



Pruebas no invasivas como predictor de respuesta terapéutica en pacientes cirróticos bajo betabloqueantes no cardioselectivos

Tesis de Maestría

Dr. Martín Alejandro Elizondo Barceló

Programa de Posgrado Académico en Ciencias Médicas

(PRO.IN.BIO.)

Escuela de Graduados – Facultad de Medicina

Universidad de la República

Montevideo – Uruguay

Marzo de 2024



proinbio
Programa para la Investigación Biomédica

Pruebas no invasivas como predictor de respuesta terapéutica en pacientes cirróticos bajo betabloqueantes no cardioselectivos

Tesis de Maestría presentada al Programa de Posgrado Académico en Ciencias Médicas (PRO.IN.BIO.) de la Escuela de Graduados de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, para obtener el título de Magister en Ciencias Médicas.

Director Académico-científico:

Prof. Tit. Dr. Ricardo Armentano Feijoo

Tutor de la Especialidad:

Prof. Agdo. Dr. Marcelo Valverde Gómez

Montevideo – Uruguay
Marzo de 2024

Para Greta y Luciana

Agradecimientos

Quisiera expresar mi sincero agradecimiento a todas aquellas personas e instituciones que de manera directa o indirecta han colaborado al desarrollo de este proyecto de investigación.

En primer lugar a Luciana por el cariño, el tiempo, el apoyo constante y por “caminar en Madrid y en compañía”.

A mis padres y hermanos por el afecto y la cercanía.

A mi Director Académico el Prof. Dr. Ricardo Armentano por acercarme a la investigación, compartir su conocimiento y guiarme en la formulación de preguntas. Sus comentarios y correcciones fueron esenciales para dar forma a las ideas y conceptos presentes en estas páginas.

A mi Tutor de la Especialidad, colega de trabajo y amigo el Dr. Marcelo Valverde, por su invaluable orientación en el campo de la Medicina Interna y la Hepatología. Su apoyo al proyecto y su estimulante participación mediante preguntas, comentarios y correcciones han contribuido significativamente a enriquecer el trabajo.

A la Dra. Solange Gerona, Jefa de Programa Nacional de Trasplante Hepático, por la oportunidad y la confianza en mí depositada para integrar el grupo profesional y humano que ella encabeza. Su humanismo y generosidad son una guía y sin su estímulo este proyecto no hubiera sido posible.

A los integrantes del Programa Nacional de Trasplante Hepático, en especial a mis compañeros hepatólogos por el apoyo y las sugerencias, a la Dra. Jimena Prieto por el estímulo para embarcarme en el desafío de la maestría, y al equipo de enfermería por su valiosa colaboración.

A la Lic. en Física Andreína Tesis por su participación y aportes en el proyecto.

A los rotantes y estudiantes de pregrado que integraron investigaciones previas en esta línea, esta tesis es también el resultado de eso.

A mi colega y amigo el Dr. Ignacio Farro por acercarme el interés por la investigación clínica.

Al Hospital Central de las FFAA y al Hospital de Clínicas por la posibilidad de realizar esta investigación y su apoyo en diferentes instancias.

Al Dr. Rafael Bañares Cañizares, Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, y a todos los integrantes de dicho Servicio, por haberme permitido realizar una Estancia Formativa en la Unidad de Trasplante Hepático y la Unidad de Hemodinámica Hepática de la Sección de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo, durante los meses de enero y marzo de 2020 y que fue una parte importante de la inspiración para el desarrollo de este proyecto.

Al Programa de Pro.In.Bio., la Escuela de Graduados, la Facultad de Medicina y la Universidad de la República, y en ellas a la Educación pública y gratuita.

A la Agencia Nacional de Investigación e Innovación por brindarme la oportunidad de presentar este proyecto y por su generosa financiación, la que ha impulsado el crecimiento del proyecto y mi desarrollo como investigador.

Y finalmente agradezo profuntamente a los pacientes que son el motivo fundamental de nuestro trabajo y profesión.

Lugar de realización del proyecto de investigación

Servicio de Enfermedades Hepáticas – Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático.

Hospital Central de las FFAA – Dirección Nacional de Sanidad de las FFAA.

Av. 8 de Octubre 3020. CP 11600.

Montevideo, Uruguay.

Financiación del proyecto de investigación

El proyecto de investigación se desarrolló con la financiación del Programa “Becas de Posgrados Nacionales – Maestrías en Áreas Estratégicas 2020” de la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII).

Presentaciones en eventos al finalizar el proyecto de investigación

- **Elizondo, M.;** Tesis, A.; Valverde, M.; Armentano, R.; Gerona, S.
Título: “Valoración no invasiva de la hemodinamia sistémica y elastografía esplénica para evaluar la respuesta a los betabloqueantes no cardioselectivos en pacientes cirróticos.”
Evento: Internacional
Descripción: XXII Congreso Argentino de Hepatología
Ciudad: Buenos Aires
Año del evento: 2023
- **Elizondo, M.;** Tesis, A.; Valverde, M.; Armentano, R.; Gerona, S.
Título: “Pruebas no invasivas para predecir respuesta terapéutica en pacientes cirróticos bajo betabloqueantes no cardioselectivos.”
Evento: Nacional
Descripción: 46° Congreso Nacional de Medicina Interna y VII Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas
Ciudad: Montevideo
Año del evento: 2023

Resumen

Introducción: La cirrosis es el estadio final de distintas enfermedades hepáticas crónicas y se asocia a una alta morbimortalidad. Inicialmente asintomática en la evolución agrega elementos de Hipertensión portal (HTP) que son la principal causa de mortalidad. Los betabloqueantes no cardioselectivos (BBNS) se utilizan como profilaxis del sangrado variceal con limitaciones para el monitoreo de la respuesta terapéutica. La cardiografía de impedancia (CI) evalúa la hemodinamia sistémica y la elastografía esplénica (EE) cuantifica la rigidez del bazo, y ambas podrían ser herramientas no invasivas para valorar la respuesta terapéutica.

Objetivos: Describir los cambios hemodinámicos sistémicos mediante valoración hemodinámica no invasiva y de la rigidez esplénica con EE en pacientes cirróticos con profilaxis con BBNS e identificar predictores de respuesta terapéutica.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de pacientes cirróticos con indicación de BBNS como profilaxis de sangrado variceal en el Hospital Central de las FFAA y el Programa Nacional de Trasplante Hepático de julio de 2022 a junio de 2023. Se realizó valoración hemodinámica por CI con Z_logic® (Exxer®, Argentina) y rigidez esplénica por EE con FibroScan® (Echosens®, Francia). Los pacientes se evaluaron previo al inicio del tratamiento, en titulación (dosis inadecuada) y a dosis adecuada (Frecuencia Cardíaca: 50-55 latidos/minuto, mayor dosis sugerida o tolerada). Se valoraron los episodios de descompensación a los 90 días y se compararon según el BBNS indicado. Se buscó correlación entre los cambios hemodinámicos y el descenso del valor de EE. Para el procesamiento de datos se utilizó STATA v.17.0 e IBM® SPSS® Statistics v. 22. Se obtuvo autorización del Comité de Investigación Institucional. Se tomó como significativa una $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes, la media de edad fue de 59,9 años y 54 % fueron mujeres. La Esteatosis Hepática Metabólica con un 43 % fue la etiología más frecuente. Al inicio 22 pacientes no recibían BBNS, 16 dosis inadecuada y 14 dosis adecuada. En el 88 % la indicación era profilaxis primaria y 53,7 % recibían carvedilol. En relación a la severidad, el 61,5 % de los casos fueron clasificados como Child-Pugh A, el 25 % como estadio B y el 13,5 % como estadio C, con un índice MELD-Na de $11,9 \pm 4,3$. En ausencia de tratamiento con BBNS los pacientes presentaron una hemodinamia sistémica no hiperdinámica: Gasto Cardíaco (GC), Resistencia Vascular Sistémica (RVS) y Presión Arterial Media normales. El estado hemodinámico basal fue diferente según el estadio de Child-Pugh (C-P) y el recuento plaquetario. El promedio de EE sin BBNS fue de $58,1 \pm 17,7$ kPa. Los valores de GC y RVS con BBNS a dosis adecuada no cambiaron, pero se modificaron la complacencia y elastancia aórtica, el acoplamiento ventrículo-arterial, así como el valor de rigidez esplénica que descendió a $44,5 \pm 20,2$ kPa ($p: 0,006$). Bajo dosis adecuadas cinco

(12,2 %) pacientes presentaron complicaciones por HTP y todos recibían propranolol, con una diferencia significativa comparada con el carvedilol ($p: 0,016$).

Conclusiones: Se describieron los cambios hemodinámicos y de rigidez esplénica pre y post BBNS. Constatamos diferencias hemodinámicas según estadio C-P y/o recuento plaquetario. A dosis adecuada se modificaron variables no relacionadas con el estado hiperdinámico y la rigidez esplénica que es el parámetro con cambios más significativos y puede utilizarse como herramienta para ajustar el tratamiento. Las complicaciones por HTP fueron más frecuentes bajo profilaxis con propranolol.

Palabras clave: Hipertensión portal, profilaxis variceal, betabloqueantes, propranolol, carvedilol.

Abstract

Background: Cirrhosis represents the terminal stage of various chronic liver diseases, associated with significant morbidity and mortality. Despite being initially asymptomatic, cirrhosis progresses to involve elements of Portal Hypertension (PH), a primary cause of mortality. Non-cardioselective beta-blockers (NCBB) are commonly utilized for the prophylaxis of variceal bleeding, but challenges persist in monitoring therapeutic responses. This study aims to assess systemic hemodynamic changes non-invasively using impedance cardiography (IC) and to quantify splenic stiffness through splenic elastography (SE) in cirrhotic patients undergoing NCBB prophylaxis. Additionally, the study seeks to identify predictors of therapeutic response.

Methods: This prospective observational study was conducted at the Central Hospital of the Armed Forces and the National Hepatic Transplant Program between July 2022 and June 2023. Cirrhotic patients with indications for NCBB prophylaxis were included. Hemodynamic assessments employed IC with Z_logic® (Exxer®, Argentina), and spleen stiffness was measured using FibroScan® (Echosens®, France). Evaluations were conducted pre-treatment initiation, during titration (inadequate dose), and at an appropriate dose (Heart Rate: 50-55 beats/minute, higher suggested or tolerated dose). Decompensation episodes at 90 days were compared based on the prescribed NCBB. Correlation between hemodynamic changes and a decrease in SE value was explored. Statistical analyses utilized STATA v.17.0 and IBM® SPSS® Statistics v.22, with significance set at $p < 0.05$.

Results: The study included 52 patients, with a mean age of 59.9 years, and 54 % were female. Metabolic Hepatic Steatosis was the most frequent etiology (43 %). Initial assessments revealed 22 patients without NCBBs, 16 with inadequate doses, and 14 with appropriate doses. Eighty-eight percent had primary prophylaxis indications, and 53.7 % received carvedilol. In relation to disease severity, 61.5% of cases were classified as C-P A, 25% as stage B, and 13.5% as stage C, with a mean MELD-Na score of 11.9 ± 4.3 . In the absence of NCBB treatment, patients exhibited non-hyperdynamic systemic hemodynamics: Normal Cardiac Output (CO), Systemic Vascular Resistance (SVR), and Mean Arterial Pressure. Baseline hemodynamic status differed based on Child-Pugh stage and platelet count. The average SE without NCBBs was 58.1 ± 17.7 kPa. With appropriate NCBB doses, CO and SVR values remained unchanged, but arterial compliance, aortic elastance, ventricular-arterial coupling, and splenic stiffness decreased significantly to 44.5 ± 20.2 kPa ($p: 0.006$). Under appropriate doses, five (12.2 %) patients experienced complications from PH, all receiving propranolol, significantly different from carvedilol ($p: 0.016$).

Conclusions: This study elucidates hemodynamic and splenic stiffness changes pre and post-NCBB prophylaxis in cirrhotic patients. The findings indicate variations in hemodynamics based on Child-Pugh stage and platelet count. Appropriate NCBB doses led to significant changes in variables unrelated to hyperdynamic status, with splenic stiffness showing the most pronounced alterations, suggesting its potential as a tool for treatment adjustment. Complications from PH were more prevalent under propranolol prophylaxis.

Keywords: Cirrhosis, portal hypertension, variceal prophylaxis, beta-blockers, propranolol, carvedilol, impedance cardiography, splenic elastography.

Tabla de contenidos

Agradecimientos	iv
Lugar de realización del proyecto de investigación	vi
Financiación del proyecto de investigación	vi
Presentaciones en eventos al finalizar el proyecto de investigación	vi
Resumen	vii
Abstract	ix
Tabla de contenidos.....	xi
Glosario	xv
1. Introducción	18
2. Objetivos	22
2. 1. Objetivo general	23
2. 2. Objetivos específicos.....	23
3. Marco Teórico.....	24
3.1. Cirrosis, hipertensión portal y cambios hemodinámicos en este contexto	25
3.1.1. Cirrosis e hipertensión portal	25
3.1.2. Hemodinamia del paciente cirrótico.....	28
3.2. Profilaxis con BBNS en los pacientes cirróticos.....	28
3.2.1 Várices esofágicas	28
3.2.2. Detección de VE, VEG y VG.....	29
3.2.3. Profilaxis del sangrado variceal	29
3.2.4. Fármacos	31
3.3. ¿Por qué se utilizan los BBNS?.....	32
3.3.1. Efectos Hemodinámicos.....	32
3.3.2. Cirrosis, estado inflamatorio e infecciones.	33
3.3.3. Efectos no hemodinámicos de los BBNS	34
3.3.4. Ventana terapéutica de los BBNS	34
3.3.5. Propranolol vs. carvedilol	37

3.4. Respuesta y tolerancia de los BBNS	38
3.4.1. Identificación de pacientes con HTPCS	39
3.4.2. Identificación de la respuesta al tratamiento con BBNS	40
3.4.3. Valoración hemodinámica no invasiva como manera de valorar la respuesta al tratamiento con BBNS.....	41
3.5. Medicina de precisión en el tratamiento con BBNS.....	43
4. Materiales y métodos.....	44
4.1. Tipo de estudio	45
4.2. Población de estudio.....	45
4.2.1. Criterios de inclusión.....	45
4.2.2. Criterios de exclusión	45
4.3. Análisis estadístico	46
4.4. Equipamiento utilizado, evaluación y variables obtenidas de los pacientes, y equipo investigador	46
4.4.1. Equipamiento.....	46
4.4.2. Evaluación y variables obtenidas de los pacientes	50
4.5. Consideraciones éticas	51
4.6. Integración del equipo de investigación	52
5. Resultados	53
5. 1. Características demográficas	54
5.2. Instancias de valoración de los pacientes	57
5.3. Determinación del perfil hemodinámico y elastografía esplénica de los pacientes con indicación de tratamiento con BBNS	59
5. 4. Cambios en el perfil hemodinámico y la EE con el tratamiento con BBNS	63
5.4.1. Seguimiento de pacientes que transitaron de la ausencia de tratamiento con BBNS a contar con una dosis adecuada	65
5.6. Diferencias hemodinámicas en los pacientes que se planteó tratamiento con propranolol y carvedilol.....	71
5.7. Eventos clínicos de descompensación vinculados a HTP en el seguimiento	71

5.8. Correlación de los cambios en el perfil hemodinámico de los pacientes con la presencia de complicaciones vinculadas a HTP o descenso del valor de EE.....	72
5.8.1. Búsqueda de correlación entre los cambios del GC e IC y la rigidez esplénica.....	73
5.8.2. Búsqueda de correlación entre los cambios de la RVS e IRVS y la rigidez esplénica...	73
5.8.3. Búsqueda de correlación entre los cambios en las variables hemodinámicas que se modifican con el tratamiento con BBNS y la rigidez esplénica.....	74
6. Discusión.....	76
6.1. Antecedentes	77
6.2. Discusión de los datos obtenidos	78
6.2.1. Características de los pacientes estudiados	78
6.2.2. Características de las instancias de valoración de los pacientes.....	79
6.2.3. Caracterización del perfil hemodinámico mediante Cardiografía de Impedancia.....	80
6.2.4. Perfil hemodinámico según características clínicas	80
6.2.5. Cambios en el perfil hemodinámico y en el valor de EE con el tratamiento con BBNS	83
6.2.6. Diferencia en las variables hemodinámicas entre los pacientes que recibían propranolol y los que recibían carvedilol.....	86
6.2.7. Seguimiento clínico y presentación de eventos de descompensación.....	87
6.2.8. Búsqueda de correlación entre los cambios en las variables hemodinámicas y el descenso del valor de EE.....	89
6.3. Fortalezas y limitaciones del trabajo de investigación	90
6.4. Futuro y perspectivas	91
7. Conclusiones	92
Referencias bibliográficas	94
Apéndice	105
Apéndice 1. Informe de Elastografía Esplénica (FibroScan®)	105
Apéndice 2. Informe Cardiógrafo de Impedancia (Z_logic®)	109
Apéndice 3. Lista de variables ingresadas en la base de datos.....	111
Apéndice 4. Consentimiento Informado	114
Apéndice 5. Otros resultados	116
Anexos.....	122

Anexo 1. Autorización del Comité de Ética y Científico en Investigación en Seres Humanos (CECISH) – Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas	122
Anexo 2. Resolución del Comité de Ética de Investigación del Hospital de Clínicas	125

Glosario

EHCA: Enfermedad hepática crónica avanzada

HTP: Hipertensión portal

GPVH: Gradiente de presión venosa hepática

GC: Gasto cardíaco

RVS: Resistencia Vascular Sistémica

CI: Cardiografía de impedancia

IC: Índice Cardíaco

VS: Volumen Sistólico

IS: Índice Sistólico

PEGV: Paracentesis Evacuadora de Gran Volumen

TH: Trasplante Hepático

V-A: Ventriculo-Arterial

BBNS: Betabloqueantes no cardioselectivos

VE: várices esofágicas

PAM: Presión Arterial Media

FC: Frecuencia cardíaca

VHNI: valoración hemodinámica no invasiva

EHM: enfermedad hepática metabólica

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

SHR: Síndrome Hepato-Renal

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

EH: Elastografía Hepática

HPCS: Hipertensión Portal Clínicamente Significativa

EPS: Encefalopatía Portosistémica

BT: Bilirrubina Total

AR: Ascitis refractaria

MELD: Model for End-stage Liver Disease

FHASC: Falla hepática aguda sobre crónica o ACLF: Acute on chronic liver failure

VG: Várices gástricas

VEG: Várices Esófago-Gástricas

C-P: Child-Pugh

VEDA: Video Endoscopia Digestiva Alta

LEV: ligadura endoscópica variceal

DPIT o TIPS: Derivación portosistémica intrahepática transyugular

DM: Dosis máxima

DMT: Dosis máxima tolerada

lpm: latidos por minuto

PAS: Presión Arterial Sistólica

GB: glóbulos blancos

IFG: Índice de Filtrado Glomerular

HTPCS: Hipertensión portal clínicamente significativa

kPa: kilopascales

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

RM: Resonancia Magnética

FEVI: Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo

DE: desvío estándar

RIQ: rango intercuartílico

ECG: Electrocardiograma

HAI: Hepatitis Autoinmune

CBP: Colangitis Biliar Primaria

CEP: Colangitis Esclerosante Primaria

AST: Aspartato aminotransferasa

FAL: Fosfatasa alcalina

GGT: Gamma glutamil transferasa

PAS: Presión Arterial Sistólica

PAD: Presión Arterial Diastólica

EA: Elastancia aórtica

EES: Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda

1. Introducción

La cirrosis o enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA) constituye el estadio final de distintas enfermedades hepáticas crónicas,¹ tiene una alta prevalencia y es responsable de un 2 % de las muertes a nivel mundial.² Se caracteriza por una fase inicial asintomática con progresión posterior que se asocia a la presencia de elementos de Hipertensión portal (HTP) y deterioro de la función de síntesis hepática.¹

La HTP es la principal causa de complicaciones y muerte en pacientes cirróticos y se define como la elevación persistente del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) por encima de 5 mmHg, con significancia clínica cuando supera los 10 mmHg.^{3,4} Este valor aumenta a medida que progresa la enfermedad con lo que asocia nuevas complicaciones como sangrado variceal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal e hiponatremia,⁵ lo que tiene un notable impacto pronóstico y clasifica la cirrosis en distintos estadios según D'Amico.⁶ Un episodio de sangrado variceal define a la cirrosis como descompensada presentando una mortalidad a los 5 años que supera el 20 %.⁶

Durante el curso de la enfermedad a nivel hemodinámico sistémico existe un deterioro progresivo de la función circulatoria y cardíaca de estos pacientes,⁷ que se manifiesta mediante un estado hiperdinámico con un alto gasto cardíaco (GC) y volumen plasmático, así como una disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) y de la presión arterial.^{6,7} Sumada a esta disfunción circulatoria sistémica durante el curso clínico los pacientes presentan una afectación progresiva de la función cardíaca como la miocardiopatía cirrótica,⁷⁻⁹ al inicio clínicamente silente como consecuencia de las bajas RVS que reducen la poscarga cardíaca, con afectación de la función diastólica de la que se sugiere no es un factor agregado a la mortalidad,¹⁰ llegando al compromiso de la función sistólica tardíamente con el resultado final de una caída del GC y la fracción de eyección sistólica.^{7,11}

Existen diversas técnicas para valorar la hemodinamia cardiovascular de manera no invasiva, como la ecocardiografía Doppler, o valoraciones invasivas a través de catéteres intravasculares. Dentro de las no invasivas también se encuentran: la pletismografía digital o la Cardiografía de impedancia (CI).^{12,13} La técnica de pletismografía digital es la utilizada por Finapres[®] NOVA (Finapres Medical Systems BV, Países Bajos) y permite la obtención de parámetros hemodinámicos que incluyen: GC, Índice Cardíaco (IC), Volumen Sistólico (VS), Índice Sistólico (IS) y la RVS e Índice de RVS.¹⁴ Desde el año 2016 utilizamos esta tecnología en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las FFAA y el Programa Nacional de Trasplante Hepático, en conjunto con el Departamento de Ingeniería Biológica de la Facultad de Ingeniería, y así constatamos el patrón hiperdinámico de la hemodinamia sistémica de estos pacientes.¹⁵ Además analizamos el cambio en el perfil hemodinámico de pacientes cirróticos avanzados que se trataron con Paracentesis Evacuadora de Gran Volumen (PEGV)¹⁶ o que recibieron un Trasplante Hepático (TH).¹⁷

Por otro lado la CI por medio de Z_logic® (Exxer®, Argentina) es también una técnica no invasiva que determina de manera rápida, continua y reproducible las mismas variables hemodinámicas.¹⁸ Hay trabajos que han constatado el estado circulatorio hiperdinámico en una población de cirróticos y sus cambios con la severidad de la enfermedad, situación similar a la constatada con el FinapresNova® por nuestro equipo.^{12,15} Otras experiencias compararon la CI con mediciones hemodinámicas invasivas y también evidenciaron un adecuado rendimiento de esta técnica en pacientes cirróticos.¹⁹ Esta técnica además permite valorar otras variables hemodinámicas como la complacencia arterial, la elastancia aórtica, el Acoplamiento Ventrículo-arterial (V-A)²⁰ y el cálculo de la curva presión volumen que ha demostrado utilidades en el contexto de la cirrosis.²¹

Los betabloqueantes no cardioselectivos (BBNS) constituyen un pilar fundamental en la profilaxis primaria y secundaria del sangrado por várices esofágicas (VE) en pacientes cirróticos ya que disminuyen la presión portal mediante dos mecanismos: el bloqueo β -1 adrenérgico que desciende el GC y con esto el flujo portal, y el bloqueo β -2 adrenérgico mediante vasoconstricción esplácnica.²²⁻²⁵ Dentro de estos fármacos se encuentran el propranolol y el carvedilol, este último agrega además un efecto bloqueador α -1 con lo que logra vasodilatación a nivel de la circulación intrahepática y una mejor respuesta en el descenso de la HTP por lo que se considera como de primera elección en la profilaxis primaria.^{24,25} Adicionalmente en los últimos años también se ha demostrado que el tratamiento con BBNS agrega efectos no hemodinámicos con implicancias clínicas,²⁵ con trabajos que demuestran el beneficio no solo en la prevención del sangrado variceal si no también en la capacidad de evitar las primeras descompensaciones de la cirrosis y el desarrollo de traslocación bacteriana.²⁶

La seguridad de los BBNS es motivo de debate en la investigación, especialmente en lo que respecta al daño que podrían causar y a su falta de beneficios en determinadas etapas de la enfermedad. Algunas investigaciones han valorado el uso de estos fármacos en pacientes con cirrosis y ascitis y no se ha constatado un aumento de la mortalidad.²⁷ Pero por otro lado, otras han encontrado algunas situaciones clínicas en las que hay un aumento de las complicaciones, con deterioro clínico, lo que podría considerarse como un parámetro para suspender el tratamiento. Ejemplo de esto sería el estadio avanzado de la cirrosis con descenso del GC y peoría de la perfusión renal y otros órganos,²⁸ o un valor de la Presión Arterial Media (PAM) menor a 65 mmHg.²⁹ Este hecho plantea la existencia de una “ventana” en la que los pacientes se benefician del tratamiento y fuera de la cual, ya sea por ser una indicación precoz o tardía, es mayor el perjuicio que el beneficio.³⁰

Es conocida la dificultad en la valoración de la respuesta de la HTP al tratamiento con BBNS, y las guías internacionales sugieren de ser posible la medición del GPVH, pero la disponibilidad de esta metodología es muy baja, costosa, y no exenta de complicaciones por constituir un procedimiento

invasivo.²² Hoy la valoración de la respuesta se monitoriza con el descenso de la frecuencia cardíaca (FC) a valores de 55-60 ciclos por minuto, lo que no siempre refleja el descenso del GPVH.³¹ En los últimos años se ha empezado a establecer el cambio en el valor de la EE mediante FibroScan® (Echosens®, Francia) como la mejor manera no invasiva de valorar la respuesta al tratamiento con BBNS como subrogante de los cambios ocurridos a nivel del GPVH.^{24,32}

Frente a lo expuesto anteriormente la hipótesis que se planteó para la investigación fue la posibilidad de una utilidad clínica de la valoración hemodinámica no invasiva como forma de monitorización de la respuesta terapéutica al tratamiento con BBNS. Para confirmarla se desarrolló un modelo no invasivo de valoración hemodinámica mediante el uso de la CI³³ para identificar los cambios en la hemodinámica sistémica en los pacientes cirróticos bajo tratamiento con BBNS y correlacionar dichos cambios con los cambios en el valor de EE y los eventos clínicos vinculados a HTP. Por esto el presente trabajo tiene como objetivo describir los cambios hemodinámicos mediante valoración hemodinámica no invasiva (VHNI) y de la rigidez esplénica mediante EE en pacientes cirróticos con profilaxis con BBNS, identificando predictores de respuesta terapéutica y su correlación clínica.

Este trabajo, además de la presente introducción que corresponde al primer capítulo, consta de 6 capítulos adicionales. En el capítulo 2, se define el objetivo general y los objetivos específicos del estudio. El capítulo 3 expone el marco conceptual en el que se basa el tema de la tesis. El capítulo 4 describe los aspectos que justifican el diseño metodológico y los pasos mediante los cuales se obtuvieron los resultados, los cuales se exponen en el capítulo 5 con el fin de cumplir los objetivos establecidos. En el capítulo 6, se lleva a cabo la discusión a partir de los resultados obtenidos, destacando los principales aportes de la investigación y su relación con la bibliografía internacional, así como reflexionando sobre las fortalezas, debilidades y el futuro de la misma. Finalmente, el capítulo 7 presenta las conclusiones generales derivadas de los resultados y las discusiones correspondientes.

2. Objetivos

2. 1. Objetivo general

- Describir los cambios hemodinámicos sistémicos mediante valoración hemodinámica no invasiva y de la rigidez esplénica con EE en pacientes cirróticos bajo tratamiento con BBNS asistidos en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las FFAA y el Programa Nacional de Trasplante Hepático desde julio de 2022 a junio de 2023.

2. 2. Objetivos específicos

- Caracterizar el perfil hemodinámico mediante valoración hemodinámica no invasiva con Cardiografía de Impedancia y el valor de rigidez esplénica con EE de pacientes con EHCA con indicación de tratamiento con BBNS.
- Describir los cambios en el perfil hemodinámico y la rigidez esplénica una vez instalado el tratamiento crónico con BBNS como profilaxis primaria o secundaria de sangrado por HTP.
- Identificar características clínicas que predigan cambios en el perfil hemodinámico una vez instalado el tratamiento con BBNS.
- Correlacionar los cambios en el perfil hemodinámico de los pacientes con la presencia de complicaciones vinculadas a HTP o el descenso del valor de EE.

3. Marco Teórico

Este capítulo expone el marco conceptual en el que se basa el tema de estudio de la tesis. En primer lugar y avanzando desde lo general a lo particular se realizan consideraciones de la cirrosis, la hipertensión portal y los cambios hemodinámicos que ocurren en esta patología. En segundo lugar se describen situaciones clínicas donde es necesaria la realización de profilaxis con BBNS. Luego se hace un análisis de las características que tienen estos fármacos y cómo ha evolucionado su utilización y distintas apreciaciones en relación a la misma surgidas de investigaciones de los últimos años. Para terminar con la descripción de la evaluación no invasiva como forma de valoración de la respuesta al tratamiento con BBNS.

3.1. Cirrosis, hipertensión portal y cambios hemodinámicos en este contexto

3.1.1. Cirrosis e hipertensión portal

La cirrosis o EHCA es una etapa avanzada de la fibrosis hepática y estadio final donde convergen distintas enfermedades hepáticas crónicas como la enfermedad hepática metabólica (EHM) o MASLD por sus siglas en inglés, el consumo de alcohol, diferentes infecciones virales como la ocasionada por el Virus de la Hepatitis B (VHB) o Virus de la Hepatitis C (VHC), enfermedades autoinmunes o colestásicas entre otras.^{1,22} Esta patología tiene una alta prevalencia a nivel mundial y es responsable de un 2 % del total de las muertes en el mundo, con una importante carga para los sistemas de la salud.² Se caracteriza por una fase inicial asintomática con progresión posterior donde los pacientes agregan elementos de HTP y deterioro de la función de síntesis hepática, asociando diferentes complicaciones como las ascitis, el Síndrome Hepato-Renal (SHR) y la hiponatremia.¹

La HTP es un síndrome clínico que se define hemodinámicamente como la elevación persistente del GPVH por encima de 5 mmHg.^{3,4} Desde el punto de vista patogénico este aumento del gradiente se da por dos elementos, uno es el incremento de la resistencia al flujo sanguíneo portal, y el otro el aumento del flujo sanguíneo que llega a la vena porta. En el primer elemento actúan dos factores, por un lado una causa mecánica que es el aumento de la rigidez hepática consecuencia de la fibrosis y los cambios arquitecturales que esta conlleva, pudiendo asociarse una teórica oclusión a nivel de la microvasculatura hepática, y otra causa más dinámica que es la disfunción endotelial por el aumento del tono vascular intrahepático. El segundo elemento que aumenta el GPVH es la vasodilatación arteriolar esplácica que está asociada a un síndrome circulatorio hiperdinámico con aumento del IC e hipervolemia y en cuyo origen se encuentra un aumento de la liberación de vasodilatadores endógenos principalmente el óxido nítrico.³

El valor de GPVH aumenta con el progreso de la enfermedad y cuando se superan los 10 mmHg se hace clínicamente significativa con la formación de VE, asociando posteriormente la aparición de complicaciones como el sangrado variceal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), SHR e hiponatremia.⁵ El desarrollo de las estas complicaciones y la adición de las mismas tienen un importante peso en el pronóstico y divide a la enfermedad en diferentes estadios de la clasificación de D'Amico. Los estadios 0, 1 y 2 (cirrosis compensada), y los estadios 3, 4 y 5 (cirrosis descompensada), a la que se suma una etapa final de la enfermedad o estadio 6.^{6,34} El punto de quiebre entre la enfermedad compensada y descompensada es el primer episodio de sangrado variceal, con una mortalidad a los 5 años mayor al 20 %.⁶ Los estadios de la clasificación de D'Amico se observan en la figura 1.

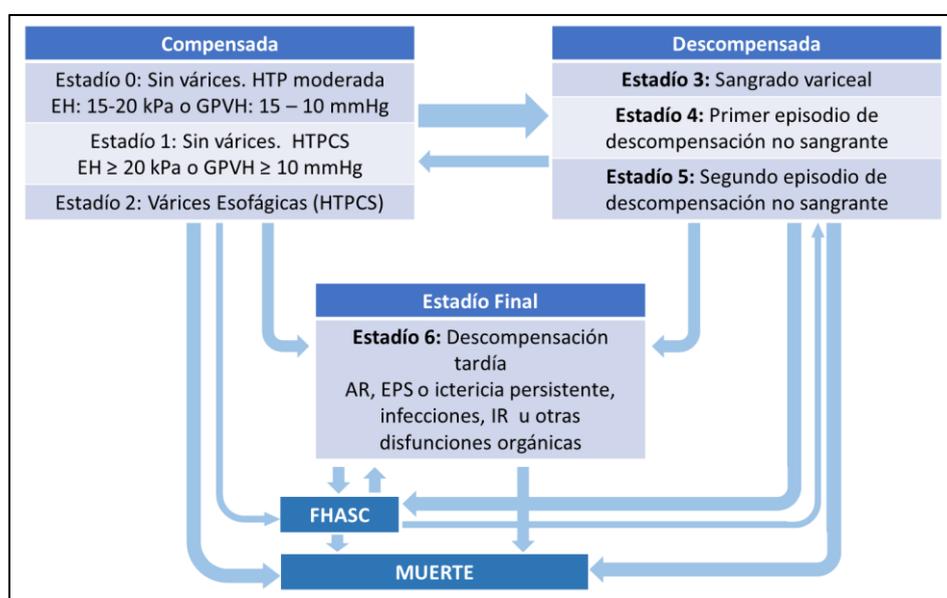


FIGURA 1. Estadios de la cirrosis o EHCA según D'Amico.

HTP: Hipertensión Portal. EH: Elastografía Hepática. GPVH: Gradiente de Presión de Vena Porta. HTPCS: Hipertensión Portal Clínicamente Significativa. EPS: Encefalopatía Portosistémica. AR: Ascitis refractaria. FHASC: Falla Hepática Aguda Sobre Crónica. Extraído de D'Amico, *et. Al.*⁶

Además de la clasificación de D'Amico hay otras maneras de estadificar la severidad de la cirrosis y que se detallan a continuación.

3.1.1.1 Clasificación de C-P:

La clasificación o sistema de puntuación de C-P, originalmente denominado Child-Pugh-Turcotte, fue diseñado para predecir la mortalidad en la selección de pacientes cirróticos para cirugía electiva de descompresión portal.³⁵ Este sistema categoriza a los pacientes a partir de cinco criterios clínicos y analíticos: ascitis, estado neurológico, estado nutricional, bilirrubina total en sangre y albuminemia. Posteriormente, fue modificado por Pugh et al.³⁶, quien sustituyeron el estado nutricional por el tiempo de protrombina, cuantificado como INR. Concomitantemente, se

introdujeron puntos variables para cada criterio en función de la gravedad.³⁶ Esta clasificación agrupa a los pacientes en tres estadios con diferente sobrevida:³⁷

- Estadio A: 5 o 6 puntos, función hepática mantenida, con sobrevida al año del 100 % y a los dos años del 85 %.
- Estadio B: 7, 8 o 9 puntos, compromiso de la función hepática significativa, con sobrevida al año del 80% y a los dos años del 60%.
- Estadio C: 10, 11, 12, 13, 14 o 15 puntos, con función hepática descompensada. Supervivencia al año del 45% y a los dos años del 35%.

Este puntaje se calcula sumando cada una de las variables que lo componen:³⁸

- EPS (Encefalopatía Portosistémica): Ausencia= 1 punto, Grado 1 y 2 = 2 puntos y Grado 3 y 4 = 3 puntos.
- Ascitis: Ausencia = 1 punto, leve = 2 puntos, moderada o severa = 3 puntos.
- BT (Bilirrubina Total): menor de 2 mg/ml = 1 punto, de 2 a 3 mg/ml = 2 puntos, mayor a 3 mg/ml = 3 puntos.
- Albúmina sérica: mayor a 3,5 g/L = 1 punto, 2,8 a 3,5 g/L = 2 puntos, menor a 2,8 g/L = 3 puntos.
- INR: menor a 1,7 = 1 punto, de 1,7 a 2,2 = 2 puntos, mayor a 2,2 = 3 puntos.

La clasificación C-P presenta algunas limitaciones, como la subjetividad en la evaluación de la ascitis y la EPS, así como la ausencia de valoración de la función renal y la natremia, que se han asociado a una mayor mortalidad en los pacientes cirróticos. Esto se reflejó en una mayor mortalidad de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático (TH).³⁹ Por esta razón, se desarrollaron nuevos scores pronósticos, como el MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), que también ha evolucionado, como se describe a continuación.

3.1.1.2. Score de MELD

El Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal (MELD, por sus siglas en inglés) es un predictor de la supervivencia a corto plazo en pacientes con cirrosis.⁴⁰ Este modelo evalúa la mortalidad a tres meses mediante un cálculo matemático de sus variables: BT, INR y creatinina, adicionando en su versión más utilizada, denominada MELD-Na, el valor de sodio (Na) sérico. El resultado de este score varía entre 6 y 40 puntos, con diferente mortalidad: menor a 9, 1,9% de mortalidad a los tres meses; 20-29, 19,6%; 30-39, 52,6%; y 40 o más, 71,3%. Además, es un buen indicador para el trasplante hepático, con un cut-off de 15: si es <15, el paciente presenta mayor supervivencia sin trasplante; si es >15, mayor supervivencia con trasplante.³⁷ Este score se utiliza para determinar las prioridades en la asignación de hígados para trasplante en los EEUU⁴¹ y, hasta el año 2023, en Uruguay.⁴²

En la actualidad, se está realizando una revisión del modelo y su versión más reciente, denominada MELD 3.0, toma en cuenta para el cálculo el sexo, otorgando mayor relevancia al sexo femenino y al valor de albúmina.⁴³

3.1.2. Hemodinamia del paciente cirrótico

A nivel hemodinámico existe un deterioro progresivo de la función circulatoria y cardíaca de estos pacientes durante el curso de la cirrosis que se manifiesta mediante un estado hiperdinámico caracterizado por un alto GC y volumen plasmático, así como una disminución de la RVS y de la presión arterial.^{7,12} Sumada a esta disfunción circulatoria sistémica durante el curso clínico los pacientes presentan una afectación progresiva de la función cardíaca al inicio clínicamente silente como consecuencia de las bajas RVS que reducen la poscarga cardíaca, con afectación de la función diastólica de la que se sugiere no es un factor agregado a la mortalidad.^{10,12} En la evolución la hipertrofia ventricular en pacientes cirróticos con HTP puede ser una respuesta adaptativa a la sobrecarga producida por la circulación hiperdinámica y a los efectos tróficos de la activación de sistemas neurohumorales.¹² En cambio la disfunción sistólica se presenta tardíamente con el resultado final de una caída del GC y la fracción de eyección sistólica.^{7,11} Este conjunto de cambios estructurales y funcionales a nivel cardíaco que generan cambios diastólicos, sistólicos, electrocardiográficos y neurohormonales en el contexto de la cirrosis e hipertensión portal se denominan miocardiopatía cirrótica.^{8,9,34} La magnitud de las alteraciones se correlaciona con la severidad de la enfermedad hepática y contribuyen al desarrollo de complicaciones graves de la cirrosis y una susceptibilidad aumentada al shock.¹¹

3.2. Profilaxis con BBNS en los pacientes cirróticos

3.2.1 Várices esofágicas

Como se trató en el apartado 3.1.1 la primera manifestación de HTP y que define a la misma como clínicamente significativa es la aparición de VE, a la que se puede asociar la presencia de Várices Gástricas (VG), Várices Esófago-Gástricas (VEG) y/o de gastropatía por HTP.⁶

Las VE son dilataciones venosas que se forman en la submucosa de la pared del esófago por la apertura y dilatación de vasos preexistentes consecuencia de conexiones embriológicas entre la circulación sistémica y la circulación portal y por la angiogénesis que ocurre en el contexto de la cirrosis.⁶ Dichas várices están presentes en un 40 % de los pacientes con cirrosis compensada al momento del diagnóstico y en hasta un 72 % en el contexto de la descompensación.^{22,44} El sangrado

variceal es una forma de complicación de las VE que ocurre en un 25 a 35 % de los pacientes debido al aumento de la presión portal que lleva a la dilatación variceal con adelgazamiento de sus paredes y cuando la presión hidrostática del interior supera el límite elástico de su pared y constituye una emergencia médica con alta mortalidad.^{22,23,44} La probabilidad de sangrado por las VE aumenta en aquellas que se definen como de alto riesgo y son las VE grandes con un diámetro ≥ 5 mm, que presentan signos rojos en la pared, y/o se presentan en el contexto de un estadio C-P C de la cirrosis.^{22,24}

Por otra parte las VG son menos frecuentes y están presentes en un 20 % de los pacientes durante la evolución de la enfermedad. Se pueden clasificar en 4 tipos diferentes según la localización anatómica, las VEG que a su vez se dividen en las GOV 1 y GOV 2, son aquellas VE que se extienden más allá del cardias en la curvatura menor o en el fundus gástrico respectivamente, y las VG aisladas que se dividen en las IGV 1 localizadas en el fundus y las IGV 2 que se localizan en otros sectores del estómago.^{22,23} Las primeras son las más frecuentes y las terceras las de mayor riesgo de sangrado según la literatura.²²

Para finalizar la Gastropatía por HTP está presente en un 30 a 45 % de los pacientes cirróticos en estadio C-P B o C, caracterizándose en la endoscopia digestiva por un patrón en mosaico cuando es leve, agregando signos rojos superpuestos en las formas más severas, con localización a nivel del cuerpo o fundus gástrico.²²

3.2.2. Detección de VE, VEG y VG

Como se precisó la presencia de VE, VEG y VG varía según el estadio de la enfermedad y aumenta con la evolución de la misma, constatándose en hasta un 72 % de los pacientes con estadio C-P B o C.²² Las diferentes guías de práctica clínica recomiendan que en el debut de la cirrosis y/o en el contexto de un episodio de descompensación se debe valorar la presencia de VE con la realización de una Video Endoscopia Digestiva Alta (VEDA), y según los hallazgos de la misma y la gravedad de la enfermedad se definirá la estrategia de profilaxis terapéutica con el objetivo de evitar el sangrado digestivo.^{22,32,44,45} Como se verá más adelante hoy en día existen situaciones en la que se podría prescindir de la VEDA con la utilización de métodos no invasivos.²⁴

3.2.3. Profilaxis del sangrado variceal

El sangrado variceal en pacientes con cirrosis tiene indicación de profilaxis en dos situaciones diferentes: la profilaxis primaria que se refiere a la prevención del primer sangrado en situaciones de riesgo, mientras que la profilaxis secundaria se lleva a cabo tras la ocurrencia del sangrado inicial, con el objetivo de prevenir recurrencias.²²⁻²⁴ La profilaxis se fundamenta en dos pilares: el

tratamiento farmacológico con BBNS v/o, o el endoscópico mediante ligadura endoscópica variceal (LEV). Se puede optar por una de las dos opciones cuando se trata de profilaxis primaria en pacientes con cirrosis y várices de alto riesgo, y por la combinación de ambos tratamientos cuando se realiza como profilaxis secundaria del resangrado.^{22–24,44,45}

3.2.3.1. Profilaxis pre-primaria

Previo a la profilaxis primaria teóricamente se podría plantear la realización de profilaxis pre-primaria definida como aquella para prevenir la formación de VE con el uso de BBNS. Esta forma de profilaxis se exploró en un trabajo de Groszmann y colaboradores en 2005 donde se comparó el tratamiento con timolol vs. placebo lo que no demostró beneficios.⁴⁶ A partir de estos resultados en estos pacientes actualmente se recomienda evitar la descompensación clínica y tratar la etiología de la EHCA de estar identificada, no siendo necesaria la realización de tratamiento con BBNS.^{23,24}

3.2.3.2. Profilaxis primaria

El último Consenso de Baveno²⁴ publicado en 2022 define dos situaciones que según los hallazgos de la VEDA y lo avanzada de la enfermedad hepática los pacientes tienen indicación de profilaxis primaria:

- Pacientes con ascitis y várices de alto riesgo (Grandes: ≥ 5 mm, o puntos rojos, o C-P C), indicación B2.
- Pacientes con ascitis y várices de bajo riesgo (Chicas: < 5 mm, sin signos rojos, no C-P C), se pueden usar BBNS para prevenir la primera hemorragia por várices. Indicación B1.

En la primera situación actualmente son preferibles los BBNS frente a la LEV por otros beneficios no hemodinámicos que aportan estos últimos y que se desarrollan en el apartado 3. 3. 3.²⁴

Cuando es conveniente realizar la VEDA con el fin del screening de las várices y el seguimiento posterior de los pacientes con los controles endoscópicos exceden el abordaje de este texto por lo que se resumen en la figura 2.^{45,47}

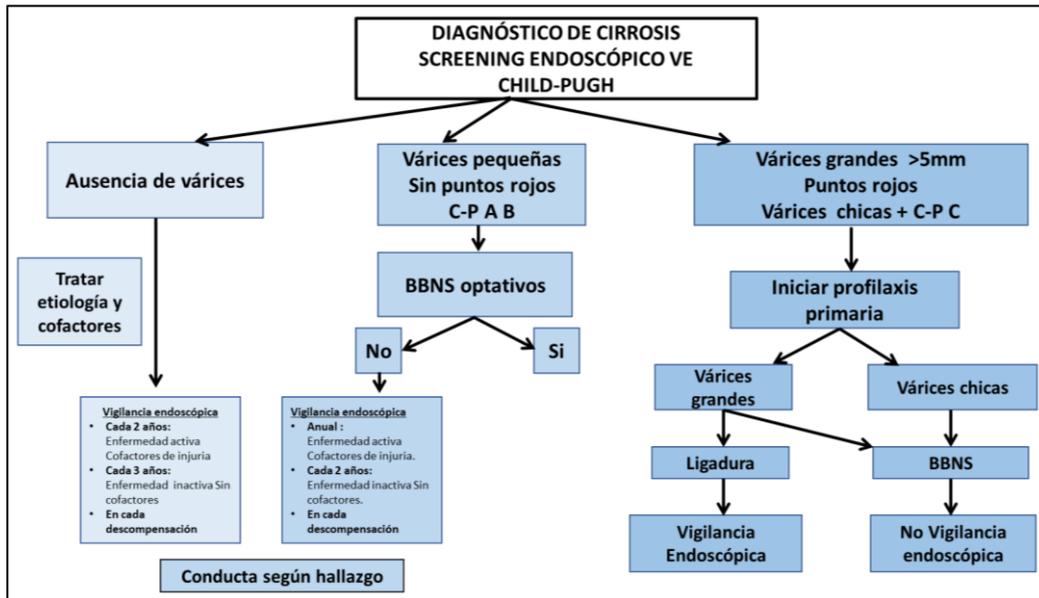


FIGURA 2. Algoritmo de la profilaxis primaria del sangrado por Várices Esofágicas (VE).

C-P: Child-Pugh; BBNS: betabloqueantes no selectivos. Extraído y modificado de Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado⁴⁵

3.2.3.3. Profilaxis secundaria

Como se dijo previamente la profilaxis secundaria se indica en pacientes que presentaron uno o más episodios de sangrado variceal, con el objetivo de lograr un descenso del GPVH a menos de 12 mmHg o mayor al 20 % del valor basal.²⁴ La diferencia con la profilaxis primaria es que en la profilaxis secundaria no se opta por una de las dos opciones sino por la combinación de BBNS y LEV, con un nivel de evidencia A1.²⁴ La indicación de profilaxis secundaria es debido a que cuando en los pacientes no se realiza el riesgo de una nueva hemorragia es de hasta un 60 a 70 %, la mayoría de las veces antes de los dos años del evento hemorrágico inicial,²² profilaxis que no solo evita el nuevo sangrado sino que también aumenta la sobrevida.⁴⁸ Si el paciente presenta episodios de sangrados a pesar de la profilaxis secundaria la Derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT) o TIPS por sus siglas en ingles es el tratamiento de elección según un nivel de evidencia B1 según Baveno VII.²⁴

3.2.4. Fármacos

Los BBNS actualmente autorizados para el tratamiento de profilaxis son tres: Propranolol, Carvedilol, y Nadolol, contando en nuestro país con los dos primeros, las dosis de inicio y las de objetivo de cada uno de ellos se muestran en la siguiente tabla 1.²²

Tratamiento	Dosis	Objetivo Terapéutico
Propranolol	20 mg c / 12 hs	DMT

	DM: 320 mg	50/55 LPM en reposo
Carvedilol	6,25 mg / día. DM: 12,5 mg c/ 12 hs	PAS no < 90 mmHg

TABLA 1. BBNS indicados, dosis inicial y de objetivo terapéutico utilizados para la profilaxis de sangrado variceal.

(DM: Dosis máxima, DMT: Dosis máxima tolerada, LPM: latidos por minuto, PAS: Presión Arterial Sistólica)

3.3. ¿Por qué se utilizan los BBNS?

Los BBNS son fármacos accesibles, de bajo costo, con un amplio uso y efectos adversos que si bien pueden ser frecuentes generalmente no son graves. Se utilizan por sus efectos hemodinámicos con el fin de prevenir el sangrado por las VE debido a la capacidad que tienen para reducir la presión portal, como se mencionó anteriormente.^{25,45,48} A dicho efecto hemodinámico se deben de sumar otros efectos no hemodinámicos que han tomado relevancia en los últimos años por las implicancias y beneficios clínicos que pueden tener.²⁵ Los efectos hemodinámicos y no hemodinámicos se describen en los siguientes apartados.

3.3.1. Efectos Hemodinámicos

La disminución de la presión portal que producen los BBNS es por medio de dos mecanismos: el bloqueo β -1 adrenérgico que desciende el GC y el bloqueo β -2 adrenérgico que produce vasoconstricción esplácnica.^{23,45} Esto sustenta el hecho de que los BBNS son efectivos cuando el flujo esplácnico es elevado ya que es la que causa del aumento de la presión portal.²⁵ Por lo anteriormente expuesto el principal mecanismo por el que los BBNS disminuyen la presión portal es el efecto β -2, lo que explica la falta de correlación entre la disminución de la FC y el descenso de la presión portal.²³

El carvedilol agrega al efecto beta bloqueante un efecto de bloqueo α -1 que disminuye la resistencia a nivel intrahepático pero se asocia a nivel sistémico con una disminución de la RVS, la que se traduce en un descenso de la presión arterial con una peor tolerancia del tratamiento, con aumento de la vasodilatación periférica y la retención renal de sodio y agua.^{23,25} En la figura 3 se pueden observar estos efectos hemodinámicos de los BBNS en los pacientes cirróticos.

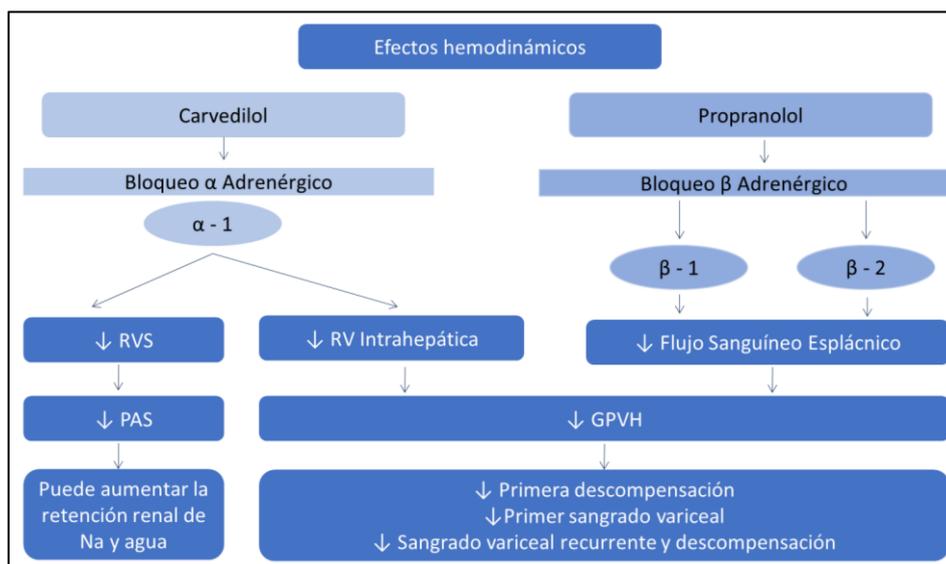


FIGURA 3. Efectos hemodinámicos de los BBNS en los pacientes cirróticos.

RVS: Resistencia Vascular Sistémica, RV: Resistencia Vascular, PAS: Presión Arterial Sistólica, GPVH: Gradiente de Presión Venosa Hepática. Extraído y modificado de *Albillos A, et Al.*²⁵

3.3.2. Cirrosis, estado inflamatorio e infecciones.

La EHCA se asocia con cambios en el estado inflamatorio con una respuesta inmune alterada que se denomina disfunción inmunitaria asociada a la cirrosis. A esta disfunción la definen dos elementos: una inflamación sistémica elevada y una parálisis inmunitaria.⁴⁹ En la inflamación sistémica participan la disbiosis intestinal por sobrecrecimiento bacteriano, dismotilidad intestinal y un aumento de la permeabilidad intestinal que se asocia a la translocación bacteriana que aumenta con la progresión de la enfermedad.^{50,51}

Tanto la inflamación sistémica como la respuesta inmunitaria no actúan de la misma manera a lo largo de la enfermedad. En la cirrosis compensada hay una activación del sistema inmunológico pero en ausencia de inflamación sistémica, cuando la enfermedad presenta episodios de descompensación aumenta el estado inflamatorio por el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias consecuencia de un aumento de la translocación de productos bacterianos. Con la evolución de la enfermedad y nuevos episodios de descompensación, la inmunodeficiencia progresa por la pérdida de la función de vigilancia inmunológica del hígado y el deterioro de las células inmunitarias, evolucionando a un estado de inmunodeficiencia en la etapa final de la cirrosis.⁵²

Este estado y deterioro de la situación inmunológica de los pacientes cirróticos tiene como consecuencia la alta predisposición a complicaciones infecciosas, que se refleja en el alto porcentaje de infecciones cuando consultan a un servicio de emergencia (25 a 47 %), situación aún más frecuente cuando la descompensación es bajo forma de una FHASC o AoCLF.^{51,53,54}

3.3.3. Efectos no hemodinámicos de los BBNS

A los efectos hemodinámicos los BBNS suman otros efectos antiinflamatorios sistémicos que se constataron inicialmente en modelos experimentales como es la capacidad del propranolol de mejorar la motilidad intestinal, con menores tasas de sobrecrecimiento bacteriano y translocación en ratas cirróticas,⁵⁵ y que posteriormente se refrendaron en pacientes con cirrosis descompensada con similares beneficios para mejorar la disbiosis intestinal y la translocación bacteriana intestinal,⁵¹ generando además activación del sistema inmunitario proinflamatorio.⁵⁶

De esta manera los BBNS se asocian con un descenso del valor de glóbulos blancos (GB) y de la proteína C reactiva, efecto que es independiente de la respuesta hemodinámica y el descenso de la presión portal.⁵⁶ Lo anterior está en consonancia con trabajos que demostraron que el propranolol puede prevenir la PBE lo que indirectamente lleva a un descenso de la HTP y de los episodios de hemorragia variceal, y un cierto beneficio de los BBNS disminuyendo el riesgo de sepsis en pacientes cirróticos.^{57,58}

3.3.4. Ventana terapéutica de los BBNS

El primer trabajo que demostró un beneficio del tratamiento con BBNS en el contexto de la cirrosis fue publicado en 1980 y uno de sus autores fue Lebrec, en dicho trabajo se demostró que el efecto del propranolol en la presión venosa portal podría ser útil en la prevención del sangrado recurrente causado por VE en pacientes con cirrosis.⁵⁹ Un equipo de investigadores, liderado por el mismo autor, comenzó a plantear, 30 años después, situaciones en las cuales el beneficio del tratamiento con BBNS podría ser objeto de debate, y según las propias palabras del autor “el uso de betabloqueantes no selectivos se asocia con mala supervivencia en pacientes con cirrosis y ascitis refractaria (AR), y deben estar contraindicados en estos pacientes”.⁶⁰ Con esta nueva mirada que ocurrió en el devenir se origina una hipótesis y concepto que hasta el día de hoy genera controversias y que se desarrolla en esta sección y es el de la “ventana terapéutica” en el tratamiento con BBNS para los pacientes cirróticos.

La discusión de la hipótesis de la ventana está basada en dos aspectos fundamentales: por un lado la respuesta o beneficio terapéutico y por otro lado la seguridad de los BBNS. En esta ventana hay un período de indicación en el que los pacientes se benefician del tratamiento y fuera de la cual, debido a ser una indicación precoz o tardía su utilización genera mayor perjuicio que beneficio.^{30,61} Una ilustración de esta ventana terapéutica se observa en la figura 4.

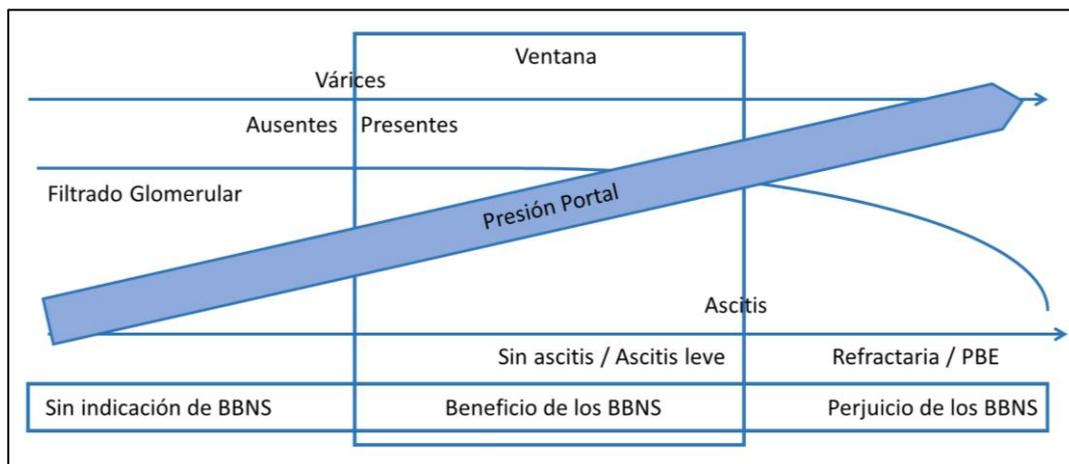


FIGURA 4. Teoría de la “ventana terapéutica” de los BBNS.

PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea. Extraído y modificado de Moctezuma-Velázquez C, *et Al.*³⁰

3.3.4.1. Apertura de la ventana

El momento de la apertura de la ventana hasta el año 2019 era prácticamente indiscutido y como se vio al tratar el concepto de profilaxis pre-primaria los BBNS no tienen efectos beneficiosos en los estadios tempranos de la cirrosis, cuando los pacientes no tienen VE y/o ascitis.⁴⁶ Esto se debe a que el sistema nervioso simpático no está activado de manera significativa y el flujo sanguíneo esplácnico es normal por lo que el efecto farmacológico es nulo.⁶¹ A partir del año 2019 cuando se publica el estudio denominado PREDESCI, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego con el objetivo de evaluar si la reducción del GPVH con los BBNS podría disminuir el riesgo de descompensación o muerte en la cirrosis compensada con Hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS), algunos conceptos respecto a la oportunidad de apertura de la ventana terapéutica comenzaron a modificarse. La conclusión de este trabajo fue que el tratamiento a largo plazo con BBNS podría aumentar la supervivencia libre de descompensación en pacientes con cirrosis compensada e HTPCS, como consecuencia principalmente de reducir la incidencia de ascitis, lo que demuestra que la prescripción de estos fármacos no es solo con el fin de la profilaxis del sangrado variceal sino que también se asocia con otros beneficios.²⁶ A partir de este trabajo y sus hallazgos el consenso de Baveno VII recomienda con un nivel de evidencia B1, que se debe considerar el tratamiento con BBNS como el propranolol, nadolol o carvedilol para la prevención de la descompensación en pacientes con HTPCS, y que es preferible dentro de ellos el carvedilol por sus efectos Anti- α -1 adrenérgicos intrínsecos, que como vimos contribuyen a un mayor descenso de la presión portal.²⁴ Hoy en día los pacientes que se beneficiarían del tratamiento precoz son aquellos que tienen HTPCS y presencia de VE, no teniendo claro, dado la ausencia de datos robustos, el beneficio en pacientes con cirrosis compensada con HTPCS pero sin várices.²⁵

Apoyando lo hallado en el ensayo PREDESCI en 2022 se publicó un metanálisis que incluyó un total de 352 pacientes de cuatro estudios y concluyó que el carvedilol disminuye significativamente el riesgo de descompensación en pacientes con cirrosis e HTPCS, principalmente al reducir el riesgo de formación de ascitis lo que mejora significativamente la supervivencia en pacientes compensados.⁶²

3.3.4.2. Cierre de la ventana

Como se describió en el apartado 3.1.2. en la etapa final de la cirrosis se presentan importantes cambios en el sistema circulatorio, que se caracterizan por un deterioro progresivo de la función circulatoria y cardíaca con una disminución gradual de la reserva compensatoria cardíaca.⁶¹ La alteración de la función sistólica se constata tardíamente con un descenso del GC y de la fracción de eyección sistólica,¹¹ llevando este deterioro hemodinámico al desarrollo de SHR entre otras complicaciones que disminuyen sustancialmente la sobrevida de los pacientes.⁶¹

Los trabajos de investigación a los efectos deletéreos de los BBNS y su ausencia de beneficio en cierto momento de la enfermedad son discordantes. Algunos han valorado el uso de estos fármacos en pacientes con cirrosis y ascitis y no se ha constatado un aumento de la mortalidad,²⁷ en cambio, otras investigaciones han encontrado algunas situaciones clínicas en las que hay un aumento de las complicaciones con deterioro clínico y que podrían utilizarse como parámetro para suspender el tratamiento con BBNS. La primera situación clínica es la presencia de AR, en donde la perfusión renal y su función dependen de manera crítica de la función sistólica cardíaca y de la hiperactivación simpática y con el tratamiento con BBNS lo que ocurre es una disminución de la sobreestimulación simpática sobre la función cardíaca bajando el GC y empeorando la perfusión renal.²⁸ El otro elemento clínico que ha demostrado dividir el grupo de pacientes que se benefician de los que no con el tratamiento con BBNS es el valor de la PAM tomando como límite de corte un valor de 65 mmHg, y donde a partir de valores menores a este se constata un deterioro clínico con el tratamiento lo que sería un buen parámetro para definir el cierre de la ventana terapéutica.²⁹

La relación entre la AR y el valor de PAM con el deterioro clínico sintetizan como el efecto y las repercusión de los BBNS cambia según la situación clínica de los pacientes. Esto también fue evaluado en otros estudios que evidenciaron que los pacientes descompensados exhibían una presión portal más elevada y mostraban una mayor hiperdinamia, caracterizada por un mayor gasto cardíaco y una propensión a la hipotensión. Entre estos pacientes descompensados, aquellos a quienes se les indicaba tratamiento con betabloqueantes experimentaban una disminución menor del GPVH y una caída más pronunciada del GC, lo cual se correlaciona con un mayor riesgo de mortalidad, especialmente cuando el GC es inferior a 5 L/min.⁶³

Las recomendaciones de Baveno VII en relación al cierre de la ventana establece que en pacientes con ascitis debe reducirse la dosis de BBNS o suspenderse en caso de presión arterial baja persistente (PAS < 90 mmHg o PAM < 65 mmHg) y/o en caso de presentar injuria renal aguda o SHR, con un nivel de evidencia B1.¹³

3.3.5. Propranolol vs. carvedilol

El primer trabajo que comparó el tratamiento con propranolol y carvedilol fue publicado en 2013 en pacientes con indicación de profilaxis primaria. A los pacientes se les realizó la medición del GPVH antes y posterior el tratamiento con propranolol, aquellos que no mostraron respuesta desde el punto de vista hemodinámico fueron rotados a carvedilol y en caso de falta de respuesta a este último, se optó por la LEV. En este trabajo se constató una respuesta hemodinámica en tan solo un 36 % de los pacientes que recibían propranolol pero entre los que no respondieron a este el 56 % respondió a carvedilol, con una disminución del GPVH significativamente mayor con carvedilol que con propranolol, lo que también se reflejó en un menor porcentaje de episodios de sangrado (5 % vs. 11 %). Se concluyó entonces que el carvedilol disminuye de manera más efectiva el GPVH que el propranolol.⁶⁴

En línea con esta primera investigación comparativa en los últimos años se han publicado diferentes trabajos que aprueban el beneficio del carvedilol vs. el propranolol.⁶⁵ Una reciente revisión apoya que el carvedilol es mejor al propranolol en diferentes situaciones clínicas y principalmente en las etapas iniciales de la enfermedad, porque disminuye la resistencia intrahepática que es uno de los principales determinantes de la HTP en fases tempranas (pacientes con VE pequeñas).⁶⁵ Además en estas etapas también previene la descompensación como ya lo analizamos con el estudio PREDESCI²⁶ siendo mejor que el propranolol, dado el mayor efecto intrahepático para la reducción de la HTP.⁶⁶ A los estudios anteriores se suma un recientemente metanálisis de datos de pacientes individuales donde se demostró un menor riesgo de descompensación y una menor mortalidad en pacientes con carvedilol.⁶²

A pesar de existir una recomendación de utilizar indistintamente la LEV y los BBNS como tratamiento de la profilaxis de sangrado variceal, dado que la LEV no trata la HTPCS en su conjunto y por lo tanto no previene la descompensación es preferible como lo indica Baveno VII optar por los BBNS frente a la LEV para profilaxis primaria.²⁴

Sin embargo, se observa que a medida que los pacientes evolucionan a cirrosis descompensada la ventaja terapéutica podría verse contrarrestada por un mayor número de complicaciones con hipotensión arterial, hipoperfusión renal, lesión renal aguda y muerte, que aunque ocurre con todos los BBNS en estadios avanzados de la enfermedad serían más frecuentes con el carvedilol.²⁸ Aquí nuevamente los trabajos obtienen conclusiones contradictorias. Como ejemplo de esto un

metanálisis valoró la presencia de ascitis como indicador de riesgo en pacientes con profilaxis primaria con BBNS, y no constató un mayor riesgo en pacientes con carvedilol.⁶⁷

En relación a la profilaxis secundaria, en 2019 un metanálisis comparó el carvedilol con LEV vs. la realización de LEV únicamente vs. el propranolol asociado a mononitratos vs. el propranolol como monodroga. En todas las comparaciones el carvedilol tuvo un efecto similar sobre la tasa de nuevos episodios de sangrado variceal y la mortalidad, pero presentó una tendencia a la mejoría en la supervivencia.⁶⁸ Algo similar ocurrió en una investigación que comparó la eficacia y la seguridad del carvedilol vs. el propranolol en la profilaxis secundaria y constató una mayor respuesta en los pacientes con carvedilol y un menor número de complicaciones y muerte.⁶⁹

A pesar de la ausencia de ECAs hoy Baveno VII recomienda en ciertas situaciones al carvedilol frente a los otros BBNS.²⁴ La discusión continúa y autores referentes mundiales en la materia como Villanueva o Albillos plantean que el carvedilol puede ser el BBNS de elección en pacientes con cirrosis compensada, pero dicha elección es mucho más compleja una vez que los pacientes evolucionan a una cirrosis descompensada.^{25,70} Esto se debe a que en la cirrosis compensada el aumento de la resistencia vascular intrahepática constituye el mecanismo predominante de la HTP y la evidencia actual indica que la profilaxis con la terapia a largo plazo con carvedilol puede ser claramente útil en pacientes con cirrosis compensada e HTPCS con alto riesgo de desarrollar una descompensación.^{25,71} Pero con la evolución de la enfermedad, como el carvedilol se asocia con una mayor caída del GC y produce mayor vasodilatación sistémica, debe utilizarse con mayor precaución. Continúa entonces siendo necesario saber si el propranolol ajustado con cautela según la FC y la presión arterial es una opción más segura o por el contrario, si el carvedilol utilizado aún con más cuidado es una mejor opción en pacientes descompensados. En tal sentido ensayos en desarrollo como el CALIBER (ISRCTN73887615) en el que aún se están incluyendo pacientes y que valoraran estos aspectos pueden ser valiosos para tomar este tipo de decisiones en el futuro.^{70,72}

3.4. Respuesta y tolerancia de los BBNS

Es conocida la dificultad en la valoración de la respuesta al tratamiento con BBNS, dado que por un lado las guías internacionales plantean que la medición directa del GPVH es el gold standard pero por otro lado la disponibilidad de esta metodología es muy baja, costosa, y no exenta de complicaciones por constituir un procedimiento invasivo.²² Por lo tanto en la práctica clínica se sugiere valorar la respuesta farmacológica con el descenso de la FC a valores de 55-60 ciclos por minuto o con la mayor dosis tolerada como se dijo anteriormente, pero estos cambios no siempre reflejan el descenso del GPVH.³¹ Además, esta forma de evaluación es parcializada, ya que se

enfoca únicamente en uno de los mecanismos mediante los cuales los BBNS reducen el flujo portal, que es su efecto de bloqueo β -2 quedando excluidos otros posibles mecanismos.²³

Por otro lado, cuando los pacientes tienen indicación de tratamiento con BBNS un 15 % presenta una contraindicación por lo que no puede recibirlo, otro 15 % presenta efectos adversos, un 30 % no tiene respuesta al tratamiento y solo un 40 % responden al tratamiento.³⁰ A esto hay que agregar que un 15 % de los pacientes suspenden el tratamiento por efectos adversos poco graves como: fatiga, astenia o disfunción sexual,⁷³ y un 5 % de pacientes con efectos adversos graves como bradicardia y/o insuficiencia cardíaca.⁷⁴

Dada la dificultad de lograr definir que pacientes presentan HTPCS y cuales responden al tratamiento con BBNS, en el último tiempo se ha investigado acerca de herramientas que pueden ser de utilidad para valorar de manera no invasiva estos aspectos.

3.4.1. Identificación de pacientes con HTPCS

En primer lugar una manera de seleccionar los pacientes con HTPCS sin necesidad de realizar la medición del GPVH es constatando la presencia de VE. Aunque el gold standard para el diagnóstico de HTPCS es la medición del GPVH en los últimos años se han sumado pruebas no invasivas, destacándose la medición de la rigidez hepática por Elastografía de transición (FibroScan[®]) y el recuento plaquetario. Según Baveno VII en pacientes con EHCA que tienen un valor de rigidez hepática ≤ 15 kPa (kilopascales) y un recuento de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$ se descarta HTPCS con una sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) >90 %.²⁴ Este consenso también plantea que en pacientes no obesos con EHCA por virus y/o alcohol un valor de elastografía ≥ 25 kPa es suficiente para descartar HTPCS (especificidad y valor predictivo positivo (VPP) >90 %). Si el valor de elastografía es entre 20 y 25 kPa y el recuento de plaquetas $< 150 \times 10^9/L$ o valores de elastografía entre 15-20 kPa y recuento de plaquetas menor a $110 \times 10^9/L$ tienen un riesgo de HTPCS de al menos el 60 %.²⁴

Cuando los pacientes no presentan VE también se sugiere la medición de la rigidez hepática por elastografía tomando como límite un valor menor a 25 kPa para descartar HTPCS, dado que tiene un valor predictivo positivo del 91 % para descartar VE en pacientes con alta prevalencia de HTP y de HTPCS.⁷⁵ Otros trabajos describen que valores de rigidez hepática menores a 13,6 kPa descartan HTPCS con una sensibilidad mayor al 90-95 % y valores mayores a 22 kPa tienen mayor especificidad para HTPCS que es entre 90-95%.⁷⁶ Baveno VII actualmente sugiere que es necesario continuar avanzando en estudios para definir el cribado de pacientes compensados a fin de valorar la presencia de HTPCS y con esto indicar el tratamiento con carvedilol.^{24,70}

3.4.2. Identificación de la respuesta al tratamiento con BBNS

Si avanzamos más allá de definir a cuales pacientes tratar y nos enfocamos en valorar la respuesta al tratamiento de manera no invasiva también en el último tiempo se han realizado investigaciones en este sentido. Aunque podríamos preguntarnos: ¿de qué serviría valorar que los pacientes tengan cambios o una respuesta del GPVH (valorando solo el beneficio hemodinámico hepático), si el beneficio de los BBNS va más allá de esta respuesta?, en un contexto de que cada vez son menos los pacientes que no tienen una respuesta como se ha visto con la introducción del carvedilol al arsenal terapéutico.²⁵ Esta variabilidad en el descenso del GPVH con el tratamiento y la ausencia de elementos no invasivos para predecir la respuesta son los principales problemas en el seguimiento de estos pacientes según un autor de referencia como Albillos.²⁵

Distintos parámetros se han estudiado como manera de valorar la respuesta al tratamiento con BBNS de manera no invasiva, como son los cambios dinámicos en la rigidez del hígado mediante elastografía transitoria o por Resonancia Magnética (RM), cambios en la rigidez esplénica por elastografía, o cambios en el flujo sanguíneo portal mediante ecografía Doppler, dentro de estos el método que ha tenido resultados más promisorios es la valoración de la rigidez esplénica.

Un trabajo valoró la rigidez del hígado y el bazo por elastografía mediante RM bidimensional y constató que aunque el GPVH tuvo una relación lineal con la rigidez del hígado y del bazo los BBNS realizados de manera iv solo disminuyeron significativamente la rigidez del bazo en un 6,9 %, y los cambios en la rigidez del bazo no predijeron el efecto en el cambio del GPVH.⁷⁷

Otras investigaciones buscaron la asociación entre VE de alto riesgo a partir del valor de rigidez del hígado y del bazo por elastografía transicional, los valores para predecir várices de riesgo fueron 29,6 kPa y 45,5 kPa respectivamente, con un valor de corte de rigidez hepática para predecir sangrado de 33,2 kPa y de bazo de 55,2 kPa con sensibilidad y especificidad de 90 % y 86 %.⁷⁸ Además, otros autores con otra técnica de elastografía (onda de corte puntual (pSWE) con el sistema Philips Affiniti®) constataron que la rigidez esplénica tuvo un rendimiento mayor que otros parámetros en el cribado de VE con un límite de corte de 31 kPa.⁷⁹

Pero si se continúa avanzando y no solo se piensa en la detección de VE sino también en estimar la respuesta, en 2019 un nuevo trabajo valoró los cambios en la rigidez hepática y esplénica por ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) comparándolos con resultados de medición de GPVH y mostró un buen rendimiento en la predicción de la respuesta hemodinámica a la profilaxis con BBNS en pacientes con VE de alto riesgo.⁸⁰ Trabajos posteriores avanzaron en la misma línea y en 2020 se publicó un trabajo que tiene como objetivo evaluar los cambios en la rigidez hepática y esplénica como subrogante de la respuesta hemodinámica. En esta investigación se constató que una disminución de la rigidez esplénica de 10 % tuvo una sensibilidad 100 %, especificidad 60 %, con VPN 100 % y PPV 90 % para definir los respondedores hemodinámicos.⁸¹ Otro estudio también

valoró la respuesta al tratamiento pero con la asociación de dos métodos: la elastografía por ARFI y el ecoDoppler con contraste, concluyendo que una EE ≥ 74 kPa tuvo una sensibilidad y especificidad altas para predecir la respuesta crónica deficiente a los betabloqueantes, lo que también se pudo observar a través de doppler.⁸²

Además de la mayor aceptación científica de la rigidez esplénica para valorar la respuesta terapéutica y por el hecho de que los valores de rigidez esplénica son más elevados se realizó recientemente una actualización de la frecuencia de la sonda de 50 Hz a 100 Hz que permite el valor máximo de rigidez esplénica.⁸³ Dos estudios valoraron esta sonda de mayor frecuencia y se concluyó que la nueva sonda permite detectar con mayor confiabilidad la rigidez esplénica dado que el umbral de valor máximo de rigidez es de 100 kPa y no de 75 kPa con un menor número de mediciones no válidas.^{84,85}

En Baveno VII²⁴ se recomienda que la medición de la EE menor o igual a 40 kPa es segura para descartar várices de alto riesgo y evitar el cribado endoscópico en pacientes que no cumplen con los criterios de Baveno VI.²⁴ Con la evaluación de más de 500 pacientes se demostró el excelente rendimiento tanto de las sonda de 50 Hz y 100 Hz para descartar la VE de alto riesgo en individuos con cirrosis relacionada con el VHB, siendo mayor la seguridad con las nuevas sondas.³² Finalmente un trabajo que utilizó una sonda de 100 Hz constató que un valor mayor a 53,25 kPa de EE se tiene una sensibilidad del 100 % y especificidad del 72,6 % para predecir VE de alto riesgo pudiendo evitarse de esta manera un 76 % de las VEDA que se solicitarían.⁸⁶

A modo de resumen de la información antes brindada podemos decir que actualmente de las diferentes formas de valoración no invasiva la que mejor perspectiva tiene para seguimiento en el futuro es la EE y que con una sonda de mayor frecuencia la misma aumenta la confiabilidad.

3.4.3. Valoración hemodinámica no invasiva como manera de valorar la respuesta al tratamiento con BBNS

Pensando en otros elementos que se modifican con la cirrosis y que son parte de la respuesta al tratamiento con BBNS es que en los siguientes párrafos se menciona la valoración hemodinámica sistémica en el paciente cirrótico y como podría tomarse en cuenta la monitorización no invasiva del GC en estos pacientes durante su tratamiento.⁷⁰

Como se describió al inicio de este capítulo en la evolución de la enfermedad hepática a nivel hemodinámico existe un deterioro progresivo de la función circulatoria y cardíaca que se manifiesta mediante un estado hiperdinámico caracterizado por un alto GC y volumen plasmático asociado a una disminución de la RVS y de la presión arterial.^{6,7} Sumada a esta disfunción circulatoria sistémica durante el curso clínico los pacientes presentan una afectación progresiva de

la función cardíaca con una caída de la fracción de eyección y de la perfusión de los órganos en las etapas finales.⁶

Actualmente existen diversas técnicas para valorar la hemodinamia cardiovascular de manera no invasiva como la ecocardiografía Doppler (técnica accesible, no invasiva y de relativo bajo costo), o valoraciones invasivas a través de catéteres intravasculares (Swan Ganz) cuya disponibilidad es menor. Al primer ejemplo se han sumado en los últimos años otras técnicas que permiten valorar de forma integral el estado hemodinámico de forma reproducible y con escasa variabilidad interindividual, son ejemplo de estas: la pletismografía digital o la impedancia cardíaca.^{12,13} La técnica de pletismografía digital es la utilizada por Finapres® NOVA (Finapres Medical Systems BV, Países Bajos) equipamiento que permite la obtención de parámetros hemodinámicos que incluyen: GC, IC, VS, IS y la RVS e Índice de RVS.¹⁴ Desde el año 2016 utilizamos esta tecnología en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las FFAA y el Programa Nacional de Trasplante Hepático, en conjunto con el Departamento de Ingeniería Biológica de la Facultad de Ingeniería, y así constatamos el patrón hiperdinámico de la hemodinamia sistémica de estos pacientes y definimos un Índice de Perfil Hemodinámico basado en la relación entre GC y RVS que aumenta su valor a medida que empeora el estado hemodinámico, con una correlación estadísticamente significativa y directamente proporcional entre el índice y las clasificaciones que valoran la severidad de la cirrosis.¹⁵ Además de esto analizamos el cambio en el perfil hemodinámico de pacientes cirróticos avanzados que se trataron con PEGV¹⁶ o que recibieron un TH.¹⁷

Por otro lado la CI es también una técnica no invasiva que determina de manera rápida, continua y reproducible el GC latido a latido y con una mayor aceptación desde el punto de vista científico que la pletismografía.¹⁸ Permite además conocer el estado hemodinámico sistémico sin los riesgos, costos y requerimientos técnicos de otras técnicas invasivas o mínimamente invasivas.¹³ Son pocos los trabajos que han valorado esta técnica en la cirrosis con el fin de constatar los cambios hemodinámicos que tienen estos pacientes. Un ejemplo de este tipo de trabajos fue publicado en 2010 con la utilización de Task Force® donde se constató el estado circulatorio hiperdinámico en una población de cirróticos y los cambios que presenta dicho estado con la severidad de la enfermedad, situación similar a la constatada con el FinapreNova® por nuestro equipo.^{12,15} Otras experiencias compararon la CI con mediciones hemodinámicas invasivas y también evidenciaron un adecuado rendimiento de esta técnica en pacientes cirróticos.¹⁹ Esta técnica además permite valorar el Acoplamiento A-V²⁰ y el cálculo de la curva presión volumen que ha demostrado utilidades en el contexto de la cirrosis.²¹ Finalmente el estudio más reciente con la utilización de la CI valoró los cambios hemodinámicos en pacientes con cirrosis y sus diferentes cambios dependiendo del microbioma.⁸⁷

3.5. Medicina de precisión en el tratamiento con BBNS

Actualmente cada vez es más evidente que el tratamiento en los pacientes con cirrosis debe ser ajustado a cada paciente y nuestro estudio indaga en estos aspectos con una valoración más amplia y exhaustiva que parece necesaria en los pacientes cirróticos.

Los avances y cambios en las indicaciones del tratamiento con BBNS son una manifestación más del concepto de medicina de precisión y en el presente podemos decir que la indicación del tratamiento con BBNS dependerá de tres elementos diferentes: la indicación de profilaxis, el estadio de la enfermedad y la preferencia que tenga el paciente. Con estos elementos se definirá que BBNS recibirá tal paciente y el tiempo de duración.²⁵

4. Materiales y métodos

En este capítulo se abordan los diferentes aspectos que justifican el diseño metodológico elegido con los pasos mediante los cuales se obtuvieron los resultados para cumplir los objetivos establecidos. Inicialmente se describe el tipo de estudio, su población y el análisis estadístico realizado. Más adelante se reseñan las características en las que se realizó la obtención de los datos y el equipamiento utilizado. Para finalizar con los aspectos éticos de la investigación.

4.1. Tipo de estudio

Se trató de un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y unicéntrico.

4.2. Población de estudio

Pacientes con EHCA e indicación de tratamiento con BBNS como profilaxis primaria o secundaria de sangrado variceal asistidos en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las FFAA y el Programa Nacional de Trasplante Hepático entre julio de 2022 y junio de 2023.

4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con EHCA e indicación de tratamiento con BBNS como profilaxis primaria o secundaria de sangrado variceal.

4.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con alteración del estado hemodinámico sistémico vinculado a una causa diferente a la cirrosis o con un Ecocardiograma Transtorácico que informe compromiso de la Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI).
- Edad menor a 18 años.
- Presencia de trombosis venosa del área esplácnica, cavernomatosis portal u otra alteración vascular que incida en la HTP.
- Portador de DPPI o TIPS.
- Paciente cursando gestación.
- Diagnóstico de una enfermedad extrahepática con sobrevida menor a 6 meses.
- Enfermedad neurológica o psiquiátrica que impida la comprensión del estudio y su familiar y/o tutor se niegue a la firma del consentimiento informado.
- Negativa a la firma del consentimiento informado.

4.3. Análisis estadístico

Se describen variables cualitativas con n y %. Las cuantitativas continuas normales se presentan con media y desvío estándar (DE) y las no normales en mediana y rango intercuartílico (RIQ). La normalidad se estudió con test de Shapiro Wilkins. La diferencia entre dos grupos para variable continuas no normales se contrastó con test de Mann-Whitney, para las normales se utilizó test T de Student para muestras independientes. En el caso de que se tratase de tres grupos se utilizó ANOVA para variables continuas normales o Kruskal Wallis para no normales. El estudio de asociación entre variables se realizó con test Chi cuadrado o exacto de Fisher en los casos de valores esperados menores a 5. El estudio de correlación se realizó con r de Pearson para variables continuas normales o Spearman para las no normales. En todos los casos se fijó como nivel de significación un alfa de 0,05. El software estadístico utilizado para el análisis correspondió a STATA v.17.0 e IBM® SPSS® Statistics v. 22.

4.4. Equipamiento utilizado, evaluación y variables obtenidas de los pacientes, y equipo investigador

4.4.1. Equipamiento

El equipamiento utilizado para la investigación se compuso de dos elementos principales el cardiógrafo de impedancia (Z_logic®) y el FibroScan®.

4.4.1.1. Cardiógrafo de Impedancia (Z_logic®) (Exxer®, Argentina)

Z_logic® es un sistema mecánicamente no invasivo que cuantifica y evalúa la función de bomba cardíaca y la respuesta del sistema vascular a partir de la CI. Este equipamiento con la simplicidad operativa de un registro de Electrocardiograma (ECG) y mediante un sistema tetrapolar, una pequeña corriente es aplicada a través del tórax y es sensada a los efectos de obtener la resistencia al paso de la misma (Figura 5). Los cambios que experimenta la resistencia eléctrica acoplados a la medición de la presión arterial, son usados para medir y calcular los distintos parámetros hemodinámicos. El principio teórico es la medición de la descarga sistólica a partir de la onda de impedancia eléctrica torácica. Se utiliza el valor promedio (Z_0) y la derivada de la onda de impedancia respecto del tiempo (dz/dt). A partir de esto el programa del Z_logic® calcula automáticamente los valores de los diferentes parámetros hemodinámicos procesando los datos recogidos a través de los canales de ECG, CI y fonocardiografía, y de la presión arterial que, junto con algunos datos del paciente, son ingresados desde el teclado. De los valores de la impedancia basal Z_0 y de las señales dz/dt , obtenidas de la onda de impedancia eléctrica torácica, se extraen

datos para el cálculo de la descarga sistólica. Además obtiene una señal fonocardiográfica que se utiliza como auxiliar para una definición precisa del final de la sístole (el segundo ruido cardíaco corresponde al cierre de la válvula aórtica) (Figura 6). La obtención de variables hemodinámicas a partir de la onda de impedancia torácica tiene muy alta correlación con los métodos considerados como gold standard siendo la precisión del mismo orden, con la ventaja de ser un método no invasivo y con una alta reproducibilidad y precisión.^{33,88}

Se obtienen por este método un número significativo de variables hemodinámicas que se enumeran a continuación:

- Frecuencia cardíaca (latidos/min)
- Gasto cardíaco (L/min) e Índice cardíaco (L/min/m²)
- Presión Arterial Sistólica (mmHg), Presión Arterial Diastólica (mmHg) y Presión Arterial Media (mmHg)
- Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm⁻⁵) e Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm⁻⁵).m²)
- Descarga sistólica (mL/min) e Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m²)
- Complacencia arterial (ml/mmHg) e Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m²)
- Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES y Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES
- Elastancia aórtica efectiva
- Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan
- Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler
- Fracción de eyección Capan (%) y Fracción de eyección Weissler (%)
- IC/PAS (ml/mmHg.m²)
- Contenido de fluidos torácicos
- Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión
- Presión de pulso (mmHg)
- RPVFS: Suga Index: Rel Presión/Vol.Fin de Sístole(mmHg/mL)

El ejemplo de un informe realizado a uno de los pacientes que participaron en la investigación se puede observar en el apéndice.

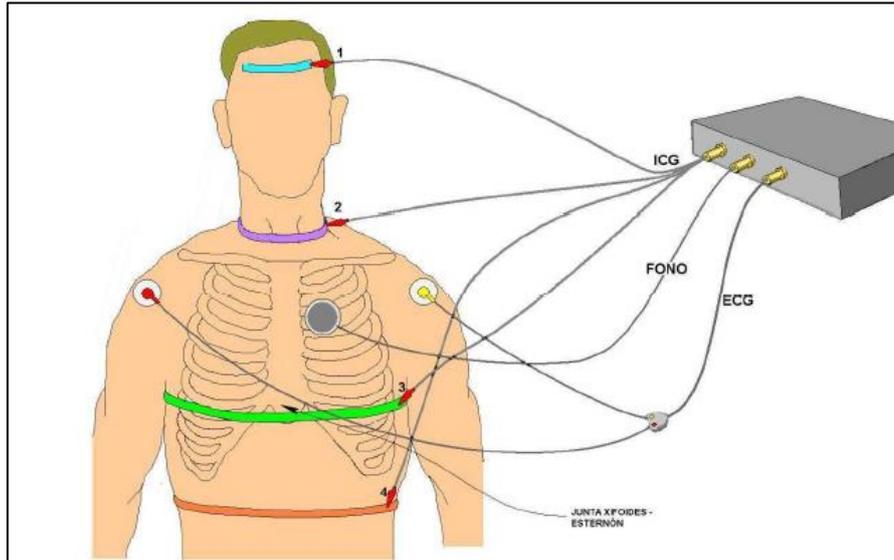


FIGURA 5. Ubicación de los electrodos y sensor del fono del Cardiógrafo de impedancia (Extraído del Manual de uso de Z_logic®) 88

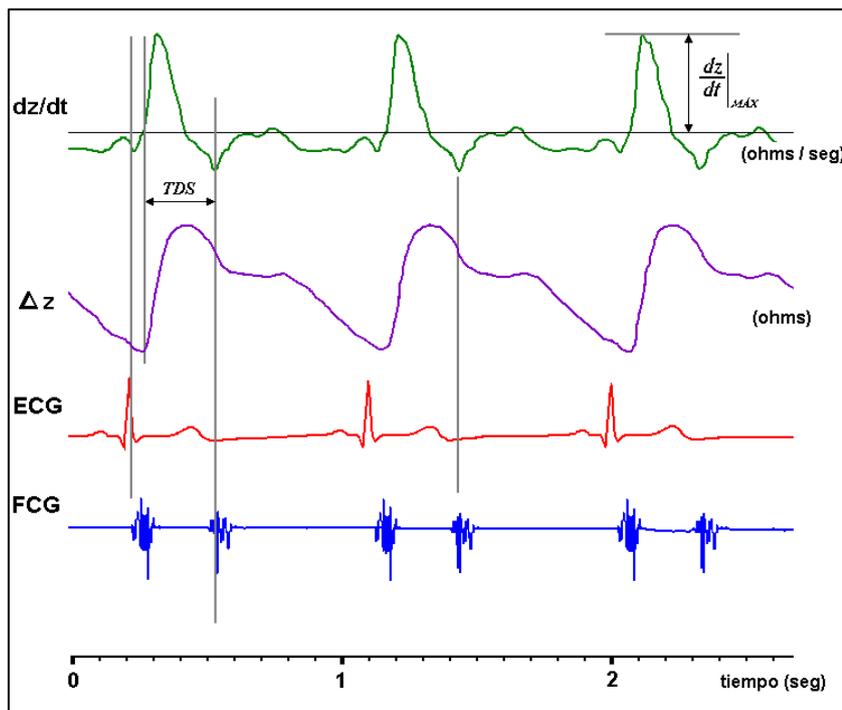


FIGURA 6. Ondas registradas por el Cardiógrafo de impedancia (Extraído del Manual de uso de Z_logic®) 88

4.4.1.2. Elastografía de transición (FibroScan®) (Echosens®, Francia)

Este equipo utiliza una técnica de imagen que evalúa la rigidez hepática y/o esplénica mediante elastografía transitoria o de transición. De esta manera cuantifica la fibrosis hepática o la rigidez esplénica de manera sencilla, indolora, repetible y no invasiva mediante ultrasonido. Es similar a un equipo de ecografía con una sonda emisora-receptora que emite una onda pulsátil vibratoria que penetra en el tejido a estudiar, por ejemplo el hepático y otra onda de ultrasonidos que capta la

velocidad a la que se propaga la primera onda. Luego se procesa esa información y se genera una imagen que corresponde a la onda elástica con un valor de rigidez en kPa (Figura 7).⁸⁹ El equipo originalmente desarrollado para cuantificar la rigidez hepática en los últimos años ha ganado un importante lugar como método para cuantificar la rigidez esplénica, probable subrogante de la HTP como se describió en el Cap. 3 Marco teórico.²⁴ El modelo de FibroScan[®] que se utilizó en la investigación fue el 502 (Echosens[®], Francia) (F01599) y un ejemplo del informe que brinda se puede observar en el apéndice.

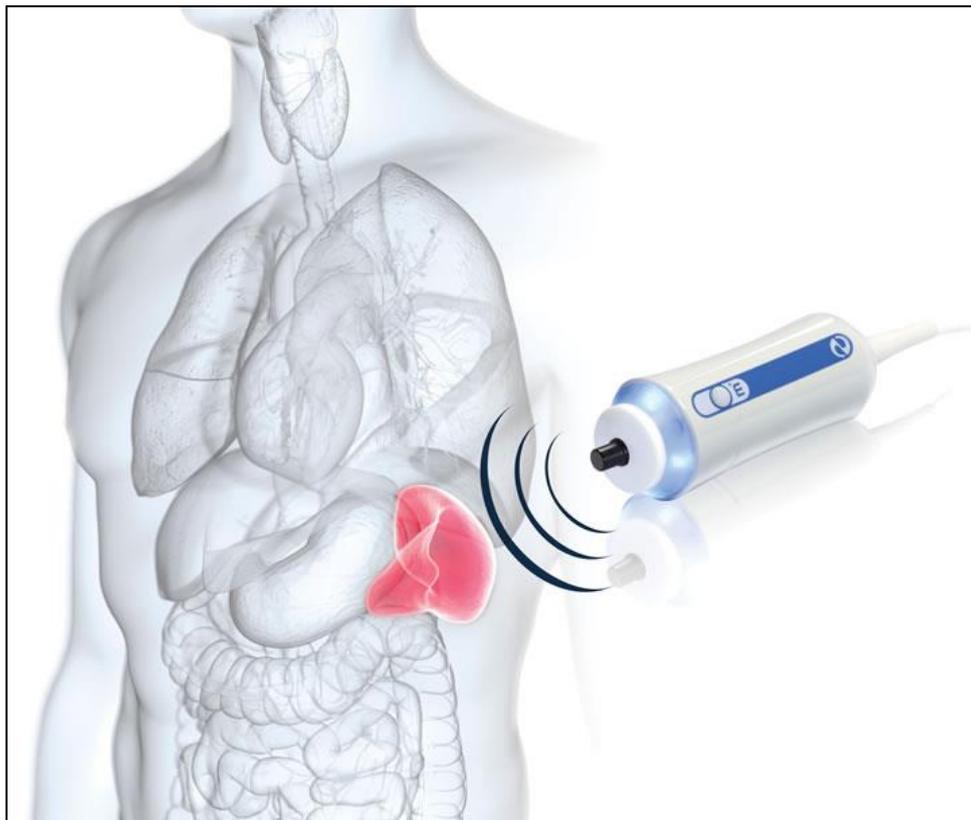


FIGURA 7. Elastografía esplénica (FibroScan[®]) en la forma de realización para valorar la rigidez del bazo (Extraído del Manual de uso de FibroScan[®])⁸³

4.4.2. Evaluación y variables obtenidas de los pacientes

Para cada paciente que ingresó a la investigación se realizó la recolección de datos en un formulario preestablecido con el fin de obtener la información que permitiera cumplir con los objetivos del trabajo. La recolección de datos se volcó a una planilla Excel creada “ad hoc” para su posterior análisis estadístico y llenada por el investigador principal. Las variables obtenidas fueron edad, sexo, etiología y severidad de la cirrosis (estadío de C-P, MELD-Na y estadío de D'Amico), antecedentes de elementos de HTP (VE, sangrado por VE, ascitis, ascitis complicada, PBE, otras infecciones por HTP, Infecciones no vinculadas a HTP, EPS, injuria renal), antecedentes de Hepatocarcinoma, analítica sanguínea que incluyó: Hemograma, hepatograma, crisis sanguínea, función renal, ionograma y perfil lipídico, valor de elastografía esplénica, variables aportadas por el Cardiógrafo de impedancia, FEVI por Ecocardio transtorácico previo, hallazgos en el ecodoppler abdominal y la VEDA, y evolución clínica con la constatación de elementos clínicos de HTP a los 7, 28 y 90 días.

Interesa destacar la definición de algunas de estas variables, principalmente aquellas relacionadas con la cirrosis y las manifestaciones de HTP:

- Diagnóstico de cirrosis: Se realizó con la presencia de hallazgos clínicos, analíticos, imagenológicos característicos de la cirrosis pudiendo o no contar con anatomía patológica que apoye el diagnóstico.²²
- Elementos de HTP definidos clínicamente:
 - Várices Esofágicas: Constatación de VE, VG o Gastropatía en VEDA como manifestación de HTP.⁴⁷
 - Sangrado variceal: Hemorragia digestiva alta en pacientes con cirrosis por VEG.⁴⁷
 - Ascitis: Acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal constatado imagenológicamente en el contexto de la cirrosis.^{22,90}
 - Ascitis refractaria: Ascitis que no puede ser movilizada, o cuya recurrencia temprana (post-paracentesis terapéutica) no puede ser prevenida con tratamiento médico.⁹⁰
 - PBE: Recuento de Polimorfonucleares (PMN) en líquido ascítico mayor a 250/ μ L.²²
 - Empiema Bacteriano Espontaneo: Recuento de PMN mayor a 500/ μ L en líquido pleural o mayor a 250/ μ L con desarrollo de un microorganismo en el cultivo.^{22,91}
 - EPS: Disfunción cerebral que ocurre en pacientes con insuficiencia hepática avanzada o derivación portosistémica en ausencia de otras causas conocidas de alteración neurológica, estadiada según clasificación de West Haven.²²

- Injuria Renal Aguda (IRA): Aumento de valor de Creatininemia basal mayor al 50 % en una semana y/o incremento de Creatininemia basal $> 0,3$ mg/dL en 48 horas.⁹²
- Síndrome Hepatorrenal: En un paciente con cirrosis, ascitis y diagnóstico de IRA, la ausencia de respuesta y mejoría de la función renal luego de 48 horas de suspendidos los diuréticos y realizada expansión del volumen plasmático con albúmina Siempre en ausencia de shock, fármacos nefrotóxicos o signos macroscópicos de lesión renal estructural.⁹²

El total de las variables obtenidas se pueden ver en el Apéndice.

Los pacientes fueron evaluados antes de iniciar el tratamiento, durante la titulación o en caso de dosis inadecuada, y una vez alcanzada la dosis adecuada. En el caso de aquellos que ingresaron al estudio con una dosis inadecuada, se ajustó la misma. Los BBNS utilizados fueron propranolol o carvedilol, con un aumento de la dosis cada 72 horas con el objetivo de alcanzar una disminución de la FC hasta 50-55 lpm, y/o un descenso del 25 % desde el inicio, y/o la dosis máxima tolerada, y/o una PAS inferior a 90 mmHg.

A las cuatro semanas de iniciar el tratamiento, se llevó a cabo una nueva valoración hemodinámica y un seguimiento clínico evolutivo para constatar la presencia de complicaciones relacionadas con la HTP hasta 90 días después de lograr la dosis objetivo. La valoración de los pacientes se realizó en el servicio de atención ambulatoria, con los pacientes en reposo y después de un ayuno de 4 horas.

4.5. Consideraciones éticas

El proyecto de investigación cumplió con los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial)⁹³ y se inició una vez lograda la autorización por el Comité de Investigación del Hospital Central de las FFAA y Hospital de Clínicas por tratarse el Programa Nacional de Trasplante Hepático de una unidad bi-institucional. Ambas autorizaciones se encuentran en los Anexos.

Se solicitó a la población de estudio consentimiento informado de forma escrita a fin de obtener la autorización para el acceso y la utilización de aquellos datos relevantes registrados en la historia clínica y los obtenidos en el proceso de monitorización. Dicho consentimiento informado se encuentra en el Apéndice.

4.6. Integración del equipo de investigación

El equipo estuvo integrado por el investigador principal: Dr. Martín Elizondo Barceló, una integrante del Departamento de Ingeniería Biológica la Lic. en Física Andreína Tesis Montes, el Tutor de la Especialidad: Prof. Agdo. Dr. Marcelo Valverde Gómez y el Director Académico-Científico: Prof. Dr. Ricardo Armentano Feijoo.

5. Resultados

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en el contexto de la investigación. En primera instancia se describen las características demográficas, clínicas y evolución de la población estudiada. Posteriormente se analizan las instancias de registro de valoración hemodinámica y EE que se realizaron los pacientes, para continuar en las siguientes secciones con los diferentes resultados que se obtuvieron con el fin de cumplir los objetivos específicos enumerados en el Capítulo 4.

5. 1. Características demográficas

En total 64 pacientes cumplían criterios de inclusión al actual trabajo, de los cuales 9 se negaron a participar, quedando un total de 55 pacientes. De ellos uno presentaba como criterio de exclusión una importante alteración del estado hemodinámico no atribuible a la cirrosis y otros dos tenían diagnóstico de una trombosis a nivel del eje espleno-portal, quedando un total de 52 pacientes para participar del estudio. El algoritmo de flujo de los pacientes se puede ver en la figura 8.

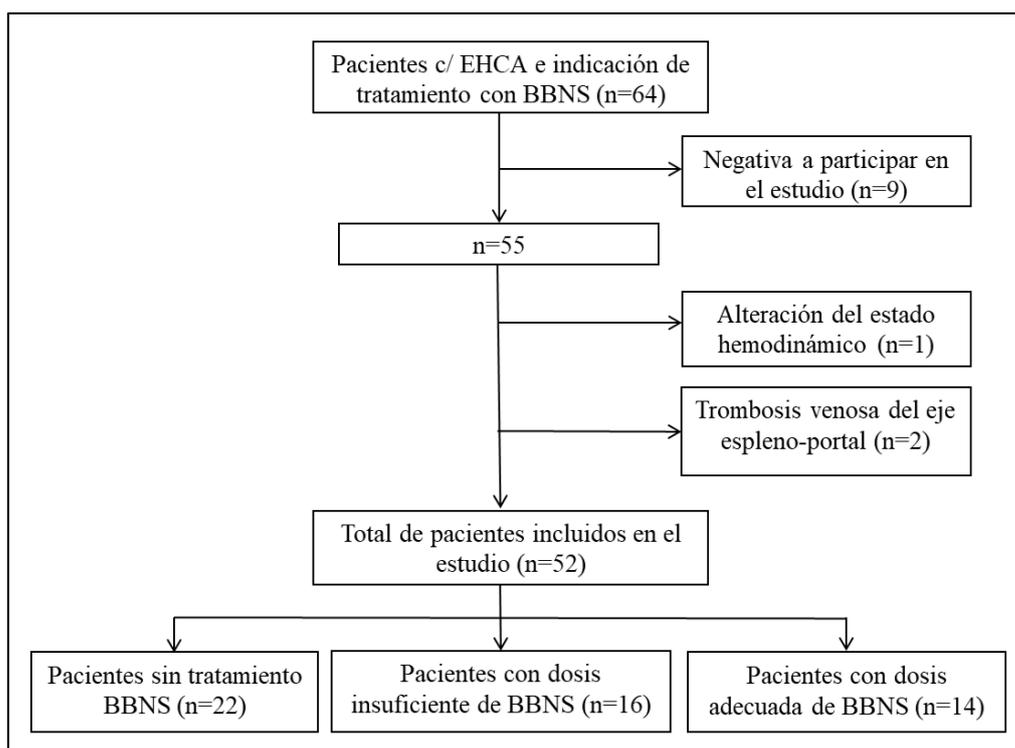


FIGURA 8. Algoritmo de inclusión de pacientes en el proyecto de investigación

En ese total de 52 pacientes la media de edad fue de 69,9 años \pm 16,2 años, con un mínimo de 19 y máximo 85 años. Un 53,8 % fueron mujeres lo que constituyen un total de 28 pacientes.

La principal etiología de la cirrosis fue EHM o MASLD por sus siglas en ingles con un 39 %, presentando un porcentaje muy similar al de la etiología alcohólica (37 %). Las siguientes etiologías por frecuencia fueron: Hepatitis Autoinmune (HAI) con un 12 %, las enfermedades

colestásicas (Colangitis Biliar Primaria o Colangitis Esclerosante Primaria) con un 7 %, las hepatitis virales con un 3 %, una paciente presentó una etiología diferente que fue la Enfermedad de Wilson. Las diferentes etiologías se pueden observar en la figura 9.

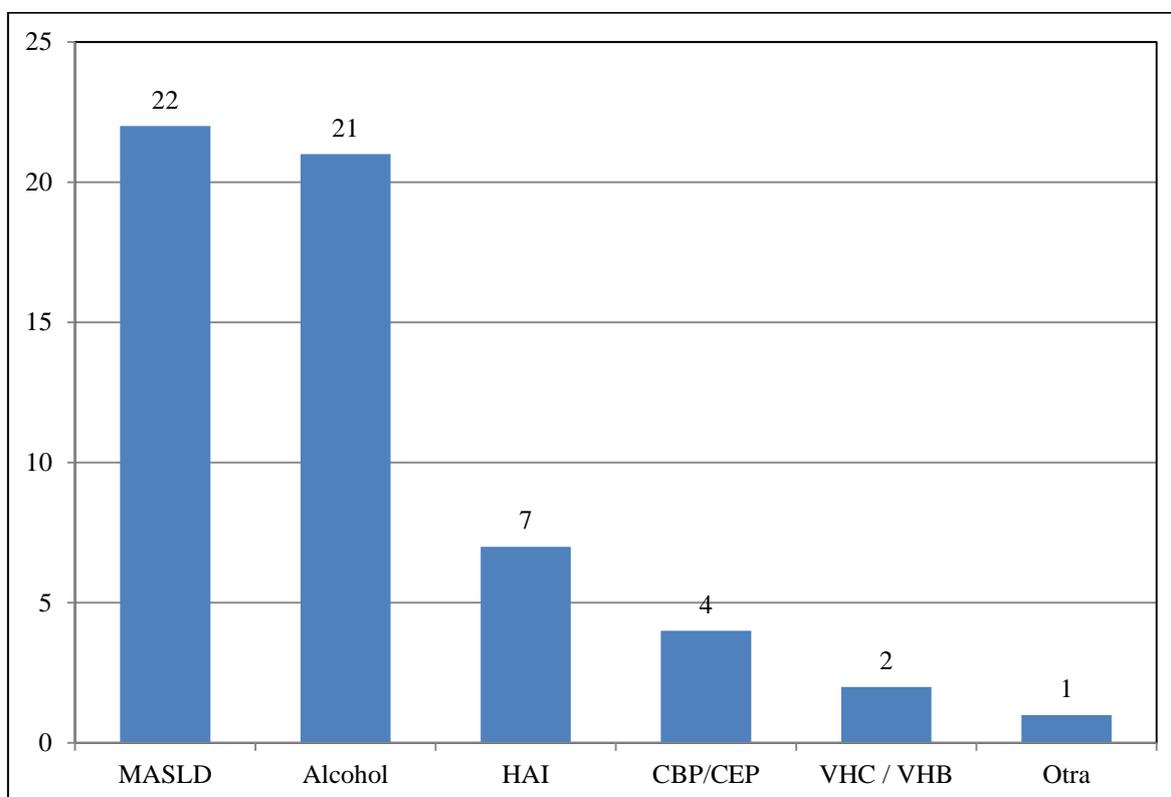


FIGURA 9. Número de pacientes incluidos en el estudio según la etiología de la cirrosis. MASLD: Enfermedad Hepática Metabólica; HAI: Hepatitis Autoinmune; CBP: Colangitis Biliar Primaria; CEP: Colangitis Esclerosante Primaria; VHC: Virus de la Hepatitis C, VHB: Virus de la Hepatitis B

En cuanto a la severidad de la cirrosis la mayoría de los pacientes presentaron un estadio C-P A (61,5 %, n=32); seguido por el estadio B (25 %, n=13); y solo 7 pacientes un estadio C lo que correspondió a 13,5 %. Según el score de MELD-Na, la mayoría de los pacientes tuvieron un valor menor a 15 puntos (73,1 %, n=38), con una mediana de MELD-Na de $11,9 \pm 4,3$ al momento de la valoración. Clasificados por estadio de D'Amico casi la mitad de los pacientes presentó un estadio 2 (46,1 %, n=24); un 9,6 % (n=5) un estadio 3; 28,8 % (n=15) un estadio 4; 11,5 % (n=6) estadio 5; y solo 2 pacientes (3,8 %) tenían un estadio 6.

En todos los pacientes se constató HTPCS, de ellos en 46 se evidenciaron VE al momento de la inclusión en el estudio, con antecedentes de sangrado por dicho motivo en un 11,5 % del total de pacientes. El resto de los elementos de HTP fueron en orden de frecuencia: la plaquetopenia con un 69,2 %, la presencia de esplenomegalia ecográfica 63,5 %, el antecedente o presencia de ascitis un 40,4 %, y la EPS en un 23,1 %. Dichos elementos y otros menos frecuentes se pueden ver en la tabla 2.

Elementos de HTP y otras complicaciones	n/n total (%)
Várices esofágicas	46/52 (88,4)
Sangrado variceal	6/52 (11,5)
Esplenomegalia ecográfica	33/52 (63,5)
Plaquetas <140/10 ³ μL	36/52 (69,2)
Ascitis	21/52 (40,4)
Peritonitis Bacteriana Espontánea	3/52 (5,8)
Injuria Renal Aguda	3/52 (5,8)
Encefalopatía Portosistémica	12/52 (23,1)
Carcinoma Hepatoceleular	3/52 (5,8)

TABLA 2. Elementos de HTP y otras complicaciones en el total de los pacientes valorados

Los valores de la analítica sanguínea de los pacientes al ser incluidos en el estudio se muestran en la siguiente tabla 3 donde se destaca que salvo el recuento de plaquetas, que estaba por debajo del valor de referencia, y algunos parámetros que constituyen el hepatograma como la Aspartato aminotransferasa (AST), la Fosfatasa alcalina (FAL), y la Gamma glutamil transferasa (GGT) con leves alteraciones, el resto de la analítica se encontraba dentro de parámetros normales. Lo anterior demuestra cierto grado de estabilidad de la enfermedad en estos pacientes y que se abordará su análisis en el Cap. 6 destinado a la discusión de los resultados.

Analítica sanguínea	Valor constatado	Valor Normal
Hemoglobina (mg/dL)*	12,2 +/- 1,9	(13,4 – 16,6)
Leucocitos (10 ³ μL)*	5,3 +/- 2,2	(3,5 – 10,0)
Plaquetas (10 ³ μL)*	122,4 +/- 84,8	(140 – 400)
Creatininemia (mg/dL)*	0,90 +/- 0,47	(0,73 – 1,18)
Natremia (mg/dL)*	138,5 +/- 4,4	(132 – 146)
Bilirrubina total (mg/dL)**	1,18 (0,78 – 2,24)	(0,30 – 1,20)
Aspartato aminotransferasa [AST/TGO] (U/L)**	41 (29 – 69)	(5 – 40)
Alanin aminotransferasa [ALT/TGP] (U/L)**	30 (24 – 46)	(7 – 40)
Fosfatasa alcalina (U/L)**	125 (90 – 163)	(40 – 116)
Gamma glutamil transferasa [GGT] (U/L)*	120,3 +/- 113,1	(5 – 73)
Albúmina sérica (mg/dL)*	3,6 +/- 0,7	(3,20 -4,60)
Ratio Internacional normalizado [INR]*	1,3 +/- 0,2	

TABLA 3. Analítica sanguínea de los pacientes al momento de ser incluidos en el estudio

(* media +/- DE. ** mediana y RIQ)

5.2. Instancias de valoración de los pacientes

En los 52 pacientes que participaron en la investigación, se realizó un número variable de registros, dependiendo del estado en el que ingresaron al estudio y la velocidad con la que alcanzaron la dosis objetivo, lo que se puede observar en la tabla 4. En total se llevaron a cabo 84 instancias de medición con Cardiografía de Impedancia y Elastografía Esplénica. Inicialmente, se incluyeron en el estudio 22 pacientes que no estaban recibiendo BBNS, 16 con dosis inadecuadas y 14 con dosis

adecuadas, según la definición mencionada en el Cap. 6. Del total de las instancias de medición en solo una paciente no fue posible realizar la Cardiografía de Impedancia (1,2 %) por el biotipo. En relación al FibroScan® el resultado no fue concluyente en 8 instancias de las 84 mediciones, lo que corresponde a un 9,5 %, de estos casos no concluyentes solo uno de los pacientes presentaba esplenomegalia.

Número de Paciente	Dosis de BBNS			Total
	Sin	Subóptima	Adecuada	
1	0	0	1	1
2	1	1	1	3
3	1	1	1	3
4	0	1	1	2
5	1	0	1	2
6	1	0	1	2
7	0	1	1	2
8	0	1	1	2
9	0	1	1	2
10	0	0	1	1
11	1	0	1	2
12	0	1	1	2
13	0	0	1	1
14	1	0	1	2
15	0	0	1	1
16	0	1	0	1
17	1	0	0	1
18	0	0	1	1
19	1	0	1	2
20	1	1	0	2
21	0	0	1	1
22	0	1	1	2
23	0	1	1	2
24	1	0	0	1
25	1	0	0	1
26	0	0	1	1
27	0	1	1	2
28	0	0	1	1
29	0	1	1	2
30	0	1	0	1
31	1	0	1	2
32	1	0	1	2
33	1	1	0	2
34	1	1	1	3
35	0	0	1	1
36	1	0	1	2
37	1	0	0	1
38	0	1	1	2
39	0	1	1	2
40	0	0	1	1
41	0	0	1	1
42	1	0	0	1

43	0	0	1	1
44	1	0	1	2
45	0	1	1	2
46	0	0	1	1
47	0	1	0	1
48	0	0	1	1
49	1	0	0	1
50	1	1	1	3
51	0	0	1	1
52	1	0	1	2
Total	22	21	41	84

TABLA 4. Instancias de medición en los diferentes pacientes

5.3. Determinación del perfil hemodinámico y elastografía esplénica de los pacientes con indicación de tratamiento con BBNS

El estado hemodinámico se valoró mediante CI en 22 pacientes que tenían indicación de BBNS y aún no lo habían recibido. El estado hemodinámico promedio de estos pacientes se caracterizó por presentar valores dentro de la normalidad con promedio de GC de 6,0 +/- 3,1 L/min, IC de 3,2 +/- 1,9 L/min/m², RVS de 1450,7 +/- 737,3 dyn.seg.cm⁻⁵, IRVS de 2815,6 +/- 1559,7 dyn.seg.cm⁻⁵.m², y PAM de 91,6 +/- 16,7 mmHg, valores que no definen un estado hiperdinámico. El resto de los parámetros hemodinámicos constatados se pueden observar en la tabla 5.

Variable Hemodinámica	Valor obtenido
Frecuencia cardíaca (latidos/min)*	78 (67 – 83)
Índice cardíaco (L/min/m ²)	3,2 +/- 1,9
Gasto cardíaco (L/min)	6,0 +/- 3,1
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	122,4 +/- 19,8
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	76,2 +/- 15,8
Descarga sistólica (mL/min)	76,6 +/- 35,2
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	1,1 +/- 0,3
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	1,1 +/- 0,3
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,2 (1,1 – 2,1)
Contenido de fluidos torácicos	46,7 +/- 8,5
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	105,6 +/- 21,6
Elastancia aórtica efectiva	1,7 +/- 0,7
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,5 (1,2 – 1,8)
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,5 (1,2 – 1,8)
Fracción de eyección Capan (%)	57,9 +/- 8,1
Fracción de eyección Weissler (%)	61,6 +/- 15,8
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	20,7 (15,1 – 31,4)
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	0,9 +/- 0,5
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	41,1 +/- 21,3
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	2815,6 +/- 1559,7
PAM (mmHg)	91,6 +/- 16,7
Presión de pulso (mmHg)*	50 (40 – 52,5)
RPVFS: Suga Index: Rel Presión/Vol.Fin de Sístole(mmHg/mL)	2,4 +/- 1,4

Resistencia Vascular Sistémica (dyn.sec.cm ⁻⁵)	1450,7 +/- 737,3
--	------------------

TABLA 5. Estado hemodinámico de los pacientes no betabloqueados (n = 22)
(* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE)

Posteriormente dentro del grupo de pacientes sin tratamiento con BBNS, se comparó el estado hemodinámico según la severidad y etiología de la enfermedad. Los parámetros hemodinámicos fueron significativamente diferentes cuando se comparó el estadio A de C-P con el B, excluyéndose de la comparación los pacientes de estadio C dado que fueron solo dos pacientes. Esos parámetros pueden verse en la figura 10 y la tabla 6. Como se puede observar estos datos constataron un estado hiperdinámico en los pacientes C-P B, no observado en los pacientes con C-P A.

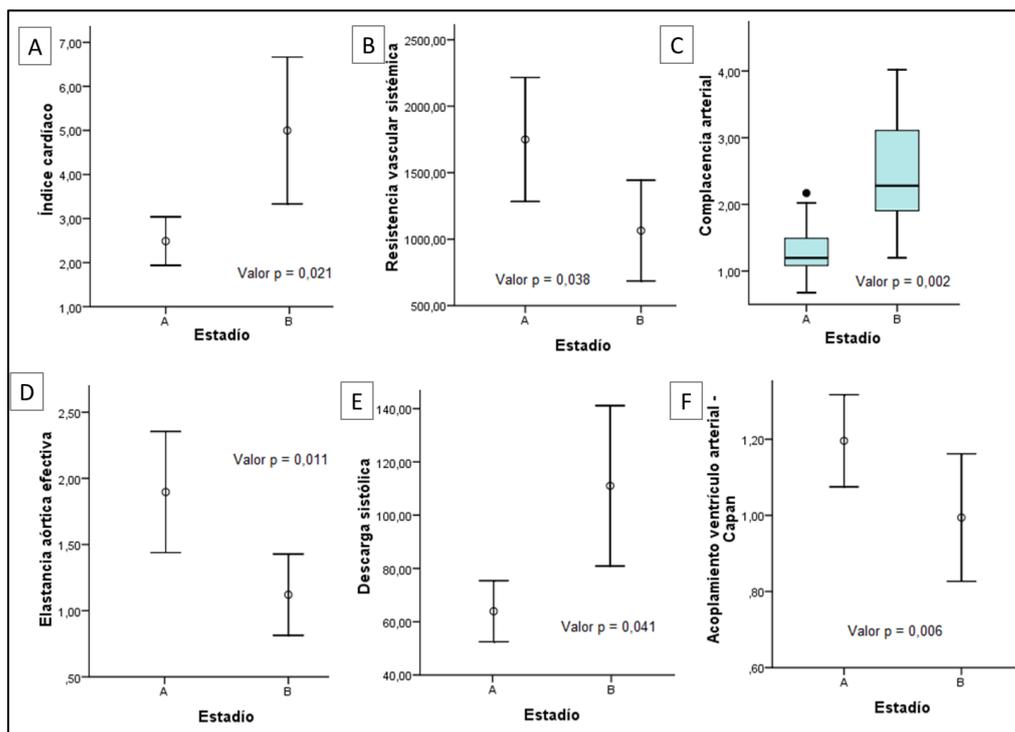


FIGURA 10. Estado hemodinámico de los pacientes no betabloqueados según Child-Pugh A o B.

Variable hemodinámica	Estadio A (n = 12)	Estadio B (n = 8)	Valor p
Frecuencia cardíaca (lat/min)*	73 (63 – 81)	85 (62 – 89)	0,694
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,5 +/- 1,0	5,0 +/- 2,9	0,021 ¶
Gasto cardíaco (L/min)	4,7 +/- 1,5	9,1 +/- 4,9	0,046 ¶
PAS (mmHg)	127,0 +/- 19,5	124,0 +/- 23,0	0,186
PAD (mmHg)	79,0 +/- 15,9	79,0 +/- 22,7	0,580
Descarga sistólica (mL/min)	64,1 +/- 19,1	112,4 +/- 50,8	0,041 ¶
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	1,2 +/- 0,2	1,0 +/- 0,2	0,006 ¶
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	1,2 +/- 0,2	0,9 +/- 0,2	0,039 ¶
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,2 (1,1 – 1,6)	2,2 (1,6 – 3,5)	0,002 ¶
Contenido de fluidos torácicos	42,2 +/- 5,4	49,9 +/- 4,1	0,142
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	90,6 +/- 10,7	124,1 +/- 8,2	0,018 ¶

Elastancia aórtica efectiva	1,9 +/- 0,7	1,2 +/- 0,5	0,011 ¶
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,5 (1,2 – 1,9)	1,3 (0,9 – 1,5)	0,273
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,5 (1,2 – 2,1)	1,4 (0,9 – 1,5)	0,186
Fracción de eyección Capan (%)	53,9 +/- 6,7	57,2 +/- 4,5	0,071
Fracción de eyección Weissler(%)	53,8 +/- 13,2	60,1 +/- 8,7	0,071
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	20,2 (12,9 – 24,2)	37,1 (20,5 – 66,5)	0,028 ¶
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	0,7 +/- 0,3	1,4 +/- 0,7	0,003 ¶
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	33,7 +/- 11,6	62,5 +/- 31,0	0,018 ¶
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	3472,0 +/- 1841,4	1938,5 +/- 1158,6	0,033 ¶
PAM (mmHg)	95,0 +/- 16,8	94,0 +/- 22,7	0,388
Presión de pulso (mmHg)*	50 (40 – 52,5)	45 (40 – 50)	0,042 ¶
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (mmHg/mL)	2,7 +/- 1,7	1,9 +/- 0,9	0,344
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1748,0 +/- 831,2	1078,0 +/- 701,7	0,038 ¶

TABLA 6. Estado hemodinámico de los pacientes no betabloqueados según Child-Pugh A o B.

(* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE). (¶: p<0.05)

La comparación entre el estado hemodinámico según el valor de MELD-Na mayor-igual o menor a 15 puntos no mostró diferencias significativas, salvo en el Contenido de fluidos torácicos, como se puede ver en la figura 11. El resto de las variables hemodinámicas en las que no se constataron cambios según valor de MELD-Na se muestran en la tabla 1 del apéndice.

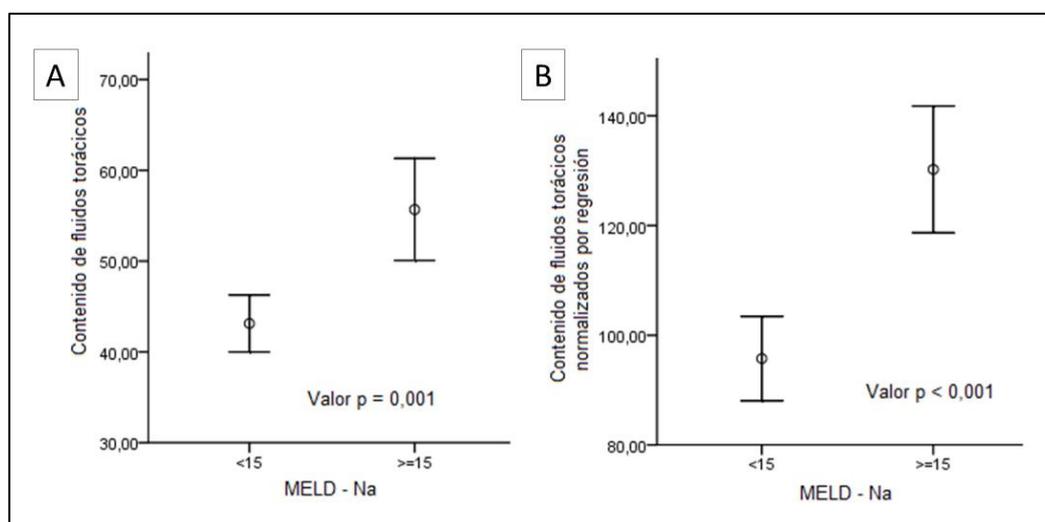


FIGURA 11. Contenido de fluidos torácicos (A) y contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión según score de MELD-Na menor o mayor-igual a 15 puntos

Para finalizar esta sección, cabe destacar que los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento con BBNS fueron evaluados con EE mediante FibroScan[®], obteniendo un promedio de $58,1 \pm 17,7$ kPa. En uno de los pacientes (4,5 %), el estudio no fue concluyente, y solo un paciente presentó un valor dentro del rango esperado para la población normal (menor a 18,5 kPa).⁹⁴

Cuando se analizan los valores obtenidos y tomando en cuenta las directrices de Baveno VII ²⁴, se destaca que solo un paciente de los que no recibían BBNS presentó un valor que descarta la presencia de HTPCS (< 21 kPa), 6 pacientes (27 %) presentaron valores considerados en “zona gris” entre 21 y menos de 50 kPa, y 14 pacientes (64 %) valores que diagnostican la presencia de HTPCS (>50 kPa), como se puede observar en la figura 12.

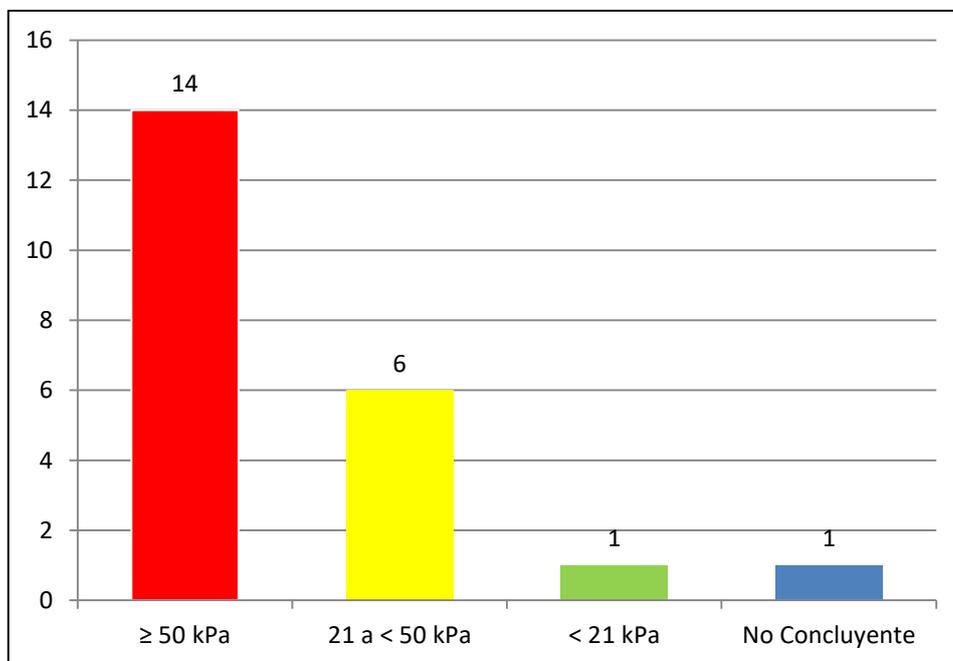


FIGURA 12. Elastografía esplénica en los pacientes con indicación de tratamiento con BBNS según riesgo de presencia de HTPCS

Cuando se compararon los hallazgos en las endoscopías digestivas altas, la presencia de esplenomegalia, y el diámetro de la vena porta por ecografía Doppler abdominal de cada uno de estos tres grupos se observó que el paciente que presentaba bajo riesgo de HTPCS (< 21 kPa) tenía VE chicas sin signos rojos, ausencia de esplenomegalia, y una vena porta de diámetro normal; de los 6 pacientes en “zona gris”: 4 (66 %) no presentaban VE, 1 tenía VE chicas con puntos rojos, y otro VE grandes, además de que 2 pacientes (33 %) no tenían esplenomegalia, y otros 2 pacientes una vena porta de diámetro normal; mientras que en el grupo con valor de EE >50 kPa, en 11 pacientes (79 %) se constataron VE, de las que 7 eran grandes y 4 presentaban puntos rojos, no constatándose esplenomegalia en solo 2 pacientes (14 %) de los 14 que integraban el grupo, y 5 pacientes (36 %) tenían un diámetro de la vena porta normal. Para finalizar los resultados obtenidos por EE se debe destacar que un 68,2 % (n=15) de los pacientes sin BBNS presentaron valores mayores a 45,5 kPa lo que se asocia con mayor riesgo de presentar VE, y 54,5 % (n=12) un valor mayor a 55,2 kPa (7 pacientes = 75 kPa), valor con gran sensibilidad y especificidad para predecir sangrado variceal.⁷⁸

5. 4. Cambios en el perfil hemodinámico y la EE con el tratamiento con BBNS

De los registros obtenidos se compararon los parámetros hemodinámicos de los pacientes según la dosis de BBNS que estaban recibiendo y de todas las variables hemodinámicas analizadas solo la FC presentó diferencias significativas entre los tres grupos, hecho que no tiene significancia desde el punto de vista clínico porque es el valor que clasificaba a cada uno de los grupos. La comparación entre los 3 grupos se muestra en la tabla 7.

	Sin BBNS (n = 22)	BBNS subóptima (n = 21)	BBNS adecuada (n = 41)	Valor p
Frecuencia cardíaca (lat/min)*	78 (67 – 83)	66 (63 – 80)	57 (53 – 69)	<0,001 ¶
Índice cardíaco (L/min/m ²)	3,2 +/- 1,9	3,0 +/- 0,9	2,7 +/- 1,0	0,280
Gasto cardíaco (L/min)	6,0 +/- 3,1	5,5 +/- 1,7	5,1 +/- 1,9	0,327
PAS (mmHg)	122,4 +/- 19,8	117,9 +/- 16,7	114,2 +/- 14,9	0,190
PAD (mmHg)	76,2 +/- 15,8	70,0 +/- 10,4	69,5 +/- 9,7	0,093
Descarga sistólica (mL/min)	76,6 +/- 35,2	77,7 +/- 25,8	85,3 +/- 33,3	0,507
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	1,1 +/- 0,3	1,0 +/- 0,3	1,0 +/- 0,2	0,167
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	1,1 +/- 0,3	1,1 +/- 0,3	1,0 +/- 0,2	0,052
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,2 (1,1 – 2,1)	1,5 (1,2 – 2,1)	1,7 (1,4 – 2,5)	0,489
Contenido de fluidos torácicos	46,7 +/- 8,5	44,0 +/- 6,5	44,4 +/- 6,3	0,374
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	105,6 +/- 21,6	101,9 +/- 8,4	99,1 +/- 12,9	0,260
Elastancia aórtica efectiva	1,7 +/- 0,7	1,5 +/- 0,6	1,4 +/- 0,6	0,205
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,5 (1,2 – 1,8)	1,4 (1,2 – 1,5)	1,3 (1,1 – 1,5)	0,276
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,5 (1,2 – 1,8)	1,4 (1,2 – 1,5)	1,3 (1,1 – 1,6)	0,757
Fracción de eyección Capan (%)	57,9 +/- 8,1	58,2 +/- 6,6	59,3 +/- 4,7	0,660
Fracción de eyección Weissler (%)	61,6 +/- 15,8	62,1 +/- 12,8	64,3 +/- 9,2	0,660
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	20,7 (15,1 – 31,4)	23,5 (20,6 – 31,0)	23,2 (16,4 – 30,8)	0,489
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	0,9 +/- 0,5	1,0 +/- 0,5	1,0 +/- 0,4	0,694
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	41,1 +/- 21,3	42,9 +/- 14,3	45,1 +/- 16,8	0,683
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	2815,6 +/- 1559,7	2373,9 +/- 832,8	2723,9 +/- 1281,1	0,477
PAM (mmHg)	91,6 +/- 16,7	85,9 +/- 11,9	84,4 +/- 11,1	0,119
Presión de pulso (mmHg)*	50 (40 – 52,5)	50 (40 – 50)	40 (40 – 50)	0,395
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de	2,4 +/- 1,4	2,4 +/- 1,6	2,4 +/- 1,2	0,997

Sístole (mmHg/mL)				
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1450,7 +/- 737,3	1314,7 +/- 459,8	1436,4 +/- 630,2	0,721

TABLA 7. Estado hemodinámico en las 84 instancias de medición según tratamiento.

* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE. (¶: p<0.05)

Tampoco se constataron diferencias significativas en el resto de las variables clínicas estudiadas y las variables analíticas (Tablas 2 y 3 del Apéndice).

Posteriormente se realizó la comparación de las variables hemodinámicas y del valor de EE entre los pacientes que no recibían BBNS y los que estaban con dosis adecuada. En relación a los parámetros hemodinámicos además de una diferencia en la FC, solo se le sumó la diferencia entre los valores de Acoplamiento V-A (Weissler: EA/EES) con un valor de p: 0,021, como se puede ver en la tabla 8.

	Sin BBNS (n = 22)	BBNS adecuada (n = 41)	Valor p
Frecuencia cardíaca (lat/min)*	78 (67 – 83)	57 (53 – 69)	<0,001¶
Índice cardíaco (L/min/m ²)	3,2 +/- 1,9	2,7 +/- 1,0	0,246
Gasto cardíaco (L/min)	6,0 +/- 3,1	5,1 +/- 1,9	0,164
PAS (mmHg)	122,4 +/- 19,8	114,2 +/- 14,9	0,105
PAD (mmHg)	76,2 +/- 15,8	69,5 +/- 9,7	0,087
Descarga sistólica (mL/min)	76,6 +/- 35,2	85,3 +/- 33,3	0,340
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	1,1 +/- 0,3	1,0 +/- 0,2	0,063
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	1,1 +/- 0,3	1,0 +/- 0,2	0,021¶
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,2 (1,1 – 2,1)	1,7 (1,4 – 2,5)	0,333
Contenido de fluidos torácicos	46,7 +/- 8,5	44,4 +/- 6,3	0,222
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	105,6 +/- 21,6	99,1 +/- 12,9	0,215
Elastancia aórtica efectiva	1,7 +/- 0,7	1,4 +/- 0,6	0,083
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,5 (1,2 – 1,8)	1,3 (1,1 – 1,5)	0,110
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,5 (1,2 – 1,8)	1,3 (1,1 – 1,6)	0,440
Fracción de eyección Capan (%)	57,9 +/- 8,1	59,3 +/- 4,7	0,484
Fracción de eyección Weissler (%)	61,6 +/- 15,8	64,3 +/- 9,2	0,484
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	20,7 (15,1 – 31,4)	23,2 (16,4 – 30,8)	0,388
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	0,9 +/- 0,5	1,0 +/- 0,4	0,398
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	41,1 +/- 21,3	45,1 +/- 16,8	0,421
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	2815,6 +/- 1559,7	2723,9 +/- 1281,1	0,805
PAM (mmHg)	91,6 +/- 16,7	84,4 +/- 11,1	0,086
Presión de pulso (mmHg)*	50 (40 – 52,5)	40 (40 – 50)	0,495
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (mmHg/mL)	2,4 +/- 1,4	2,4 +/- 1,2	0,944

Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1450,7 +/- 737,3	1436,4 +/- 630,2	0,937
--	------------------	------------------	-------

TABLA 8. Estado hemodinámico del total de instancias de medición sin BBNS y con BBNS a dosis adecuada.

* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE. (¶: p<0.05)

En relación a la diferencia en el valor de rigidez esplénica no se constató diferencia significativa entre los pacientes sin y con BBNS a dosis adecuada, aunque se observó cierta tendencia a presentar un valor menor en los pacientes con dosis adecuada de BBNS, con una p: 0,060. El resto de las variables clínicas y analíticas en las que no se constataron diferencias entre los grupos se pueden ver en las tablas 4 y 5 del Apéndice.

5.4.1. Seguimiento de pacientes que transitaron de la ausencia de tratamiento con BBNS a contar con una dosis adecuada

Al no constatar diferencias significativas en los parámetros hemodinámicos cuando se tomó el total de los 22 pacientes captados inicialmente, se continuó el análisis valorando solo aquellos pacientes que ingresaron al estudio sin estar recibiendo tratamiento y que posteriormente llegaron a recibir una dosis adecuada de BBNS. En total estos fueron 14 pacientes y en ellos se constató un cambio significativo en algunos parámetros hemodinámicos, que no son los clásicamente relacionados con un estado hiperdinámico como GC, RVS y/o PAM, sino aquellos vinculados a la función sistólica como la Descarga sistólica, el Acoplamiento V-A y la Complacencia arterial, así como en los valores de elastancia aórtica. También se constató el cambio esperable en la FC y que se toma en cuenta como indicación de tratamiento. Además de los cambios en los parámetros hemodinámicos, se constató un descenso del valor de EE entre la ausencia de tratamiento con BBNS y el tratamiento con dosis adecuada, que pasó de un valor de 57,6 +/- 16,2 kPa a 44,5 +/- 20,2 kPa, con una p: 0,006. Cuando se comparan específicamente paciente a paciente, el descenso de más del 10 % del valor inicial de EE que es el parámetro actualmente más asociado a una respuesta desde el punto de vista del descenso del GPVH (4) se dio en 9 de los 14 pacientes lo que corresponde a un 64,3 % de los pacientes, 3 de los 14 pacientes (21,4 %) no presentaron cambios significativos o quedaron iguales y 2 de los 14 pacientes aumentaron el valor de la EE. Del total de los pacientes en que se realizó el seguimiento al lograr dosis adecuadas de BBNS 10 de los 14 (71,4 %) lograron un valor menor a los 53,25 kPa que presenta una sensibilidad del 100% y especificidad del 72,6% para predecir VE de alto riesgo⁸⁶ y siendo aun más estrictos, según Baveno VII, la mitad de los pacientes posterior al tratamiento lograron valores menores a los 40 kPa, valor con el que se podría prescindir de la realización de una VEDA para descartar VE de alto riesgo.²⁴ Los cambios en los valores hemodinámicos y en la EE se ven en la tabla 9 y las figuras 13 y 14.

Variable	Sin BBNS	BBNS a dosis adecuada	Valor p
Frecuencia cardíaca (lat/min)*	78 (69 – 88)	58 (54 – 69)	<0,001 ¶
Gasto cardíaco (L/min)	5,2 +/- 2,6	5,5 +/- 0,7	0,362
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,8 +/- 1,4	3,0 +/- 1,3	0,359
PAS (mmHg)	124,6 +/- 19,7	117,3 +/- 15,8	0,099
PAD (mmHg)	78,9 +/- 17,1	71,8 +/- 10,7	0,060
Descarga sistólica (mL/min)	66,2 +/- 25,7	91,2 +/- 41,0	0,002 ¶
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	1,2 +/- 0,2	1,0 +/- 0,2	0,023 ¶
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	1,2 +/- 0,3	1,0 +/- 0,3	0,022 ¶
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,2 (1,0 – 2,0)	1,7 (1,3 – 2,7)	0,006 ¶
Contenido de fluidos torácicos	45,2 +/- 8,2	44,7 +/- 4,9	0,730
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	104,8 +/- 23,3	103,6 +/- 15,9	0,748
Elastancia aórtica efectiva	1,9 +/- 0,8	1,4 +/- 0,8	< 0,001 ¶
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,6 (1,3 – 1,9)	1,2 (1,1 – 1,6)	0,008 ¶
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,6 (1,2 – 1,9)	1,2 (1,1 – 1,7)	0,045 ¶
Fracción de eyección Capan (%)	56,5 +/- 7,9	57,7 +/- 4,9	0,568
Fracción de eyección Weissler (%)	58,8 +/- 15,6	61,2 +/- 9,5	0,568
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	18,9 (14,7 – 29,1)	23,8 (16,9 – 36,8)	0,184
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	0,8 +/- 0,4	1,1 +/- 0,5	0,004 ¶
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	35,3 +/- 14,0	48,7 +/- 21,7	0,002 ¶
PAM (mmHg)	94,2 +/- 17,5	86,9 +/- 12,1	0,055
Presión de pulso (mmHg)*	43 (40 – 51)	45 (40 – 50)	0,944
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (mmHg/mL)	2,4 +/- 1,2	2,2 +/- 1,2	0,589
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1657,2 +/- 790,9	1504,7 +/- 945,3	0,265
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	3196,6 +/- 1699,5	2879,6 +/- 1935,2	0,222
FibroScan® (kPa)	57,6 +/- 16,2	44,5 +/- 20,2	0,006 ¶

TABLA 9. Diferencia en las variables hemodinámicas y valor de EE en pacientes sin tratamiento BBNS y con BBNS a dosis adecuada.

* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE. (¶: p<0.05)

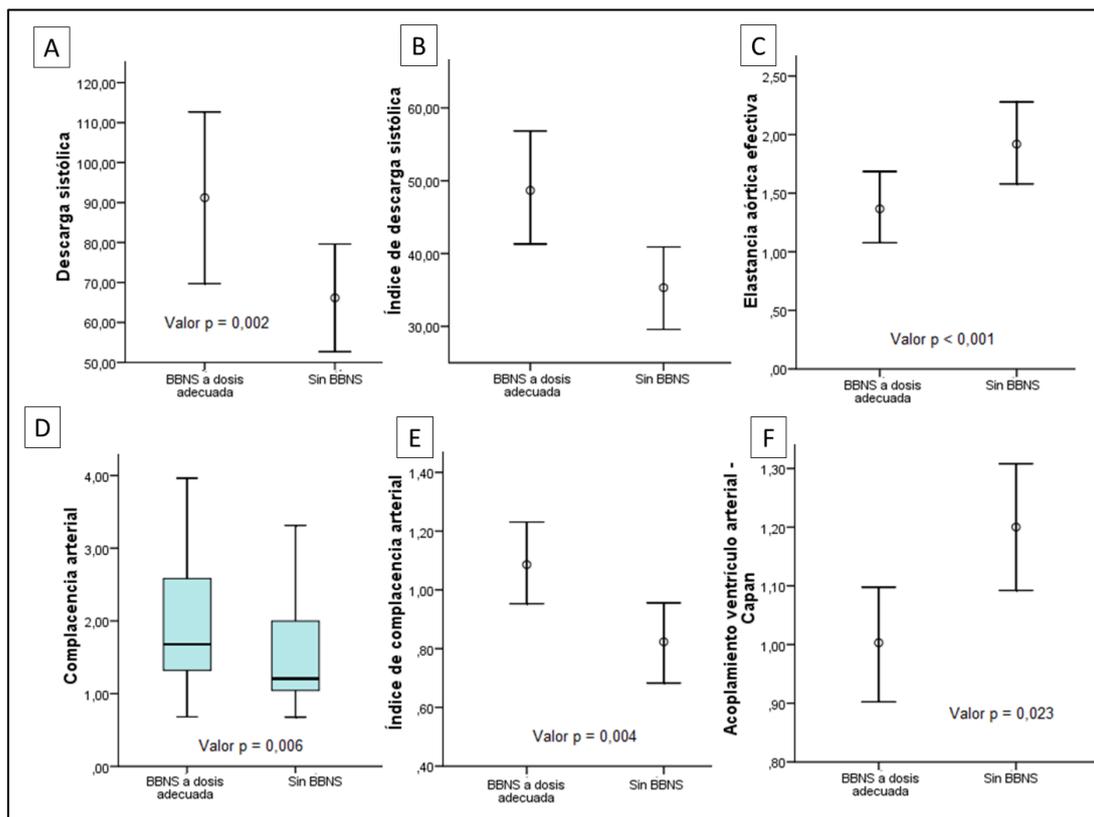


FIGURA 13. Modificaciones de algunas de las variables hemodinámicas luego del tratamiento a dosis adecuada de BBNS

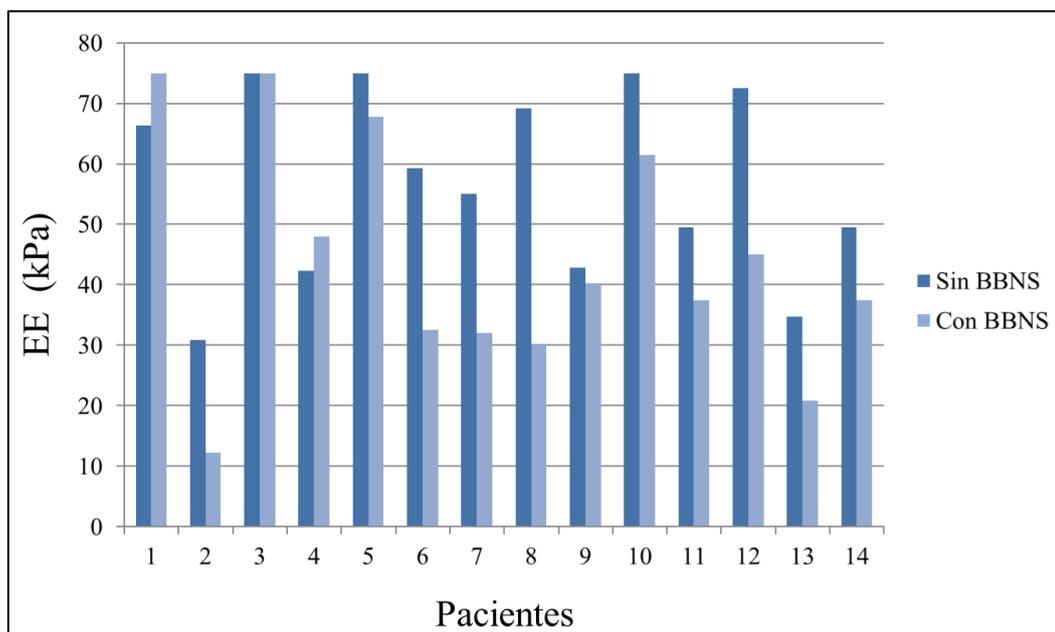


FIGURA 14. Cambios en el valor de EE (Elastografía esplénica) antes y luego del tratamiento a dosis adecuada de BBNS (betabloqueantes no cardioselectivos), en los 14 pacientes que cumplieron el proceso de seguimiento

5. 5. Características clínicas que predicen cambios en el perfil hemodinámico una vez instalado el tratamiento con BBNS

Para continuar con el análisis de los resultados se realizó la búsqueda de elementos clínicos que predijeran la presencia de cambios desde el punto de vista hemodinámico una vez instalado el tratamiento con BBNS. Para tal fin se tomaron en cuenta solo aquellos pacientes que posteriormente iniciaron el tratamiento y lograron la dosis adecuada, instancia en las que se los valoró nuevamente. Del grupo inicial de 22 pacientes con intención de ser tratados el número descendió a 14 que alcanzaron dosis adecuadas.

La división en grupos diferentes de pacientes fue según algunos parámetros clínicos ya valorados en el grupo de 22 pacientes como la severidad de la enfermedad hepática, ya sea por estadio de C-P o MELD-Na con límite de corte en los 15 puntos, a lo que se sumaron la etiología de la enfermedad hepatológica, según presencia o ausencia de las dos etiologías principales que fueron MASLD y la alcohólica, y otro parámetro analítico que fue el recuento plaquetario, dividiéndolo según el límite inferior de la normalidad de $140/10^3\mu\text{L}$.

En ausencia del tratamiento las principales diferencias en las variables hemodinámicas de los diferentes grupos se encontraron entre los pacientes con C-P A y B, como entre los pacientes que tenían un recuento plaquetario mayor o menor a $140/10^3\mu\text{L}$. En ambos grupos se encontraron diferencias significativas antes del inicio del tratamiento en casi todas las variables hemodinámicas, salvo las vinculadas a la presión arterial como lo son la PAM, PAS y la PAD, datos que se pueden observar en las tablas 10 y 11. Cuando se evaluaron según el resto de los parámetros antes del inicio del tratamiento con BBNS no se constataron diferencias significativas en los parámetros hemodinámicos según el valor de MELD-Na menor o mayor-igual a 15, en este caso por la no posibilidad de un análisis porque el grupo con MELD-Na mayor-igual a 15 fue muy pequeño con solo 3 de 14 pacientes, ni tampoco según la presencia o ausencia de las dos etiologías más frecuentes (MASLD y alcohólica), constatándose solo diferencias en la RVS y la elastancia en los pacientes con etiología MASLD cuando se compararon con los que tenían otra etiología, como lo muestran las tablas 6 y 7 del apéndice respectivamente.

	Estadio A (n = 9)	Estadio B (n = 4)	Valor p
Frecuencia cardíaca (latidos/min)*	70 (55 – 76)	58 (54 – 87)	0,889
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,4 +/- 0,9	4,1 +/- 1,4	0,001¶
Gasto cardíaco (L/min)	4,3 +/- 1,4	7,8 +/- 3,1	0,016¶
PAS (mmHg)	121,7 +/- 15,5	121,9 +/- 21,4	0,978
PAD (mmHg)	75,3 +/- 13,0	77,5 +/- 18,1	0,725
Descarga sistólica (mL/min)	63,3 +/- 20,1	113,9 +/- 43,2	0,012¶
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	1,4 +/- 0,2	0,9 +/- 0,2	0,032¶
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	1,1 +/- 0,3	0,9 +/- 0,2	0,039¶
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,3 (1,1 – 1,7)	2,6 (1,6 – 3,2)	0,008¶
Contenido de fluidos torácicos	42,7 +/- 5,3	46,9 +/- 5,3	0,075
Contenido de fluidos torácicos	94,9 +/- 14,4	115,9 +/- 12,2	0,001¶

normalizados por regresión			
Elastancia aórtica efectiva	1,9 +/- 0,8	1,1 +/- 0,4	0,011¶
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,5 (1,2 – 1,9)	1,1 (1,0 – 1,5)	0,006¶
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,5 (1,2 – 2,0)	1,1 (1,0 – 1,5)	0,011¶
Fracción de eyección Capan (%)	56,2 +/- 6,5	59,6 +/- 7,2	0,244
Fracción de eyección Weissler (%)	58,1 +/- 12,6	64,8 +/- 14,1	0,244
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	19,5 (12,7 – 24,1)	31,3 (25,2 – 40,3)	0,007¶
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	0,8 +/- 0,3	1,4 +/- 0,5	0,001¶
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	34,0 +/- 12,6	60,7 +/- 20,9	0,008¶
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	3596,3 +/- 1951,7	1928,4 +/- 806,0	0,030¶
PAM (mmHg)	90,7 +/- 13,5	92,3 +/- 18,8	0,813
Presión de pulso (mmHg)*	45 (40 – 50)	45 (40 – 50)	0,542
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (mmHg/mL)	2,7 +/- 1,5	1,7 +/- 0,6	0,017¶
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1847,8 +/- 907,8	1061,9 +/- 515,2	0,032¶

TABLA 10. Estado hemodinámico de los pacientes previo al inicio de tratamiento con BBNS según estadio C-P A o B (* mediana y RIQ). Restantes valores en media +/- DE). (¶: p<0,05)

	Plaquetas < 140/10³µL (n = 7)	Plaquetas > 140/10³µL (n = 7)	Valor p
Frecuencia cardíaca (latidos/min)*	68 (56 – 80)	69 (54 – 73)	0,760
Índice cardíaco (L/min/m ²)	3,8 +/- 1,2	1,9 +/- 0,6	< 0,001¶
Gasto cardíaco (L/min)	6,9 +/- 2,5	3,8 +/- 1,0	< 0,001¶
PAS (mmHg)	117,6 +/- 21,4	124,3 +/- 13,6	0,338
PAD (mmHg)	72,1 +/- 16,5	78,6 +/- 11,8	0,247
Descarga sistólica (mL/min)	100,3 +/- 36,8	57,0 +/- 17,8	0,001¶
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	0,9 +/- 0,2	1,2 +/- 0,2	0,006¶
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	0,9 +/- 0,2	1,2 +/- 0,2	0,004¶
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	2,2 (1,4 – 2,9)	1,3 (1,1 – 1,6)	0,001¶
Contenido de fluidos torácicos	45,3 +/- 8,8	44,7 +/- 3,8	0,805
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	113,2 +/- 19,4	95,3 +/- 15,7	0,013¶
Elastancia aórtica efectiva	1,2 +/- 0,5	2,2 +/- 0,8	< 0,001¶
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,1 (1,0 – 1,5)	1,6 (1,3 – 2,1)	0,003¶
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,1 (1,0 – 1,6)	1,6 (1,2 – 2,2)	0,008¶
Fracción de eyección Capan (%)	58,7 +/- 5,9	55,5 +/- 6,8	0,190
Fracción de eyección Weissler (%)	63,2 +/- 11,6	56,8 +/- 13,4	0,190
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	31,3 (24,8 – 40,4)	15,9 (11,0 – 20,9)	< 0,001¶
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	1,3 +/- 0,5	0,7 +/- 0,2	< 0,001¶

Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	54,9 +/- 17,9	29,0 +/- 8,7	< 0,001¶
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	1934,9 +/- 772,2	4141,2 +/- 1862,8	0,001¶
PAM (mmHg)	87,3 +/- 17,7	93,8 +/- 12,1	0,267
Presión de pulso (mmHg)*	45 (40 – 55)	45 (40 – 50)	0,945
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (mmHg/mL)	1,9 +/- 0,9	2,9 +/- 1,6	0,071
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1075,7 +/- 447,7	2086,2 +/- 883,8	0,001¶

TABLA 11. Estado hemodinámico de los 14 pacientes previo al inicio de tratamiento con BBNS según recuento plaquetario

(* mediana y rango intercuartílico. Restantes valores en media +/- desvío estándar). (¶: p<0,05)

Luego de constatada la diferencia en los parámetros hemodinámicos en los pacientes con diferente estadio de C-P y recuento de plaquetas, se buscó si dichas diferencias se mantenían con el tratamiento con BBNS a dosis adecuadas. En ambos grupos de pacientes las diferencias constatadas en las variables hemodinámicas antes del inicio del tratamiento con BBNS se mantuvieron una vez logradas las dosis adecuadas de BBNS, salvo en los parámetros vinculados a las resistencias vasculares (RVS e IRVS) en los pacientes con diferente estadio de C-P, aunque continuó existiendo una tendencia diferente. Los hallazgos antes mencionados se pueden ver en las tablas 12 y 13.

	Estadio C-P A	Estadio C-P B	Valor p
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,3 +/- 0,9	4,4 +/- 1,1	0,006 ¶
Gasto cardíaco (L/min)	4,3 +/- 1,5	8,2 +/- 2,6	0,005 ¶
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	3587,9 +/- 2108,1	1608,6 +/- 405,2	0,096
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1859,4 +/- 1013,1	879,5 +/- 278,3	0,090

TABLA 12. Variables hemodinámicas con dosis óptimas de BBNS según Child-Pugh

(* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE). (¶: p<0,05)

	Plaquetas <140/10³µL	Plaquetas ≥140/10³µL	Valor p
Índice cardíaco (L/min/m ²)	3,9 +/- 1,0	1,9 +/- 0,6	0,001¶
Gasto cardíaco (L/min)	7,2 +/- 2,2	3,8 +/- 1,2	0,004 ¶
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	1663,3 +/- 397,2	4095,9 +/- 2122,5	0,023 ¶
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	929,3 +/- 263,2	2080,1 +/- 1046,0	0,015 ¶

TABLA 12. Variables hemodinámicas de los pacientes con BBNS según recuento de plaquetas

(* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE). (¶: p<0,05)

5.6. Diferencias hemodinámicas en los pacientes que se planteó tratamiento con propranolol y carvedilol

Para finalizar la comparación entre diferentes grupos de pacientes antes del inicio del tratamiento con BBNS se compararon los pacientes que recibirían carvedilol vs. los que recibirían propranolol. En relación a esta variable no se constataron diferencias desde el punto de vista hemodinámico en la mayoría de las variables salvo algunas que no se tienen en cuenta entre las clásicas y que fueron: el contenido de fluidos torácicos, la elastancia aórtica, y la Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole, como se puede observar en los gráficos de la figura 15. El resto de las variables analizadas se observan en la tabla 8 del apéndice.

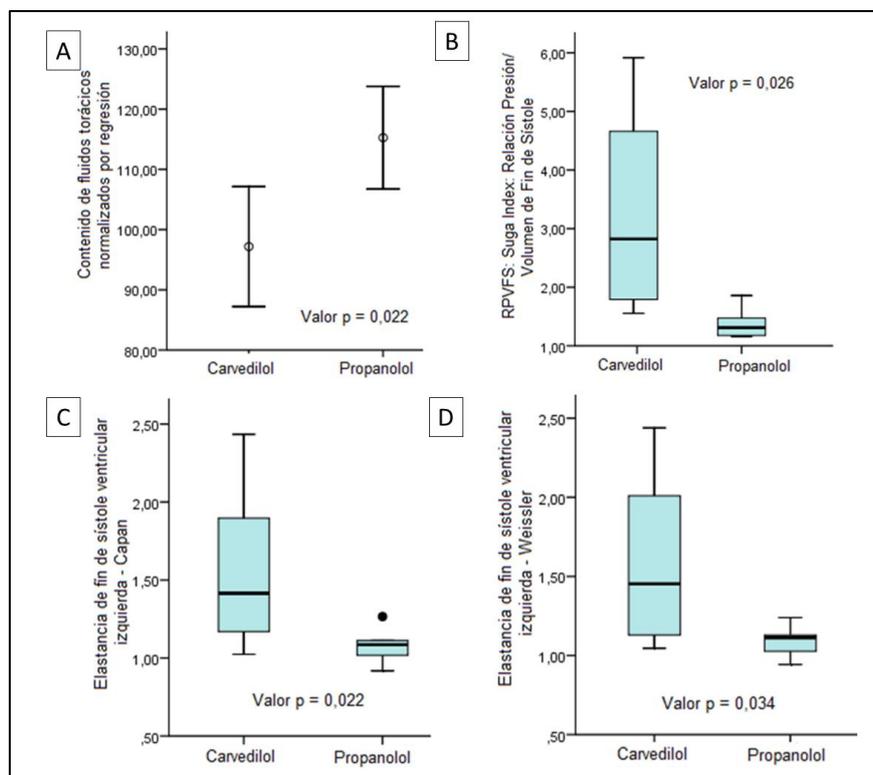


FIGURA 15. Variables hemodinámicas que mostraron diferencias antes del inicio del tratamiento con BBNS entre los pacientes que iban a recibir carvedilol y propranolol

5.7. Eventos clínicos de descompensación vinculados a HTP en el seguimiento

Se valoró la presencia de eventos de descompensación o complicaciones vinculadas a la HTP durante 90 días de seguimiento en los pacientes que recibían dosis adecuada de BBNS. Dicha valoración no se realizó en los pacientes sin BBNS y con dosis inadecuada de BBNS, dado que el seguimiento en varios casos fue menor a los 90 días, porque pasaban a la categoría de pacientes con tratamiento adecuado. De los 41 pacientes que se siguieron durante estos 90 días, cinco pacientes

presentaron complicaciones por HTP bajo dosis adecuada (12,2%), dos con reproducción de la ascitis (4,4%), uno a forma de sangrado variceal, uno con PBE que evolucionó a forma de descompensación grave (AoCLF), y otro paciente se descompensó como SHR, cada uno de estos últimos significaron un 2,2% del total de los pacientes. Es de destacar que ningún paciente falleció y en un paciente se realizó TH.

Cuando se analizaron las variables hemodinámicas en los pacientes que presentaron eventos de descompensación se constató que cuatro de los cinco pacientes se encontraban dentro de los valores de normalidad (80%). En relación al valor de EE en estos pacientes con BBNS a dosis adecuada, cuatro de ellos presentaban el valor máximo de 75 kPa y sólo uno presentó un valor menor a 45,5 kPa y que fue de 30,3 kPa. Otro dato relevante que se constató fue que todos los pacientes que presentaron complicaciones estaban bajo tratamiento con propranolol, con una diferencia significativa comparados con los pacientes con carvedilol en los que no se registró ningún evento de descompensación o peoría clínica durante el seguimiento ($p: 0,016$), esto se puede observar en la figura 16.

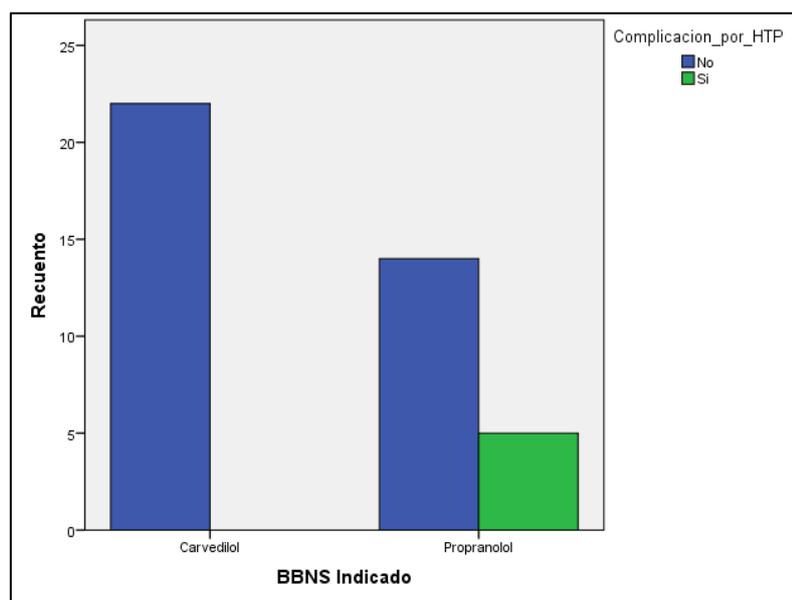


FIGURA 16. Presentación de complicaciones por HTP en pacientes bajo tratamiento adecuado con BBNS según fármaco indicado (carvedilol vs. propranolol)

5.8. Correlación de los cambios en el perfil hemodinámico de los pacientes con la presencia de complicaciones vinculadas a HTP o descenso del valor de EE

Para cumplir el último objetivo se valoró si el cambio hemodinámico en los pacientes estaba asociado a un descenso del valor de EE, con el planteo de que un descenso del 10 % en la EE se asocia con una respuesta hemodinámica adecuada al tratamiento con BBNS.⁸¹ Para tal fin se

analizaron 13 pacientes de los que se contaba con datos completos y se evaluaron en primera instancia las variables hemodinámicas que definen el estado hiperdinámico (GC, IC, RVS e IRVS) y en las que no se habían constatado cambios significativos con el tratamiento. Para ninguna de estas cuatro variables pudo establecerse una correlación entre sus cambios y el cambio en el valor de EE con el tratamiento con BBNS. Posteriormente se buscó dicha correlación pero para aquellos parámetros hemodinámicos que si habían presentado un cambio significativo con el tratamiento con BBNS como la elastancia aórtica y complacencia arterial y el Acoplamiento V-A.

5.8.1. Búsqueda de correlación entre los cambios del GC e IC y la rigidez esplénica

No se constató una correlación estadísticamente significativa entre el cambio en el GC y el cambio en el valor de EE (valor $p = 0,972$), con un r de Pearson de 0,011 (Figura 17). En los 13 pacientes analizados, 8 aumentaron su GC y de ellos 6 cambiaron el valor de EE, 5 disminuyeron su GC y de ellos 3 cambiaron el valor de EE. Cuando se valoró para IC tampoco se observó una correlación lineal estadísticamente significativa entre el cambio en el IC y el descenso en el valor de EE (valor $p = 0,974$), con un r de Pearson de -0,010, como también se ve en la figura 17. De los 9 pacientes que presentaron cambios en el valor de EE, 4 aumentaron y 5 disminuyeron su IC.

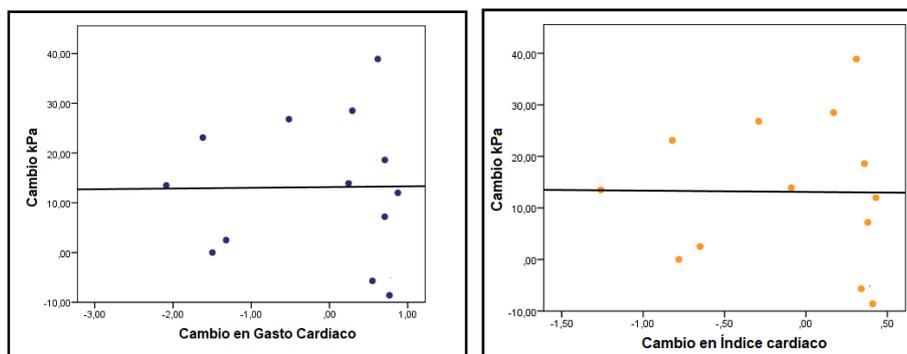


FIGURA 17. Ausencia de correlación entre el cambio en el GC o IC y el cambio en el valor de EE por FibroScan®.

5.8.2. Búsqueda de correlación entre los cambios de la RVS e IRVS y la rigidez esplénica

Al valorar según RVS tampoco pudo establecerse una correlación estadísticamente significativa entre el cambio en RVS y el cambio en el valor de EE, con un valor $p = 0,986$ y un r de Pearson de -0,005. De los 13 pacientes analizados, 5 aumentaron la RVS y de ellos 3 cambiaron el valor de Fibroscan®, 8 disminuyeron RVS y de ellos 6 cambiaron el valor de EE. Por otro lado de los 5 con aumento de RVS, 2 disminuyeron el valor de EE, y de los 8 con disminución de la RVS, 5

disminuyeron el valor de EE. Tampoco pudo establecerse una correlación estadísticamente significativa entre el cambio en el IRVS y el cambio en el valor de EE, con valor $p = 0,687$ y con un r de Pearson de $-0,124$. De los 13 pacientes analizados 7 aumentaron el IRVS, y de ellos 5 cambiaron el valor de EE, 6 disminuyeron IRVS y de ellos 4 cambiaron el valor de EE. O lo que es lo mismo, de 7 que aumentaron el IRVS en 4 disminuyó el valor de EE en al menos 10 %, y de los 6 que disminuyeron el IRVS en 3 aumentó el valor de EE en al menos 10 %. En la figura 18 se muestra la ausencia de correlación.

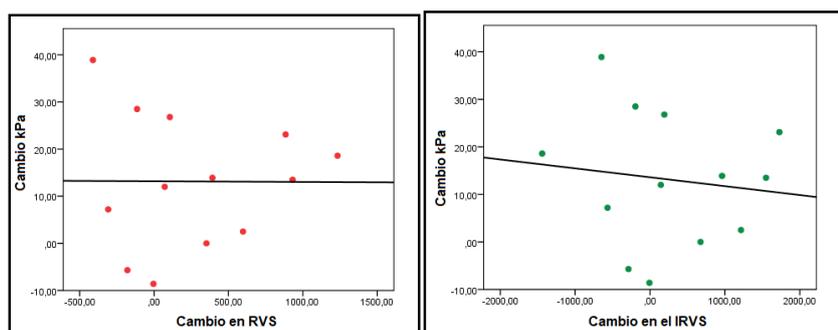


FIGURA 18. Ausencia de correlación estadísticamente significativa entre el cambio en RVS o IRVS y el cambio en el valor de EE por FibroScan®.

5.8.3. Búsqueda de correlación entre los cambios en las variables hemodinámicas que se modifican con el tratamiento con BBNS y la rigidez esplénica

Para finalizar la búsqueda de correlaciones y a la espera de que el cambio constatado en las variables hemodinámicas con el adecuado tratamiento con BBNS se viera reflejado en un descenso del valor de EE, se buscó una correlación entre los cambios en dichas variables hemodinámicas y el descenso del valor de EE. Dicha correlación no se constató de manera estadísticamente significativa en ninguna de esas variables. Hallándose los siguientes valores según cada una de las variables: para la descarga sistólica un valor $p = 0,869$, con un r de Pearson de $-0,051$; para el acoplamiento V-A por Capan un valor $p = 0,574$, con un r de Pearson de $0,181$; para la complacencia arterial un valor $p = 0,271$, con un r de Spearman de $-0,330$; y para la elastancia aórtica un valor $p = 0,551$, con un r de Pearson de $0,182$. La figura 19 muestra las gráficas para cada una de esas variables, y aunque se puede ver una mayor tendencia que para las variables clásicas como el GC y la RVS ninguna fue significativa. El análisis de porque no fueron significativos estos resultados se realiza en el Cap. 6.

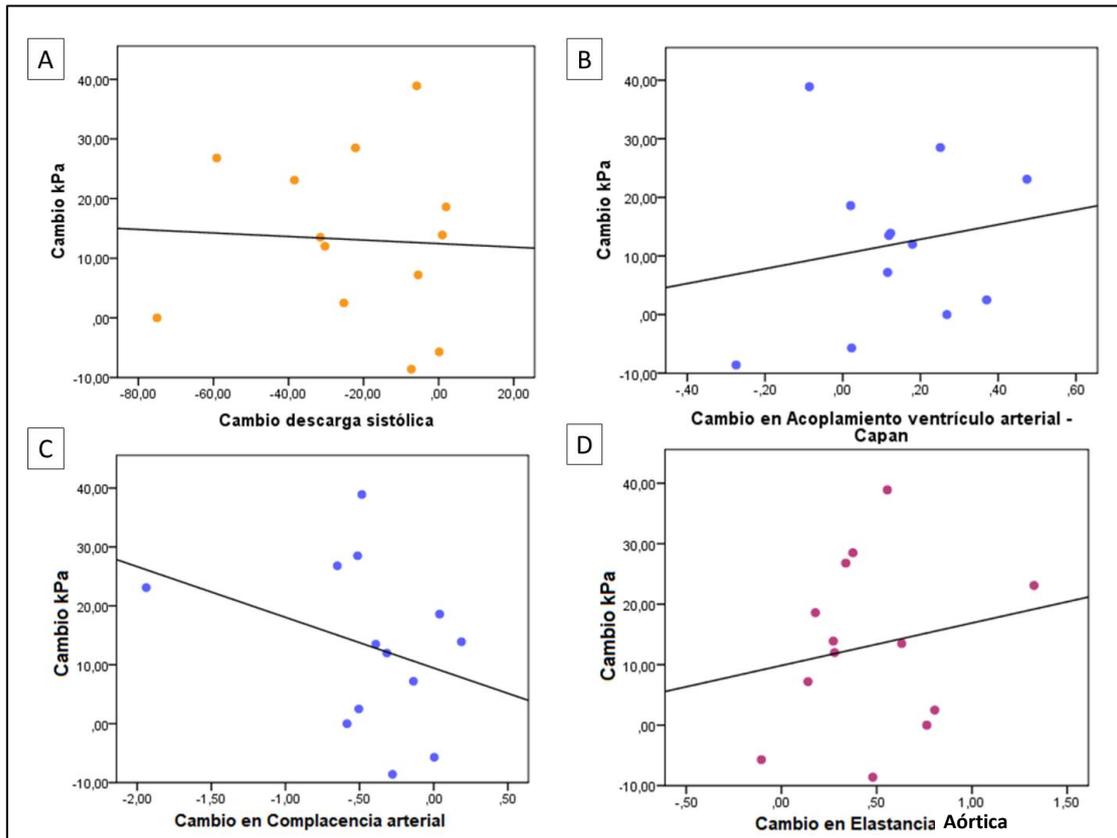


FIGURA 19. Ausencia de correlación estadísticamente significativa entre el cambio en la descarga sistólica (A), acoplamiento V-A (B), complacencia arterial (C) y elastancia aórtica (D), y el cambio en el valor de EE por FibroScan®.

6. Discusión

En este capítulo se realiza la discusión a partir de los resultados obtenidos. En el primer apartado se repasan los principales cambios hemodinámicos que ocurren en la cirrosis, la importancia de su conocimiento, y la utilidad de la valoración no invasiva como forma de seguimiento en el tratamiento con BBNS. Posteriormente se comparan los datos obtenidos con la bibliografía internacional para reflexionar sobre los aportes de nuestra investigación, y las fortalezas y debilidades de la misma. Culmina este capítulo con un apartado donde se plantean posibles análisis futuros de los datos obtenidos y la continuación con otras investigaciones.

6.1. Antecedentes

Como se abordó en el Cap. 3 en la evolución de la cirrosis se producen cambios significativos en la hemodinamia sistémica a medida que los elementos de la HTP se incrementan.⁴ Estos cambios se desarrollan a lo largo de la enfermedad, pasando de un estadio inicial sin alteraciones notables a otro hiperdinámico caracterizado por un elevado GC y volumen plasmático, asociado a una disminución de la RVS y de la presión arterial. Finalmente, se observa una reducción del GC y la fracción de eyección sistólica en las etapas finales, que asocia además un compromiso progresivo de la función cardíaca también denominada miocardiopatía cirrótica.^{7,8} Estas alteraciones están directamente correlacionadas con la severidad de la cirrosis, contribuyendo al desarrollo de complicaciones graves y afectando la respuesta, así como los efectos adversos del tratamiento con BBNS.^{28,29}

Nuestro equipo de investigación ha utilizado métodos no invasivos con el fin de constatar estos cambios hemodinámicos descritos en la cirrosis.¹⁵ A diferencia de las investigaciones previas donde fue utilizada la pletismografía digital en la investigación actual se optó por un método con un mayor respaldo y aceptación en el ámbito académico, como lo es la CI.¹³ Además, con el propósito de fortalecer aún más el estudio y dado que no se encontraron publicaciones que emplearan ambas técnicas, se optó por vincular la evaluación hemodinámica no invasiva con la realización de la EE mediante FibroScan[®]. Actualmente, esta última se considera la mejor manera no invasiva de evaluar la respuesta al tratamiento con BBNS, sirviendo como indicador sustituto de los cambios ocurridos a nivel del GPVH.^{24,32}

6.2. Discusión de los datos obtenidos

6.2.1. Características de los pacientes estudiados

En el presente trabajo cumplían los criterios de inclusión un total de 64 pacientes de los que finalmente, una vez aplicados los criterios de exclusión, fueron evaluados 52. Este número constituye una muestra significativa para un estudio de estas características donde los trabajos de VHNI en pacientes cirróticos que hay publicados no superan el número de 50 individuos, destacándose que ninguno de estos estudios valoró la respuesta al tratamiento con BBNS^{12,19,87}. Por otro lado, cuando se compara el número de pacientes de nuestro estudio con el de otros que valoraron los cambios a nivel de la EE con el tratamiento con BBNS se encuentran dos situaciones diferentes. En primer lugar hay trabajos que también obtienen sus conclusiones a partir de un número similar al nuestro^{77,81,82} y otros en los que el número es mayor y supera los 200 pacientes.^{75,76,80} Los factores que influyeron en la cantidad de pacientes y que en cierta medida limitaron la población de nuestro estudio fueron el origen unicéntrico del trabajo y el período en el cual se reclutaron a los pacientes.

Como se mostró en el capítulo de Resultados la edad media de los pacientes fue de $69,9 \pm 16,2$ años con un mínimo de 19 y un máximo de 85 años, con un porcentaje levemente mayor de pacientes del sexo femenino. El promedio de edad es similar al de los estudios publicados, no así la prevalencia del sexo femenino.^{12,19}

En cuanto a la distribución de las etiologías de la cirrosis fue similar a las principales etiologías descritas en los estudios de prevalencia actuales, con la EHM y la cirrosis por consumo de alcohol como principales etiologías.² La mayor diferencia en este aspecto entre los datos de otros estudios y los nuestros fueron los pocos casos de etiología viral en nuestra población, lo que puede deberse a las características demográficas de los primeros estudios en los que se incluyen zonas geográficas con una alta prevalencia de la etiología viral como los países asiáticos.²

Cuando se valoró la severidad de la cirrosis de los pacientes incluidos en la investigación se destaca que fueron pacientes con cierta tendencia a la estabilidad, dado que la mayoría (un 60,8 %) eran pacientes con un estadio de C-P A y un 25,5 % con un estadio B, y solo un 13,7 % de los pacientes en un estadio C. Según el score de MELD-Na estos pacientes también presentaban estabilidad clínico-analítica dado que tres de cada cuatro pacientes tenían un valor menor a 15 puntos y la mediana del valor MELD-Na fue de 11,9 puntos. Estos elementos sugestivos de estabilidad también se constataron cuando se clasificó a los pacientes por estadio de D'Amico donde el 54,7 % correspondían a pacientes compensados (estadio 2 o menor de la clasificación).⁶

Al evaluar los elementos de HTPCS que son considerados en la clasificación de D'Amico para la indicación de tratamiento con BBNS todos los pacientes mostraron dichos elementos, donde solo

un 11,5 % del total de pacientes había experimentado sangrado por VE. Los otros elementos de HTP en frecuencia fueron la plaquetopenia con un 69,2 % y la esplenomegalia ecográfica 63,5 %, ambos elementos no cuentan como descompensación y en la clasificación de D'Amico forman parte de los estadios iniciales.⁶ Como primera manifestación de HTP de descompensación no sangrante continuó la ascitis con un 40 % aproximadamente. Estas características de estabilidad o menor grado de severidad de la enfermedad según los diferentes scores o estadios también se observaron en la analítica sanguínea donde los pacientes presentaban una función de síntesis hepática la mayoría de las veces sin alteraciones.

La estabilidad antes mencionada se plantea esté relacionada a que la severidad de la enfermedad hepática puede constituir una contraindicación para el tratamiento con BBNS y al hecho de ser pacientes en seguimiento ambulatorio.^{28,29} Más adelante en este capítulo se relaciona este grado de estabilidad clínica con las características hemodinámicas de los pacientes antes del inicio del tratamiento con BBNS.

6.2.2. Características de las instancias de valoración de los pacientes

En la fase inicial del reclutamiento de pacientes para el estudio se tomó una decisión metodológica con el objetivo de incrementar el número total de participantes. Esta decisión consistió en incluir a todos los pacientes con indicación de profilaxis con BBNS, incluso aquellos que ya estaban recibiendo dicho tratamiento. Esta estrategia permitió aumentar el número total de instancias de medición a 84, donde se llevaron a cabo mediciones de CI y EE.

Las 84 mediciones se realizaron en 52 pacientes y al inicio 22 no estaban recibiendo BBNS, 16 tenían dosis inadecuadas y 14 dosis adecuadas según la definición mencionada en el capítulo de Materiales y métodos. Dentro de los que ya estaban con BBNS llamó la atención el alto número (más del 50 %) que estaban recibiendo tratamiento crónico a dosis inadecuadas.

De las 84 instancias de medición con el cardiógrafo en solo una paciente no fue posible realizar dicho estudio lo que corresponde al 1,2 % y muestra la fácil reproducibilidad y factibilidad del estudio, donde la situación de no poder realizarlo se vinculó al biotipo de la paciente. En relación a la realización de la EE mediante FibroScan[®] en este caso si aumentó el número de estudios no concluyentes que fue en 8 instancias de las 84, lo que corresponde a un 9,5 % y fueron un total de 5 de 52 pacientes (9,6 %). Este porcentaje de estudios no válidos de EE es aproximado al informado en estudios en los que se utilizó este método, donde con la utilización de la sonda de 50Hz se registraron un 17,8 % de estudios no válidos o no concluyentes.⁸⁴ Aunque en otros estudios ese porcentaje fue menor y estuvo entre 2,4 y 3,6 %, ^{32,81} mejoría que en esos casos puede deberse a la utilización de una frecuencia mayor en la sonda utilizada para los estudios, como lo es la de 100Hz.⁸⁴

Cuando el estudio de EE no es concluyente los principales elementos que se relacionan a ello son la presencia de obesidad o una disminución del diámetro longitudinal del bazo.⁸⁴ En nuestra serie, de los 5 pacientes con estudios no concluyentes solo uno presentaba esplenomegalia pero asociaba una obesidad con un IMC de 34,5 kg/m², en los otros cuatro pacientes no se constató esplenomegalia y tres de ellos tenían sobrepeso u obesidad, lo que confirma que los motivos de la no validez del estudio son similares a los publicados en otros trabajos internacionales.⁸⁴

6.2.3. Caracterización del perfil hemodinámico mediante Cardiografía de Impedancia

Z_logic® por medio de la CI aporta un gran número de variables como fueron analizadas en el Cap. Materiales y métodos y que están enumeradas en el Apéndice. Estas variables informan sobre el estado hemodinámico sistémico que va cambiando con la evolución de la enfermedad.^{3,6,7}

Al analizar los resultados de las variables que caracterizan un estado hiperdinámico, se observó que en el grupo de pacientes sin tratamiento betabloqueante los valores de GC, IC, RVS, IRVS y PAM no indicaban un estado hiperdinámico. Este hallazgo llamó la atención, ya que, al abordar el primer objetivo del estudio, se puede concluir que en la definición del estado hemodinámico basal, los pacientes presentaban valores promedio dentro de la normalidad. Esto podría deberse a la estabilidad clínica que exhibían los pacientes, muchos de los cuales se encontraban en las etapas iniciales de la enfermedad donde el estado hemodinámico no se encuentra alterado.^{6,7}

6.2.4. Perfil hemodinámico según características clínicas

Las características hemodinámicas en los pacientes sin tratamiento betabloqueante fueron valoradas posteriormente según diferentes elementos clínicos. En algunos casos se constataron diferencias significativas según el estadio de C-P o recuento plaquetario, no siendo así cuando se compararon por score de MELD-Na o por la etiología de la cirrosis.

Al clasificar a los pacientes según el estadio de C-P A o B el GC y el IC fueron aproximadamente el doble en los pacientes con estadio B, con valores promedios de GC de 5,0 L/min e IC de 2,5 L/m/m² en los pacientes con estadio A frente a 9,1 L/m y 4,7 L/m/m² de los pacientes con estadio B, constatándose además una diferencia significativa con una disminución casi a la mitad de la RVS en los pacientes con estadio B frente a los pacientes con estadio A. Estos hallazgos son similares a los obtenidos con otros métodos no invasivos de valoración hemodinámica por nuestro equipo y en otro trabajo que también utilizó la CI como método de valoración.^{12,15} Desde el punto de vista de la evolución y los cambios hemodinámicos que presentan los pacientes se puede decir que los pacientes en los estadios iniciales de la enfermedad tienen un estado hemodinámico similar

al de un paciente sano para posteriormente progresar en el estadio B y presentar un estado de hiperdinamia sistémica.^{6,7} Además de las variables que definen el estado hiperdinámico de los pacientes Z_logic[®] aporta un conjunto de otras variables hemodinámicas que incluyen la complacencia arterial, la descarga sistólica, la elastancia aórtica efectiva (EA), la elastancia de fin de sístole ventricular izquierda (EES) y el Acoplamiento V-A (VA).⁸⁸ Se destaca que en este conjunto de variables también se constataron diferencias entre los pacientes estadio A y B de C-P.

La complacencia arterial fue significativamente mayor en los pacientes en estadio B con un valor de 2,2 ml/mmHg frente al 1,2 ml/mmHg de los pacientes en estadio A, lo que además se asoció con una EA y EES menores en los pacientes con estadio B, hallazgos similares a lo de trabajos internacionales en los que se valoraron estas variables a través de otros métodos.^{95,96} Al hallarse diferencias en estas variables también el Acoplamiento V-A fue diferente ya que se calcula a partir de la relación EA/EES, con un valor para los pacientes C-P A de 1,2 +/- 0,2 frente al de los C-P B de 1,0 +/- 0,2.²¹

Analizaremos en primer lugar la complacencia arterial que se define como la capacidad de almacenamiento de todas las arterias y arteriolas en su conjunto y está relacionada con la elasticidad de la pared arterial dado que a mayor complacencia se constata una mayor elasticidad del sistema arterial.⁹⁷ Está demostrado que los pacientes con cirrosis tienen una mayor complacencia y distensibilidad del árbol arterial,^{95,96,98} salvo en los pacientes que además de la cirrosis tienen hipertensión arterial como comorbilidad asociada y en ese caso la complacencia se asemeja a la de pacientes no cirróticos.⁹⁹ En nuestra serie se destaca que a medida que empeoró el estadio de la cirrosis los pacientes presentaron un aumento de la complacencia arterial.

Por otro lado, la elastancia aórtica es la elasticidad que presenta la aorta en relación con el flujo sanguíneo generado por el latido cardíaco. Cuando la elastancia aórtica es elevada, la elasticidad de la misma es baja, lo que significa que la aorta no se expande fácilmente con el volumen de sangre eyectado por el corazón.¹⁰⁰ Este parámetro también es obtenido con el Z_logic[®].^{33,101} El hallazgo de una elastancia aórtica menor en los pacientes con estadio C-P B, en comparación con los pacientes en estadio A, expresa una menor rigidez del sistema vascular en estos pacientes.

Por otro lado el Acoplamiento V-A se define como la relación entre la elastancia ventricular y la elastancia aórtica, y permite valorar la función cardíaca y las propiedades del sistema arterial con una caracterización integral del funcionamiento del sistema cardiovascular, analizando la interacción entre el corazón y el sistema arterial.¹⁰¹⁻¹⁰³ El cálculo del acoplamiento V-A se realiza habitualmente de manera invasiva con la presión y volumen ventriculares aunque también se pueden utilizar métodos no invasivos para este fin con una potencial aplicación en pacientes críticos.¹⁰² En la cirrosis hay pocas experiencias que relacionen el acoplamiento V-A con la evolución clínica de los pacientes y con el cálculo por medio de la CI ninguna. El trabajo más

significativo en tal sentido utilizó otro método no invasivo para la valoración del Acoplamiento V-A que fue la ecocardiografía y en el mismo se valoró la relación que tiene el acoplamiento V-A con las complicaciones posteriores al TH.²¹ Aunque se planteó que las disparidades en la relación V-A se asociaron con falla del injerto y mortalidad posterior al TH,²¹ surgieron críticas a dichas conclusiones dado que los hallazgos a partir de valoraciones no invasivas no han tenido validación con métodos invasivos que son el gold standard, además de la limitación de la realización de dichos cálculos a partir de un único latido.¹⁰⁴ En nuestra serie de pacientes la diferencia del acoplamiento V-A fue significativa entre ambos grupos y la relación tendió a ser más baja en los pacientes C-P B lo que demostraría una mejor relación entre la bomba cardíaca y el sistema vascular en estos pacientes.^{101,103}

Estas diferencias en la hemodinamia no fueron constatadas cuando se discriminó a los pacientes por score de MELD-Na con límite de corte en los 15 puntos probablemente porque los elementos que toma en cuenta este score para determinar la severidad no tienen tanta implicancia en el estado hemodinámico de los pacientes, constatándose solo una variable con diferencia significativa que fue el Contenido de los Fluidos Torácicos, la cual no tiene gran aplicabilidad clínica comparada con las otras variables. Cuando nuestro equipo valoró las diferencias hemodinámicas de manera no invasiva en investigaciones previas ocurrió algo similar y el MELD-Na no pudo discriminar los pacientes con diferente estado hemodinámico.¹⁵

Al valorar el estado hemodinámico según el recuento plaquetario clasificando a los pacientes con plaquetas normales frente a un recuento bajo se constataron diferencias similares a lo ocurrido con el estadio de C-P. Los pacientes con recuento menor a 140.000 plaquetas/mm³ tenían un GC de 6,9 L/m de promedio frente al valor de 3,8 L/m de los pacientes con recuento con valores normales, constatándose diferencias en el valor de la RVS con un valor de hiperdinamia en los pacientes con recuento plaquetario por debajo del normal. Los cambios en el resto de las variables hemodinámicas que se habían constatado según estadio de C-P como el de la complacencia arterial, la elastancia aórtica y el Acoplamiento V-A también se constataron según recuento de plaquetas. Esto apoya el valor de las plaquetas como elemento subrogante de HTPCS y la importancia de poder tomar su valor para definir conductas desde este punto de vista, como puede ser la indicación o no de fármacos que modifiquen la hemodinamia sistémica.^{24,105}

Para finalizar el análisis del estadio hemodinámico basal de los pacientes, se debe destacar que las dos etiologías más frecuentes que fueron la EHM y la cirrosis por consumo de alcohol no se asociaron con diferencia en el estadio hemodinámico de los pacientes, lo que apoya que la modificación hemodinámica que se da con la evolución de la cirrosis no está relacionada con la etiología de la enfermedad sino con la evolución de la misma y los elementos de HTP como ha sido descrito anteriormente.^{3,6} La importancia de la etiología radica entonces en el hecho de que pueda

ser una causa tratable y la posibilidad de disminuir la severidad de la cirrosis como se ha planteado desde hace más de 5 décadas y que ha sido demostrado con mayor fuerza en los últimos años.^{106,107}

Al incorporar a la evaluación hemodinámica no invasiva anterior el uso de la EE como marcador subrogante de HTPCS se constató que en ausencia de tratamiento con BBNS el promedio de valor de elastografía fue de 58,1 +/- 17,7 kPa, lo que es un valor superior al de la población normal que presenta como máximo 18,5 kPa.⁹⁴ Del total de pacientes solo uno de ellos presentó valor de EE que descarta la presencia de HTPCS y que es menor a 21 kPa. En resto de los pacientes (91 %) se constataron valores de EE que se asocian con un riesgo de HTPCS, con un 64 % de los pacientes con alto riesgo de HTPCS.²⁴ Como se mostró en el capítulo de resultados los valores de la EE elevados se asociaron con elementos de HTPCS en la VEDA. En el grupo con valor de EE > 50 kPa el 79 % presentaban VE grandes o con puntos rojos y el 86 % presencia de esplenomegalia. Además del total de pacientes un 68,2 % tuvieron un valor de EE mayor a 45,5 kPa que se asocia con mayor riesgo de presentar VE, y 54,5 % (n=12) un valor mayor a 55,2 kPa (7 pacientes = 75 kPa), valor con gran sensibilidad y especificidad para predecir sangrado variceal. Todos estos hallazgos demuestran los elementos de HTPCS que presentaban los pacientes antes del inicio del tratamiento con BBNS.⁷⁸

6.2.5. Cambios en el perfil hemodinámico y en el valor de EE con el tratamiento con BBNS

Como se detalló en el capítulo de Resultados, la evaluación de los cambios en las distintas variables hemodinámicas de los pacientes se llevó a cabo inicialmente en el grupo total de pacientes considerando sus distintas situaciones de tratamiento con BBNS. Posteriormente, se realizó una evaluación en aquellos pacientes que completaron todo el proceso, comenzando sin tratamiento y luego ajustado a una dosis adecuada. Es crucial realizar un análisis por separado, ya que se observaron hallazgos diferentes en cada caso.

6.2.5.1. Valoración hemodinámica y EE en el total de pacientes incluidos en el estudio

Cuando se compararon los parámetros hemodinámicos de los pacientes según las tres situaciones de tratamiento con BBNS, la única variable que mostró diferencias significativas fue la FC lo que se debe a que es la forma de ajustar el tratamiento y que definía cada grupo, por lo que no es una variable a tener en cuenta como cambio hemodinámico propiamente dicho.²² Los hallazgos fueron muy similares cuando solo se valoraron las diferencias hemodinámicas entre los pacientes que no recibían BBNS y los que estaban con dosis adecuada donde además de la diferencia en la FC se sumó la diferencia entre los valores de Acoplamiento V-A (Weissler: EA/EES) que fue menor en

los pacientes con BBNS a dosis adecuada con un valor de p: 0,021 y que como valoramos anteriormente habla de una mejor relación entre la bomba cardíaca y el sistema arterial.^{21,101}

Al valorar la rigidez esplénica no se constató una diferencia significativa entre los pacientes sin BBNS y con BBNS a dosis adecuada pero presentaban igualmente cierta tendencia a tener un valor menor en los pacientes con dosis adecuada de BBNS, con una p: 0,060 lo que podría hablar de una respuesta al tratamiento con BBNS.⁸¹

6.2.5.2. Valoración hemodinámica y EE en pacientes que no recibían BBNS y posteriormente lograron dosis adecuadas de los mismos

Luego del análisis de las variables hemodinámicas y de la EE en el conjunto de pacientes que no demostró cambios desde el punto de vista estadístico entre los diferentes grupos antes definidos: sin tratamiento con BBNS, con dosis insuficiente y a dosis adecuadas, se decidió seleccionar los pacientes que realizaron el pasaje desde la ausencia de tratamiento hacia la dosis adecuada. Como se dijo en el capítulo de Resultados fueron 14 pacientes valorados inicialmente sin tratamiento y luego con tratamiento a dosis adecuada. En este proceso fueron pocos pacientes lo que se valoraron con dosis inadecuada por lo que no fue posible incluirlos en el análisis contando solamente con dos grupos: pacientes sin BBNS vs. pacientes con dosis adecuada.²²

Desde el punto de vista de las variables hemodinámicas se destaca que las que definen un estado hiperdinámico de la hemodinamia⁷ como el GC, la RVS y la PAM no presentaron un cambio significativo bajo el tratamiento adecuado con BBNS. Estos hallazgos son contrarios a un trabajo que valoró los cambios en la hemodinamia sistémica con el tratamiento con propranolol¹⁰⁸ y a otro trabajo en el que se valoraron los cambios hemodinámicos con el tratamiento tanto con propranolol como con carvedilol.¹⁰⁹ Pero cuando se analizaron otras variables hemodinámicas que brinda Z_logic^{®33} se constató un cambio significativo en la Descarga sistólica que aumentó de 66,2 mL/min en promedio a 91,2 mL/min, la Complacencia arterial que pasó de 1,2 a 1,7 ml/mmHg, la Elastancia aórtica efectiva de 1,9 a 1,4, y la Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda de 1,6 a 1,2. Además se constató un cambio en el Acoplamiento V-A Capan: EA/EES con un descenso de 1,2 +/- 0,2 a 1,0 +/- 0,2, también con significancia estadística. Esta diferencia entre los cambios de las variables llamó la atención principalmente por la no modificación de algunas variables que definen el estado hiperdinámico y la modificación de otras aparentemente no relacionadas con dicho estado.³⁷ A continuación se realiza el análisis y discusión de estos hallazgos.

Ya fueron analizadas las implicancias y características de variables como la complacencia arterial, la elastancia aórtica y el Acoplamiento V-A, y como cambian según el estadio de C-P y el recuento plaquetario.^{95,96,98} Al evaluar a los pacientes que recibieron tratamiento con BBNS a dosis adecuadas, se observó una mayor complacencia. Esto sugiere que la distensibilidad del sistema arterial aumenta con el tratamiento a dosis adecuadas de BBNS, volviéndose menos rígido, un

fenómeno que ha sido corroborado en estudios previos.¹⁰⁹ Dichos cambios de la complacencia se acompañan de una disminución de la elastancia aórtica lo que también se ha demostrado es baja en los pacientes con cirrosis.²¹ Tanto la complacencia arterial como la elastancia aórtica se utilizarán posteriormente para la realización y valoración del acoplamiento V-A.²¹ En relación a este último que como se dijo permite valorar la relación entre la función cardíaca y las propiedades del sistema arterial,¹⁰² los pacientes al llegar a las dosis adecuadas de BBNS el valor de acoplamiento en promedio descendió de 1,2 a 1,0. Esto sugiere una mejora en la función del acoplamiento entre la bomba cardíaca y el sistema arterial. No obstante, es necesario continuar avanzando en el estudio de esta variable para obtener conclusiones más sólidas y amplias en el futuro.¹⁰²

Para finalizar otra de las variables hemodinámicas que se modificó fue la descarga sistólica que presentó un aumento significativo y que es otra manifestación de los cambios que producen los BBNS en la hemodinamia sistémica por su efecto beta bloqueante,²⁵ un aumento similar fue constatado en un trabajo previo pero sin significancia estadística tanto para el tratamiento con carvedilol como con propranolol.¹⁰⁹

6.2.5.3. Comportamiento de las variables hemodinámicas de los pacientes con dosis adecuada de BBNS según severidad y etiología de la cirrosis

En los 14 pacientes que realizaron el proceso desde la ausencia del tratamiento hasta lograr las dosis adecuadas de tratamiento con BBNS se compararon sus variables hemodinámicas según la severidad de la enfermedad hepática (Estadío de C-P o MELD-Na), presencia o ausencia de las dos etiologías principales (EHM y enfermedad hepática por consumo de alcohol), y recuento plaquetario mayor o menor a $140.000/\text{mm}^3$. Como ocurrió cuando se valoraron el total de los pacientes sin tratamiento con BBNS existieron diferencias significativas en las principales variables hemodinámicas según estadio de C-P A o B y un recuento plaquetario mayor o menor a $140.000/\text{mm}^3$. Los cambios hemodinámicos observados en estas dos situaciones como había ocurrido en el conjunto de pacientes sin BBNS no fueron constatados en el grupo que posteriormente continuó con el tratamiento según MELD-Na y la etiología de la enfermedad, salvo una diferencia en la RVS y la Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda que fue mayor en la EHM (1,9 vs. 1,3, p: 0,025), lo que demuestra una mayor rigidez arterial en los pacientes con EHM y que refleja una complacencia vascular disminuida.¹¹⁰ Este conjunto de hallazgos demuestran que cuando los pacientes llegan a las dosis adecuadas de BBNS los cambios existentes previamente, según los estadios de la enfermedad por C-P y el recuento plaquetario, se mantienen.

6.2.5.4. Modificación de la rigidez esplénica con el tratamiento con BBNS

El otro elemento que se comparó antes y después de lograr las dosis adecuadas del tratamiento con BBNS fue el valor de la rigidez esplénica. La mediana del valor de rigidez esplénica pasó de 57,6

+/- 16,2 kPa a 44,5 +/- 20,2 kPa que como se observó en los resultados tuvo una significancia estadística con una p : 0,006. Este cambio significa un descenso del 22,7 % en promedio. En la actualidad el descenso del valor de EE es la mejor manera de valorar la respuesta al tratamiento con BBNS de manera indirecta dado que se plantea la EE como un subrogante del GPVH. Como se detalló en el Marco teórico un descenso del 10 % del valor tiene una sensibilidad del 100 % y especificidad del 60 % para definir los respondedores al tratamiento con BBNS.⁸¹ Al valorar específicamente cada uno de los pacientes, un 64,3 % fueron los que descendieron más del 10 % del valor inicial. Además de este descenso, si se toma solo el valor obtenido de EE luego del tratamiento aproximadamente tres de cada cuatro pacientes tratados presentaban un valor menor a los 53,25 kPa lo que tiene una alta sensibilidad y especificidad para descartar VE de alto riesgo.⁸⁶ Como se evidenciará en el análisis de las complicaciones durante el seguimiento de los pacientes es importante poder valorar las implicancias desde el punto de vista clínico que tienen estos cambios en el valor de la EE.

6.2.6. Diferencia en las variables hemodinámicas entre los pacientes que recibían propranolol y los que recibían carvedilol

En la actualidad el carvedilol se plantea como el BBNS de primera línea frente al propranolol en los pacientes que tienen indicación de profilaxis, principalmente en los estadios iniciales de la cirrosis con HTPCS, dadas las características fisiopatológicas y la tolerancia en dicho estadio de la enfermedad.^{24,25} Por este motivo nos pareció interesante evaluar las características hemodinámicas antes del inicio de uno u otro fármaco, con la salvedad de que nuestra población como se dijo anteriormente tenía cierto grado de estabilidad y menos elementos de descompensación correspondiendo a los estadios más precoces de la clasificación de D'Amico,⁶ lo que puede tener implicancias en una mayor indicación de carvedilol en estos pacientes.²⁴

Inicialmente, se esperaba un estado hemodinámico no hiperdinámico en los pacientes que iban a recibir carvedilol en comparación con aquellos que recibirían propranolol, basándonos en la suposición de que los primeros presentaban una mayor estabilidad clínica. Pero esto no ocurrió y no se hallaron diferencias en las variables GC, RVS y PAM, constatándose diferencias solo en algunas variables específicas que fueron: el contenido de fluidos torácicos que fue casi 1,5 veces mayor en los pacientes que se planteó tratamiento con propranolol, la elastancia aórtica que fue menor en los pacientes que posteriormente iniciaron carvedilol, y la Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (Suga Index)¹¹¹ con un valor casi del doble en los pacientes que posteriormente recibieron carvedilol. Estas diferencias entre los pacientes que posteriormente recibieron carvedilol en comparación con los que recibieron propranolol orientan indirectamente a que los pacientes que inician carvedilol podrían tener un menor contenido de fluidos torácicos y una menor distensibilidad arterial. Sería interesante continuar valorando este aspecto en el futuro,

sobre todo en vistas a que no solo tienden a ser pacientes diferentes desde el punto de vista clínico quienes reciben uno u otro betabloqueante, sino que además pueden presentar diferentes eventos clínicos o complicaciones en la evolución.⁶²

6.2.7. Seguimiento clínico y presentación de eventos de descompensación

Con el propósito de alcanzar el último objetivo específico, que consistía en correlacionar los cambios en el perfil hemodinámico de los pacientes con la presencia de complicaciones vinculadas a HTP o descenso del valor de EE, fue necesario en primera instancia, valorar las complicaciones que presentaron los pacientes durante el seguimiento ambulatorio.

Dado que las complicaciones se valoraron durante los primeros 90 días de tratamiento se tomaron en cuenta los pacientes que se encontraban con dosis adecuada de tratamiento con BBNS que fueron 41 en total (19 bajo tratamiento con propranolol y 22 con carvedilol), y en ellos se valoró la presencia de eventos de descompensación o complicaciones vinculadas a la HTP.

Presentaron descompensación un 12,2 % de los pacientes, que es un porcentaje esperado para un grupo de pacientes que se encontraba en estadios de cierta estabilidad donde un 65,9 % correspondían a un C-P A, un 22 % a C-P B y solo un 12,5 % a un estadio C-P C, con un MELD-Na promedio de 11,7 puntos, y con un 41,4 % de los pacientes en un estadio de la clasificación de D'Amico mayor o igual a 4 (Primera descompensación no sangrante).⁶

Al analizar las diferentes formas de descompensación se destaca que la más frecuente fue la reproducción de la ascitis (4,4 %) que como sabemos define a la cirrosis como descompensada y es criterio de clasificación de un estadio de D'Amico dado que puede corresponder a la primera descompensación no sangrante, además de que cada vez es mayor la evidencia de que puede ser uno de los objetivos terapéuticos de los BBNS como se observó en el estudio PREDESCI.^{6,26} Por otro lado solo una paciente presentó como complicación el sangrado variceal que es el motivo de la indicación de profilaxis.²² Finalmente, dos pacientes desarrollaron complicaciones que indican un estadio más avanzado de la enfermedad, como son la PBE que evolucionó a forma de descompensación grave (ACLF),⁵⁴ y el SHR que también se asocia a alta mortalidad y forma parte de los estadios finales de la enfermedad según D'Amico.⁶ A pesar de los elementos de descompensación y en el contexto de la estabilidad clínica general que presentaban los pacientes ninguno falleció y en un paciente se realizó TH durante el seguimiento.

Como globalmente fueron pocos los eventos de descompensación no fue posible hallar elementos hemodinámicos que estén asociados a dichos eventos por lo que se optó por describir como era el estado hemodinámico de cada uno de los pacientes que posteriormente presentaron una descompensación y que se analiza a continuación.

Desde el punto de vista hemodinámico solo uno de los cinco pacientes presentaba un estado hemodinámico alterado, que se caracterizó por un GC disminuido de 3,6 L/min, pero con RVS de 1.612 dyn.seg.cm⁻⁵ y una PAM de 76 mmHg. El resto de los pacientes no presentaban valores que orientaran a un compromiso o alteración de la hemodinamia sistémica bajo el tratamiento con BBNS con PAM en todos los casos mayores a 65 mmHg que se ha planteado como límite del beneficio del tratamiento con BBNS.²⁹ Pero desde el punto de vista clínico se trató de pacientes con una mediana de MELD-Na de 16 puntos algo más elevada que la del resto de los pacientes y donde tres pacientes correspondían a un estadio de C-P C.

Se debe destacar además que del total de pacientes que presentaron complicaciones en la evolución bajo un tratamiento adecuado cuatro (80 %) tenían un valor de EE de 75 kPa. Este valor de 75 kPa es el mayor obtenido con la sonda de 50 @Hz que fue la que se utilizó en nuestro trabajo y que como sabemos puede tener limitaciones.^{32,85} Teniendo en cuenta esta salvedad, es sabido que los pacientes que presentan un valor de EE mayor a 53,75 kPa tienen un riesgo elevado de presentar VE de alto riesgo y elementos de HTPCS,⁸⁶ y como también se observó en otro trabajo la presencia de un valor de rigidez esplénica ≥ 74 kPa puede predecir una respuesta crónica deficiente a los betabloqueantes.⁸² No fue posible en tal sentido valorar si estos pacientes habían descendido en al menos un 10 % el valor de su EE como valor de respuesta terapéutica porque cuatro de los cinco pacientes presentaron el valor máximo de EE que fue 75 kPa.⁸¹

Para finalizar la valoración de los pacientes que presentaron complicaciones otro dato relevante que se constató fue que la totalidad de los mismos estaban bajo tratamiento con propranolol y ninguno recibía carvedilol, lo que demostró una diferencia significativa (p: 0,016). Este hallazgo apoyaría el beneficio en el tratamiento de los pacientes con carvedilol frente al propranolol que se empezó a discutir en el año 2013 a partir de un trabajo que demostró en el contexto de la profilaxis primaria una disminución del GPVH significativamente mayor con el carvedilol que con propranolol y que además se reflejó en un menor porcentaje de sangrado en los pacientes que recibían el primero.⁶⁴ En nuestro trabajo no solo se valoró el riesgo de sangrado sino el conjunto de descompensaciones similar a lo analizado en el estudio PREDESCI con poblaciones similares en edad, sexo y severidad a la de nuestra serie, aunque con una mayor etiología de la cirrosis por VHC que eran la mayoría de los pacientes del mencionado estudio.²⁶ Esta mejor respuesta al carvedilol que hasta puede relacionarse con un descenso en la mortalidad probablemente se debe a la característica del descenso de la resistencia intrahepática por su efecto alfa bloqueante pero a expensas de una peor tolerancia.^{62,65} En este sentido de los 22 pacientes que estaban bajo tratamiento con carvedilol 11 lo hacían a dosis plenas de 12,5 mg cada 12 horas²² y el resto a la dosis de 6,25 mg cada 12 horas dado que llegaron al objetivo terapéutico o no toleraron dosis mayores por hipotensión, no siendo necesaria la suspensión en ninguno de los pacientes. Esto se contrastó con la dosis que tenían los pacientes con propranolol donde nueve pacientes recibían 20 mg cada 12 horas, siete 40 mg cada

12 horas, dos 60 mg cada 12 horas que fue la dosis máxima y uno 10 mg cada 12 horas que fue la menor dosis. En total 4 de los 13 pacientes no lograron aumentar la dosis por los efectos adversos.

Es relevante señalar que, a pesar de tratarse de una serie de pacientes reducida y considerando que los objetivos del estudio primario no estaban orientados a evaluar las complicaciones en el contexto del tratamiento con carvedilol o propranolol, resulta llamativo observar una diferencia significativa en los episodios de descompensación a favor del tratamiento con carvedilol, con una eventual mejor tolerancia. Este hallazgo respalda la sugerencia del consenso de Baveno VII de optar por uno de los dos BBNS²⁴ mientras que la diferencia en la tolerancia a favor del carvedilol no concuerda con lo reportado en otras series internacionales y en las recomendaciones de expertos.²⁵

6.2.8. Búsqueda de correlación entre los cambios en las variables hemodinámicas y el descenso del valor de EE

Dado que el número de eventos de descompensación clínica que presentaron los pacientes en los que se realizó la valoración sin tratamiento inicialmente y luego a dosis adecuadas fue bajo²² se decidió buscar una correlación entre los cambios en las variables hemodinámicas y el descenso del valor de EE por FibroScan[®], utilizando este último como subrogante de una respuesta hemodinámica al tratamiento cuando la disminución fue de al menos del 10 %.⁸¹ Como se mostró en el capítulo de Resultados el número en los que se logró buscar la correlación fue de 13 pacientes.

Los cambios hemodinámicos en los que se buscó dicha correlación fueron en primera instancia para las variables hemodinámicas que definen el estado hiperdinámico clásicamente (GC e IC, y la RVS e IRVS, y la PAM) no constatándose dicha correlación, lo que era esperable sobre todo por la ausencia de cambios significativos entre esas variables hemodinámicas con el tratamiento con BBNS.

Cuando se buscó la correlación para los parámetros hemodinámicos que habían presentado un cambio significativo con el tratamiento con BBNS como la descarga sistólica, la complacencia arterial, la elastancia aórtica y el acoplamiento V-A tampoco se constató dicha correlación, aunque existió una tendencia mayor que al evaluar las variables del estado hiperdinámico. Al realizar el análisis de la ausencia de correlación el principal motivo es el contar con una serie pequeña de pacientes dado que pudo constatarse una tendencia y se espera que al aumentar el número se gane en significancia estadística. Otro factor que puede influir en esta ausencia de correlación es lo complejo de la hemodinamia sistémica en el paciente con cirrosis y los cambios que ocurren en este aspecto que aunque tienen asociación con la severidad de la enfermedad la misma no es lineal.⁶ En dicha complejidad juegan varios aspectos desde la etiología de la cirrosis, la severidad de la misma, la indicación primaria o secundaria de profilaxis y el fármaco a utilizar para la misma.^{22,25} Por lo

anteriormente expuesto es necesario para lograr obtener resultados y conclusiones con mayor certeza continuar avanzado en el estudio hemodinámico de los pacientes y su correlación con el valor de EE.

6.3. Fortalezas y limitaciones del trabajo de investigación

A continuación se enumeran las fortalezas y limitaciones del trabajo de investigación realizado en el contexto de esta tesis de maestría con el fin de tomar aspectos positivos y negativos del proceso de investigación y utilizarlos como insumos para el futuro.

- Fortalezas:
 1. Es el primer trabajo de investigación nacional que valora la respuesta al tratamiento con betabloqueantes en el contexto de pacientes con cirrosis. Así mismo a nivel internacional no hay reportes donde se utilice la valoración hemodinámica no invasiva como forma de seguimiento en el tratamiento de estos pacientes.
 2. El trabajo forma parte de una línea de investigación de los integrantes del equipo y con años de experiencia en nuestro servicio.
 3. El equipo de investigación es multidisciplinario y surge de la conjunción de un grupo de profesionales clínicos dedicados a la atención de pacientes con EHCA y otro grupo de profesionales que provienen de la bioingeniería con el aporte de pluralidad a la mirada de los resultados obtenidos.
 4. El seguimiento se realizó de manera ambulatoria y permite la introducción de ambas herramientas de valoración al control de los pacientes con un beneficio clínico para los mismos.
 5. Se buscó la correlación de los cambios hemodinámicos con el mejor elemento de valoración no invasiva de la respuesta a nivel de la hemodinamia hepática actual que es la EE mediante FibroScan[®].
- Limitaciones
 1. Se trata de un estudio unicéntrico (Programa Nacional de Trasplante Hepático y Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las FFAA).
 2. No se llevó a cabo un estudio ciego, ya que el investigador estaba al tanto de si el paciente estaba recibiendo un BBNS, cuál era el mismo y la dosis en el momento de la realización del registro.

3. Se empleó un modelo de Fibroscan[®] que, si bien se ha adaptado y utilizado en investigaciones previas, no fue diseñado específicamente para la realización de la EE.
4. No se constataron los cambios en el GPVH con el tratamiento por medio de la manometría portal, que aunque es el gold standard se trata de un procedimiento invasivo, costoso y no exento de complicaciones.
5. No disponemos de un grupo de control compuesto por pacientes sanos, ya que no estaba contemplado en el diseño del proyecto de investigación.
6. Los pacientes que identificamos bajo profilaxis con BBNS y que ya estaban recibiendo dicho tratamiento no pudieron interrumpirlo. De esta manera, ingresaron a la investigación manteniendo la misma dosis de tratamiento, lo que resultó en la formación de tres grupos iniciales de pacientes con el fin de aumentar el tamaño total de la muestra.
7. Por el tiempo de seguimiento de los pacientes, lo estricto de los criterios de inclusión y exclusión, y el haber comenzado el proyecto de investigación en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 lo que limitó el inicio de las instancias de medición de los pacientes, el número de los pacientes valorados aunque es adecuado para este tipo de trabajos limitó algunos resultados obtenidos.

6.4. Futuro y perspectivas

La realización de la investigación generó la aplicación de un protocolo de valoración de los pacientes con BBNS y la adición de este protocolo a los pacientes en el seguimiento ambulatorio en el contexto de la profilaxis por sangrado variceal, lo que permite el aumento del número de pacientes y la búsqueda de otras variables que puedan predecir la respuesta al tratamiento. A esto se suma la adquisición por parte del Hospital Central de las FFAA de un nuevo modelo de Fibroscan[®] que es el Expert 630[®] que cuenta con una sonda de 100 Hz y la búsqueda del bazo a través de ecografía lo que aumenta el rendimiento del estudio.

Por otra parte se continúan evaluando las variables hemodinámicas ya obtenidas por los integrantes del equipo de bioingeniería con el análisis de los patrones de complejidad y entropía, y la realización de curvas lo que aportará mayor información.

Consideramos que los aspectos mencionados anteriormente aportarán una mayor riqueza al trabajo en el futuro, posiblemente diversificando esta línea de investigación. En el contexto del seguimiento ambulatorio de los pacientes y con un protocolo de evaluación establecido, esperamos obtener resultados y conclusiones de gran interés.

7. Conclusiones

Este trabajo logró describir los cambios hemodinámicos sistémicos y de la rigidez esplénica mediante la utilización de dos métodos no invasivos como son la CI y la EE en el contexto de la profilaxis por sangrado variceal con BBNS. Estos procedimientos evalúan distintos aspectos de la hemodinamia sistémica y hepática y se pueden realizar en el contexto del seguimiento ambulatorio de estos pacientes, con amplia aplicabilidad y un número bajo de estudios no concluyentes.

En pacientes cirróticos antes del inicio del tratamiento con BBNS se constataron diferencias hemodinámicas según el estadio de C-P y/o recuento plaquetario al tomar como límite las 140.000 plaquetas/mm³, con un perfil hemodinámico hiperdinámico en los pacientes con C-P B y/o menos de 140.000 plaquetas/mm³. Al valorar la rigidez esplénica antes del tratamiento la mayoría de los pacientes presentaron un valor asociado con HTPCS y la presencia de VE con alto riesgo de sangrado.

Una vez logradas las dosis objetivo se constataron cambios a nivel de la hemodinamia sistémica y de la rigidez esplénica con significancia estadística. Las variables hemodinámicas que presentaron cambios no fueron aquellas que se vinculan a la definición de un estado hiperdinámico (GC, RVS y/o PAM) sino las relacionadas a otras características del sistema vascular como la complacencia arterial, la elastancia aórtica y el acoplamiento V-A. El cambio en la rigidez esplénica en promedio presentó un descenso mayor al 10 % del previo al inicio del tratamiento lo que se asocia a una respuesta positiva en la hemodinamia hepática y un descenso significativo del valor del GPVH.

Al comparar las poblaciones que recibieron carvedilol y propranolol no se constataron diferencias significativas desde el punto de vista hemodinámico antes del inicio del tratamiento con BBNS ni luego de logradas las dosis de objetivo, pero las complicaciones de la HTP en pacientes con dosis adecuadas fueron más frecuentes bajo profilaxis con propranolol y en un 80 % de los pacientes con valores de EE máximos (75 kPa).

No se logró constatar una correlación entre la presencia de cambios en la hemodinamia sistémica y el descenso del valor de EE probablemente por el bajo número de pacientes que se tomaron en cuenta para dicha correlación.

Este trabajo ha aportado conocimiento de los cambios hemodinámicos y de la EE que ocurren en los pacientes cirróticos antes y como consecuencia del tratamiento con BBNS, lo que tiene utilidad clínica al momento de seleccionar el tratamiento y como forma de monitorización de la respuesta terapéutica y eventuales efectos adversos asociados al mismo. Esta línea de investigación, integrada al seguimiento ambulatorio por nuestro equipo, busca aumentar la cantidad de pacientes con el fin de obtener nuevas conclusiones que contribuyan a mejorar el seguimiento clínico de estos individuos, y prevenir así posibles episodios de descompensación.

Referencias bibliográficas

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021;398(10308):1359-76.
2. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12(1):145.
3. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48:S68-92.
4. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, Aracil C, Bañares R, Berzigotti A, et al. Hipertensión portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(6):421-50.
5. García-Pagán JC, Bosch J. Medical treatment of portal hypertension. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. diciembre de 2000;14(6):895-909.
6. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018;68(3):563-76.
7. Guevara M, Arroyo V. Avances en la fisiopatología y tratamiento del síndrome hepatorenal. *Nefrología Sup Ext* 2013;4(3):4-10
8. Kaur H, Premkumar M. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):186-99.
9. Liu H, Naser JA, Lin G, Lee SS. Cardiomyopathy in cirrhosis: From pathophysiology to clinical care. *JHEP Rep*. 2024;6(1):100911.
10. Somani PO, Contractor Q, Chaurasia AS, Rathi PM. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2014;66(6):649-55.
11. Ruíz-del-Árbol L. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11502.

12. Suleymanlar I, Aktas S, Basarici I. Utilization of impedance cardiography in noninvasive assessment of hemodynamic status in cirrhotic patients. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21(3):280-6.
13. Balparda JK, Gallo JA, McEwen JG, Ochoa JE, Aristizábal D. Evaluación hemodinámica no invasiva con cardiografía de impedancia: aplicaciones en falla cardíaca y en hipertensión arterial. *Rev Colomb Cardiol.* 2012;82-90.
14. Finapres Medical Systems | Finapres® NOVA [Internet]. [Internet]. Disponible en: <https://www.finapres.com/>
15. Elizondo M, Medina López V, Melogno I, Aquino F, Cesar D, Martínez E, et al. Evaluación hemodinámica no invasiva en pacientes cirróticos. ¿Qué lugar puede ocupar en la práctica clínica? *Gastroenterología y Hepatología.* 2020; 43 (1): 55-56.
16. Moreira A, Pagnussat A, Oronoz B, Pérez L, Moreira P, Orlando V, et al. Valoración hemodinámica no invasiva de pacientes cirróticos pre/post paracentesis de gran volumen asociada a albúmina. *An Fac Med [Internet].* 2018 [citado 16 de octubre de 2023];5. Disponible en: <https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/513>
17. Elizondo M, Farro I, Valverde M, Armentano R, Gerona S. Modificación del perfil hemodinámico en pacientes cirróticos receptores de trasplante hepático: estudio piloto. En *Resúmenes: XXV Congreso Latinoamericano y del Caribe de Trasplante – STALYC – Congreso Uruguayo de Trasplante (SUT).* Montevideo, Uruguay, 2017: 91.
18. Summers RL, Shoemaker WC, Peacock WF, Ander DS, Coleman TG. Bench to Bedside: Electrophysiologic and Clinical Principles of Noninvasive Hemodynamic Monitoring Using Impedance Cardiography. *Acad Emerg Med.* 2003;10(6):669-80.
19. Brittain JM, Busk TM, Møller S. Validation of non-invasive haemodynamic methods in patients with liver disease: the Finometer and the Task Force Monitor. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38(3):384-9.
20. Monge García MI, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):795.
21. Shin WJ, Song JG, Jun IG, Moon YJ, Kwon HM, Jung K, et al. Effect of ventriculo-arterial coupling on transplant outcomes in cirrhotics: Analysis of pressure-volume curve relations. *J Hepatol.* 2017;66(2):328-37.

22. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60.
23. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017;65(1):310-35.
24. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-74.
25. Albillos A, Krag A. Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2023;78(4):866-72.
26. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2019;393(10181):1597-608.
27. Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Nonselective β -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology.* 2016;63(6):1968-76.
28. Téllez L, Ibáñez-Samaniego L, Pérez Del Villar C, Yotti R, Martínez J, Carrión L, et al. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. *J Hepatol.* 2020;73(6):1404-14.
29. Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, et al. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(6):696-706.
30. Moctezuma-Velazquez C, Kalainy S, Abraldes JG. Beta-blockers in patients with advanced liver disease: Has the dust settled? *Liver Transpl.* 2017;23(8):1058-69.
31. Payancé A, Bissonnette J, Roux O, Elkrief L, Gault N, Francoz C, et al. Lack of clinical or haemodynamic rebound after abrupt interruption of beta-blockers in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(9):966-73.

32. Zhang X, Song J, Zhang Y, Wen B, Dai L, Xi R, et al. Baveno VII algorithm outperformed other models in ruling out high-risk varices in individuals with HBV-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2023;78(3):574-83.
33. EXXER Ingeniería Electrónica [Internet]. EXXER. [citado 5 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://exxer.com.ar/productos/z-logic/>
34. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38(4):570-80.
35. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
36. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
37. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
38. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 24 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
39. Cholongitas E, Burroughs AK. The evolution in the prioritization for liver transplantation. *Ann Gastroenterol*. 2012;6-6.
40. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 2001;33(2):464-70.
41. Nagai S, Chau LC, Schilke RE, Safwan M, Rizzari M, Collins K, et al. Effects of Allocating Livers for Transplantation Based on Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Scores on Patient Outcomes. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1451-1462.e3.
42. Mainardi V, Menéndez J, Valverde M, San Martín G, Prieto J, Noceti O, et al. Resultados del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay a 10 años de su inicio. *Rev Médica Urug*. 2020;36(4):4-36.

43. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887-1895.e4.
44. World Gastroenterology Organisation (WGO) [Internet]. World Gastroenterology Organisation (WGO). [citado 16 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org>
45. Luis Colombato, Juan Carlos Bandi, Nora Fernández, Manuel Mendizabal, Silvina Paz, Gustavo Romero,, Alejandro Suárez, Augusto Villaverde, Julio Vorobio_. Guías de Manejo de las Várices Esófago-Gástricas. [Internet]. 2015. Disponible en: <https://alehlatam.org/wp-content/uploads/2017/08/Guias-manejo-va%CC%81rices-versio%CC%81n-final.pdf>
46. Groszmann RJ, Grace ND, Escorsell A, Matloff DS. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;
47. Elizondo M, de los Campos MM, Valverde M, Ibargoyen JP, Gonzalez N, Gerona S. Hemorragia digestiva por hipertensión portal en el paciente cirrótico. Guías de Práctica Clínica. Servicio de Enfermedades Hepáticas del HCFFAA. Programa Nacional de Trasplante Hepático. Sociedad de Gastroenterología del Uruguay. Sociedad Uruguaya de Endoscopia Digestiva. 2019. Montevideo. Uruguay.
48. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
49. Hasa E, Hartmann P, Schnabl B. Liver cirrhosis and immune dysfunction. *Int Immunol*. 2022;34(9):455-66.
50. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310-24.
51. Albillos A, Martin-Mateos R, Van Der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(2):112-34.
52. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385-96.
53. Botwin GJ, Morgan TR. Bacterial infections in cirrhosis. *Hepatol Int*. 2014;8(S2):467-74.

54. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2137-45.
55. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000;31(1):43-8.
56. Jachs M, Hartl L, Schaufler D, Desbalmes C, Simbrunner B, Eigenbauer E, et al. Amelioration of systemic inflammation in advanced chronic liver disease upon beta-blocker therapy translates into improved clinical outcomes. *Gut*. 2021;70(9):1758-67.
57. Thalheimer U, Bosch J, Burroughs AK. How to Prevent Varices From Bleeding: Shades of Grey—The Case for Nonselective β Blockers. *Gastroenterology*. 2007;133(6):2029-36.
58. Lee YR, Seth MS, Soney D, Dai H. Benefits of Beta-Blockade in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review. *Clin Drug Investig*. 2019;39(5):429-40.
59. Lebrech D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol--a medical treatment for portal hypertension? *Lancet Lond Engl*. 1980;2(8187):180-2.
60. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;52(3):1017-22.
61. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012;61(7):967-9.
62. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77(4):1014-25.
63. Alvarado-Tapias E, Ardevol A, Garcia-Guix M, Montañés R, Pavel O, Cuyas B, et al. Short-term hemodynamic effects of β -blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2020;73(4):829-41.
64. 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*. 2013;62(11):1634-41.

65. Turco L, Reiberger T, Vitale G, La Mura V. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2023;43(6):1183-94.
66. Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, García-Pagán JC, de Diego A, et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1999;30(1):79-83.
67. Roccarina D, Best LM, Freeman SC, Roberts D, Cooper NJ, Sutton AJ, et al. Primary prevention of variceal bleeding in people with oesophageal varices due to liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2023];2021(4). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd013121.pub2>
68. Malandris K, Paschos P, Katsoula A, Manolopoulos A, Andreadis P, Sarigianni M, et al. Carvedilol for prevention of variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(3):287-97.
69. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Bauer D, Paternostro R, Balcar L, et al. Carvedilol Achieves Higher Hemodynamic Response and Lower Rebleeding Rates Than Propranolol in Secondary Prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(9):2318-2326.e7.
70. Villanueva C, Tripathi D. Carvedilol, probably the β -blocker of choice for everyone with cirrhosis and portal hypertension: But not so fast! *Liver Int.* 2023;43(6):1154-6.
71. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut.* 2015;64(7):1111-9.
72. ISRCTN - ISRCTN73887615: Carvedilol versus variceal band ligation in primary prevention of variceal bleeding in liver cirrhosis [Internet]. [citado 16 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.isrctn.com/ISRCTN73887615>
73. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(10):1155-65.
74. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [citado 16 de

- octubre de 2023];(8). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004544.pub2/full>
75. Pons M, Augustin S, Scheiner B, Guillaume M, Rosselli M, Rodrigues SG, et al. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2021;116(4):723.
 76. Song J, Ma Z, Huang J, Liu S, Luo Y, Lu Q, et al. Comparison of three cut-offs to diagnose clinically significant portal hypertension by liver stiffness in chronic viral liver diseases: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2018;28(12):5221-30.
 77. Danielsen KV, Hove JD, Nabilou P, Yin M, Chen J, Zhao M, et al. Using MR elastography to assess portal hypertension and response to beta-blockers in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2021;41(9):2149-58.
 78. Wang XK, Wang P, Zhang Y, Qi SL, Chi K, Wang GC. A study on spleen transient elastography in predicting the degree of esophageal varices and bleeding. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(9):e14615.
 79. Spleen Stiffness Probability Index (SSPI): A simple and accurate method to detect esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis [Internet]. [citado 16 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-pdf-S1665268119322550>
 80. Kim HY, So YH, Kim W, Ahn DW, Jung YJ, Woo H, et al. Non-invasive response prediction in prophylactic carvedilol therapy for cirrhotic patients with esophageal varices. *J Hepatol*. 2019;70(3):412-22.
 81. Marasco G, Dajti E, Ravaioli F, Alemanni LV, Capuano F, Gjini K, et al. Spleen stiffness measurement for assessing the response to β -blockers therapy for high-risk esophageal varices patients. *Hepatol Int*. 2020;14(5):850-7.
 82. Llop E, Perelló C, Fontanilla T, De La Revilla J, Conde MH, López M, et al. Spleen Transient Elastography and Damping Index Identify a Subgroup of Patients Without an Acute or Chronic Response to Beta-Blockers. *Front Med*. 2022;9:900073.
 83. FibroScan® de echosens máquina, tecnología de ultrasonidos [Internet]. Echosens. [citado 5 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.echosens.com/es/fibroscan/>

84. Nagai K, Ogawa Y, Kobayashi T, Iwaki M, Nogami A, Honda Y, et al. Gastroesophageal varices evaluation using spleen-dedicated stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography. *JGH Open*. 2022;6(1):11-9.
85. Zhang X, Wang H, Xie X, Song J, Zhang Y, Zhou D, et al. Outstanding feasibility of spleen stiffness measurement by 100-Hz vibration-controlled transient elastography. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol*. 2023;7(5):387-92.
86. Gaspar R, Silva M, Cardoso P, Goncalves R, Andrade P, Macedo G. Spleen stiffness: a new tool to predict high-risk varices in cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(10):1840-6.
87. Traykova D, Schneider B, Chojkier M, Buck M. Blood Microbiome Quantity and the Hyperdynamic Circulation in Decompensated Cirrhotic Patients. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0169310.
88. Manual de usuario de Z Logic®. EXXER Ingeniería Electrónica. 2014. Buenos Aires. Argentina.
89. Bartres C, Lens S. Elastografía hepática (Fibroscan®) en hepatología. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2013;105(4):235-235.
90. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087-107.
91. Elizondo Barceló M, Prieto Amorín J, Medina Presentado JC, Gerona Sangiovanni S. Empiema bacteriano espontáneo como complicación de la cirrosis hepática: ¿cuándo sospecharlo y cómo tratarlo? Presentación de casos. *Acta Gastroenterológica Latinoam*. 2021;51(1):100-105
92. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531-537.
93. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

94. Kani HT, Keklikkiran Ç, Ergenç İ, Yılmaz Y. Evaluation of spleen stiffness in healthy population: a vibration-controlled transient elastography study. *J Health Sci Med.* 2022;5(2):689-92.
95. Andreu V, Perello A, Moitinho E, Escorsell A, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol.* 2002;36(3):356-61.
96. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Arterial compliance in patients with cirrhosis: stroke volume-pulse pressure ratio as simplified index. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(4):G584-94.
97. Grignola JC, Domingo E. Conceptos básicos en circulación pulmonar. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24:3-10.
98. Henriksen JH, Gülberg V, Gerbes AL, Bendtsen F, Møller S. Increased Arterial Compliance in Cirrhosis is Related to Decreased Arterial C-type Natriuretic Peptide, but not to Atrial Natriuretic Peptide. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(5):559-64.
99. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Møller S. Arterial hypertension in cirrhosis: arterial compliance, volume distribution, and central haemodynamics. *Gut.* 2006;55(3):380-7.
100. Chirinos JA. Arterial Stiffness: Basic Concepts and Measurement Techniques. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(3):243-55.
101. ReaR REA. Monitorización hemodinámica: de la fisiología a la monitorización. | *Revista Electrónica AnestesiaR.* 10 de septiembre de 2020 [citado 2 de diciembre de 2023]; Disponible en: <http://revistaanestesia.org/index.php/rear/article/view/787>
102. Monge García MI, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):795.
103. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol.* 2008;105(4):1342-51.
104. Ripoll C, Yotti R, Bañares R, Bermejo J. Pressure volume curves in cirrhosis: More than meets the eye. *J Hepatol.* 2017;67(3):656-7.
105. McConnell M, Iwakiri Y. Biology of portal hypertension. *Hepatol Int.* 2018;12(1):11-23.

106. Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol.* 2012;56(5):1171-80.
107. Powell WJ, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. *Am J Med.* 1968;44(3):406-20.
108. Andreu V, Perello A, Moitinho E, Escorsell A, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol.* 2002;36(3):356-61.
109. Hobolth L, Bendtsen F, Hansen EF, Møller S. Effects of carvedilol and propranolol on circulatory regulation and oxygenation in cirrhosis: A randomised study. *Dig Liver Dis.* 2014;46(3):251-6.
110. Sunbul M, Agirbasli M, Durmus E, Kivrak T, Akin H, Aydin Y, et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):490-3.
111. Carabello BA, Spann JF. The uses and limitations of end-systolic indexes of left ventricular function. *Circulation.* 1984;69(5):1058-64.

Apéndice

Apéndice 1. Informe de Elastografía Esplénica (FibroScan®)

VCTE™

FibroView 
Informe de examen del FibroScan®

Datos del paciente

Nombre	██████████	Sexo	Mujer
Apellidos	██████████	Altura	
Código (ID Pac.)	██████████	Peso	
Fecha de nacimiento		IMC	

Fecha de examen **09/06/2023 17:21:39**

Médico
Médico de tratamiento

Conclusiones

Elastografía Esplénica con valor de 48 kPa e IQR/Med de 0 %.

Datos clínicos

Informe de FibroScan® (Powered by VCTE™) creado el: 08/11/2023 11:50:07 por Hospital Militar - corregido el 08/11/2023 11:50:59 por Hospital Militar Página 1

VCTE™

Datos de examen

Fecha de examen	09/06/2023 17:21:39	Tipo de examen	M
Operador		Mediciones válidas	10
Aparato	502	Mediciones no válidas	0
Sonda	M 7 71394		

CAP (dB/m)

Mediana : 106
IQR : 20

E (kPa)

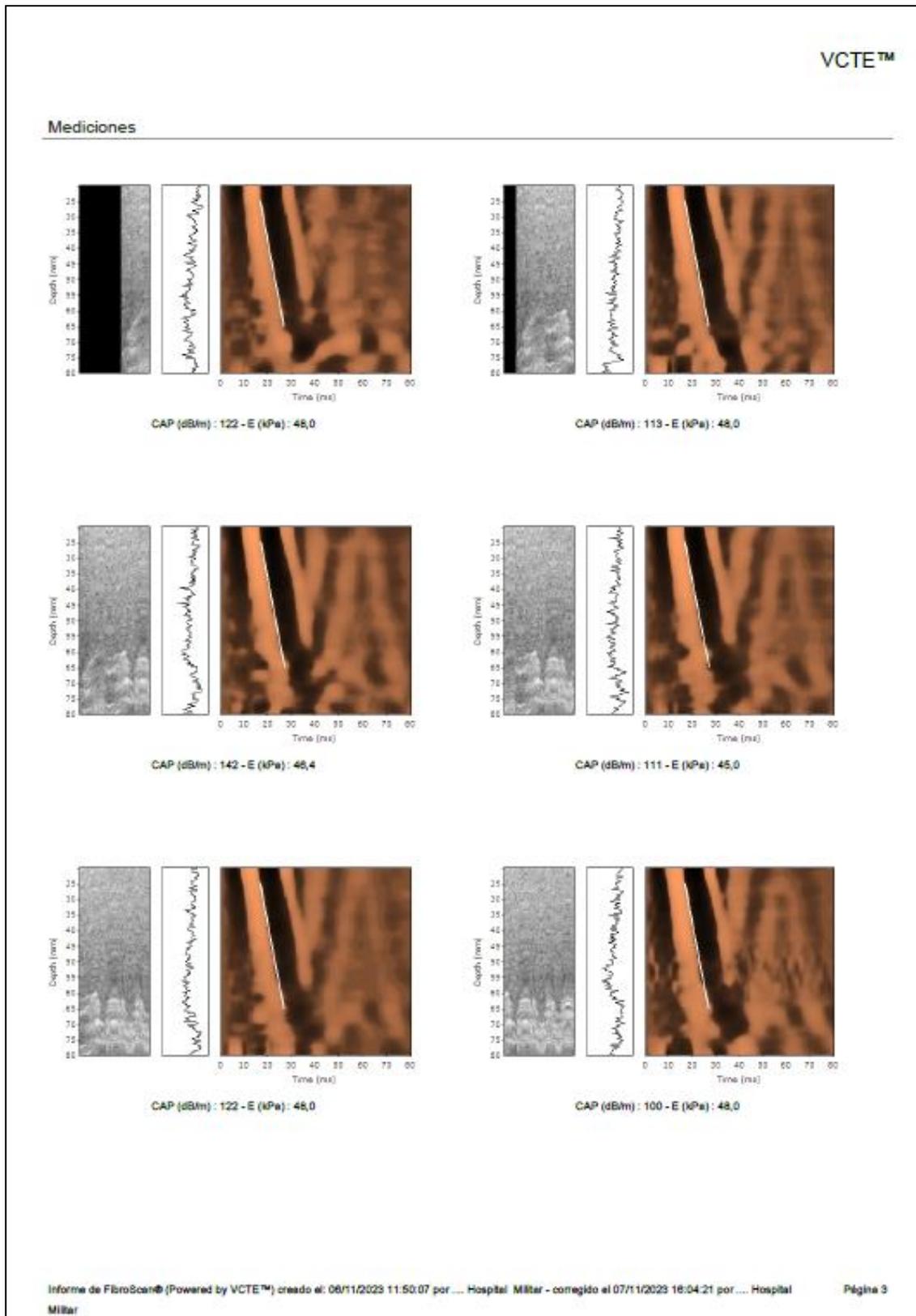
Mediana : 48,0
IQR : 0,0
IQR/Med : 0%

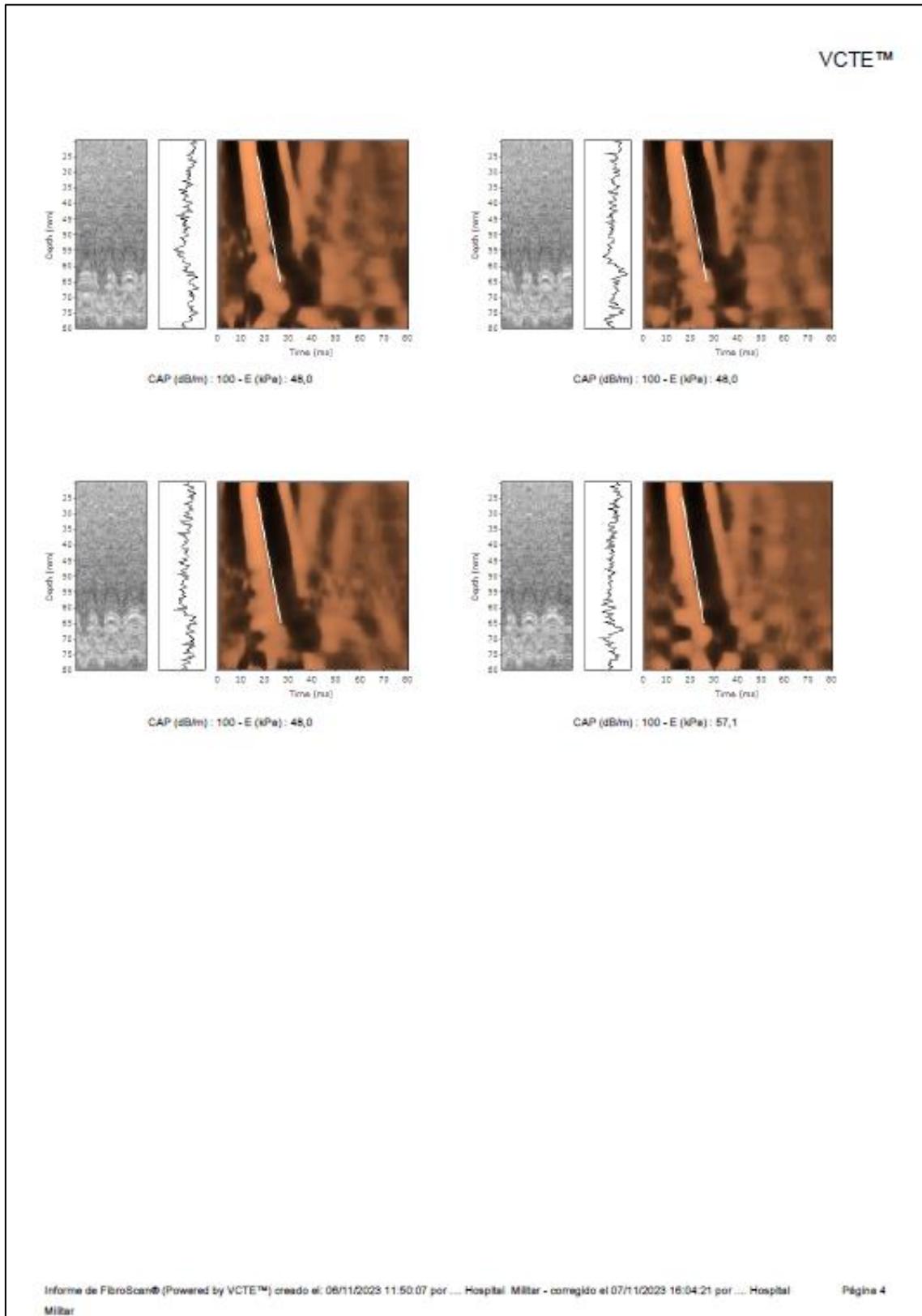
Resultados de FibroScan®

Los resultados de FibroScan® son fiables.

La rigidez esplénica medida era de 48,0 kPa con un intervalo intercuartil (IQR) de 0,0 kPa, lo que corresponde a una relación del 0% de IQR sobre la mediana. El número de intentos era de 10, de los que 10 eran válidos.

El CAP medido era de 106 dB/m con un intervalo intercuartil (IQR) de 20 dB/m.





Apéndice 2. Informe Cardiógrafo de Impedancia (Z_logic®)

CARDIOGRAFIA DE IMPEDANCIA

EVALUACIÓN DE LA HEMODINAMIA SISTÉMICA

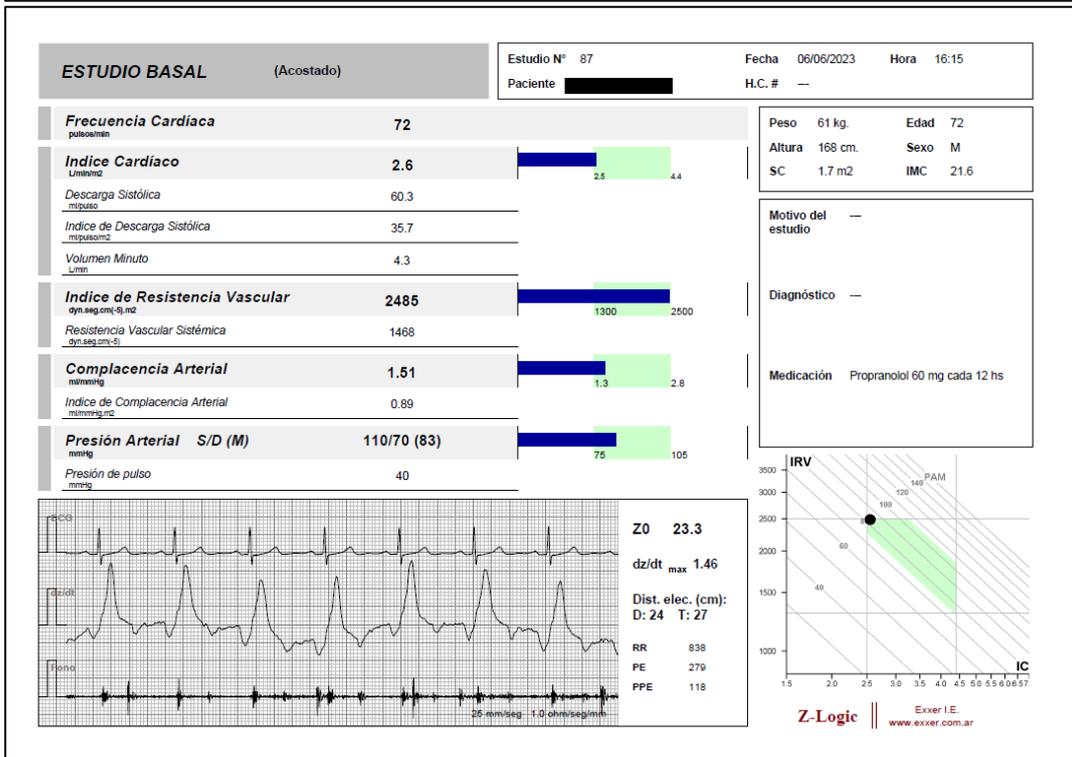
Nombre del paciente: [REDACTED]

Número de estudio: 87

Médico que solicitó el estudio: ---

Sede solicitante: ---

, 06/06/2023



CAMBIOS HEMODINÁMICOS					Estudio N° 87	Fecha 06/06/2023	Hora 16:15
					Paciente	H.C. #	---
	Acostado	---	---	---			
Indice Cardíaco	2.6	---	---	---	RR	---	---
Indice de Descarga Sistólica	35.7	---	---	---	PE	---	---
Frecuencia Cardíaca	72	---	---	---	dz/dt	---	---
Indice de Res. Vascular	2485	---	---	---	ZO	---	---
Complacencia Arterial	1.51	---	---	---	Observaciones		
Presión Arterial S/D (M)	110/70 (83)	---/--- (---)	---/--- (---)	---/--- (---)	---		
Z0 (Impedancia Basal)	23.3	---	---	---	Elizondo 128678		
Otras variables	Descarga Sistólica	60.3	---	---	Z-Logic Exxer I.E. www.exxer.com.ar		
	Volumen Minuto	4.3	---	---			
	Resistencia Vascular Sistémica	1468	---	---			
	Presión de Pulso	40	---	---			
Contenido de Fluidos Torácicos	42.9	---	---	---			

VARIABLES ADICIONALES					Estudio N° 87	Fecha 06/06/2023	Hora 16:15
					Paciente	H.C. #	---
	Acostado	---	---	---	Peso 61 kg. Edad 72 Altura 168 cm. Sexo M SC 1.7 m2 IMC 21.6		
FE (Weissler) %	60	---	---	---	Z0 parado - Z0 acostado (Z0 parado - Z0 acostado) Z0 acostado %		
FE (Capan) %	57	---	---	---			
RPVFSE Suga ml/g/ml	2.4	---	---	---			
IC/PAS ml / mmHg.m2	23.2	---	---	---			
ISRVS	178	---	---	---			
CFT n.r.	95.8	---	---	---			
EA	1.64	---	---	---			
EES (Weissler)	1.54	---	---	---			
EES (Capan)	1.51	---	---	---			
AC (Weissler)	1.07	---	---	---			
AC (Capan)	1.09	---	---	---			

Abreviaturas
 FE: Fracción de Eyección
 RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole
 CFT n.r.: Contenido de Fluidos Torácicos normalizados por regresión
 ISRVS: Índice Sistólico de Resistencia Vascular Sistémica
 EA: Elastancia aórtica efectiva
 EES: Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda
 AC: Acoplamiento ventrículo-arterial: EA / EES

Apéndice 3. Lista de variables ingresadas en la base de datos

1. Sexo
2. Edad (años)
3. Antecedentes personales
 1. Presencia de Hipertensión Arterial
 2. Presencia de Diabetes Mellitus
 3. Presencia de Obesidad
 4. Índice de Masa Corporal (IMC) (Kg/m^2)
4. Tratamiento BBNS
 1. Propranolol
 2. Carvedilol
5. Dosis de BBNS
 1. Sin BBNS
 2. Dosis inadecuada
 3. Dosis adecuada
6. Etiología de la hepatopatía
 1. Alcohólica
 2. Enfermedad Hepática Metabólica (EHM)
 3. Colestásica (CEP-CBP)
 4. Autoinmune
 5. Viral (VHB-VHC)
 6. Otra etiología distinta a las anteriores.
7. Estadio Child-Pugh
 1. Grado A: 5-6 puntos
 2. Grado B: 7-9 puntos
 3. Grado C: 10-15 puntos
8. Valor de MELD-Na
9. Estadio de D'Amico.
 1. Compensada (Estadio 1 y 2)
 2. Descompensada (Estadio 3, 4, 5 y 6)
10. Presencia de complicaciones previas
 1. Presencia de Várices esofágicas.
 2. Hemorragia variceal
 3. Ascitis
 4. PBE
 5. Ascitis Refractaria

6. Encefalopatía Porto Sistémica
7. Hiperesplenismo
8. Síndrome Hepatorrenal
9. Hepatocarcinoma

11. Analítica sanguínea

1. Hemoglobina (mg/dL)
2. Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)
3. Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)
4. Creatinemia (mg/dL)
5. Natrema (mg/dL)
6. Bilirrubina total (mg/dL)
7. Aspartato aminotransferasa [AST/TGO] (U/L)
8. Alanin aminotransferasa [ALT/TGP] (U/L)
9. Fosfatasa alcalina (U/L)
10. Gamma glutamil transferasa [GGT] (U/L)
11. Albúmina sérica (mg/dL)
12. Ratio Internacional normatizado [INR]
13. Recuento plaquetario ($10^3/\mu\text{L}$)
14. Hemoglobina (mg/dL)

12. Variables hemodinámicas obtenidas por el Cardiógrafo de Impedancia (Z_logic®)

1. Frecuencia cardíaca (latidos/min)
2. Índice cardíaco (L/min/m²)
3. Gasto cardíaco (L/min)
4. Presión Arterial Sistólica (PAS) (mmHg)
5. Presión Arterial Diastólica (PAD) (mmHg)
6. Descarga sistólica (mL/min)
7. Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES
8. Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES
9. Complacencia arterial (ml/mmHg)
10. Contenido de fluidos torácicos
11. Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión
12. Elastancia aórtica efectiva
13. Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan
14. Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler
15. Fracción de eyección Capan (%)
16. Fracción de eyección Weissler (%)

17. IC/PAS (ml/mmHg.m²)
 18. Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m²)
 19. Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m²)
 20. Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m²)
 21. Presión Arterial Media (PAM) (mmHg)
 22. Presión de pulso (mmHg)
 23. RPVFS: Suga Index: Rel Presión/Vol.Fin de Sístole(mmHg/mL)
 24. Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))
13. Elastografía de bazo
1. Concluyente si / no
 2. Valor de la elastografía de bazo (kPa)
14. Hallazgos en la Video Endoscopia Digestiva Alta (VEDA)
1. Presencia de VE
 2. Puntos Rojos
 3. Gastropatía por HTP
 4. Várices Gástricas
 5. Banding
 6. Cicatrices de banding previo
 7. Otros hallazgos
15. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo en Ecocardio Transtorácico
16. Hallazgos en la Ecografía Doppler Abdominal
1. Longitud del bazo
 2. Presencia de esplenomegalia
 3. Ascitis
 4. Diámetro de la Vena Porta
 5. Flujo portal
 6. Velocidad a nivel de la vena porta
 7. Diámetro de la vena esplénica
 8. Presencia de circulación colateral
17. Complicaciones por HTP a los 7, 28 y 90 días de lograda la dosis adecuada
1. Hemorragia variceal
 2. Complicación de la ascitis
 3. Peoría de la Encefalopatía Porto Sistémica
 4. Injuria renal aguda
 5. Muerte

Apéndice 4. Consentimiento Informado



UNIDAD BI-INSTITUCIONAL DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y
TRASPLANTE HEPÁTICO
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA BIOLÓGICA DE LA FACULTAD DE
INGENIERÍA

Av. 8 de octubre 3050. Montevideo, URUGUAY
Teléfono: 598 24876666



"Valoración hemodinámica sistémica no invasiva en el
tratamiento con betabloqueantes no cardioselectivos en pacientes cirróticos."

Consentimiento Informado

Lea atentamente antes de firmar este documento. Para decidir su participación en este estudio podrá discutirlo con su familia o con quien lo desee.

El objetivo de este estudio es:

Describir los cambios hemodinámicos de los pacientes cirróticos tratados con betabloqueantes no cardioselectivos mediante valoración no invasiva, identificar características hemodinámicas predictoras de respuesta al tratamiento y correlacionarlas con el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal.

Este estudio está en el marco de una investigación que nos permitirá conocer los cambios hemodinámicos que se producen en el contexto del tratamiento con betabloqueantes no cardioselectivos en pacientes cirróticos.

Previo a la valoración usted deberá mantener reposo por un periodo de aproximadamente 10 minutos en un ambiente cómodo y tranquilo, luego del cual, se estabilizarán la frecuencia cardiaca y presión arterial.

Posteriormente se colocará un manguito para monitorizar la presión arterial en su brazo derecho y sensores de presión en los dedos de su mano los cuales no le generarán ningún daño. A su vez, se colocarán electrodos adhesivos para adquirir una señal electrocardiográfica simultánea durante todo el estudio. De esta forma, se adquirirá de forma continua las variables hemodinámicas y electrocardiográficas de interés.

Durante la realización de la valoración hemodinámica no se utilizará ninguna maniobra invasiva ni se administrará ninguna medicación que pueda generarle alguna molestia.

Usted se podrá retirar del estudio cuando lo desee sin que esto determine ningún perjuicio para usted. De la misma manera, por participar en este estudio usted no recibirá ningún tipo de indemnización económica ni de otro tipo.

Este consentimiento es dado libremente y por mi voluntad, en pleno uso de mis facultades mentales y siendo legalmente apto para esta determinación, luego de haber recibido las explicaciones relacionadas a los estudios a realizarse.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, quedando claramente establecido que es mi derecho en cualquier estadio del estudio, retirarme del mismo.

El Investigador Responsable se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la actividad.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Lugar del estudio: Servicio de Trasplante Hepático, Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Fecha:

Yo, el abajo
firmante, con C.I.:.....; y domicilio
en:.....
doy mi consentimiento para participar en el estudio: "Valoración hemodinámica
sistémica no invasiva en el tratamiento con betabloqueantes no cardioselectivos en pacientes
cirróticos."

Firma del participante:

Aclaración de firma del participante:

De no saber o no poder firmar, se recabará la firma de un testigo.

Firma del testigo:

Aclaración de firma del testigo:

C.I.:

Dr. Martín Elizondo

Prof. Adj. Dr. Marcelo Valverde

Apéndice 5. Otros resultados

	MELD-Na < 15 (n = 16)	MELD-Na ≥ 15 (n = 6)	Valor p
Frecuencia cardíaca (lat/min)*	76 (64 – 81)	78 (67 – 87)	0,809
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,8 +/- 1,0	4,3 +/- 3,0	0,270
Gasto cardíaco (L/min)	5,2 +/- 1,6	8,0 +/- 5,0	0,232
PAS (mmHg)	122,3 +/- 20,4	122,5 +/- 19,9	0,987
PAD (mmHg)	77,0 +/- 15,6	74,2 +/- 17,7	0,721
Descarga sistólica (mL/min)	67,2 +/- 20,9	99,9 +/- 53,1	0,196
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	1,1 +/- 0,3	1,0 +/- 0,3	0,502
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	1,2 +/- 0,2	0,9 +/- 0,3	0,158
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,2 (1,1 – 2,0)	1,7 (1,2 – 3,2)	0,226
Contenido de fluidos torácicos	43,1 +/- 6,2	55,7 +/- 7,0	0,001 ¶
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	95,7 +/- 15,2	130,2 +/- 14,4	<0,001 ¶
Elastancia aórtica efectiva	1,8 +/- 0,8	1,4 +/- 0,6	0,220
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,6 (1,3 – 1,9)	1,4 (1,0 – 1,6)	0,104
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,6 (1,2 – 2,0)	1,4 (1,0 – 1,6)	0,203
Fracción de eyección Capan (%)	58,4 +/- 9,3	56,7 +/- 4,1	0,579
Fracción de eyección Weissler (%)	62,5 +/- 18,2	59,3 +/- 8,0	0,579
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	20,7 (13,8 – 25,7)	27,2 (16,4 – 52,8)	0,174
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	0,8 +/- 0,4	1,1 +/- 0,7	0,238
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	35,8 +/- 12,5	54,4 +/- 32,9	0,232
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	3024,3 +/- 1659,4	2293,6 +/- 1249,9	0,345
PAM (mmHg)	92,1 +/- 16,7	90,3 +/- 18,3	0,388
Presión de pulso (mmHg)*	50 (40 – 50)	47,5 (43,8 – 55)	0,827
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (mmHg/mL)	2,6 +/- 1,6	2,0 +/- 0,9	0,422
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1550,5 +/- 757,2	1201,4 +/- 681,4	0,340

TABLA 1. Estado hemodinámico de los pacientes no betabloqueados según MELD-Na con punto de corte en 15. (* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE). (¶: p<0,05)

	Sin BBNS (n = 22)	BBNS subóptima (n = 21)	BBNS adecuada (n = 41)	Valor p
FibroScan®*	58,1 +/- 17,7	47,8 +/- 20,9	48,3 +/- 19,1	0,137
Etiología:				
Alcohólica	9 (40,9)	8 (38,1)	17 (41,5)	0,976
MASLD	9 (40,9)	9 (42,9)	18 (43,9)	0,988
HAI	3 (13,6)	3 (14,3)	4 (9,8)	0,834
CBP/CEP	2 (9,1)	1 (4,8)	3 (7,3)	0,858
VHC/VHB	1 (4,5)	2 (9,5)	1 (2,4)	0,463
Otras	1 (4,5)	----	1 (2,4)	0,649
Child Pugh:				
A	12 (54,5)	17 (81,0)	27 (65,9)	0,183
B	8 (36,4)	3 (14,3)	9 (22,0)	0,219
C	9,1 (2)	1 (4,8)	5 (12,2)	0,634
MELD-Na*	11,5 +/- 4,6	9,9 +/- 2,5	11,7 +/- 4,0	0,200
MELD-Na < 15	16 (72,7)	19 (90,5)	29 (70,7)	0,204
Elementos de HTP:				
Estadío 2	13 (59,1)	10 (47,6)	19 (46,3)	0,608
Estadío 3	-----	4 (19,0)	5 (12,2)	0,469
Estadío 4	5 (22,7)	4 (19,0)	13 (31,7)	0,513
Estadío 5	3 (13,6)	3 (14,3)	3 (7,3)	0,615
Estadío 6	1 (4,5)	-----	1 (2,4)	0,649
Longitud Bazo	147,7 +/- 29,2	142,9 +/- 37,6	144,0 +/- 29,5	0,879
Velocidad	26,2 +/- 6,4	23,4 +/- 5,8	24,3 +/- 7,4	0,400
Ascitis:				
Ausencia	13 (59,1)	13 (59,1)	24 (58,5)	0,950
Leve	2 (9,1)	2 (9,1)	9 (22,0)	0,293
Moderada	4 (18,2)	4 (18,2)	5 (12,2)	0,691
Severa	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (2,4)	0,861
Esplenomegalia	14 (63,6)	12 (57,1)	26 (63,4)	0,589

TABLA 2. Variables clínicas y EE según dosis de BBNS que recibían los pacientes

* media +/- DE. Restantes valores en n (%)

	Sin BBNS (n = 22)	BBNS subóptima (n = 21)	BBNS adecuada (n = 41)	Valor p
Leucocitos (cél x 10 ⁹ L)*	5,8 +/- 2,0	5,0 +/- 2,5	5,2 +/- 2,1	0,480
Hemoglobina (mg/dL)*	13,0 +/- 2,0	12,2 +/- 2,0	12,2 +/- 1,9	0,298
Plaquetas 10 ⁹ L)*	153,9 +/- 113,3	117,4 +/- 63,1	119,8 +/- 89,9	0,308
Creatinina (mg/dL)*	0,93 +/- 0,61	0,88 +/- 0,30	0,88 +/- 0,32	0,914
Sodio (mg/dL)*	139,2 +/- 3,5	139,3 +/- 4,6	138,8 +/- 4,6	0,880
Bilirrubina (mg/dL)**	1,11 (0,74 – 2,08)	1,07 (0,77 – 1,39)	1,19 (0,81 – 2,03)	0,261
Albúmina (mg/dL)*	3,7 +/- 0,6	3,9 +/- 0,6	3,6 +/- 0,7	0,342
TGO (U/L)**	41 (34 – 79)	36 (28 – 46)	41 (29 – 64)	0,215
TGP (U/L)**	35 (24 – 70)	28 (25 – 38)	29 (24 – 45)	0,215
Fosfatasa alcalina (U/L)**	138 (91 – 186)	114 (82 – 197)	115 (90 – 159)	0,309
GGT (U/L)*	148,8 +/- 137,9	144,4 +/- 142,7	103,7 +/- 89,5	0,252
INR*	1,3 +/- 0,3	1,2 +/- 0,1	1,3 +/- 0,2	0,384

TABLA 3. Analítica sanguínea según grupos de pacientes sin tratamiento, y con dosis inadecuada y adecuada de BBNS

(* media +/- DE. ** mediana y RIQ)

	Sin BBNS (n = 22)	BBNS adecuada (n = 41)	Valor p
FibroScan®*	58,1 +/- 17,7	48,3 +/- 19,1	0,060
Etiología:			
Alcohólica	9 (40,9)	17 (41,5)	0,976
MASLD	9 (40,9)	18 (43,9)	0,988
HAI	3 (13,6)	4 (9,8)	0,834
CBP/CEP	2 (9,1)	3 (7,3)	0,858
VHC/VHB	1 (4,5)	1 (2,4)	0,463
Otras	1 (4,5)	1 (2,4)	0,649
Child Pugh:			
A	12 (54,5)	27 (65,9)	0,183
B	8 (36,4)	9 (22,0)	0,219
C	9,1 (2)	5 (12,2)	0,634
MELD*	11,5 +/- 4,6	11,7 +/- 4,0	0,836
MELD < 15	16 (72,7)	29 (70,7)	0,204
Estadio de D'Amico:			
Estadio 2	13 (59,1)	19 (46,3)	0,608
Estadio 3	-----	5 (12,2)	0,469
Estadio 4	5 (22,7)	13 (31,7)	0,513
Estadio 5	3 (13,6)	3 (7,3)	0,615
Estadio 6	1 (4,5)	1 (2,4)	0,649
Longitud Bazo	147,7 +/- 29,2	144,0 +/- 29,5	0,654
Velocidad	26,2 +/- 6,4	24,3 +/- 7,4	0,344
Ascitis:			
Ausencia	13 (59,1)	24 (58,5)	0,950
Leve	2 (9,1)	9 (22,0)	0,293
Moderada	4 (18,2)	5 (12,2)	0,691
Severa	1 (4,5)	1 (2,4)	0,861
Esplenomegalia	14 (63,6)	26 (63,4)	0,589

Tabla 4. Variables clínicas entre el grupo de pacientes sin tratamiento con BBNS y con BBNS a dosis adecuadas.

(* media +/- DE. Restantes valores en n (%))

	Sin BBNS (n = 22)	BBNS adecuada (n = 41)	Valor p
Glóbulos blancos (cél x 10 ⁹ L)*	5,8 +/- 2,0	5,2 +/- 2,1	0,264
Hemoglobina (mg/dL)*	13,0 +/- 2,0	12,2 +/- 1,9	0,157
Plaquetas (cél x 10 ⁹ L)*	153,9 +/- 113,3	119,8 +/- 89,9	0,196
Creatinina (mg/dL)*	0,93 +/- 0,61	0,88 +/- 0,32	0,717
Sodio (mg/dL)*	139,2 +/- 3,5	138,8 +/- 4,6	0,707
Bilirrubina (mg/dL)**	1,11 (0,74 – 2,08)	1,19 (0,81 – 2,03)	0,717
Albúmina (mg/dL)*	3,7 +/- 0,6	3,6 +/- 0,7	0,671
TGO (U/L)**	41 (34 – 79)	41 (29 – 64)	0,351
TGP (U/L)**	35 (24 – 70)	29 (24 – 45)	0,228
Fosfatasa alcalina (U/L)**	138 (91 – 186)	115 (90 – 159)	0,127
GGT (U/L)*	148,8 +/- 137,9	103,7 +/- 89,5	0,121
INR*	1,3 +/- 0,3	1,3 +/- 0,2	0,789

TABLA 5. Analítica sanguínea entre el grupo de pacientes sin tratamiento con BBNS y con BBNS a dosis adecuadas.

(* media +/- DE. ** mediana y RIQ)

	Presencia (n = 5)	Ausencia (n = 9)	Valor p
Frecuencia cardíaca (lat/min)*	56 (54 – 67)	73 (62 – 79)	0,244
Índice cardíaco (L/min/m ²)	3,8 +/- 1,2	1,9 +/- 0,6	0,074
Gasto cardíaco (L/min)	6,9 +/- 2,5	3,8 +/- 1,0	0,063
PAS (mmHg)	117,6 +/- 21,4	124,3 +/- 13,6	0,921
PAD (mmHg)	72,1 +/- 16,5	78,6 +/- 11,8	0,865
Descarga sistólica (mL/min)	100,3 +/- 36,8	57,0 +/- 17,8	0,170
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	0,9 +/- 0,2	1,2 +/- 0,2	0,631
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	0,9 +/- 0,2	1,2 +/- 0,2	0,638
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,3 (0,8 – 1,6)	1,7 (1,2 – 2,5)	0,433
Contenido de fluidos torácicos	45,3 +/- 8,8	44,7 +/- 3,8	0,694
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	113,2 +/- 19,4	95,3 +/- 15,7	0,188
Elastancia aórtica efectiva	1,2 +/- 0,5	2,2 +/- 0,8	0,080
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,9 (1,2 – 2,4)	1,3 (1,1 – 1,5)	0,025 ¶
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	2,0 (1,2 – 2,4)	1,2 (1,1 – 1,6)	0,045 ¶
Fracción de eyección Capan (%)	58,7 +/- 5,9	55,5 +/- 6,8	0,052
Fracción de eyección Weissler (%)	63,2 +/- 11,6	56,8 +/- 13,4	0,052
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	13,4 (9,0 – 22,9)	24,1 (18,9 – 36,5)	0,186
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	1,3 +/- 0,5	0,7 +/- 0,2	0,477
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	54,9 +/- 17,9	29,0 +/- 8,7	0,192
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	1934,9 +/- 772,2	4141,2 +/- 1862,8	0,054
PAM (mmHg)	87,3 +/- 17,7	93,8 +/- 12,1	0,945
Presión de pulso (mmHg)*	45 (40 – 50)	45 (40 – 51)	0,593
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (mmHg/mL)	1,9 +/- 0,9	2,9 +/- 1,6	0,013 ¶
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1075,7 +/- 447,7	2086,2 +/- 883,8	0,045 ¶

TABLA 6. Estado hemodinámico de los sin BBNS según presencia/ausencia de EHM

(* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE). (¶: p<0,05)

	Presencia (n = 7)	Ausencia (n = 7)	Valor p
Frecuencia cardíaca (latidos/min)*	64 (54 – 76)	70 (58 – 78)	0,531
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,7 +/- 1,2	3,0 +/- 1,5	0,583
Gasto cardíaco (L/min)	5,3 +/- 2,0	5,5 +/- 3,0	0,835
PAS (mmHg)	120,4 +/- 15,2	121,6 +/- 20,8	0,862
PAD (mmHg)	76,8 +/- 16,7	73,9 +/- 16,4	0,611
Descarga sistólica (mL/min)	81,0 +/- 36,1	76,3 +/- 36,9	0,737
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	1,1 +/- 0,3	1,1 +/- 0,2	0,773
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	1,1 +/- 0,3	1,1 +/- 0,2	0,766
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,5 (1,2 – 2,3)	1,6 (1,1 – 2,5)	0,498
Contenido de fluidos torácicos	44,3 +/- 3,7	45,6 +/- 8,8	0,611
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	98,1 +/- 14,1	110,3 +/- 22,8	0,101
Elastancia aórtica efectiva	1,5 +/- 0,5	1,8 +/- 1,0	0,388
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,4 (1,2 – 1,8)	1,5 (1,1 – 2,0)	0,353
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,3 (1,2 – 1,8)	1,5 (1,1 – 2,0)	0,624
Fracción de eyección Capan (%)	56,8 +/- 8,1	57,4 +/- 4,7	0,809
Fracción de eyección Weissler (%)	59,4 +/- 15,8	60,6 +/- 9,2	0,809
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	20,7 (14,4 – 24,8)	25,2 (15,6 – 39,7)	0,611
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	1,0 +/- 0,5	0,9 +/- 0,5	0,740
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	41,8 +/- 20,3	42,1 +/- 18,8	0,968
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	3017,6 +/- 1361,8	3058,5 +/- 2198,2	0,953
PAM (mmHg)	91,3 +/- 13,1	89,8 +/- 17,6	0,800
Presión de pulso (mmHg)*	40 (40 – 50)	50 (40 – 53)	0,180
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (mmHg/mL)	2,2 +/- 1,2	2,6 +/- 1,5	0,531
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1497,9 +/- 560,2	1664,1 +/- 1096,7	0,618

TABLA 7. Estado hemodinámico de los pacientes sin BBNS según presencia o ausencia de etiología alcohólica

(* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE)

	Carvedilol (n = 9)	Propranolol (n = 5)	Valor p
Frecuencia cardíaca (lat/min)*	70 (57 – 77)	58 (54 – 74)	0,304
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,7 +/- 1,4	3,1 +/- 1,2	0,490
Gasto cardíaco (L/min)	5,2 +/- 2,7	5,8 +/- 2,2	0,567
PAS (mmHg)	125,3 +/- 16,4	113,2 +/- 18,7	0,087
PAD (mmHg)	78,1 +/- 14,7	70,5 +/- 13,4	0,190
Descarga sistólica (mL/min)	72,6 +/- 33,7	89,6 +/- 38,9	0,236
Acoplamiento ventrículo arterial Capan: EA/EES	1,1 +/- 0,2	1,0 +/- 0,3	0,612
Acoplamiento ventrículo arterial Weissler: EA/EES	1,1 +/- 0,3	1,0 +/- 0,3	0,651
Complacencia arterial (ml/mmHg)*	1,3 (1,1 – 2,2)	1,6 (1,3 – 2,8)	0,078
Contenido de fluidos torácicos	43,3 +/- 5,9	47,9 +/- 7,2	0,080
Contenido de fluidos torácicos normalizados por regresión	98,0 +/- 17,8	115,4 +/- 18,4	0,022 ¶
Elastancia aórtica efectiva	1,9 +/- 0,9	1,3 +/- 0,5	0,081
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Capan*	1,5 (1,1 – 1,9)	1,3 (1,1 – 1,5)	0,022 ¶
Elastancia de fin de sístole ventricular izquierda Weissler*	1,2 (1,1 – 1,5)	1,2 (1,1 – 1,5)	0,034 ¶
Fracción de eyección Capan (%)	57,0 +/- 5,9	57,3 +/- 7,8	0,910
Fracción de eyección Weissler (%)	59,8 +/- 11,5	60,4 +/- 15,3	0,910
IC/PAS (ml/mmHg.m ²)*	21,2 (12,7 – 32,4)	25,2 (17,0 – 33,5)	0,252
Índice de complacencia arterial (ml/mmHg.m ²)	0,8 +/- 0,4	1,2 +/- 0,5	0,056
Índice de descarga sistólica (ml/pulso/m ²)	38,3 +/- 17,7	48,7 +/- 20,7	0,172
Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5).m ²)	3422,3 +/- 2061,2	2346,5 +/- 898,8	0,131
PAM (mmHg)	93,8 +/- 14,9	84,7 +/- 14,7	0,134
Presión de pulso (mmHg)*	45 (40 – 50)	40 (40 – 53)	0,153
RPVFS: Suga Index: Relación Presión / Volumen de Fin de Sístole (mmHg/mL)	2,7 +/- 1,5	1,7 +/- 0,6	0,026 ¶
Resistencia Vascular Sistémica (dyn.seg.cm(-5))	1744,8 +/- 974,5	1286,1 +/- 517,7	0,180

TABLA 8. Estado hemodinámico de los pacientes previo al inicio de BBNS clasificados según reciban carvedilol o propranolol

(* mediana y RIQ. Restantes valores en media +/- DE). (¶: p<0,05)

Anexos

Anexo 1. Autorización del Comité de Ética y Científico en Investigación en Seres Humanos (CECISH) – Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas



DIRECCIÓN NACIONAL DE SANIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
DIRECCIÓN TÉCNICA
COMITÉ DE ÉTICA Y CIENTÍFICO EN INVESTIGACION EN SERES HUMANOS
(CECISH)

Nota Nº: 18/CECISH/20.
Asunto: proyecto de investigación sobre betabloqueantes en pacientes cirróticos.

Montevideo, 27 de julio de 2020

SEÑORA DIRECTORA TÉCNICA DE LA D.N.S.F.F.AA.

Cúmpleme elevar a Usted el proyecto de investigación "Valoración hemodinámica sistémica no invasiva en el tratamiento con betabloqueantes no cardioselectivos en pacientes cirróticos" remitido por el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Militar Central.

Fundamento

La hipertensión porto-sistémica es la causa principal de morbi-mortalidad en la cirrosis hepática. Los betabloqueantes no cardioselectivos se utilizan como profilaxis del sangrado por várices esofágicas por hipertensión porto-sistémica a la cual reduce (por disminución del gasto cardíaco, efecto Beta-1; y vasoconstricción esplácnica, efecto Beta-2), pero son difícilmente monitorizables. En pacientes con cirrosis en etapa avanzada, se ha comunicado riesgo de complicaciones por los betabloqueantes y disminución de la supervivencia. La *pletismografía digital*, método no invasivo valora de forma continua el estado de la hemodinamia sistémica. Podría esta técnica ser útil para evaluar la respuesta terapéutica a los betabloqueantes. Desde el año 2016, se utiliza en el Servicio de Enfermedades Hepáticas en conjunto con el Depto. de Ingeniería Biológica de la Facultad de Ingeniería (Finaprés NOVA).

Aspectos metodológicos

La investigación es unicéntrica, descriptiva, prospectiva y observacional. *No hay procedimientos invasivos específicos para esta investigación, ni se trata de ensayo clínico.*

Se ha registrado ante el M.S.P. con el Nº 800386

1

El investigador principal es el Dr. Martín Elizondo (estudiante de tesis), y los co-investigadores Dres. Marcelo Valverde (Servicio de Enfermedades Hepáticas, tutor especialista hepatólogo) y Ricardo Armentano (Depto. de Ingeniería Biológica de la Facultad de Ingeniería, tutor académico-científico).

No hay patrocinante.

La investigación será ambulatoria en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Militar, con los pacientes portadores de enfermedad hepática avanzada que allí se asisten. Serán evaluados con pletismografía digital (Finaprés NOVA) previo al tratamiento con betabloqueantes y a las cuatro semanas de su inicio. Los resultados de la hemodinamia con betabloqueantes serán corroborados con cardiografía de impedancia. Se correlacionarán esos resultados con la aparición de complicaciones por la hipertensión porto-sistémica (sangrado, ascitis, infecciones espontáneas, encefalopatía).

Período de investigación: enero 2021 – diciembre 2022.

Con mayores de 18 años y enfermedad hepática crónica avanzada; con indicación de betabloqueantes como profilaxis primaria o secundaria de sangrado várico-esofágico, excepto que su hemodinamia esté alterada por factor distinto a la enfermedad hepática.

No hay riesgo de daños personales.

Se adjunta bibliografía.

Aspectos éticos

No hay apoyo económico, no hay promotor específico, la actividad es honoraria y se cumple en el contexto de las actividades clínicas del investigador.

Se garantiza la confidencialidad del estudio, incluso en eventual publicación de resultados.

La única finalidad del estudio es *generar conocimiento*.

Se adjunta un **formulario de consentimiento informado** que será recabado en forma personal donde consta en forma clara y concisa: confidencialidad; propósito del estudio; beneficio esperado; técnica utilizada; ausencia de maniobras invasivas; posibilidad de negarse o revocar el consentimiento sin ser discriminado; se informa la ubicación y contacto con los investigadores (Servicio de Hepatología del Hospital Militar).

Consideraciones del Comité

A) Sobre los aspectos metodológicos:

Debe solicitarse la autorización a la investigación de:

F8

a) *Director General del H.C.F.F.AA.*

b) *Jefe del Servicio de Enfermedades Hepáticas.*

B) Sobre los aspectos éticos:

No hay observaciones.

Por lo expuesto, dado que lo requerido en el literal A puede ser gestionado después del fallo del Comité:

FALLO: aprobado.

Saludos a Usted atentamente.

El presidente del Comité.

-Eq. May. (M) (R)

Doctor en medicina Augusto Soza Larrosa

El asesor del Comité.

Cap. (QF)

Doctor en química y farmacia Pablo Cabral

La coordinadora del Comité.

Tec. Esp. "B"

Camila González

Anexo 2. Resolución del Comité de Ética de Investigación del Hospital de Clínicas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 10 de marzo de 2021

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 10 de Marzo de 2021

En relación al proyecto de PRO.IN.BIO:

Valoración hemodinámica sistémica no invasiva en el tratamiento con betabloqueantes no cardioselectivos en pacientes

Investigador responsable: Dr. Martín Elizondo
Investigador académico científico: Prof. Dr. Ricardo Armentano
Tutor de la Especialidad Prof. Adj. Dr. Marcelo Valverde

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 10 de marzo de 2021 hasta la fecha de finalización del mismo.



Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación

