

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO

**Factores de riesgo de sangrado variceal post profilaxis
primaria con endoligadura más propanolol en
pacientes cirróticos, Hospital Nacional Guillermo
Almenara Irigoyen 2006**

TESIS

para optar el título de Especialista en Gastroenterología

AUTOR

Luis Alberto Ochoa Gutiérrez

ASESOR

Juan Torreblanca Nava

Lima – Perú

2007

ASESOR

Dr. TORREBLANCA NAVA, Juan

Médico Asistente del servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional
Guillermo Almenara Irigoyen y Docente de la Universidad Nacional Mayor de
San Marcos Facultad de Medicina Humana.

AGRADECIMIENTOS

Al personal de médicos asistentes, residentes y personal administrativo y asistencial del Departamento de Gastroenterología del Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen”, por su invaluable apoyo.

A las pacientes participantes en el presente trabajo de investigación por su colaboración desinteresada.

DEDICATORIA

A mis padres, Enrique y Emilia por su constante estímulo y motivación.

A mi esposa Bertha y a mis hijos por su paciencia, comprensión y dedicación.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	9
2. Summary	11
3. Introducción	13
4. Planteamiento de la investigación	16
4.1. Planteamiento del problema	16
4.2. Marco Teórico	19
4.2.1. La cirrosis hepática y su prevalencia	19
4.2.2. Las várices hemorrágicas y los pacientes cirróticos	21
4.2.3. Factores de riesgo de sangrado variceal en pacientes Cirróticos	24
4.2.4. La profilaxis primaria de la hemorragia variceal y la Ligadura variceal con bandas en el manejo de lo pacientes Cirróticos	27
4.2.5. La profilaxis secundaria de la hemorragia variceal y la Ligadura variceal con bandas en el manejo de lo pacientes Cirróticos	31
4.3. Justificación de la Investigación	34
4.4. Limitaciones de la Investigación	35
4.5. Hipótesis	36
4.6. Formulación de objetivos	36
4.6.1. Objetivo general	36
4.6.2. Objetivos específicos	37

5. Metodología:	38
5.1. Tipo de estudio	38
5.2. Área de estudio	38
5.3. Población de estudio	39
5.4. Procedimientos	39
5.5. Aspectos éticos	40
5.6. Análisis de datos	40
6. Resultados	42
7. Discusión	47
8. Conclusiones	53
9. Recomendaciones	54
10. Referencias Bibliográficas	55
11. Anexos	66
11.1. Gráficos	66

LISTAS DE TABLAS

1. Tabla N° 1	22
2. Tabla N° 2	23
3. Tabla N° 3	42
4. Tabla N° 4	43
5. Tabla N° 5	45
6. Tabla N° 6	70
7. Tabla N° 7	70
8. Tabla N° 8	70

LISTAS DE GRÁFICOS

1. Gráfico N° 1	66
2. Gráfico N° 2	67
3. Gráfico N° 3	68
4. Gráfico N° 4	69

LISTAS DE ABREVIATURAS

HNGAI	Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen”
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
INR	<i>International Normalized Ratio.</i>
DE	Desviaciones Estándar
ORa	Odds ratio ajustado por regresión logística lineal
IC	Intervalo de confianza
<i>p</i>	nivel de significancia

1. RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores de riesgo de sangrado variceal post profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en los pacientes cirróticos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Material y métodos: Se utilizó un diseño observacional, longitudinal, comparativo, prospectivo, identificándose a todos los pacientes cirróticos que recibieron profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol durante el periodo Agosto-Diciembre 2006, los mismos que fueron seguido por un periodo de 6 meses, para luego determinar la incidencia y factores de riesgo de resangrado.

Resultados: Entre los 113 casos encontrados se registró una tasa del resangrado, sobrevivencia, de mortalidad y letalidad del 24.78%, 91.15%, 8.85% y 35.71%, respectivamente. Aquellos pacientes con cirrosis no secundaria a alcohol o hepatitis B o C (OR=0.12; IC95%: 0.04-0.37; $p < 0.0001$), estadio de severidad Child Pugh's B (OR=0.41; IC95%: 0.17-1.98; $p = 0.0426$), encefalopatía ausente (OR=0.22; IC95%: 0.09-0.55; $p = 0.0008$) o sin ascitis (OR=0.27; IC95%: 0.09-0.77; $p = 0.0082$) tenían significativamente menos riesgo de resangrado, mientras que aquellos que padecían de cirrosis secundaria a Hepatitis B (OR=3.58; IC95%: 1.37-9.37; $p = 0.0101$), Child Pugh's C (OR=10.35; IC95%: 3.18-33.7; $p < 0.0001$), encefalopatía leve o moderada (OR=4.58; IC95%: 1.80-11.7; $p = 0.0008$), ascitis moderada (OR=2.62; IC95%: 1.09-6.28; $p = 0.0305$), várices grandes (OR=1.61; IC95%: 0.50-5.24; $p = 0.4122$), várices gástricas (OR=1.61; IC95%: 1.36-10.15; $p = 0.0107$), o niveles elevados de bilirrubina ($p = 0.0001$), tiempo de protrombina ($p = 0.0494$), creatinina ($p = 0.0101$) o INR ($p = 0.0006$), o

puntaje elevados Child Pugh's ($p = 0.0008$) o MELD ($p < 0.0001$) tenían significativamente más riesgo de tener un resangrado respecto de los que no los padecían.

Conclusiones: Entre los pacientes cirróticos del HNGAI resangran 1 de cada 4 pacientes cirróticos y fallecen 1 de cada 10, teniendo como factores de riesgo directamente asociados tanto los scores Child-Pugh's y MELD, como sus componentes a excepción de la albúmina; cirrosis secundaria a hepatitis B, estadio de severidad Child-Pugh's C, encefalopatía leve o moderada, ascitis moderada o la presencia de várices gástricas como factores de riesgo elevado; el estadio de severidad Child-Pugh's B como factor de beneficio moderado; y cirrosis no secundaria a alcohol o hepatitis B o C, encefalopatía negativa y ascitis negativa como factores de beneficio grande.

Palabras clave: Resangrado variceal, factores de riesgo, pacientes cirróticos.

2. SUMMARY

Objective: To identify the risk factors of variceal bleeding post primary prophylaxis with endoscopic variceal band ligation plus Propanolol in the cirrhotics patients at the Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Method: An observational, longitudinal, comparative, retrospective design was used, identifying itself to all cirrhotics patients who received primary prophylaxis with endoscopic variceal band ligation plus Propanolol during the August-December 2006, which were followed by 6 months, soon to determine the re-bleeding incidence and risk factors.

Results: Between the 113 founded cases a rate of re-bleeding, survived, mortality and lethality of 24.78%, 91.15%, 8.85% and 35.71%, respectively. Those patients with cirrhosis non secondary to alcohol or B or C hepatitis (OR=0.12; 95%CI: 0.04-0.37; $p < 0.0001$), Child Pugh's B severity stage (OR=0.41; 95%CI: 0.17-1.98; $p = 0.0426$), absent encephalopathy (OR=0.22; 95%CI: 0.09-0.55; $p = 0.0008$) or absent ascites (OR=0.27; 95%CI: 0.09-0.77; $p = 0.0082$) had significantly less re-bleeding risk of, whereas those that suffered of secondary cirrhosis to Hepatitis B (OR=3.58; 95%CI: 1.37-9.37; $p = 0.0101$), Child Pugh's C (OR=10.35; 95%CI: 3.18-33.7; $p < 0.0001$), slight or moderate encephalopathy (OR=4.58; 95%CI: 1.80-11.7; $p = 0.0008$), moderate ascites (OR=2.62; 95%CI: 1.09-6.28; $p = 0.0305$), large varices (OR=1.61; 95%CI: 0.50-5.24; $p = 0.4122$), gastric varices (OR=1.61; 95%CI: 1.36-10.15; $p = 0.0107$), or elevated levels of bilirubin ($p = 0.0001$), prothrombin time ($p = 0.0494$), creatinine ($p = 0.0101$) or INR ($p = 0.0006$), or a high Child Pugh's ($p = 0.0008$) or MELD ($p < 0.0001$) score had significantly more re-bleeding risk respect to those who didn't suffer them.

Conclusions: Between the HNGAI 1 of each 4 cirrhotics patients re-bleed and 1 of each 10 pass away, having like directly associated risk factors such Child-Pugh's and Meld scores, like its components with the exception of albumin; hepatitis B secondary cirrhosis, Child-Pugh's C severity stage, slight or moderate encephalopathy, moderate ascites or the presence of gastric varices like high risk factors; the Child-Pugh's B severity stage as moderate benefit factor; and non alcohol or hepatitis B or C secondary cirrhosis, negative encephalopathy and absent ascites as high benefit factors.

Key Words: Variceal re-bleeding, risk factors, cirrhotic patients

3. INTRODUCCIÓN

Las hemorragias variceales y dentro de ellas, las várices esofágicas, constituyen la principal manifestación de hipertensión portal en los pacientes cirróticos.^{1,2} Hoy en día se conoce, que el pronóstico de un paciente que ha presentado un primer episodio de hemorragia variceal es extremadamente pobre. Entre el 30 y 50% de estos pacientes fallecen dentro de las primeras 6 semanas después de la hemorragia variceal; entre aquellos que sobreviven a la primera hemorragia variceal, el 47-84% resangra y el 70% muere dentro del primer año post sangrado.^{3,4,5,6,7}

Si bien es cierto, la cirrosis hepática es una enfermedad terminal y su única alternativa de tratamiento efectiva es el trasplante hepático, su principal causa de muerte - las várices hemorrágicas -, sí pueden ser prevenidas. Tanto a nivel primario como a nivel secundario, la gran mayoría de factores de riesgo de hemorragia variceal son de carácter prevenible. Los factores clínicos de riesgo para un episodio inicial de sangrado incluyen, una mala función hepática y el consumo continuo de alcohol. Los predictores endoscópicos de sangrado incluyen, el tamaño de las várices y la presencia de marcas rojas como “latigazos”. Este último, corresponde a áreas de adelgazamiento de la pared de las várices, a causa de un aumento de la tensión parietal. La interrupción abrupta de los beta-bloqueadores podría ser también considerada como un factor de riesgo luego de un sangrado importante.

La prevención secundaria, en los casos de hemorragia variceal, consiste principalmente en identificar y prevenir todo factor que asocie a un mayor riesgo de resangrado en un paciente cirrótico. Ismael et al determinaron que un episodio de resangrado dentro de los primeras 24 horas por sí solo constituye un factor de riesgo independiente de muerte elevado en los pacientes con hemorragia variceal.⁸ En ese sentido cualquier medida orientada a prevenir el riesgo de resangrado en un paciente endolidado por várices hemorrágicas contribuirá en menor o mayor medida a disminuir el riesgo de muerte en los pacientes cirróticos en general.

Entre el arsenal terapéutico disponible para prevenir un resangrado en los pacientes que ya padecieron de una primera hemorragia variceal tenemos: la cirugía de *shunt*, el uso de betabloqueadores, la escleroterapia y la endolidadura variceal con bandas elásticas.^{1,9,10,11}

Antiguamente, el tratamiento de elección para las várices gastro-esofágicas eran el taponamiento con balón y el uso de agentes vasoconstrictores; lamentablemente estos sólo controlaban el sangrado en forma temporal. Posteriormente con la implementación de la escleroterapia ya se disponía de una técnica que controlaba la hemorragia variceal inmediatamente y, no sólo eso, sino que ésta podía ser administrada tantas veces como fuese necesaria. Esta técnica ganó mucha aceptación en su momento y pronto fue aceptada como el tratamiento de elección. Lamentablemente mientras más se difundía – sus tasas de éxito alcanzaban el 85% de los casos-, más frecuentes se hacían también los reportes de

complicaciones asociadas a ésta. Entre las complicaciones más frecuentes se reportaban retracciones, perforaciones esofágicas y episodios de resangrado, este último, hasta en el 50% de los casos durante el primer año post procedimiento.¹² La ligadura variceal con bandas fue desarrollada en la década de los 50's pero no fue hasta 1986 en que Van Stiegmann et al publicaron el primer estudio al respecto.¹³ Desde entonces su uso en la prevención de várices hemorrágicas ha sido estudiado activamente por décadas.^{1,14} Los investigadores han evaluado la eficacia de la profilaxis primaria ya sea con ligadura variceal con bandas, escleroterapia, betabloqueadores, mononitrato de isosorbide, y sus combinaciones y la evidencia disponible sostiene que la terapia más efectiva es la combinación de betabloqueadores con la ligadura variceal con bandas^{15,16,17,18,19,20}. En nuestro hospital esta combinación viene siendo aplicada desde hace algunos años con relativo éxito, lamentablemente aún no se ha investigado cuales son aquellos factores que contribuyen a que esta estrategia de prevención no alcance los índices esperados, y es de hecho la principal motivación por la que se tiene proyectado el presente trabajo de investigación.

4. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. Planteamiento del problema

Las várices hemorrágicas se definen como todo sangrado secundario a várices gástricas y/o esofágicas evidenciado por endoscopia, o como la evidencia endoscópica de grandes várices esofágicas con rezagos de sangre en el estómago sin otro punto de sangrado evidente²¹. Las várices hemorrágicas constituyen la primera causa de complicación y muerte de los pacientes cirróticos a corto, mediano y largo plazo.¹¹ Entre el 50-60% de los pacientes cirróticos sufre de hipertensión portal y el 25%-70% de estos padece de várices hemorrágicas.¹¹

Por lo menos dos tercios de los pacientes cirróticos desarrolla varices gastro-esofágicas durante el transcurso de su vida²², llegando a afectar hasta el 80-90% de los pacientes, en algunas poblaciones.^{9,23,24} Suele afectar al 10% de los pacientes en estadio Child's A, al 30-40% en estadio Child B y al 50-70 % de los pacientes Child's C.²¹ En los pacientes cirróticos la tasa de letalidad atribuida a várices hemorrágicas, dependiendo de la cantidad de factores de riesgo que presenta el individuo, varía entre el 8.7%, y el 50%.^{8,12} El 75-85% de las várices hemorrágicas son esofágicas y la mayoría se localizan en las porciones distales del esófago, a 2-5 cms de la unión gastro-esofágica; el 15-25 % restante son de origen gástrico, que si bien es cierto son menos frecuente, suelen ser mucho más severas.²⁵ Aunque es cierto que las várices hemorrágicas causan más del 50% de las hemorragias digestivas altas en pacientes cirróticos, hay que tener en cuenta que las

úlceras pépticas, la enfermedad de Mallory-Weiss y las gastropatías hipertensivas explican el resto de los casos según algunos reportes.^{10,26}

A pesar de los grandes avances en el tratamiento de esta patología las tasas de letalidad por una primera hemorragia variceal siguen siendo significativamente altas (20-35%).^{11,27,28,29} El Perú no es ajeno a esta realidad. En nuestro país, el seguro social – EsSalud- en el Perú, todos los años se ve obligado a invertir ingentes cantidades de dinero en el manejo de sus pacientes cirróticos, destinando gran parte de estos recursos al manejo exclusivo de las várices hemorrágicas como la complicación más frecuente de los mismos. Es aquí donde la profilaxis primaria y secundaria juega un rol muy importante. Cada hemorragia variceal prevenida, no sólo contribuye a disminuir la letalidad y la morbilidad de los pacientes cirróticos, sino que afecta significativamente los costos de atención, permitiendo se ahorren millones de dólares.^{30,31} Estos recursos muy bien pueden ser reinvertidos para seguir mejorando la calidad de la atención de nuestros asegurados, y con ello contribuir a que más y más episodios de resangrado puedan ser prevenidos también.

La incesante búsqueda de factores de riesgo de hemorragia variceal ha hecho posible la identificación de una serie de estos, algunos de ellos han sido reportados como de riesgo elevado, otros sin embargo, han sido reportados como tales pero luego han sido desmentidos por nuevos y más

rigurosos estudios. Entre los factores de riesgo de sangrado variceal más aceptados podemos citar: la evidencia de várices gastro-esofágicas de gran tamaño, el consumo sostenido de alcohol, la presencia y severidad de los puntos rojos o *Cherrie spots*, estados avanzados de enfermedad (Status Child's B o C), una gradiente de presión venosa hepática (presión venosa portal) superior a los 12 mmHg, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, ascitis, plaquetopenia, esplenomegalia, sexo masculino, presencia de várices gástricas y la automedicación de fármacos hepatotóxicos.^{32,33,34,35}

En el enfoque de riesgo de este sistema, donde los recursos destinados al sector salud son tan escasos y, no en todas partes, los hospitales están lo suficientemente equipados para poder atender una emergencia de este tipo, la prevención tanto primaria como secundaria es de vital importancia.

El presente trabajo es un estudio de tipo observacional, longitudinal, comparativo, prospectivo, diseñado para identificar los factores asociados a un mayor de riesgo de hemorragia en aquellos pacientes cirróticos que recibieron profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, el segundo hospital más importante del seguro social en el Perú. Con ello esperamos aportar al conocimiento de los factores de riesgo específicos de nuestra población que nos permitan disminuir la tasa de hemorragias variceales en pacientes cirróticos y con ello la tasa de letalidad asociada a esta, proporcionando a su

vez elementos información local para futuros trabajos de investigación y sobre todo para incentivar la prevención primaria entre nuestros pacientes .

4.2. Marco Teórico

4.2.1. La cirrosis hepática y su prevalencia

El hígado juega un rol muy importante en el mantenimiento de la homeostasis metabólica, procesando aminoácidos, carbohidratos, lípidos y las vitaminas de la dieta; metabolizando el colesterol y las toxinas; produciendo factores de coagulación; y almacenando el glucógeno. De ahí que cualquier injuria que altere las funciones del hígado pueden traer serie consecuencias para la salud del individuo. Toda lesión del parénquima hepático asociado con la afluencia de células inflamatorias agudas o crónicas recibe el nombre de hepatitis. Cuando esta lesión altera la estructura normal del hígado, por lo general, producto de una condición progresiva, difusa, fibrosante y nodular, esta se denomina cirrosis.^{36,37} Cualquier lesión crónica del hígado puede terminar en cirrosis.³⁸

La cirrosis hepática es una alteración crónica e irreversible que representa la etapa final de diversos procesos agudos o crónicos que afectan al hígado, si bien el concepto es fundamentalmente morfológico donde se define como una alteración difusa de la arquitectura del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración.³⁷ La cirrosis hepática se caracteriza por muerte difusa de los hepatocitos que da lugar a formación de tejido fibroso y regeneración nodular de tejido hepático.³⁶ La distorsión resultante de la circulación hepática propaga aún más el daño celular y

produce una reducción progresiva de los hepatocitos que al final se manifiesta como daño de la función hepática.³⁸ Se denomina como insuficiencia hepática terminal cuando la función sistémica del hígado se ve significativamente disminuida de forma irreversible, la cual se identifica por tiempo de protrombina largo y descenso en la albúmina o daño en los mecanismos de detoxificación que dan lugar a encefalopatía.³⁷ Se sabe que los cambios histológicos condicionan una alteración vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional hepática y como consecuencia se desarrolla hipertensión portal e insuficiencia hepática, dando como resultado final sus complicaciones mayores: várices hemorrágicas, ascitis, ictericia y encefalopatía hepática.^{37,38} A pesar de ello, aproximadamente el 40% de los pacientes cirróticos son sintomáticos y los pocos que pueden ser identificados son diagnosticados de forma fortuita durante exámenes médicos de rutina.³⁸ Para que la cirrosis hepática se manifieste clínicamente se requiere que el 80-90% del parénquima hepático este destruido.³⁸

La cirrosis y la insuficiencia hepática crónica, la quinta causa de mortalidad en el Perú³⁹, es una condición por su etiología es una condición prevenible. Los principales factores de riesgo de cirrosis hepática tanto el consumo excesivo de alcohol, la infección por los virus de la hepatitis B o C⁴⁰, el hígado graso no alcohólico³², así como la obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia y la pérdida de peso por bypass jejunal, son factores completamente prevenibles desde el punto de vista del enfoque de riesgo.⁴¹

4.2.2. Las várices hemorrágicas y los pacientes cirróticos

El método de elección para el diagnóstico de las várices gastroesofágicas es desde hace muchos años la endoscopia. De ahí que la mayoría de escuelas tanto la americana, la asiática como la europea usan criterios endoscópicos para la definición de las várices hemorrágicas. Por ejemplo, las várices hemorrágicas, según la escuela británica se definen como: “todo sangrado secundario a várices gástricas y/o esofágicas evidenciado por endoscopia, o evidencia endoscópica de grandes várices esofágicas con rezagos de sangre en el estómago sin otro punto de sangrado evidente”.²¹

La incidencia de sangrado variceal en pacientes cirróticos que nunca han sido tratados varía entre el 16 y el 75.6%.⁴² La incidencia de hemorragia variceal debida a várices gástricas suele ser es mucho menor que la incidencia de várices esofágicas, en los pacientes cirróticos esta llega a afectar hasta a un 25% de estos.⁴³ El riesgo acumulado de sangrado variceal por várices de fondo gástrico varía entre el 16% al año y el 44% a los 5 años de enfermedad⁴⁴ Hoy por hoy, podemos afirmar sin temor a equivocarnos que todo manejo o esquema de tratamiento de un paciente cirrótico se debe iniciar con la eliminación de los factores de riesgo de várices sangrantes.

Una de las sistemas de clasificación de riesgo más aceptados para clasificar el grado de disfunción hepática de los pacientes con enfermedades hepáticas es el escore Child-Pugh's. La escala original fue diseñada por Child & Turcotte y reportada por primera vez en 1964⁴⁵, pero en 1973 fue modificada por Pugh et al para dar origen a la escala de Child modificada o escore Child-Pugh's, tal como lo conocemos en la actualidad⁴⁶. Este sistema de clasificación se basa en una serie de marcadores de severidad de la alteración de la función hepática, tales como, la presencia de ascitis o encefalopatía, y los niveles de albúmina sérica, bilirrubina sérica y el tiempo de protrombina (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh's de la severidad de la cirrosis.

Variable	Score		
	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
↘ Encefalopatía	No	Leve o Moderada	Severa o Coma
↘ Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
↘ Albúmina (g/L)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
↘ Bilirrubina (mg/L) (En Enf. Colestásicas)	<2 (<4)	2-3 (4-10)	>3 (>10)
↘ Tiempo de Protrombina* Ó INR	<4 <1.7	4 – 6 1.8-2.3	>6 >2.3

Leyenda:* Tiempo de protrombina en seg. por encima de lo normal; Valores Normales: hombres 9.6 a 11.8 segundos. Mujeres 9.5 a 11.3 segundos.

Fuente: Shahara AI & Rocky DC. Gastrooesophageal Variceal Hemorrhage. NEJM 2001;345 (9):669-681

A cada uno de los cuales otorga un puntaje, el mismo que una vez desarrollado arroja un puntaje total que sirve para clasificar a los pacientes según su riesgo de sobrevida (Tabla 2).

Tabla 2. Sobrevida según el Score Child-Pugh's en pacientes cirróticos

Clase	Puntaje	Sobrevida 1 año	Sobrevida 2 año
➤ Child-Pugh's A	5-6	100	85
➤ Child-Pugh's B	7-9	80	60
➤ Child-Pugh's C	10-15	45	35

Fuente: Shahara AI & Rocky DC. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. NEJM 2001;345 (9):669-681

En la actualidad existen algunos sistemas de clasificación más precisos que el escore Child-Pugh's, entre los que destacan la clasificación MELD (*Model for End Stage Liver Disease*). El MELD es un modelo matemático de predicción de la sobrevida de una persona con enfermedad hepática basado en simples valores de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina). Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh's. El puntaje acumulado varía entre 6 y 40 puntos, y a menor puntaje mejor pronóstico. Esta clasificación cuenta con una gran cantidad de seguidores, incluso en los Estados Unidos y en la gran mayoría de países europeos este es instrumento de elección para la selección de los candidatos a trasplante hepático (pacientes con puntaje mayor tienen prioridad para recibir un órgano). Este escore se calcula a partir de la siguiente fórmula: $MELD = 9,57 \ln(\text{Creatinina}) + 3,78 \ln(\text{Bilirrubina}) + 11,2 \ln(\text{INR}) + 6,43$; y tiene las siguientes consideraciones: El rango de valores va de 6 a 40; el valor mínimo es 1 para cada una de las variables, está validado sólo para su uso en pacientes mayores de 12 años; el valor obtenido para su interpretación debe ser redondeado al entero más cercano; si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es de 4 mg/dL.

Merli et al investigaron la incidencia e historia natural de las várices esofágicas pequeñas en pacientes cirróticos. Como vemos en la gráfica, en esto pacientes los únicos tres factores que se asociaron a un mayor riesgo de sangrado variceal fueron entre todos los conocidos un estatus Child's B o C, cirrosis de origen alcohólico y marcas de pared de color rojo en la primera endoscopia. El riesgo de sangrado variceal es significativamente menor en aquellos pacientes que debutaron su enfermedad sin várices que aquellos que debutaron su enfermedad con várices aunque sea pequeñas.⁴⁷

4.2.3. Factores de riesgo de sangrado variceal en pacientes cirróticos

Gracias a los trabajos del *North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices* reportados hace ya más de dos décadas, hoy se conocen una serie de factores de riesgo de hemorragia variceal en pacientes cirróticos. Algunos de estos factores funcionan independientemente como factores de riesgo de un primer sangrado variceal, otros también como factores de riesgo de resangrado, pero la gran mayoría de investigadores coincide en que todos ellos predicen efectivamente la letalidad por sangrado variceal; incluso, los factores de riesgo más significativos, han sido utilizados para la construcción de puntajes de riesgo, que una vez juntos, multiplican significativamente su capacidad de predicción, tanto de resangrado como de muerte por sangrado variceal. Entre los escores más conocidos tenemos el *Child Pugh Score*, el modelo para enfermedades hepáticas en estadio Terminal o

MELD, el *North Italian Endoscopic Club Index* y el recientemente validado en el Perú, el *Cedars-Sinai Score*.⁴⁸

Entre los factores de riesgo de hemorragia variceal más significativos y aceptados por la mayoría tenemos: El tamaño de las várices gastroesofágicas (várices grandes y moderadas), los puntos rojos o *Cherrie spots*, los Status Child's B o C, una gradiente de presión venosa hepática (presión venosa portal) superior a los 12 mmHg y el consumo persistente de alcohol.^{34,35} Y entre los que han sido reportados sólo pero que no han podido ser reproducidos por los grandes estudios tenemos: Hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, ascitis, plaquetopenia, esplenomegalia, sexo masculino, presencia de várices gástricas y el consumo de fármacos hepatotóxicos.^{32 33}

De acuerdo a la acumulación de factores de riesgo ha permitido identificar a los pacientes de alto riesgo de resangrado y esto a su vez a servido para definir qué pacientes requieren profilaxis y quienes no. Según Fergudson et los criterios mayores de riesgo son el tamaño de las várices, las várices gástricas, la presencia del signo de los puntos rojos y la severidad de la disfunción hepática medida con el *escore Child-Pugh's*.⁴⁹

El consumo de bebidas alcohólicas, “bebidas espirituosas”⁵⁰, es quizás uno de los principales factores de riesgo de cirrosis y hemorragia variceal en países como el nuestro. El 10-20% de los pacientes alcohólicos

desarrolla una hepatitis crónica sostenida que avanza a la inflamación centrilobulillar y fibrosis, en pocas palabras cirrosis hepática, esta produce una hipertensión portal sostenida que para compensarse trae consigo la formación de vasos sanguíneos colaterales y estos a su vez várices gastroesofágicas.⁵¹ Con un riesgo relativo independiente de muerte del 1.86 (IC95%: 1.50-2.29)⁵², el consumo de bebidas alcohólicas es el responsable de casi el 50% de los casos de cirrosis hepática⁵³ y casi el 25% de las muertes asociadas a ésta⁵⁴, más que por una relación dosis dependiente por una un efecto tipo umbral como recientemente lo acaban de demostrar Kamper-Jorgensen et al.⁵⁵ Más del 80% de las muertes en cirróticos alcohólicos es secundaria a várices hemorrágicas.⁵³

En una de las cohortes más grandes recientemente publicadas Dong Kuy Park et al realizaron un seguimiento a una cohorte de 304 pacientes cirróticos sin antecedente de hemorragia variceal por espacio de 32 meses en promedio encontrando que: la frecuencia de hemorragias variceales fue del 18%, sólo el 15% de las muertes en total fueron secundarias a várices hemorrágicas que arrojó una tasa de letalidad del 25%, que esta era casi exclusiva de los estadios Child's B o C; y que las várices hemorrágicas sólo constituían un buen predictor de de la sobrevida del paciente en aquellos cuya cirrosis era de origen alcohólico; que de todos los factores de riesgo para hemorragia variceal conocidos, sólo varices grandes, puntos rojos o *Cherrie spots* y el consumo excesivo de alcohol constituyeron verdaderos factores de riesgo; por lo que concluyeron que el pronóstico del

paciente depende en forma directamente proporcional de su estado de enfermedad y de su etiología.

4.2.4. La profilaxis primaria de la hemorragia variceal y la Ligadura variceal con bandas en el manejo de lo pacientes cirróticos

Debido a la gran morbilidad y letalidad por várices gastro-esofágicas en pacientes cirróticos reportada en la literatura, los investigadores coinciden en recomendar que todos paciente con cirrosis hepática debe ser evaluado endoscópicamente para descartar y diagnosticar la presencia de de várices gastro-esofágicas, y aquellos con evidencia endoscópica de gran tamaño, presencia de puntos rojos, signo del latigazo, hematoquiste o várices sobre várices, deben recibir profilaxis primaria para várices hemorrágicas, la misma que puede ser farmacológica y/o quirúrgica.¹⁵

El mayor conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión portal ha permitido identificar una serie de factores que juegan un rol fundamental en la aparición de várices hemorrágicas. La insuficiente liberación de óxido nítrico a la microcirculación hepática proporciona la base racional para el uso de vasodilatadores (y en especial del nitrovasodilatador) en el tratamiento de la Hipertensión Portal. El flujo incrementado de sangre dentro del sistema venoso Portal como resultado de la vasodilatación arteriolar Esplácnic, justifica el uso de vasoconstrictores Esplácnicos. El rol de la vasodilatación periférica en la

activación de los sistemas neurohumorales que estimulan la retención de Sodio y expansión del volumen plasmático y por ende favorecen la hipertensión portal justifica el uso de drogas que reducen la resistencia vascular Porto-Hepática, el flujo sanguíneo Portal, el volumen sanguíneo o cualquier combinación de estos parámetros.

Boyer et al investigaron cuál fue el impacto que han tenido hasta ahora las estrategias de prevención primaria y los nuevos tratamientos disponibles para varices hemorrágicas sobre la sobrevida de los pacientes cirróticos, y encontraron que la letalidad asociada a hemorragias variceales ha disminuido de un 42.6/% reportado en 1980 hasta un 14.5% reportado en el año 2000, lo cual confirma que la letalidad intrahospitalaria ha disminuido y que la sobrevida de los pacientes cirróticos que sangran por várices ha disminuido sostenidamente en las últimas dos décadas.¹⁵

Esta claro que el tratamiento de elección para profilaxis primaria son los betabloqueadores no selectivos (nadolol o propanolol), lamentablemente no es óptima debido a que entre el 30-40% de los pacientes presenta efectos secundarios limitando su uso, o no produce un reducción de la presión portal suficiente.⁵⁶ Incluso a largo plazo el uso combinado de los betabloqueadores con mononitrato de isosorbide potencia el efecto protector hasta en un 50%.⁵⁷ Por otro lado, la ligadura variceal con bandas, permite una erradicación de las várices con muy pocos efectos secundarios, frecuentemente requiere de múltiples sesiones y

un grupo significativo de ellos resangra luego de una erradicación exitosa inicial.⁵⁸ Esta disyuntiva de cuál es el tratamiento profiláctico ideal ha sido estudiada activamente por décadas.^{1,14} Los investigadores han evaluado la eficacia de la profilaxis primaria ya sea con ligadura variceal con bandas, escleroterapia, betabloqueadores, mononitrato de isosorbide, y sus combinaciones y la evidencia disponible sostiene que la terapia más efectiva es la combinación de betabloqueadores con la ligadura variceal con bandas^{15,16,17,18,19,20}, que si bien esta última es muy efectiva sola cuando es comparada versus no tratamiento alguno, su eficacia no es superior cuando es comparada versus los betabloqueadores^{11,59}; la ligadura con bandas más propanolol es tan efectiva como el uso de ligaduras con bandas sólo^{20,60} pero el riesgo de resangrado es mucho menor cuando se administran juntos.²⁰ Schepke et al, en un seguimiento de 34 meses en promedio a una serie de 152 pacientes, encontraron que aquellos que recibieron profilaxis con ligadura variceal con bandas respecto de aquellos que fueron tratados sólo con propanolol no diferían significativamente en cuanto al éxito del tratamiento, ambos grupo tuvieron tasas de resangrado (25% vs. 29%), riesgo de resangrado a los 2 años (20% vs. 18%), muerte por resangrado (12 vs. 10%), letalidad a los 2 años (45% vs. 43%) muy similares.⁶⁰

El último metanálisis publicado al respecto por Khuroo et al, concluyó que en aquellos pacientes con várices grandes o moderadas que aún no han sangrado, la terapia profiláctica con ligadura variceal con bandas es tan efectiva como la terapia con betabloqueadores en la

reducción del riesgo de resangrado y sus complicaciones, pero no tiene ningún efecto sobre la letalidad de los pacientes.¹⁸ Previamente Imperiale et al en un metanálisis publicado el año 2001 concluyó que la terapia con ligadura variceal con bandas debía reservarse para los pacientes que no toleran los betabloqueadores y que justamente deberían ampliarse los estudios para identificar si efectivamente esta influía sobre la letalidad de los pacientes.¹⁷ Lay et al demostraron incluso que el uso de la ligadura variceal con bandas como profilaxis primaria es mucho más efectiva en estadios tempranos Child-Pugh's A que en los estadios avanzado Child-Pugh's B o C.^{24,27} Entonces de acuerdo a la literatura disponible la profilaxis con ligadura variceal con bandas sólo debe reservarse para aquellos pacientes cirróticos con grandes várices que por alguna razón no puedan ser tratados con sólo con betabloqueadores y de no haber contraindicaciones todo paciente cirrótico que presente algún riesgo de hemorragia variceal debiera recibir profilaxis primaria con la terapia combinada de ligadura variceal con bandas y el uso de betabloqueadores no selectivos.^{15,17}

Sin embargo algunos estudios recientemente publicados vienen poniendo en duda la practicidad de esta recomendación. Triantos et al intentando demostrar la efectividad de la ligadura variceal con bandas como profilaxis primaria en pacientes que no recibieron profilaxis farmacológica por ser intolerantes a los betabloqueadores, tuvieron que suspender su estudio debido a que las altas tasas de resangrado obtenidas

en el grupo que venía recibiendo este tratamiento.⁶¹ Estos autores concluyeron entonces que el tratamiento de ligadura variceal con bandas no es mejor que no recibir tratamiento alguno y que los resultados de su estudio sugieren que la ligadura variceal con bandas puede ser, al igual que lo fue la escleroterapia anteriormente, potencialmente dañina cuando es administrada como profilaxis primaria.⁶¹

4.2.5. La profilaxis secundaria de la hemorragia variceal y la Ligadura variceal con bandas en el manejo de lo pacientes cirróticos

La hemorragia variceal por várices gastro-esofágicas constituye la principal causa de morbilidad y letalidad en los pacientes cirróticos.⁶² En aquellos pacientes cirróticos con hipertensión portal manifiesta la letalidad es mayor del 50% luego de un primer sangrado y mayor al 30% por cada episodio de resangrado subsiguiente.^{7,63} Es por ello que existe un consenso general todo aquel paciente cirrótico que experimente una hemorragia variceal debe recibir profilaxis secundaria para prevenir un episodio de resangrado.^{28,64,65}

La mayoría de los casos de resangrado ocurren dentro de los primeros 2 años posteriores a la hemorragia variceal y más del 80% de los casos son secundarios a várices esofágicas.³⁵ Cuáles entre todos los factores reconocidos como factores de riesgo de hemorragia variceal son efectivamente factores de riesgo de resangrado es una pregunta que

muchos investigadores han asumido desde ya hace algunos años, pero que no es fácil de responder. Para empezar se necesita de un gran número de pacientes cirróticos con antecedente de hemorragia variceal a quienes hacer un seguimiento, que para un análisis completo deben ser seguidos por un plazo no menor de 2 años. Segundo estudiar de forma independiente el efecto del tratamiento para várices hemorrágicas es muy difícil sobre todo si se tiene en cuenta que várices hemorrágicas es una de las tantas causas de muerte por las que puede fallecer un paciente cirrótico. Y tercero por que para estudiar los efectos de las terapias profilácticas de forma independiente sobre la letalidad de los pacientes cirrótico se necesita controlar un gran número de potenciales variables confusoras o modificadoras de efecto que a medida que el número de estas crece más grande es el número de pacientes requeridos para que el efecto de estas sea medible y estadísticamente significativo. Ante esta disyuntiva Cheung et al investigaron cuales son las estrategias más populares usadas por los médicos gastroenterólogos británicos y encontraron que si bien existe una gran variabilidad en cuanto al uso de las terapias profilácticas para resangrado variceal, gran mayoría de los gastroenterólogos coincide en que la mejor estrategia de profilaxis secundaria consiste en el uso combinado de betabloqueadores no selectivos y la erradicación de várices por ligadura con bandas.⁶²

Que la disminución de la presión portal por debajo de los 12 mmHg, es el principal factor protector del riesgo de resangrado, ya nadie lo

discute.^{28,64,65} Es más ahora sabemos que también disminuye el riesgo a largo plazo de otras complicaciones y mejora el pronóstico de supervivencia a largo plazo⁵⁶, esto justifica por qué los betabloqueadores no selectivos son considerados la piedra angular de la profilaxis tanto primaria como secundaria.^{28,64,65} En la actualidad a pesar de la gran reputación con la que cuenta la obliteración endoscópica de las várices por ligadura con bandas sobre su predecesor la escleroterapia en la prevención secundaria aún no existe un consenso respecto de los aspectos técnicos de su uso como profilaxis secundaria⁶⁶, sin embargo algo que también es claro es que junto con los betabloqueadores constituyen la base de la profilaxis secundaria en la actualidad.^{28,62}

Otro aspecto que debemos de tener en cuenta es que si bien es cierto hoy sabemos que la ligadura variceal con bandas es una mejor alternativa que la escleroterapia cuando se quiere erradicar las várices gastroesofágicas como terapia de profilaxis secundaria en pacientes cirróticos, existe un grupo de pacientes resistentes a este tratamiento, en estos pacientes un tratamiento combinado de escleroterapia con ligadura variceal con bandas es una alternativa terapéutica bastante útil y muy efectiva en la prevención del resangrado variceal.⁶⁷

4.3. Justificación de la investigación

La hemorragia variceal por várices gastro-esofágicas constituye la principal causa de muerte en los pacientes cirróticos. En aquellos pacientes

cirróticos con hipertensión portal manifiesta la letalidad es mayor del 50% luego de un primer sangrado y mayor al 30% por cada episodio de resangrado subsiguiente.^{7,63} Es por ello que existe un consenso general todo aquel paciente cirrótico que presente algún factor de riesgo elevado de hemorragia variceal debe recibir profilaxis primaria para prevenir un episodio de sangrado.^{28,64,65} Debido a que todos los pacientes y las características de los individuos y sus hábitos de vida varían sobre manera de población, es casi mandatorio que todos los países estudien cuáles son las características particulares de su población y cuáles son los factores de riesgo específicos para su población de estudio. El seguro social EsSalud en el Perú todos los años se ve en la obligación de redistribuir sus recursos y orientarlos en todos los niveles de atención, de contar con la información adecuada quizás sus directivos pueda efectivizar los gastos de la institución y, en la medida que se refuercen los programas de prevención, pues evitar los gastos por complicaciones y con ese ahorro seguir contribuyendo a mejorar la salud de sus asegurados. Justamente implementar el enfoque de riesgo y diseñar estrategias de prevención de las mismas en pacientes cirróticos que aún no han tenido una primera hemorragia variceal es un buen ejemplo de ello.⁶⁸

Se ha planteado el presente estudio para evaluar la incidencia y factores de riesgo de resangrado variceal en pacientes cirróticos con el objetivo de contribuir a sentar las bases para el diseño de protocolos de prevención más eficientes que se ajusten a las características propias de nuestros pacientes. De esta manera se busca reforzar las estrategias de profilaxis secundarias en

nuestra población, y a la vez contribuir al perfeccionamiento de los protocolos de atención de nuestro servicio, ya que con esta información se sustentan medidas de intervención más efectivas verdaderamente ajustadas a las características de nuestros pacientes.

4.4. Limitaciones de la investigación

Todo diseño de estudio tiene limitaciones que pueden ser propias del diseño, por cuestiones logísticas o simplemente de interpretación o representatividad, el nuestro no es la excepción. Algunas de las limitaciones de este estudio ameritan mencionarse y tomarse en cuenta. De acuerdo a las clasificaciones de medicina basada en evidencia, el grado de evidencia de nuestro estudio es del nivel III y por ende su poder de recomendación corresponde a un nivel C, es decir, los resultados de este estudio, se limitan tanto en su validez como en su representatividad sólo al HNGAI, y no es correcto extrapolar nuestros resultados a otro centro de salud. Una de las principales limitaciones del estudio es el carácter voluntario del diseño, por lo que evidentemente traduce en un importante sesgo de selección. Otra limitación de este estudio es que si bien es cierto se evaluaron prospectivamente todos los factores de riesgo conocidos, es claro que no se puede pretender que esta evaluación fue 100% sensible en la identificación de todos y cada uno de ellos.

4.5. Hipótesis

- La edad avanzada, el sexo masculino, la etiología de la cirrosis, el consumo de alcohol, la suspensión brusca del uso de betabloqueadores, el score Child-Pugh's (≥ 5 ptos), el score MELD (≥ 6 puntos), el tamaño grande o moderado de las várices, la localización inferior de las várices, el color azulado de las várices, la presencia del signo de los puntos rojos, la presencia de várices gástricas, plaquetopenia, tiempo de protombina prolongado, hipoalbuminemia, o ascitis son factores de riesgo de sangrado variceal post profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en los pacientes cirróticos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

4.6. Formulación de objetivos

4.6.1. Objetivo general:

- Identificar los factores de riesgo de sangrado variceal post profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en los pacientes cirróticos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

4.6.2. Objetivo específico:

- Identificar si la edad avanzada, el sexo masculino, la etiología de la cirrosis, el consumo de alcohol, la suspensión brusca del uso de betabloqueadores, el score Child-Pugh's (≥ 5 ptos), el score MELD (≥ 6 puntos), el tamaño grande o moderado de las várices, la

localización inferior de las várices, el color azulado de las várices, la presencia del signo de los puntos rojos, la presencia de várices gástricas, plaquetopenia, tiempo de protombina prolongado, hipoalbuminemia, o ascitis son factores de riesgo de sangrado variceal post profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en los pacientes cirróticos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Según la clasificación de Méndez et al⁶⁹ es un estudio, observacional, longitudinal, comparativo, prospectivo.

5.2. Área de estudio

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, cito en la Av. Grau N° 800 en Lima-Perú. Dicho servicio cuenta con un staff de once médicos gastroenterólogos a tiempo completo, y cinco médicos residentes de gastroenterología, en ciertos periodos médicos residentes rotantes de las especialidades de cirugía general y medicina interna. Cuenta a su vez con un pabellón de hospitalización de 26 camas cada uno, implementados con unidades de cuidados intermedios con 7 camas, un servicio de atención ambulatoria con tres consultorios en los que se atienden un promedio de 75 pacientes por día. Cuenta a su vez con la más completa infraestructura y la más alta tecnología en cuanto a equipos de soporte se refiere, un moderna unidad de video endoscopia equipada con un video endoscopio modelo GIF Q160, 1T20 - *Olympus Corp*-, un video Endoscopio *Pentax - Lake Success, New Cork* -, un videocolonoscopio *Olympus*, un fibroendoscopio *Olympus*, un Fibrocolonoscopio *Olympus*, un Sigmoidoscopio *Olympus*, un video duodenoscopio *Olympus*, multidisparadores de bandas elásticas adaptables según endoscopio, una unidad de gas argón plasma, asas de polipectomia y agujas de escleroterapia a disposición, lo que permite que se realicen procedimientos de diagnóstico y terapéuticos en ambientes seleccionados, uno para estudios endoscópicos altos y otro para estudios endoscópicos bajos.

5.3. Población de estudio

Del universo de pacientes cirróticos atendidos en el HNGAI, durante el periodo Agosto-Diciembre 2006, se incluyeron a todos aquellos que recibieron profilaxis primaria con endolíadura variceal con bandas + Propanolol y accedieron a dar su consentimiento informado para participar del estudio.

5.4. Procedimientos

Se procedió a identificar como potenciales sujetos de estudio a todos los pacientes cirróticos de nuestro hospital que recibieron profilaxis primaria con endolíadura variceal con bandas más Propanolol durante los meses de Enero 2006 y Diciembre 2007, los mismos que fueron reevaluados por el investigador principal, previo consentimiento informado (Anexo 6.2). Se excluyeron a todos los menores de edad y a todos aquellos que no accedieron a firmar el consentimiento informado. En total se excluyeron tres casos por ser menores de edad, 12 pacientes que no pudieron ser localizados y dos exclusiones por falta del consentimiento informado. A todos aquellos que accedieron fueron reevaluados para determinar cuál fue su evolución durante los 6 meses posteriores a la profilaxis primaria, luego se lo cual se compararon las características clínicas y epidemiológicas de aquellos que presentaron episodios de resangrado y de aquellos que no. Todos los pacientes fueron reevaluados aprovechando sus controles periódicos por consultorio externo (que por protocolo del hospital estos eran controlados al menos una vez al mes) o por la vía telefónica utilizando el registro de pacientes cirróticos del

hospital. Adicionalmente se recogió qué tipo de tratamiento y qué tipo de tipo de profilaxis secundaria recibieron posterior al episodio de resangrado.

Se reclutaron un promedio de diez a doce casos por semana, abriéndose para cada uno de ellos una ficha de recolección de datos, las mismas que una vez completadas fueron archivándose en forma progresiva en una base de datos electrónica que fue posteriormente sometida al análisis estadístico para la obtención de los resultados.

5.5. Aspectos éticos

De acuerdo a las normas internacionales de investigación se obtuvo el consentimiento autorizado de cada uno de los pacientes que participaron del estudio, luego de haber sido informados sobre los objetivos del mismo, así de todas las incomodidades que este pudo acarrearles. La información obtenida de los sujetos de estudio fue *in estricto* confidencial y fue manejada sólo por el investigador principal, el mismo que fue el encargado de salvaguardar en todo momento el anonimato de los pacientes. El anteproyecto del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética y el comité de la especialidad de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

5.6. Análisis de datos

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico STATA[™] versión 9.1 (*Statacorp, Texas, USA*). Para la presentación de las variables cualitativas de nuestro estudio se hizo uso de sus frecuencias absolutas y acumulativas expresadas en términos de porcentaje, mientras que la presentación de los resultados de las variables cuantitativas se realizó según la

distribución normal de las mismas. Para evaluar la normalidad de distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de *kolmogorov-Smirnov*, de acuerdo a la cual todas aquellas variables con un $p < 0.05$ fueron resumidas como su media y desviación estándar. Para el análisis bivariado se utilizaron las pruebas de homogeneidad de proporciones, la prueba *chi* cuadrado, la prueba exacta de Fisher y el análisis de varianza según correspondan. En todos los casos se tuvo en cuenta un nivel de significancia (valor de p) < 0.05 para establecer las diferencias estadísticamente significativas. Para determinar la magnitud de asociación entre las variables categóricas se determinó en cada caso el *odds ratio* ajustado (ORa) por regresión logística lineal, acompañados por su respectivos nivel de significancia (valor de p) e intervalo de confianza al 95%. Todos los resultados fueron interpretados tomando en consideración las categorías y niveles de la Medicina Basada en Evidencias (Tablas 6 y 7), considerando como factores de riesgo elevado si su ORa era mayor de 2.6, de riesgo moderado si su ORa se encontraba entre 1.7 y 2.59, factores de beneficio grande si su ORa era menor de 0.4 y de riesgo beneficio moderado si ORa se encontraba entre 0.4 y 0.59 (Tabla 8).

6. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, En el HNGAI se registraron una total de 113 pacientes cirróticos con hemorragia variceal que recibieron profilaxis primaria con endoligadura con bandas más Propanolol. El 70.80% (80 pacientes) de los casos eran de sexo masculino y la edad promedio de la población era 62.89 años \pm una desviación estándar (DE) de 11.70 años, con un rango de 26-85 años (Gráfico 1). Más de la mitad de los casos (55.75%) tenían entre 60 y 69 años (Tabla 1). El 22.12% (25 pacientes, todos ellos de sexo masculino) de los pacientes tenían una cirrosis atribuida al consumo excesivo de alcohol, el 21.24% (24 pacientes, 12 de ellos de sexo masculino) eran portadores del VHB, el 8.85% (10 pacientes, 6 de ellos de sexo masculino) eran portadores del VHC, mientras que en el 47.79% (54 pacientes, 34 de ellos de sexo masculino) tenían cirrosis secundaria a otras causas la mayoría de ellos de origen criptogénico.

Tabla 3. Características generales de los pacientes cirróticos que recibieron profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo Agosto-Diciembre 2006.

Características	Mujeres N (%)	Hombres N (%)	Total N (%)
✦ Pacientes			
Frecuencia	33 (29.20)	80 (70.80)	113 (100.0)
✦ Edad			
X \pm DE (años)	64.42 \pm 9.31	62.26 \pm 12.55	62.89 \pm 11.70
... - 49	3 (9.09)	12 (15.00)	15 (13.27)
50 – 59	1 (3.03)	7 (8.75)	8 (7.08)
60 – 69	23 (69.70)	40 (50.00)	63 (55.75)
70 - ...	6 (18.18)	21 (26.25)	27 (23.89)
✦ Etiología			
Alcohol	0 (7.02)	25 (31.25)	25 (22.12)
Hepatitis B	9 (21.05)	12 (18.75)	24 (21.24)
Hepatitis C	4 (12.28)	6 (7.50)	10 (8.85)
Otros	20 (59.65)	34 (42.50)	54 (47.79)

Leyenda: X, Media; DE, Desviación estándar; *, años de edad

Clasificaron a los pacientes como Child-Pugh's A., B y C el 26.55%, 59.29% y 14.16%, respectivamente. El período de seguimiento para todos los casos fue de 6 meses, durante el cuál se registró una tasa del resangrado del 24.78% (28 casos), una tasa de sobrevivencia del 91.15% (103 casos) con una tasa de mortalidad del 8.85% (10 casos), lo que significó una tasa de letalidad del 35.71% (10/28 casos). De total de casos de resangrado el 28.57% (8 casos) de ellos se resolvieron espontáneamente y en el 35.71% (10 casos) tuvieron que ser tratados de urgencia, recibiendo todos ellos por protocolo escleroterapia y profilaxis secundaria con Propanolol. El 70.0% (7 casos) de los fallecieron clasificaron como Child-Pugh's C mientras que el 30.0% restantes (3 casos) como Child-Pugh's B (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los pacientes cirróticos que recibieron profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en el Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo Agosto-Diciembre 2006, según la clasificación Child-Pugh's

Child-Pugh's	Frecuencia (%)	Resangrado N (%)	Sobrevivencia >6 meses N (%)	Mortalidad a los 6 meses N (%)
A	30 (26.55)	5 (17.86)	30 (29.13)	0 (0.00)
B	67 (59.29)	12 (42.86)	60 (58.25)	3 (30.00)
C	16 (14.16)	11 (39.29)	13 (12.62)	7 (70.00)
Total	113(100.0)	28 (24.78)	103 (91.15)	10 (8.85)

El análisis estadístico con una prueba *t* y un valor de *p* de <0.05 fueron utilizados para identificar las diferencias de medias entre el grupo de pacientes que resangraron y los que no, respecto a las variables: edad (*p* =0.2989), los puntajes Child-Pugh's (*p* =0.0004) y MELD (*p* <0.0001), así como de sus

componentes albúmina ($p = 0.0508$), bilirrubina ($p = 0.0001$), tiempo de protrombina ($p = 0.0494$), Creatinina ($p = 0.0101$) e INR ($p = 0.0006$), y el conteo de plaquetas ($p = 0.02237$). Mientras que la prueba de Chi-cuadrado con un $p < 0.05$ fue utilizada para identificar las diferencias de proporciones entre el grupo de pacientes que resangraron y los que no, respecto a las variables: sexo masculino ($p = 0.9323$, odds ratio [OR]=1.04; Intervalo de confianza [IC] 95%: 0.41-2.68), etiología ($p = 0.0016$, OR=0.56; IC95%:0.39-0.81), clasificada como secundaria a consumo excesivo de alcohol ($p = 0.3529$, OR=1.60; IC95%:0.60-4.25), secundaria a hepatitis B ($p = 0.0101$, OR=3.58; IC95%:1.37-9.37), secundaria a hepatitis C ($p = 0.0703$, OR=3.48; IC95%:0.93-13.1), secundaria a otras etiologías ($p < 0.0001$, OR=0.12; IC95%:0.04-0.37), score Child-Pugh's ($p = 0.0004$), estadios Child-Pugh's ($p = 0.0008$, OR=3.50; IC95%:1.59-7.66), clasificado como estadio Child-Pugh's A ($p = 0.2124$, OR=0.52; IC95%:0.18-1.53), estadio Child-Pugh's B ($p = 0.0426$, OR=0.41; IC95%:0.17-0.98), estadio Child-Pugh's C ($p < 0.0001$, OR=10.35; IC95%:3.18-33.7), y sus componentes encefalopatía ($p = 0.0008$, OR=4.58; IC95%:1.80-11.65), clasificada como encefalopatía ausente ($p = 0.0008$, OR=0.22; IC95%:0.09-0.55), encefalopatía leve o moderada ($p = 0.0008$, OR=4.58; IC95%:1.80-11.65), y ascitis ($p = 0.0073$, OR=2.02; IC95%:1.18-3.46), clasificada como ascitis ausente ($p = 0.0082$, OR=0.27; IC95%:0.09-0.77), ascitis leve ($p = 0.6869$, OR=1.22; IC95%:0.47-3.17), ascitis moderada ($p = 0.0305$, OR=2.62; IC95%:1.09-6.28), así como de los hallazgos endoscópicos varices grandes ($p = 0.4122$, OR=1.61; IC95%:0.50-5.24), varices azules ($p = 1.000$), *red spots* ($p = 0.573$) y varices gástricas ($p = 0.0107$, OR=3.73; IC95%:1.36-10.15) (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los pacientes cirróticos que recibieron profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo Agosto-Diciembre 2006, según factores de riesgo.

Factor	Resangrado		p	ORa (IC 95%)
	Negativo	Positivo		
	N (%) ó X ± DE	N (%) ó X ± DE		
♣ Sexo masculino	8 (70.59)	20 (71.43)	0.9323	1.04 (0.41-2.68)
♣ Edad	63.55±9.52	60.89±16.75	0.2989	
♣ Etiología			‡0.0016	0.56 (0.39-0.81)
Alcohol	17 (20.00)	8 (28.57)	0.3529	1.60 (0.60-4.25)
Hepatitis B	13 (15.29)	11 (38.29)	*0.0101	3.58 (1.37-9.37)
Hepatitis C	5 (5.88)	5 (17.86)	0.0703	3.48 (0.93-13.1)
Otros	50 (58.82)	4 (14.29)	‡<0.0001	0.12 (0.04-0.37)
♣ Child-Pugh's	7.37±1.50	8.64±1.83	‡0.0004	
Estadios Child			‡0.0008	3.50 (1.59-7.66)
Child A	30 (26.55)	5 (17.86)	0.2164	0.52 (0.18-1.53)
Child B	67 (59.29)	12 (42.86)	*0.0426	0.41 (0.17-0.98)
Child C	16 (14.16)	11 (39.29)	‡<0.0001	10.35 (3.18-33.7)
- Encefalopatía			‡0.0008	4.58 (1.80-11.7)
Ausente	55 (64.71)	8 (28.57)	‡0.0008	0.22 (0.09-0.55)
Leve/Moderada	30 (35.29)	20 (71.43)	‡0.0008	4.58 (1.80-11.7)
Severa/Coma	0 (0.00)	0 (0.00)	-	-
- Ascitis			‡0.0073	2.02 (1.18-3.46)
Ausente	38 (44.71)	5 (17.86)	‡0.0082	0.27 (0.09-0.77)
Leve	21 (24.71)	8 (28.57)	0.6869	1.22 (0.47-3.17)
Moderada	26 (31.59)	15 (53.57)	*0.0305	2.62 (1.09-6.28)
- Albúmina	3.30±0.94	2.91±0.79	0.0508	
- Bilirrubina	2.10±1.46	4.16±3.78	‡0.0001	
- T'Protrombina	12.47±1.75	13.20±1.39	‡0.0494	
♣ MELD	10.89±2.93	17.75±4.98	‡<0.0001	
- Creatinina	0.88±0.24	1.04±0.36	*0.0101	
- Bilirrubina	2.10±1.46	4.16±3.78	‡0.0001	
- INR	1.17±0.16	1.30±0.19	‡0.0006	
♣ Varices grandes	67 (78.82)	24 (85.71)	0.4122	1.61 (0.50-5.24)
♣ Varices azules	84 (98.82)	28 (100.0)	1.000*	-
♣ Red spots	82 (96.47)	28 (100.0)	0.573*	-
♣ Varices gástricas	11 (12.94)	10 (35.71)	*0.0107	3.73 (1.36-10.15)
♣ Plaquetas	130 150.6 ±76 195	111 607.1 ±42 764	0.2237	

Leyenda: X, Media; DE, Desviación estándar; *, Diferencias significativas ($p < 0.05$); **, Diferencias altamente significativas ($p < 0.01$); ORa, Odds ratio ajustado por regresión logística lineal; MELD, Model for End Stage Liver Disease; INR, International Normalized Ratio.

En función a nuestros resultados podemos concluir que entre los pacientes cirróticos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen que ingresaron durante el periodo Agosto-Diciembre 2006 se registró una tasa del resangrado del 24.78%, una tasa de sobrevivencia del 91.15% (103 casos), una tasa de mortalidad del 8.85% y una tasa de letalidad del 35.71%. Aquellos pacientes que padecían de un estadio de severidad Child Pugh's B (OR=0.41; IC95%: 0.17-1.98; $p = 0.0426$), tenían significativamente un riesgo moderadamente bajo de resangrado; aquellos con cirrosis no secundaria a alcohol o hepatitis B o C (OR=0.12; IC95%: 0.04-0.37; $p < 0.0001$), encefalopatía ausente (OR=0.22; IC95%: 0.09-0.55; $p = 0.0008$) o ascitis ausente (OR=0.27; IC95%: 0.09-0.77; $p = 0.0082$) tenían un riesgo significativamente muy bajo de padecer un resangrado; mientras que aquellos que padecían de cirrosis secundaria a Hepatitis B (OR=3.58; IC95%: 1.37-9.37; $p = 0.0101$), estadio de severidad Child Pugh's C (OR=10.35; IC95%: 3.18-33.7; $p < 0.0001$), encefalopatía leve o moderada (OR=4.58; IC95%: 1.80-11.7; $p = 0.0008$), ascitis moderada (OR=2.62; IC95%: 1.09-6.28; $p = 0.0305$), vrices grandes (OR=1.61; IC95%: 0.50-5.24; $p = 0.4122$), vrices gástricas (OR=1.61; IC95%: 1.36-10.15; $p = 0.0107$), o tenían niveles elevados de bilirrubina ($p = 0.0001$), tiempo de protrombina ($p = 0.0494$), creatinina ($p = 0.0101$) o INR ($p = 0.0006$), o puntaje elevados Child Pugh's ($p = 0.0008$) o MELD ($p < 0.0001$) tenían un riesgo significativamente más elevado de tener un resangrado respecto de los que no los padecían.

7. DISCUSIÓN

La hemorragia digestiva alta por várices gastro-esofágicas - la complicación más frecuente en el pacientes cirróticos - no sólo constituye un factor que incrementa severamente el riesgo de mortalidad sino que es altamente prevalente entre aquellos que sobreviven a una primera várices hemorrágica y en aquellos que sobreviven a los episodios subsiguientes.⁷⁰ Por lo general, se acepta que la mortalidad de los pacientes cirróticos por un primer episodio de hemorragia variceal se encuentra alrededor del 50% mientras que por los siguientes episodios de resangrado alrededor del 30% de los mismos.⁷¹ Esto último, principalmente, debido a que la gran mayoría de pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia variceal es intervenido y recibe atención médica oportuna o tardíamente. Es conocido que independientemente no existen diferencias entre el potencial profiláctico de la endoligadura variceal con bandas¹⁸ y el uso del propanolol^{72,73}, sin embargo, sí existen serias diferencias en cuando al costo efectividad se refiere⁷⁴ y a la efectividad del uso combinado de ambas técnicas.⁷⁵ Se estima que uso del Propanolol reduce el riesgo de resangrado de 22% al año de seguimiento y la endoligadura variceal con bandas a un 24%²⁷, mientras que el uso combinado potencia el efecto protector de ambas alternativas.⁷⁶ La tasa de resangrado encontrada en nuestro estudio fue del 24.78%, es decir al menos 1 de cada 4 pacientes cirróticos resangró, mientras la letalidad de estos episodios era de 1 de cada 3 pacientes (el 35.71%) y, en general, se encontró que sólo 1 de cada 10 pacientes cirróticos tratados con profilaxis primaria de endoligadura variceal con bandas y Propanolol fallecía a los seis meses del seguimiento. Estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura.¹⁵ Gheorghe et al compararon los

efectos de dar profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol versus Propanolol sólo y encontraron que durante los 18 meses de seguimiento la probabilidad de sobrevivir por un episodio de resangrado era del 96% vs. 69% ($p=0.04$), por lo que concluyeron que efectivamente la terapia combinada potencia significativamente el efecto protector de la monoterapia con Propanolol solo.⁷⁶

En cuanto a las características epidemiológicas de nuestros pacientes, la gran mayoría de ellos eran de sexo masculino, de entre 60 y 69 años, y el grueso de ellos con cirrosis secundaria a consumo excesivo de alcohol o hepatitis B o C. La proporción de mujeres y varones en nuestro estudio fue de 3:7. Esto puede deberse probablemente a que la cuarta parte de los pacientes tenían cirrosis alcohólica y el 100% de ellos eran varones. Esto corresponde con la estadística reportada en el Perú, donde las principales causas de cirrosis son el alcoholismo y la hepatitis B, seguidas en menor medida de hepatitis C, enfermedades autoinmunes, esteatohepatitis no alcohólica, exposición prolongada a determinadas drogas y toxinas, entre otras; y es particularmente prevalente en varones y mucho más frecuente a partir de los 60 años.⁷⁷

En cuanto nuestro estudio se identificaron como factores directamente asociados con el incremento del riesgo de resangrado el score MELD, el score Child-Pugh's y los niveles séricos de bilirrubina, tiempo de protrombina, creatinina, bilirrubina y el INR. Al respecto cabe recalcar que si bien tanto el Score MELD como el Child-Pugh's son dos herramientas altamente sensibles para

determinar el estado de severidad de la enfermedad hepática⁷⁸, el score MELD ha demostrado ser un modelo predictivo mucho más precisa hasta el punto de ya desde el año 2002, este ha sustituido al score Child-Pugh's como el parámetro para seleccionar a los pacientes de la lista de espera para trasplante hepático en los Estados Unidos.⁷⁹ A su vez el score MELD ha demostrado también ser una herramienta de predicción más precisa que el score Child-Pugh's respecto al sangrado y el resangrado variceal.^{80,81} Muy aparte de que nuestros resultados coinciden con lo reportado en la literatura, llama nuestra atención el hecho que si bien en general sus componentes son buenos predictores del resangrado, los niveles de albúmina no lo sean. Esto en realidad amerita mayor investigación puesto que entre todos los componentes la albúmina es uno de los más importantes predictores del estado general del paciente y se esperaba que este se correlacionara perfectamente con el riesgo de mortalidad y resangrado en nuestros pacientes.

Por otro lado nuestros resultados coinciden con la gran cantidad de literatura que señala que el estadio de severidad Child-Pugh's C, la encefalopatía leve o moderada, ascitis moderada, la presencia de várices gástricas constituyen factores de riesgo elevado de resangrado en los paicotes cirróticos.^{32,33,34,35} Sin embargo un factor que fue encontrado como factor de riesgo elevado de resangrado y debería considerarse un factor muy particular en nuestra población es la cirrosis secundaria a hepatitis B. Dado que la hepatitis B constituye una de las principales causas de cirrosis en el Perú el hecho que haya sido encontrado como un importante factor de riesgo de resangrado puede ser utilizado como un importante

marcador de los grupo de alto riesgo y ser muy útil para reforzar nuestra estrategias de prevención de cara a disminuir la incidencia de resangrado, especialmente si tomamos en consideración que más de 1 de cada 3 pacientes con Hepatitis B resangraron.

Por otro lado un resultado muy importante que tiene que ser tomado con precaución al momento de su interpretación es la identificación de factores de beneficio. Contrariamente a los factores de riesgo los factores de beneficio se asocian a una probabilidad baja de que suceda un evento respecto de que no suceda el evento, en nuestro caso el resangrado. Es decir, aquellos pacientes que sangraron por primera vez y tenían un estadio de severidad Child-Pugh's B tenían una probabilidad moderadamente baja de padecer un nuevo episodio de hemorragia variceal; mientras que aquellos que con cirrosis no secundaria a alcohol o hepatitis B o C, encefalopatía negativa o no tenían ascitis tenían una probabilidad muy baja de padecer una nueva hemorragia variceal. Todo ello en realidad es una forma más completa de explorar la relación directa que existe entre los scores Child-Pugh's y MELD con respecto al resangrado pero visto desde sus valores más pequeños.

Las hemorragias variceales constituyen el último paso de una cadena de eventos que se inician con el incremento de la presión portal y se continúan con la formación y progresiva dilatación de várices gastro-esofágicas. Cuando la tensión sobrepasa la resistencia elástica de las paredes las paredes de las várices se rompen y sangran. De ahí que el tamaño de las várices, el tono cada vez más

azuladas de las mismas o la presencia de grandes várices con puntos rojos o *cherry spots* (signo de la máxima reducción de las paredes de los vasos) se corresponden perfectamente con la presencia de hipertensión portal y el riesgo de sangrado variceal.^{82,83} Sin embargo de acuerdo a nuestros resultados estos no constituirían verdaderos factores de riesgo de resangrado. Esto podría deberse a que todos los factores antes mencionados son principalmente factores de riesgo para un primer episodio de hemorragia variceal y se encuentran ampliamente distribuidos tanto en los pacientes con un solo episodio de resangrado como en aquellos que resangran.

Finalmente contrario a lo que se esperaba, en nuestro estudio no encontramos ninguna correlación entre sexo, edad, albúmina o plaquetas, tamaño y coloración de las várices, puntos rojos y el riesgo de resangrado. Wadhawan et al igual que una serie de investigadores señala que el tamaño de las várices correlaciona significativamente con el grado de hipertensión portal y este a su vez con el estadio de severidad y riesgo de resangrado en el paciente cirrótico.⁸⁴ Esto puede deberse una vez a que si bien es cierto estos son considerados factores de riesgo de hemorragia variceal su distribución se hace homogénea entre los pacientes que resangran y los que no por lo que su valor predictivo se pierde.

En la conclusión, el resangrado es un problema muy prevalente en los pacientes post profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol, constituye su principal causa de muerte y tanto los scores Child-Pugh's y MELD, como sus componentes a excepción de la albúmina constituyen

significativos factores de riesgo de resangrado al igual que la presencia de várices gástricas y las cirrosis secundaria a hepatitis B, mientras que los factores tales como los niveles de plaquetas, los puntos rojos, el tamaño y coloración azulada de las várices no.

8. CONCLUSIONES

Basados en los resultados de nuestro estudio podemos concluir que:

- Entre los pacientes cirróticos del HNGAI resangran 1 de cada 4 pacientes cirróticos y fallecen 1 de cada 10.
- Entre los pacientes cirróticos del HNGAI se identificaron como factores de riesgo directamente asociados tanto los scores Child-Pugh's y MELD, como sus componentes a excepción de la albúmina; cirrosis secundaria a hepatitis B, estadio de severidad Child-Pugh's C, encefalopatía leve o moderada, ascitis moderada o la presencia de várices gástricas como factores de riesgo elevado; el estadio de severidad Child-Pugh's B como factor de beneficio moderado; y cirrosis no secundaria a alcohol o hepatitis B o C, encefalopatía negativa y ascitis negativa como factores de beneficio grande.
- Entre los pacientes cirróticos del HNGAI factores tales como los niveles de plaquetas, los puntos rojos, el tamaño y coloración azulada de las várices no constituyen factores de riesgo de resangrado.

9. RECOMENDACIONES

Considerando que según medicina basada en evidencias la presente tesis es un estudio descriptivo no experimental (estudio casos y controles) que clasifica con un grado III de evidencia y un nivel C de fortaleza de recomendación, por lo que existe “insuficiente evidencia para recomendar práctica”, las siguientes recomendaciones sólo pueden tomarse en cuenta para ser aplicadas en el HNGAI:

- Se recomienda plantear un estudio poblacional aleatorizado multicéntrico que sea representativo de las diferentes realidades de nuestra población, que tenga una categoría de evidencia I y una fortaleza de recomendación A y cuyos resultados nos permitan proponer sugerencias válidas que contribuyan a solucionar el problema que nos ocupa, así como adoptar prácticas clínicas adecuadas para el abordaje del paciente cirrótico con riesgo de resangrado.
- Se recomienda la implementación de un protocolo de prevención primaria adecuadamente ajustado a la realidad de nuestro hospital que refuerce las estrategias de prevención secundaria en los pacientes cirróticos de nuestro hospital, poniendo especialmente en aquellos pacientes con un riesgo significativo de resangrado.
- Urge diseñar medidas de intervención que contribuyan a disminuir la prevalencia de los factores de riesgo de resangrado en el paciente cirrótico, dado que estos no sólo significan un riesgo más alto de resangrado sino también un aumento significativo de su mortalidad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33(5):846-52.
2. Orlando G, Goffette P, Geubel A, Lerut J. Vaginal bleeding complicating portal hypertension: a particular entity - report of two cases and review of the literature. *Transpl Int* 2005;18(12):1382-5.
3. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22(1):332-54.
4. Thalheimer U, Mela M, Patch D, Burroughs AK. Monitoring target reduction in hepatic venous pressure gradient during pharmacological therapy of portal hypertension: a close look at the evidence. *Gut* 2004;53(1):143-8.
5. Bullimore D. The course of patients following variceal hemorrhage. *Hepatology* 1986;6(5):1065-6.
6. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80(4):800-9.
7. Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, Lee SD. The rebleeding course and long-term outcome of esophageal variceal hemorrhage after ligation: comparison with sclerotherapy. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(11):1071-6.

8. Ismail FW, Mumtaz K, Shah HA, et al. Factors predicting in-hospital mortality in patients with cirrhosis hospitalized with gastro-esophageal variceal hemorrhage. *Indian J Gastroenterol* 2006;25(5):240-3.
9. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19(4):475-505.
10. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22(3):254-62.
11. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006;74(5):767-76.
12. Seemakachorn S. Mortality and risk factors after endoscopic variceal band ligation. *Chiang Mai Medical Bulletin* 2003;42(2):61-67.
13. Van Stiegmann G, Cambre T, Sun JH. A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastrointest Endosc* 1986;32(3):230-3.
14. de Franchis R. Endoscopy critics vs. endoscopy enthusiasts for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Hepatology* 2006;43(1):24-6.
15. Chalasani N, Boyer TD. Primary prophylaxis against variceal bleeding: beta-blockers, endoscopic ligation, or both? *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):805-7.
16. De BK, Ghoshal UC, Das T, Santra A, Biswas PK. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(3):220-4.

17. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33(4):802-7.
18. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(4):347-61.
19. Sarin SK, Guptan RK, Jain AK, Sundaram KR. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(4):337-42.
20. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):797-804.
21. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. British Society of Gastroenterology. *Gut* 2000;46 Suppl 3-4:III1-III15.
22. Thuluvath PJ, Krishnan A. Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2003;58(4):558-67.
23. Albillos A, Calleja JL. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1998;47(2):202-4.

24. Lay CS, Tsai YT, Teg CY, et al. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997;25(6):1346-50.
25. Farber E, Fischer D, Eliakim R, et al. Esophageal varices: evaluation with esophagography with barium versus endoscopic gastroduodenoscopy in patients with compensated cirrhosis--blinded prospective study. *Radiology* 2005;237(2):535-40.
26. Treiber G, Csepregi A, Malfertheiner P. The pathophysiology of portal hypertension. *Dig Dis* 2005;23(1):6-10.
27. Lay CS, Tsai YT, Lee FY, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(2):413-9.
28. Laleman W, Nevens F. Cirrhotic portal hypertension: current and future medical therapy for primary and secondary prevention of variceal bleeding. *Minerva Med* 2006;97(4):325-45.
29. Krige JE, Kotze UK, Bornman PC, Shaw JM, Klipin M. Variceal recurrence, rebleeding, and survival after endoscopic injection sclerotherapy in 287 alcoholic cirrhotic patients with bleeding esophageal varices. *Ann Surg* 2006;244(5):764-70.
30. Brett BT, Hayes PC, Jalan R. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(4):349-58.
31. Shah SK, Desai HG. Primary prophylaxis of variceal bleeding in liver cirrhosis: failure to learn from past experience. *Indian J Gastroenterol* 2001;20(2):64-7.

32. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24(4):349-62.
33. Goh SH, Tan WP, Lee SW. Clinical predictors of bleeding esophageal varices in the ED. *Am J Emerg Med* 2005;23(4):531-5.
34. Merkel C, Zoli M, Siringo S, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2915-20.
35. Park DK, Um SH, Lee JW, et al. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(9):1042-51.
36. Crawford JM. Liver and biliary tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
37. Friedman S, Schiano T. Cirrhosis and its sequelae. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22 ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
38. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006;74(5):756-62.
39. MINSA. Informe Estadístico de defunción. Lima - Perú: Oficina de Estadística e Informática, 2000.
40. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to

- cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45(4):529-38.
41. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost—United States, 2001. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:866-870.
 42. Jung M, Zipf A. Current concepts in the treatment of bleeding esophageal varices: controversies in strategy, technique and long-term outcome. *Rev Gastroenterol Peru* 1995;15(2):158-66.
 43. Northup PG, Caldwell SH. Treatment of bleeding gastric varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(11):1631-3.
 44. Kim T, Shijo H, Kokawa H, et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997;25(2):307-12.
 45. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension*, Child, CG. 1 ed. Philadelphia: Saunders, 1964.
 46. 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.
 47. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38(3):266-72.
 48. Amitrano L, Guardascione MA, Bennato R, Manguso F, Balzano A. MELD score and hepatocellular carcinoma identify patients at different risk of short-term mortality among cirrhotics bleeding from esophageal varices. *J Hepatol* 2005;42(6):820-5.

49. Ferguson JW, Tripathi D, Hayes PC. Endoscopic diagnosis, grading and predictors of bleeding in esophageal and gastric varices. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2005;7(1):2-7.
50. Ponicki WR, Gruenewald PJ. The impact of alcohol taxation on liver cirrhosis mortality. *J Stud Alcohol* 2006;67(6):934-8.
51. Sutton R, Shields R. Alcohol and oesophageal varices. *Alcohol Alcohol* 1995;30(5):581-9.
52. Nakaya N, Kurashima K, Yamaguchi J, et al. Alcohol consumption and mortality in Japan: the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol* 2004;14 Suppl 1:S18-25.
53. Rosen M, Haglund B. Trends in alcohol-related mortality in Sweden 1969-2002: an age-period-cohort analysis. *Addiction* 2006;101(6):835-40.
54. San Jose B. Alcohol consumption and mortality: comparison between countries and meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2003;18(7):603-5.
55. Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose--response or threshold effect? *J Hepatol* 2004;41(1):25-30.
56. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):506-12.
57. Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, et al. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;31(2):324-9.

58. Gore Thornton J, Kowdley KV. To band or to block for primary prophylaxis against variceal bleeding? *Gastroenterology* 2006;130(1):275-7; discussion 277.
59. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(11):526-35.
60. Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004;40(1):65-72.
61. Triantos C, Vlachogiannakos J, Armonis A, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics unable to take beta-blockers: a randomized trial of ligation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(12):1435-43.
62. Cheung J, Wong W, Zandieh I, et al. Acute management and secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a western Canadian survey. *Can J Gastroenterol* 2006;20(8):531-4.
63. Luketic VA. Management of portal hypertension after variceal hemorrhage. *Clin Liver Dis* 2001;5(3):677-707, ix.
64. Marrero JA, Scheiman JM. Prevention of recurrent variceal bleeding: as easy as A.P.C.? *Gastrointest Endosc* 2002;56(4):600-3.
65. Novick DM. Prevention of recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2002;346(3):209-10.
66. Harewood GC, Baron TH, Song LM. Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt 2):237-41.

67. Kuran S, Oguz D, Parlak E, et al. Secondary prophylaxis of esophageal variceal treatment: Endoscopic sclerotherapy, band ligation and combined therapy - long-term results. *Turk J Gastroenterol* 2006;17(2):103-109.
68. Raines DL, Dupont AW, Arguedas MR. Cost-effectiveness of hepatic venous pressure gradient measurements for prophylaxis of variceal re-bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(5):571-81.
69. Méndez I, Namihira D, Callahan R, Sosa C. El protocolo de investigación. México DF: Trillas, 2001.
70. Habib A, Sanyal AJ. Acute Variceal Hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007;17(2):223-252.
71. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-31.
72. Norberto L, Polese L, Cillo U, et al. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2007.
73. Schepke M, Sauerbruch T. Is endoscopic variceal band ligation more effective than propranolol for the prevention of esophageal hemorrhage? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(9):396-7.
74. Imperiale TF, Klein RW, Chalasani N. Cost-effectiveness analysis of variceal ligation vs. beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatology* 2007;45(4):870-8.
75. Triantos C, Vlachogiannakos J, Manolakopoulos S, Burroughs A, Avgerinos A. Is banding ligation for primary prevention of variceal

- bleeding as effective as beta-blockers, and is it safe? *Hepatology* 2006;43(1):196-7; discussion 197-8.
76. Gheorghe C, Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, Popescu I. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics awaiting liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2006;53(70):552-7.
77. Dávalos Moscol M. Epidemiología de la cirrosis hepática en el Perú. *Rev Per de Gastroenterología* 2003;6(2):26-28.
78. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-70.
79. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91-6.
80. Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology* 2002;35(5):1282-4.
81. van Ijperen M, Bambha KM, Malinchoc M, Kremers WK. Model for end stage liver disease (MELD) predicts survival in patients with variceal bleeding. *J Hepatol* 2003;38:235A.
82. Brandenburger LA, Regenstein FG. Variceal Hemorrhage. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5(1):73-80.
83. Dell'era A, Bosch J. Review article: the relevance of portal pressure and other risk factors in acute gastro-oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 3:8-15; discussion 16-7.

84. Wadhawan M, Dubey S, Sharma BC, Sarin SK, Sarin SK. Hepatic Venous Pressure Gradient in Cirrhosis: Correlation with the Size of Varices, Bleeding, Ascites, and Child's Status. Dig Dis Sci 2006.

11. ANEXOS

11.1. Gráficos

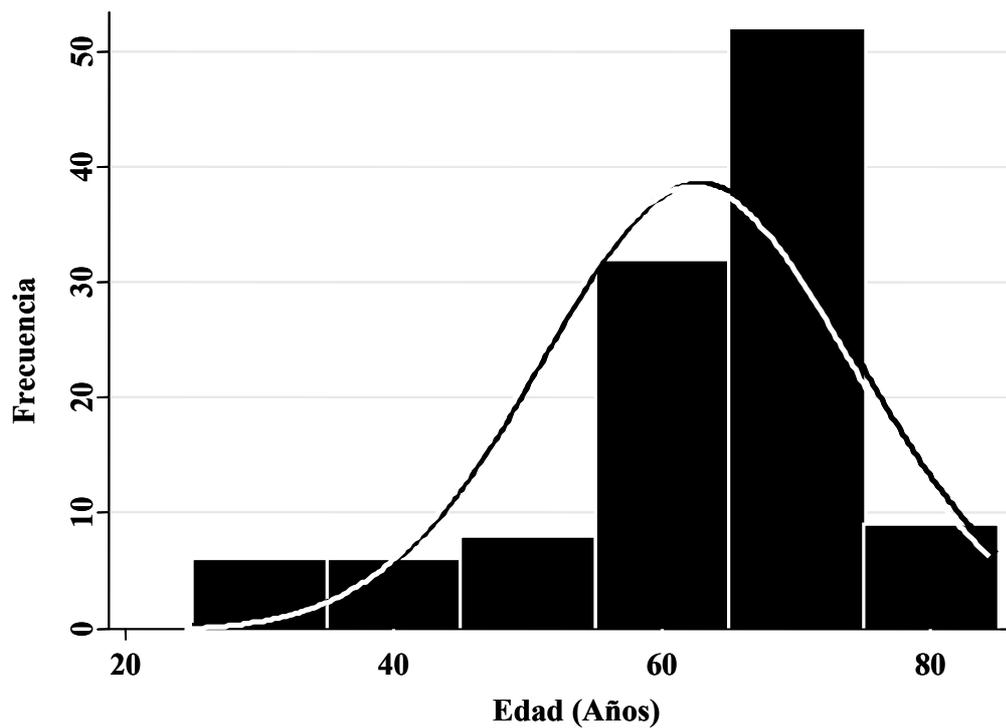


Gráfico 1. Distribución de los pacientes cirróticos que recibieron profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo Agosto-Septiembre 2006 según edad.

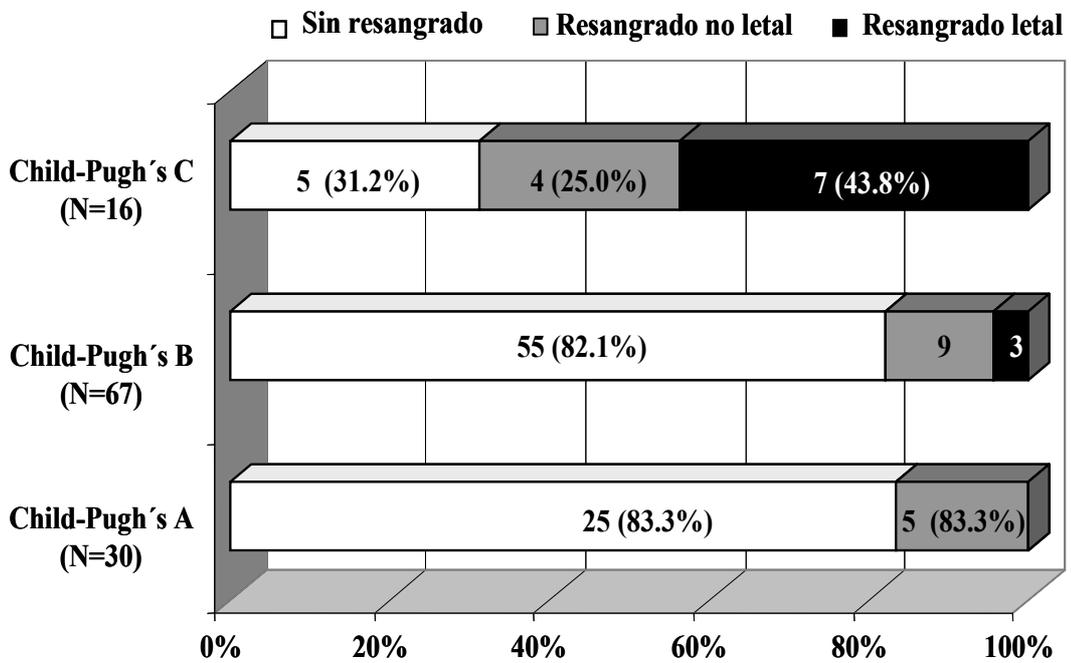


Gráfico 2. Distribución de los pacientes cirróticos que recibieron profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo Agosto-Septiembre 2006 según estadio de severidad Child-Pugh's, resangrado y mortalidad.

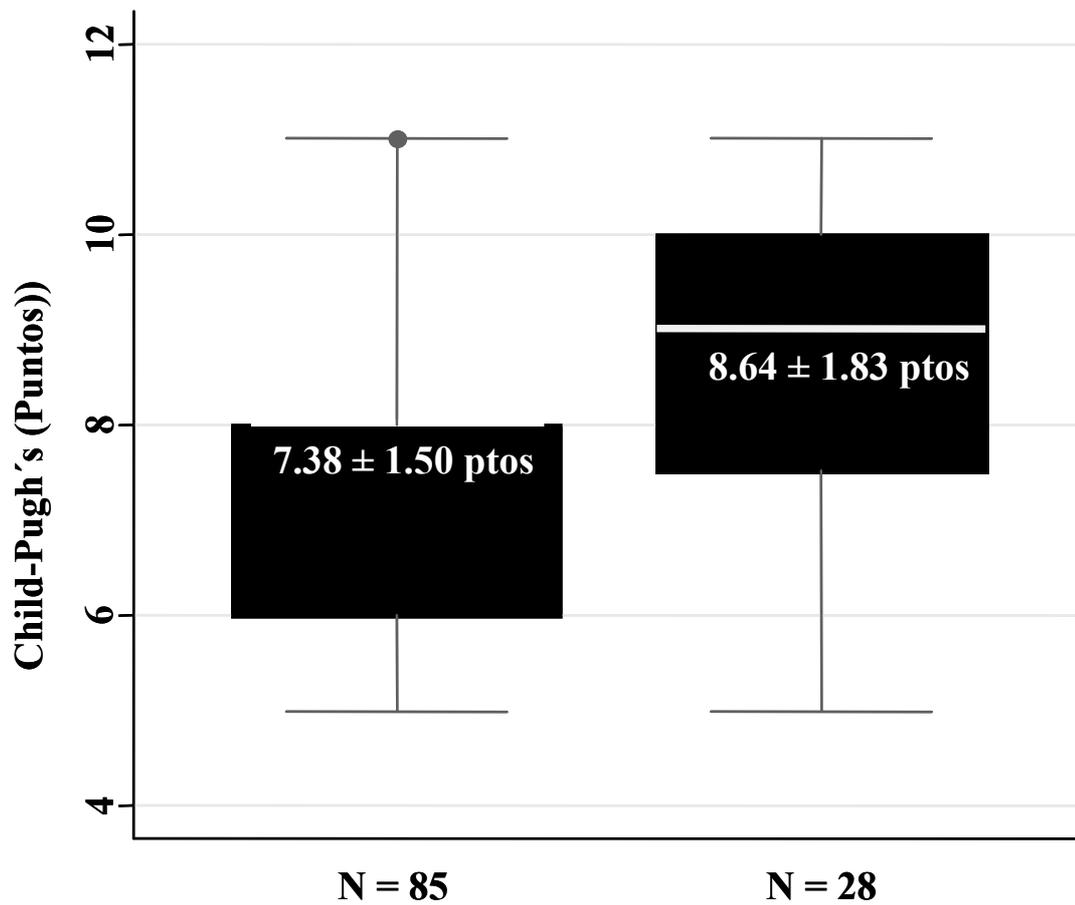


Gráfico 3. Distribución de los pacientes cirróticos que recibieron profilaxis primaria con endoligadura variceal con bandas más Propanolol en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo Agosto-Septiembre 2006 según el score Child-Pugh's.

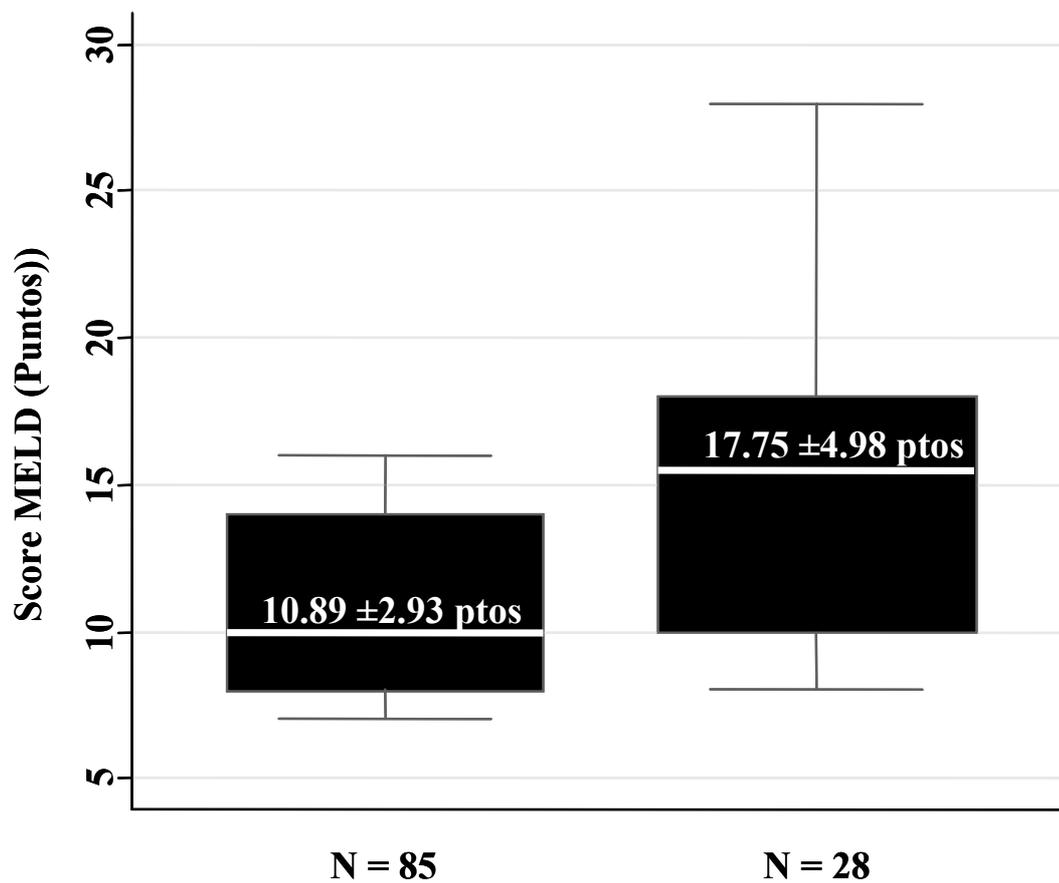


Gráfico 4. Distribución de los pacientes cirróticos que recibieron profilaxis primaria con endoliadura variceal con bandas más Propanolol en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo Agosto-Septiembre 2006 según el score MELD.

11.2. Categorías y Niveles de Medicina Basada en Evidencias

Tabla 6. MBE – Categorías de las evidencias

I.	IA	Ensayos Clínicos Aleatorizados multicéntricos	
	IB	Ensayos Clínicos Aleatorizados unicéntricos	
II.	IIA	Ensayos Clínicos controlados no aleatorizados	
	IIB	Ensayos cuasiexperimentales	
III.		Estudios descriptivos no experimentales	Estudios comparativos Estudios de correlación Estudios caso - control
	IV. Comité de expertos u opinión de expertos		

Tabla 7. MBE –Fortaleza de recomendación y niveles de evidencia

Fortaleza de recomendación		Nivel de Evidencia
A	Adecuada evidencia para adoptar una práctica	IA – IB
B	Existe cierta evidencia para adoptar la práctica	IIA – IIB
C	Insuficiente evidencia para recomendar práctica	III – IV
D	Existe cierta evidencia para no recomendar la práctica	IIA – IIB
E	Existe adecuada evidencia para no adoptar práctica	IA – IB

Tabla 8. MBE – Interpretación del RR y del OR

OR o RR	Interpretación
0.0 – 0.39	Beneficio grande
0.4 – 0.59	Beneficio moderado
0.6 – 0.89	Beneficio insignificante
0.9 – 1.19	Sin efecto
1.2 – 1.69	Riesgo insignificante
1.7 – 2.59	Riesgo moderado
> 2.6	Riesgo elevado