Baki M. Endoscopic sclerotherapy of oesophageal várices due to hepatosplenic schistosomiasis. A randomized controlled trial evaluating the effect of adjuvant propranolol therapy. *J Egypt Soc Parasitol.* 2005 Dec;35(3):773-86.
 24. Chatterjee S, Van Marck E. Can somatostatin control acute bleeding from oesophageal várices in *Schistosoma mansoni* patients? *BMC Infect Dis.* 2004 Dec 13;4(1):58.
 25. Orozco H, Mercado M, Chan C, Guillén-Navarro E, et al. A comparative study of the elective treatment of variceal hemorrhage with beta-blockers, transendoscopic sclerotherapy, and surgery: a prospective, controlled, and randomized trial during 10 years. *Ann surg.* 2000 Aug;232(2):216-9
 26. Schreiber R. Propanolol and portal hypertension: should kids be on the block?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Jul;29(1):10-1
 27. Alvarez F. Long-term treatment of bleeding caused by portal hipertensión in children. *J Pediatr.* 1997 Dec;131(6):798-800
 28. Plevris J, Elliot R, Mills PR, Hislop WS, et al. Effect of propanolol on prevention of first variceal bleed and survival in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994 Feb;8(1):63-70
 29. Kolster C, Rapa de Higuera M, Carvajal A, Castro J, et al. Propanolol in children and adolescents with portal hypertension: its dosage and the clinical, cardiovascular and biochemical effects. *G E N.* 1992 Jul-Sep;46(3):199-207
 30. Vorob'ev LP, Maev IV. The effect of nitrosorbide, korinfar and obzidan on the hemodynamics of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis based on the data acute drug trials. *Farmakol Toksikol.* 1991 Sep-Oct;54(5):54-7
 31. Kiire CF. Controlled trial of propanolol to prevent recurrent variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *BMJ.* 1989 May 20;298(6684):1363-5
 32. Ozsoylu S. Propanolol effect on portal hypertension. *Hepatology.* 1988 May-Jun;8(3):707
 33. Mies S, Pereira M, Orlando C, Sette M, et al.

- Propranolol in the prevention of recurrence of digestive hemorrhage in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1988 Jan-Feb;34(1):24-8.
34. Fleig W, Stange E, Hunecke R, Schonborn W, et al. Prevention of recurrent bleeding in cirrhotics with recent variceal hemorrhage: prospective, randomized comparison of propranolol and sclerotherapy. *Hepatology*. 1987 Mar-Apr;7(2):355-61
35. Cario WR. Liver bypass model following portosystemic anastomoses in children with portal hypertension. *Pediatr Grenzgeb*. 1938;22(6):425-35
36. Rosch J, Dotter CT, Rose RW. Selective arterial infusions of vasoconstrictors in acute gastrointestinal bleeding. *Radiology*, 1971 Apr;99(1):27-36