



BUAP

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina
Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud**

Hospital General Zona Norte de Puebla "Bicentenario de la Independencia"

**"Recidiva de hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con
insuficiencia hepática crónica, posterior a ligadura de várices esofágicas"**

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:
MEDICINA INTERNA**

**Presenta:
Dra. María José Ayala Martínez**

**Asesor Metodológico
Dra. María Elena Luna Ruiz
Maestra en Investigación**

**Asesor Experto
Dra. Lorena Soriano Ramírez
Médico Especialista en Medicina Interna**

**Registro SIRELCIS: CI-R13/2021
Puebla de Zaragoza, diciembre 2022**

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina
Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud
Hospital General de Zona Norte de Puebla "Bicentenario de la Independencia"**

**"Recidiva de hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con
insuficiencia hepática crónica, posterior a ligadura de várices esofágicas"**

**Tesis para obtener el Diploma de:
Especialidad en Medicina Interna**

Presenta:

Dra. María José Ayala Martínez

Asesor Metodológico

Dra. María Elena Luna Ruiz

Maestra en Investigación

Asesor Experto

Dra. Lorena Soriano Ramírez

Médico Especialista en Medicina Interna

Registro SIRELCIS: [CI-R13/2021](#)

Puebla de Zaragoza, diciembre 2022



AGRADECIMIENTO

Se concluye este capítulo de mi vida y agradezco a lo más valioso que tengo en la vida, que es mi familia, quien siempre ha creído en mí, dándome ejemplo de superación, fortaleza y sacrificio. A mi madre Margarita, mi esposo Jorge y hermanos, a quienes dedico este logro. También mi agradecimiento sincero a mis maestros, médicos adscritos que han estado conmigo en este camino, por sus enseñanzas y la confianza depositada en mí. Y, por último, gracias a cada paciente que tuve la oportunidad de atender, su enfermedad significa para mí la base de mi aprendizaje.

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN



Secretaría
de Salud

Gobierno de Puebla

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HGZNP "BI"
ASUNTO: AUTORIZACION IMPRESIÓN DE TESIS

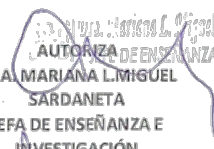
DRA. LIS ROSALES BÁEZ
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO FMBUAP
P R E S E N T E.

Por Medio del presente, hago de su conocimiento que la C. Maria José Ayala Martínez, Médico Residente de la Especialidad de Medicina Interna, realizó su Tesis con título: "RECIDIVA DE HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO POSTERIOR A LIGADURA DE VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA", realizado en el Hospital General Zona Norte de Puebla, "Bicentenario de la Independencia", bajo la dirección del Dra. Lorena Soriano Ramírez y Dra. Maria Elena Luna Ruiz, ha sido revisada en su contenido y estructura, por lo que se autoriza para su impresión.

Sin más por el momento y agradeciendo su apoyo, le envío un cordial saludo.

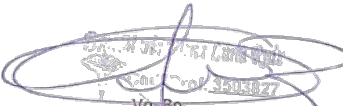

ATENTAMENTE

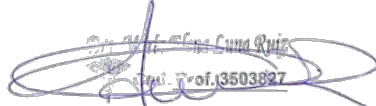
H. PUEBLA DE ZARAGOZA A 29 DE SEPTIEMBRE DE 2022
"SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN"


AUTORIZA DE ENSEÑANZA
DRA. MARIANA L. MIGUEL
SARDANETA
JEFA DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HGZNP "BI"


Dra. Lorena Soriano Ramírez
MEDICINA INTERNA
Cél. 98313440
Cél. 985745381

DRA. LORENA SORIANO RAMÍREZ
ASESOR EXPERTO


Vº. Bº.
DRA. MARIA ELENA LUNA RUIZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACION
DEL HGZNP "BI"
 COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN
HGZN


DRA. MARIA ELENA LUNA RUIZ
ASESOR METODOLÓGICO

Calle 88 poniente y 7 norte Inf. San Pedro
Tel. 2223228653, CP. 72230
Correo: investigacionhgzn2020@gmail.com

DEMANDA DE INTEGRACIÓN DE SERVICIOS
800 466 37 86
PROINTEGRIDAD
prointegridad.puebla.gob.mx



Resumen

“Recidiva de hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática crónica, posterior a ligadura de várices esofágicas”

Autores: Ayala-Martínez, M. J. Médico Residente de Medicina Interna.

Antecedentes: La hemorragia varicosa esofágica es una complicación devastadora de la hipertensión portal. El sangrado variceal agudo representa el 70% de todos los episodios de sangrado gastrointestinal superior en la insuficiencia hepática crónica. La gravedad de los episodios de hemorragia por várices está directamente relacionada con la gravedad de la cirrosis subyacente del paciente, con una tasa de mortalidad de 30 días de hasta el 30% por evento de hemorragia por várices en pacientes con cirrosis de clase C de Child-Pugh. La recurrencia de várices después de la ligadura endoscópica para la profilaxis secundaria es un evento frecuente. Esto sin lugar a dudas tiene un impacto en la morbilidad y sobretodo en la mortalidad del paciente con Cirrosis hepática (1).

Material y Métodos: Se realizó este estudio observacional, descriptivo en el Hospital General Zona Norte de Puebla en donde se analizaron 105 pacientes con diagnóstico cirrosis hepática y hemorragia de tubo digestivo alto que se sometieron a ligadura de várices esofágicas, 39 de ellos en un episodio de recidiva de hemorragia variceal, 22 de ellos contaron con criterios de inclusión. Se concluyó que el riesgo de la repetición del sangrado es elevado, alcanzando 80% en el correr del primer año. Se encontró que de la clasificación de Child Pugh, la clase C, ocupó el primer lugar con 54.4%, y la clase B se mantuvo en segundo lugar (45.5%). El número de episodio de hemorragia de tubo digestivo variceal que presentaron los pacientes con recidiva fue de dos para el 86.4%, mientras que el 9.1% tuvieron tres hemorragias y el 4.5% cuatro hemorragias.

Palabras: Cirrosis, Recidiva, Hemorragia, Várices Esofágicas, Hemorragia Variceal.

ÍNDICE

1.- Introducción	5
2.- Antecedentes	6
2.1.- Antecedentes Generales	6
2.2.- Antecedentes Específicos	11
3.- Justificación	17
4.- Planteamiento del problema	18
5.- Objetivos	20
5.1.- Objetivo general	20
5.2.- Objetivos Específicos	20
6.- Material y métodos	21
7.- Consideraciones éticas	25
8.- Logística	26
9.- Cronograma de actividades	28
10.- Anexo	29
11.- Resultados	30
12.- Discusión	38
13.- Conclusión	41
14.- Bibliografía	44

1.- Introducción

La hemorragia varicosa esofágica es una complicación devastadora de la hipertensión portal. El sangrado variceal agudo representa el 70% de todos los episodios de sangrado gastrointestinal superior en la insuficiencia hepática crónica. La gravedad de los episodios de hemorragia por várices está directamente relacionada con la gravedad de la cirrosis subyacente del paciente, con una tasa de mortalidad de 30 días de hasta el 30% por evento de hemorragia por várices en pacientes con cirrosis de clase C de Child-Pugh (1). Se ha demostrado que la presión portal suele ser >10 mmHg en pacientes que desarrollan várices esofágicas, y supera los 12 mmHg en pacientes con ruptura de las várices (2).

Incluso después del control de la hemorragia inicial, sigue existiendo un riesgo significativo de nuevas hemorragias, generalmente observado dentro de los primeros 4 días y casi siempre antes de los 11 días. El tiempo en el que aparece el resangrado se puede dividir en resangrado muy temprano (en los primeros 5 días después del sangrado agudo), resangrado temprano (6 semanas posteriores del sangrado agudo), y resangrado tardío. Un informe anterior mostró que la tasa de nuevas hemorragias tempranas oscila entre el 30 % y el 40 % dentro de las primeras 6 semanas, y está significativamente asociada con el riesgo de muerte dentro de las 6 semanas (3). La ligadura de várices esofágicas es una terapia útil tanto para el sangrado agudo como para la profilaxis y son recomendadas por las guías actuales (4). La recurrencia de várices después de la ligadura con banda endoscópica para la profilaxis secundaria es un evento frecuente. Muchos factores se han asociado con la aparición de resangrado, tales como presión portal, bajas reservas hepáticas, tamaño de las várices, modalidades de tratamiento en el sangrado agudo, infección y trombosis de la porta. Esto sin lugar a dudas tiene un impacto en la morbilidad y sobretodo en la mortalidad del paciente con cirrosis hepática (3).

2.- Antecedentes

2.1.- Antecedentes Generales

La cirrosis es la fibrosis irreversible del hígado, la etapa final de una vía de daño crónico a un órgano vital importante. Esta es la octava causa principal de muerte en los Estados Unidos y la decimotercera líder causa de muerte a nivel mundial, con una mortalidad mundial que ha aumentado en un 45,6% desde 1990 a 2013. Las características fisiopatológicas de la cirrosis implican lesión hepática progresiva y fibrosis que resultan en hipertensión portal y descompensación, incluyendo ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, várices esofágicas, hemorragia, síndrome hepatorenal y carcinoma hepatocelular (5).

La hipertensión portal en la actualidad se define como el aumento en el gradiente de presión portosistémica en cualquier segmento del sistema venoso portal. . La hipertensión portal es el resultado de varios factores que afectan la circulación prehepática, intrahepática o posthepática. Si bien la hipertensión portal puede resultar de alteraciones prehepáticas (trombosis de la vena porta o la vena esplénica), alteraciones posthepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o por causas intrahepáticas no-cirróticas (esquistosomiasis, síndrome de obstrucción sinusoidal); es la cirrosis hepática la causa más común de hipertensión portal y, por lo tanto, es la más ampliamente investigada. En la cirrosis, se produce un flujo sanguíneo sinusoidal anormal debido a aberraciones estructurales, que incluyen cicatrices, nódulos regenerativos y coagulación microvascular, lo que aumenta la resistencia intrahepática y la hipertensión portal resultante. La resistencia intrahepática también se eleva por el aumento del tono vascular relacionado con niveles más altos de vasoconstrictores locales y niveles reducidos de óxido nítrico debido a la disfunción endotelial. Los miofibroblastos se forman a partir de células estrelladas hepáticas en respuesta a la inflamación y la liberación de citocinas inducidas por la lesión de los hepatocitos. Estos

miofibroblastos también se contraen dentro del espacio de Disse, lo que aumenta la resistencia intrahepática. (6)

La presión de la vena porta normalmente varía de 7 a 12 mm Hg en reposo y en ayunas. La medición directa de la presión del portal es invasiva y requiere la canulación directa de las venas portal o umbilicales. Alternativamente, la hipertensión portal puede diagnosticarse con precisión por el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior, definida como el gradiente de presión venosa hepática (HVPG), que es el estándar de oro para diagnosticar la hipertensión portal (7). Se ha demostrado que la presión portal determinada por el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) es mejor que la biopsia hepática para predecir el desarrollo de complicaciones de cirrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica sin cirrosis en la biopsia hepática (8).

Los pacientes con cirrosis transitan por diferentes etapas pronósticas, siendo las principales las etapas compensada y descompensada. La transición de la etapa compensada a la descompensada está marcada clínicamente por el desarrollo de complicaciones como ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática manifiesta. Debido a que “cirrosis” implica un diagnóstico patológico (invasivo), en la conferencia Baveno VI se planteó el concepto de enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD) basado en pruebas no invasivas (NIT) que predecirían el desarrollo de complicaciones de la cirrosis. Entre los pacientes con cirrosis compensada o cACLD, se han identificado al menos dos etapas diferentes en función de la presencia o ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH). Las diversas etapas de la enfermedad están asociadas con diferentes resultados, incluido el riesgo de muerte, por lo que los pacientes en diferentes estadios tienen diferentes necesidades diagnósticas y terapéuticas. Se propuso el término “enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD)” para reflejar el continuo de fibrosis grave y cirrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica en curso. Una definición pragmática de cACLD basada en la medición de la rigidez hepática (LSM) tiene como objetivo estratificar el riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa y descompensación en el punto de

atención, independientemente de la etapa histológica o la capacidad de la medición de la rigidez hepática (LSM) para identificar estas etapas. Los valores de LSM por elastografía transitoria (TE) <10 kPa en ausencia de otros signos clínicos/de imagen conocidos descartan enfermedad hepática crónica avanzada compensada; los valores entre 10 y 15 kPa son sugestivos de cACLD; los valores >15 kPa son altamente sugestivos de cACLD (9).

La hemorragia varicosa esofágica es una complicación devastadora de la hipertensión portal. Se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. Los mecanismos subyacentes a la ruptura de las várices esofágicas están mal definidos. Las principales secuelas clínicas de hipertensión portal, la hemorragia varicosa y ascitis, emerge relativamente tarde, después de la presión portal se eleva a un gradiente de presión venosa hepática de más de 12 mm Hg (10).

Se ha demostrado que la presión portal suele ser >10 mm Hg en pacientes que desarrollan várices esofágicas, y la presión portal generalmente supera los 12 mm Hg en pacientes con ruptura de las várices (2).

El consenso de Baveno VI (BC) recomienda utilizar el método no invasivo de rigidez hepática <20 kPa en elastografía transitoria junto con un recuento de plaquetas >150,000 para excluir la presencia de varices esofágicas de alto riesgo (HRV) en pacientes con compensación enfermedad hepática crónica avanzada (11).

En un simposio de la American Association for the Study of Liver Diseases se sugirió que los pacientes cirróticos en clase Child-Pugh A deberían beneficiarse de una endoscopia cuando existieran datos de hipertensión portal (plaquetas <140 000, diámetro de vena porta >13mm y ultrasonido con evidencia de circulación colateral). Los pacientes en clase Child-Pugh B y C deberían tener una endoscopia al momento del diagnóstico. A los pacientes sin várices se les debe realizar una endoscopia superior cada 2 a 3 años si la función hepática es estable, y una vez por año en caso de signos de deterioro (12)

El sangrado varicoso agudo (AVB) representa el 70% de todos los episodios de sangrado gastrointestinal superior en la insuficiencia hepática crónica. La gravedad de los episodios de hemorragia por várices está directamente relacionada con la gravedad de la cirrosis subyacente del paciente, con una tasa de mortalidad a 30 días de hasta el 30% por evento de hemorragia por várices en pacientes con cirrosis de clase C de Child-Pugh. La hemorragia en estos pacientes puede ser grave y mortal, y también se asocia con insuficiencia renal e infecciones, como la peritonitis bacteriana espontánea (1).

Se han realizado varios avances en el tratamiento de estos pacientes en las últimas décadas, principalmente la introducción de terapias endoscópicas (inicialmente escleroterapia y posteriormente ligadura de várices endoscópicas e inyección de pegamento), terapia farmacológica (vasopresina, somatostatina y sus análogos) y derivación sistémica portal intrahepática transyugular (13).

Incluso después del control de la hemorragia inicial, sigue existiendo un riesgo significativo de nuevas hemorragias, generalmente observado dentro de los primeros 4 días y casi siempre antes de los 11 días. La mortalidad con cada episodio de hemorragia aguda por várices (HAV) ha disminuido al nivel actual de aproximadamente el 20 %. Un informe anterior mostró que la tasa de nuevas hemorragias tempranas oscila entre el 30 % y el 40 % dentro de las primeras 6 semanas, y está significativamente asociada con el riesgo de muerte dentro de las 6 semanas. Por lo tanto, la investigación que evalúa el valor de varios factores de riesgo en pacientes con HAV es importante en un esfuerzo por identificar el grupo de pacientes con alto riesgo de hemorragia y mortalidad (3). Los factores de riesgo para una nueva hemorragia temprana son sangrado activo en la endoscopia, enfermedad hepática grave (clase C de Child-Pugh) y un gradiente de presión venosa hepática en cuña de 20 mm Hg (14).

La esofagogastroduodenoscopia es el estándar de oro para el diagnóstico de várices esofagogástricas y para estimar el tamaño de las várices y encontrar estigmas de alto riesgo. La endoscopia puede discernir si las várices están ausentes, pequeñas (<5 mm), medianas, grandes (> 5 mm) o gigantes (> 10 mm).

El gasto y la sensibilidad diagnóstica limitada de la cápsula esofágica sugieren que no es una alternativa útil para la detección de várices esofagogástricas o la detección de varices gástricas (15).

Frente a la esclerosis endoscópica, tratamiento empleado durante años como de elección en la prevención de la recidiva hemorrágica por várices esofágicas, surgió en los años ochenta, la ligadura endoscópica como una alternativa con mayor eficacia en la prevención de la recidiva y mejor supervivencia. La ligadura tenía además, las ventajas añadidas de una mayor rapidez en la erradicación de las várices y una menor incidencia y gravedad de los efectos secundarios. Los metaanálisis de los diversos estudios comparativos entre ambas técnicas así lo atestiguan (16).

La ligadura de várices esofágicas es una terapia útil tanto para el sangrado agudo como para la profilaxis y son recomendadas por las guías actuales. El procedimiento es efectivo y generalmente seguro. Después de ligar, se forma una úlcera superficial, que generalmente cicatriza en 2-3 semanas. Las principales complicaciones de la ligadura de várices son dolor, disfagia, fiebre, sangrado durante el procedimiento y sangrado por úlceras posteriores a la banda (PBUB). La incidencia reportada de PBUB es baja (2.3% –7.3%), pero su manejo puede ser difícil y su morbilidad y mortalidad son altas (4).

Profilaxis Secundaria. Después de un episodio de sangrado por várices, el riesgo de resangrado puede llegar al 60% sin tratamiento profiláctico. El riesgo puede reducirse significativamente mediante una combinación de terapia con betabloqueadores no selectivos y ligadura endoscópica para la obliteración de las várices (realizada cada 2-4 semanas). Frente a las opciones de tratamiento endoscópico se presenta el tratamiento farmacológico como una alternativa factible, basada en la fisiopatología de la hipertensión portal. Efectivamente, la reducción sostenida de la presión portal, y con ello, de la presión de la circulación portocolateral hasta unos niveles “seguros” disminuye o minimiza el riesgo de hemorragia por várices (8).

Se debe considerar el tratamiento con betabloqueadores no selectivos (propranolol, nadolol o carvedilol) para la prevención de la descompensación en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa. A diferencia de los betabloqueadores no selectivos tradicionales (es decir, propranolol y nadolol), el carvedilol tiene efectos vasodilatadores anti-alfa adrenérgicos intrínsecos que contribuyen a su mayor efecto reductor de la presión portal. El carvedilol es el betabloqueador no selectivo de elección en la cirrosis compensada, ya que es más eficaz en la reducción del GPVH, tiende a un mayor beneficio en la prevención de descompensaciones y a una mejor tolerancia que los betabloqueadores no selectivos tradicionales y se ha demostrado que mejora la supervivencia en comparación con ningún tratamiento activo en pacientes compensados con hipertensión portal clínicamente significativa (9).

En pacientes compensados con várices de alto riesgo que tienen contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueadores no selectivos, se recomienda la ligadura endoscópica para prevenir el primer sangrado de várices (9).

Se debe considerar una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) o un trasplante de hígado para grupo de alto riesgo. El uso temprano de TIPS en pacientes con cirrosis y con alto riesgo de sangrado por várices se asoció con reducciones marcadas y significativas en el fracaso del tratamiento y la mortalidad. Las derivaciones portosistémicas presentan menores tasas de repetición del sangrado varicoso comparado con la escleroterapia/ligadura, pero aumentan la incidencia de encefalopatía hepática, sin embargo pacientes con un grado B o C de la clasificación de Child–Pugh siempre se debe considerar el trasplante (17).

2.2.- Antecedentes Específicos

La recomendación actual para la profilaxis secundaria del sangrado por várices es la ligadura endoscópica con banda combinada con bloqueadores beta orales. La erradicación de las várices esofágicas con ligadura endoscópica con

banda tiene éxito en más del 90% de los pacientes. Sin embargo, la recurrencia de várices después de la ligadura con banda endoscópica para la profilaxis secundaria es un evento frecuente, puede llegar al 50% durante el primer año después de la erradicación. La tasa de resangrado por várices recurrentes aumenta significativamente 1 año después de la erradicación de las várices. Esto justifica la vigilancia endoscópica de la recurrencia de las várices, y las recomendaciones actuales son realizar una endoscopia 1, 3 y 6 meses después de la erradicación de las varices. Sin embargo, no está claro si la endoscopia por sí sola puede predecir este resultado y qué pacientes presentarán un episodio de resangrado(18).

Algunos estudios han informado una correlación entre la recurrencia de las várices y el sangrado de las várices con las características de los vasos paraesofágicos (18).

En 2018 se publicó en la AGA un análisis retrospectivo de los datos de alta de la Base de Datos Nacional de Readmisión (NRD) desde enero de 2012 hasta diciembre de 2013. Se utilizaron los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificaciones Clínicas (ICD-9-CM) para identificar las altas con un diagnóstico primario de várices sangrantes confirmado por endoscopia. Durante el período de estudio, hubo 5881 altas con diagnóstico de sangrado variceal en la endoscopia. La tasa de resangrado que dio lugar a la readmisión fue del 30%. Alrededor del 67% tuvo un reingreso, el 21% tuvo dos reingresos y el 11% tuvo tres o más reingresos, con un máximo de siete reingresos. Los hombres representaron el 68% de los reingresos con una edad media de 56 años en comparación con las mujeres que representaron el 32% de los reingresos con una edad media de 59 años ($p < 0,001$). El grupo de reingreso tuvo tasas de empeoramiento de la cirrosis descompensada con tasas más altas de ascitis en un 28 % y encefalopatía en un 16 % en comparación con el 19 % y el 11 % respectivamente en el grupo sin reingresos ($p < 0,001$). El carcinoma hepatocelular fue más prevalente en el grupo de reingreso con un 5 % en comparación con el 2 % de prevalencia en el grupo de no reingreso ($p < 0,001$). Los pacientes del grupo de reingreso tuvieron tasas más altas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos

(UCI) en comparación con los del grupo de no reingreso, 21% versus 15% respectivamente ($p < 0,001$). La tasa de transfusión entre los pacientes reingresados fue mayor, 63% versus 52% ($p < 0,001$). La estancia media de los pacientes no reingresados fue de 4 días y de 6 días para los pacientes reingresados. El tiempo medio hasta el primer reingreso fue de 33 días, con una estancia media de 6 días. El tiempo medio antes del segundo reingreso fue de 22 días, con una estancia media de 5 días. El tiempo medio hasta el tercer o posteriores reingresos fue de 12 días, con una estancia media de 4 días. Al utilizar el reingreso debido a nuevas hemorragias como la variable de resultado principal, se observó una razón de probabilidad ajustada (OR) más alta entre los pacientes con comorbilidades más altas (OR = 1,07), ascitis (OR = 1,48) y ESRD con HD (OR = 2,17). Se observó que los pacientes de nivel socioeconómico alto (NSE) tenían menos probabilidades de reingreso por nuevas hemorragias en comparación con los pacientes de nivel socioeconómico bajo (OR = 0,72). También se observó una tendencia similar entre los que tenían seguro privado en comparación con los que no tenían seguro privado (OR=0,60). Se concluyó que la tasa de resangrado por sangrado variceal es del 30%. La primera readmisión se asoció con la mayor duración de la estancia. Se concluyó que la tasa de resangrado por sangrado variceal es del 30%. La primera readmisión se asoció con la mayor duración de la estancia. La cirrosis descompensada con ascitis, mayores comorbilidades y menor nivel socioeconómico se asoció con mayores tasas de resangrado. Los pacientes que fueron readmitidos por nuevas hemorragias tenían más probabilidades de ser admitidos en la UCI y tenían tasas más altas de transfusiones (19).

En 2011 se realizó un metanálisis de ensayos controlados aleatorios completos publicados que evalúan la eficacia de la ligadura endoscópica con banda (LBE) versus la terapia farmacológica para la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia por várices en pacientes con cirrosis. Entre 1023 pacientes en 12 ensayos que compararon LBE con betabloqueantes para la prevención primaria, no hubo diferencias significativas en hemorragia gastrointestinal (RR 0,79 [IC del 95 %: 0,61 a 1,02]), muertes por todas las causas (RR 1,06 [IC del 95 %: 0,86 a 1,02]), 1,30]) o muertes relacionadas con hemorragias (RR 0,66 [IC del 95%: 0,38 a

1,16]). Hubo una tendencia reducida hacia la significación en el sangrado por várices con EBL en comparación con los betabloqueantes (RR 0,72 [IC del 95%: 0,54 a 0,96]). Sin embargo, el sangrado por várices no fue significativamente diferente entre los dos grupos en ensayos de alta calidad (RR 0,84 [IC del 95%: 0,60 a 1,17]). Entre 687 pacientes de seis ensayos que compararon LBE con betabloqueantes más mononitrato de isosorbida para la prevención secundaria, no hubo ningún efecto sobre la hemorragia gastrointestinal (RR 0,95 [IC del 95%: 0,65 a 1,40]) ni sobre la hemorragia por várices (RR 0,89 [IC del 95%: 0,53 a 1,49]). El riesgo de muerte por todas las causas en el grupo EBL fue significativamente mayor que en el grupo médico (RR 1,25 [IC del 95%: 1,01 a 1,55]); sin embargo, la tasa de muertes relacionadas con hemorragias no se vio afectada (RR 1,16 [IC del 95%: 0,68 a 1,97]). Este estudio concluyó que tanto la EBL como los betabloqueantes pueden considerarse tratamientos de primera línea para prevenir el primer sangrado por várices, mientras que los betabloqueantes más mononitrato de isosorbida pueden ser la mejor opción para la prevención del resangrado (20).

Muchos factores se han asociado con la aparición de resangrado, tales como presión portal, bajas reservas hepáticas, tamaño de las várices, modalidades de tratamiento en el sangrado agudo, infección y trombosis de la porta. El tiempo en el que aparece el resangrado se puede dividir en resangrado muy temprano (en los primeros 5 días después del sangrado agudo), resangrado temprano (6 semanas posteriores del sangrado agudo), y resangrado tardío. Informes anteriores mostraron que las nuevas hemorragias oscilaron entre el 30% y el 40% dentro de las primeras 6 semanas, y se asociaron significativamente con el riesgo de muerte. Por lo tanto, explorar los predictores de nuevas hemorragias es muy importante para los pacientes cirróticos (2).

En un estudio multicentrico finalizado en el año 2000, se incluyeron un total de 231 sujetos, la frecuencia de resangrado durante el seguimiento fue del 29%. La tasa de mortalidad después del sangrado por várices en este estudio fue sustancialmente más baja que la reportada previamente (30-50%). Esto sugiere que

los avances realizados en el tratamiento de la hemorragia por várices han mejorado los resultados después del primer episodio de hemorragia variceal (21).

Se identificaron cinco estudios que compararon EVL solo o combinado con fármacos, incluidos un total de 476 pacientes. El tratamiento combinado redujo las nuevas hemorragias en general [cociente de riesgos (RR) = 0,44, intervalo de confianza (IC) del 95 % = 0,28-0,69] y mostró una tendencia hacia una mortalidad más baja (RR = 0,58, IC del 95 % = 0,33-1,03), sin aumentar complicaciones. Se identificaron cuatro ensayos que compararon fármacos solos o asociados con EVL, incluidos 409 pacientes. Todos utilizaron β -bloqueantes más ISMN. El resangrado por várices disminuyó con la terapia combinada ($P < 0,01$), pero el resangrado por úlceras esofágicas aumentó ($P = 0,01$). En general, hubo una tendencia hacia un menor resangrado (RR = 0,76, IC 95 % = 0,58-1,00) sin efecto sobre la mortalidad (RR = 1,24, IC 95 % = 0,90-1,70). En conclusión la adición de la terapia con medicamentos a EVL mejora la eficacia de EVL solo. Sin embargo, la adición de EVL a los bloqueadores β e ISMN logra una disminución no significativa del resangrado sin efecto sobre la mortalidad. Aunque la terapia combinada con EVL más bloqueadores $\beta \pm$ ISMN es adecuada para prevenir el resangrado, los bloqueadores $\beta +$ ISMN solos pueden ser una alternativa válida (5).

Como comentamos previamente, la combinación de β -bloqueantes y ligadura con banda es el enfoque estándar actual para prevenir el resangrado de las várices, pero el sangrado reaparece y la mortalidad es alta. El fármaco hipolipemiente simvastatina disminuye la presión portal, mejora la función hepatocelular y podría reducir la fibrosis hepática. En un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo de 158 pacientes se evaluó si agregar simvastatina a la terapia estándar podría reducir el resangrado y la muerte después del sangrado por várices en pacientes con cirrosis. Estos pacientes con cirrosis recibieron profilaxis estándar para prevenir el resangrado (un bloqueador β y ligadura con banda) en España desde octubre de 2010 hasta octubre de 2013. Dentro de los 10 días de sangrado, los sujetos fueron asignados al azar, pero estratificados por clase de Child-Pugh de A o B frente a C, a grupos que recibieron simvastatina (20 mg/d los primeros 15 días, 40 mg/d a partir

de entonces; n = 69) o placebo (n = 78). Los pacientes fueron seguidos durante 24 meses. El punto final primario fue una combinación de resangrado y muerte, y los principales puntos finales secundarios fueron los componentes individuales del compuesto (muerte y resangrado). El punto final primario lo cumplieron 30 de 78 pacientes en el grupo de placebo y 22 de 69 en el grupo de simvastatina (P = 0,423). Diecisiete pacientes en el grupo de placebo murieron (22 %) frente a 6 pacientes en el grupo de simvastatina (9 %) (razón de riesgo para agregar simvastatina a la terapia = 0,39; intervalo de confianza del 95 %: 0,15-0,99; P = 0,030). La simvastatina no aumentó la supervivencia de los pacientes con cirrosis clase C de Child-Pugh. Nuevas hemorragias se produjeron en el 28 % de los pacientes del grupo de placebo y en el 25 % de los del grupo de simvastatina (p = 0,583). Se produjeron eventos adversos graves en el 53 % de los pacientes del grupo de placebo y en el 49 % del grupo de simvastatina (p = 0,752); los porcentajes de eventos adversos graves relacionados con la terapia fueron del 11 % en el grupo de placebo frente al 8 % en el grupo de simvastatina (p = 0,599). Dos pacientes en el grupo de simvastatina, cada uno con enfermedad hepática avanzada. Se concluyó que la adición de simvastatina a la terapia estándar no redujo el resangrado, pero se asoció con un beneficio de supervivencia para pacientes con cirrosis Child-Pugh clase A o B. La supervivencia no fue el criterio principal de valoración del estudio, por lo que estos resultados requieren validación (22).

3.- Justificación

La hemorragia digestiva alta es uno de los escenarios más frecuentes en los servicios de urgencias. Esta constituye una de las emergencias gastroenterológicas con mayor mortalidad si el manejo no es oportuno y adecuado. Se asocia con una amplia gama de resultados, dependiendo de la gravedad de cada caso en particular. En México es desconocida la cifra real de la incidencia, mortalidad, prevalencia de la hemorragia digestiva alta al igual que el empleo de las escalas pre endoscópicas en hospitales de segundo y cualquier nivel de atención (23).

La cirrosis hepática y sus complicaciones son padecimientos comunes en el área de Urgencias y el servicio de Medicina Interna de los hospitales de primer y segundo nivel de atención. La hemorragia variceal es una de las complicaciones más serias de los pacientes con cirrosis, particularmente en aquellos pacientes que han desarrollado descompensación clínica. El sangrado en este escenario clínico es causado con mayor frecuencia por várices esofágicas (65-70%) o por várices gástricas (10-15%). La muerte inmediata por sangrado no controlado oscila entre un 4-8%. El riesgo del resangrado variceal en los primeros 2 años es del 60%, con una mortalidad del 35%. Por esto, la prevención del resangrado es esencial en el manejo de pacientes con sangrado variceal para evitar resangrado y muerte (24).

Es por ello por lo que el presente trabajo quiere proveer información acerca de la incidencia, así como las características de los pacientes con recidiva de hemorragia variceal quienes fueron previamente tratados con ligadura de várices esofágicas, y de esta forma mejorar la atención y la puntualidad del tratamiento, impactando directamente en la calidad de vida de los pacientes.

4.- Planteamiento del problema

Una vez controlado el episodio agudo de hemorragia por várices esofágicas, los pacientes que sobreviven presentan un riesgo de recidiva y de mortalidad muy elevado (63% y 33% respectivamente, a los 2 años de seguimiento). Tanto el primer episodio como la recidiva representan un gasto elevado de recursos porque su manejo puede involucrar gastroenterólogos, endoscopistas, cirujanos, transfusiones y medicamentos. Es por esto que todos los pacientes que sobreviven a un episodio de hemorragia por várices deben ser tratados para evitar una nueva recidiva (1).

La mortalidad con cada episodio de hemorragia aguda por várices ha disminuido al nivel actual de aproximadamente el 20 %. Diversos estudios clínicos han comparado las opciones terapéuticas disponibles en términos de eficacia en la prevención de la recidiva, seguridad para los pacientes y supervivencia. Así, tanto el tratamiento farmacológico con betabloqueantes como la ligadura de várices esofágicas han demostrado una mayor eficacia con respecto a placebo al considerar la incidencia de recidiva hemorrágica y la supervivencia de los pacientes. Se estableció la ligadura endoscópica de várices como método endoscópico de elección frente a la escleroterapia por sus mejores resultados en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices y también por la menor incidencia y gravedad de sus efectos secundarios. Los metaanálisis de los estudios realizados así lo demuestran y sugieren también una mayor supervivencia (16).

Muchos factores se han asociado con la aparición de resangrado, tales como presión portal, bajas reservas hepáticas, tamaño de las várices, modalidades de tratamiento en el sangrado agudo, infección y trombosis de la porta. El tiempo en el que aparece el resangrado se puede dividir en resangrado muy temprano (en los primeros 5 días después del sangrado agudo), resangrado temprano (6 semanas posteriores del sangrado agudo), y resangrado tardío. Informes anteriores mostraron que las nuevas hemorragias oscilaron entre el 30% y el 40% dentro de las primeras 6 semanas, y se asociaron significativamente con el riesgo de muerte (3). Por lo tanto, explorar los predictores de nuevas hemorragias es muy importante

para los pacientes cirróticos. Después de un episodio de sangrado por várices, el riesgo de resangrado puede llegar al 60% sin tratamiento profiláctico. Existen muchas limitantes dentro del medio hospitalario, que retrasan el tratamiento primario de la hemorragia variceal activa, las cuales aumentan el riesgo de morbimortalidad en esta población. La esdoscopia digestiva alta debe realizarse dentro de las 12 horas posteriores al ingreso hospitalario, sin embargo, en algunos hospitales no se cuenta con este servicio las 24 horas. De igual forma el seguimiento y la profilaxis secundaria se ve limitada por distintas causas, ya sea, a corto o a mediano plazo, condiciona un segundo episodio de sangrado variceal. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento farmacológico (profilaxis secundaria) en la prevención de la hemorragia y de la recidiva, se fundamenta en su capacidad para lograr una respuesta hemodinámica adecuada (reducción del gradiente de presión portal por debajo de los 12 mm Hg o al menos un 20 % de su valor basal). El hecho de que esta respuesta sólo tenga lugar en un 30% de los pacientes tratados constituye uno de los principales inconvenientes del tratamiento con betabloqueantes, ya que los pacientes no respondedores siguen presentando riesgo de hemorragia y recidiva a pesar del tratamiento (25).

En el Hospital General Zona Norte carece de información acerca de la incidencia de hemorragia variceal en pacientes cirróticos, ni tampoco las características de estos pacientes. En este sentido, el presente proyecto permitirá mejorar la atención a los pacientes.

Por lo antes mencionado se desarrolló la siguiente pregunta:

¿Cuál es la recidiva de hemorragia de tubo digestivo alto posterior a ligadura de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática el Hospital General de la Zona Norte de Puebla del 01 de enero del año 2019 al 31 de diciembre del 2021?

5.- Objetivos

5.1.- Objetivo general

- Identificar la recidiva de hemorragia de tubo digestivo alto posterior a ligadura de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática el Hospital General del Norte de Puebla "Bicentenario de la Independencia", del 1 de enero del año 2019 al 31 de diciembre del 2021.

5.2.- Objetivos Específicos

- Determinar las características clínicas de los pacientes con resangrado de várices esofágicas sometidos a ligadura endoscópica.
- Definir el grado de insuficiencia hepática con la escala de Child Pugh, en donde más se presenta resangrado de várices esofágicas.
- Determinar el tiempo promedio de resangrado desde el último episodio de sangrado por ruptura de várices esofágicas hasta el segundo episodio.
- Determinar el grado de várices esofágicas en el primer episodio y en la primera recidiva.
- Identificar el diámetro de la porta por USG, en el primer episodio de ligadura y en el segundo episodio de ligadura.
- Identificar el porcentaje de pacientes que continuó con seguimiento en la consulta externa de Medicina Interna o Gastroenterología después del primer episodio de sangrado.
- Identificar la cantidad de pacientes que continuaron con profilaxis secundaria con propranolol, posterior al primer episodio de várices esofágicas
- Identificar el número de pacientes que tuvieron adecuada adherencia al tratamiento.
- Determinar el número de pacientes que se realizaron controles endoscópicos posteriores a la primera ligadura de várices esofágicas.

6.- Material y métodos

Ensayo clínico con las siguientes características:

- Objetivo: Observacional
- Maniobra: Descriptivo
- Temporalidad: Transversal
- Direccionalidad: Unicéntrico
- Recolección de datos: Retrospectivo
- Tipo de población: Homodémico

Ubicación espacio-temporal

Hospital General Zona Norte de Puebla de 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2021.

Estrategia de trabajo

Se empleará el siguiente índice (Tabla 1) para la recolección de datos durante el proceso de recolección de datos, la clasificación de Child-Pugh es ampliamente utilizada para el pronóstico de cirrosis hepática. Por otra parte, se tomarán los datos necesarios para la evaluación y datos generales de los pacientes de los expedientes.

Tabla 1.- Clasificación de Child-Pugh

Parámetro	Calificación		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada-Grave
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV
Bilirrubina (MG/dL)	< 2.0	2.0 – 3.0	> 3.0
Albúmina (g/dL)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina (segundos prolongado)	1-3	4-6	>6
	Puntuación total	Clase	
	5-6	A	
	7-9	B	
	10-15	C	

Muestreo

Definición de la población

Pacientes mayores de 18 años atendidos en el área de Medicina Interna del Hospital General Zona Norte de Puebla, con diagnóstico de cirrosis hepática y antecedente de 2 o más episodios de várices esofágicas.

Tipos de muestreo

No probabilístico.

Tamaño de la muestra

Será a conveniencia del investigador, de acuerdo con el número de casos acumulados de pacientes con diagnóstico de Cirrosis Hepática y antecedente de 2 o más episodios de várices esofágicas, que estén adscritos al Hospital General del Norte de Puebla.

Selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Pacientes que se manejaron en el piso de Medicina Interna con diagnóstico de cirrosis hepática en el periodo de marzo 2019 a febrero 2021.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con antecedente de hemorragia de tubo digestivo variceal en más de 2 ocasiones.
- Pacientes con antecedente de ligadura de várices esofágicas.
- Pacientes con recidiva de hemorragia variceal a quienes se les realizó endoscopia diagnóstica.

Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente incompleto.

Criterios de eliminación

- Pacientes que fueron trasladados a otra unidad.
- Pacientes que fallecieron por hemorragia variceal en el primer episodio.

Definición de variables y escala de medición

Tabla 2.- Cuadro de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	UNIDAD EXPRESIÓN
EDAD	TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL NACIMIENTO	SE RECABARÁ DEL EXPEDIENTE CLÍNICO, ÚNICAMENTE ADULTOS MAYORES A 18 AÑOS.	CUANTITATIVA	Discreta	AÑOS
SEXO	CONDICIÓN ORGÁNICA QUE DISTINGUE AL HOMBRE DE LA MUJER	FEMENINO MASCULINO	CUALITATIVA	HOMBRE MUJER	FEMENINO MASCULINO
CIRROSIS HEPÁTICA	ENFERMEDAD CRÓNICA E IRREVERSIBLE DEL HÍGADO QUE SE ORIGINA A CAUSA DE LA DESTRUCCIÓN DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS Y PRODUCE UN AUMENTO DEL TEJIDO NODULAR Y FIBROSO EN ESTE ÓRGANO.	EXISTENCIA DE LA ENFERMEDAD	CUALITATIVA	DICOTÓMICA	SI NO
ESCALA DE CHILD PUGH	ESCALA DE SEVERIDAD DE ENFERMEDAD HEPÁTICA, SE REALIZA DE ACUERDO AL GRADO DE ASCITIS, LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE BILIRRUBINA Y ALBÚMINA, EL TIEMPO DE PROTROMBINA, Y	SEVERIDAD DE ENFERMEDAD HEPÁTICA LA CUAL EVALÚA CIERTAS CARÁCTERÍSTICA EN DONDE SE OBTIENE UNA PUNTUACIÓN Y SE CLASIFICA EN A, B, C.	CUANTITATIVA POLICOTÓMICA	DE INTERVALO	

	EL GRADO DE ENCEFALOPATÍA.					
HEMORRAGIA VARICEAL	PÉRDIDA DE SANGRE INTRALUMINAL PROCEDENTE DE LA RUPTURA DE VÁRICES ESOFAGOGÁSTRICAS	EXISTENCIA O AUSENCIA DE HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICEAL	CUALITATIVA	DICOTÓMICA	SI NO	
LIGADURA DE VÁRICES ESOFÁGICAS	ES UN PROCEDIMIENTO CON EL QUE SE DA TRATAMIENTO A LAS VÁRICES EN EL ESÓFAGO	ÚTIL TANTO PARA EL SANGRADO AGUDO COMO PARA LA PROFILAXIS	CUALITATIVA	DICOTÓMICA	PRIMARIA SECUNDARIA	
MEDIDA DE PORTA	MEDICIÓN EN MILIMETROS DE LA VENA PORTA A TRAVÉS DE ULTRASONIDO ABDOMINAL O TOGRAFIA ABDOMINAL	MEDICIÓN EN MILIMETROS DE LA VENA PORTA A TRAVÉS DE ULTRASONIDO ABDOMINAL O TOGRAFIA ABDOMINAL	CUANTITATIVA	Continua	MM	
PROFILAXIS SECUNDARIA CON PROPRANOLOL	TRATAMIENTO POSTERIOR A LA REALIZACIÓN DE LIGADURA DE VÁRICES ESOFÁGICAS POR PROPRANOLOL	PROPRANOLOL 20MG CADA 12 HORAS	CUALITATIVA	DICOTÓMICA	SI NO	
ENDOSCOPIA DE CONTROL	ENDOSCOPIA DIAGNÓSTICA REALIZADA A LAS 8 SEMANAS POSTERIORES A REALIZAR ENDOSCOPIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA EN EL CONTEXTO DE UNA HEMORRAGIA DIGESTIVA	REALIZACIÓN DE ENDOSCOPIA DE CONTROL A LAS 8 SEMANAS DEL EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICEAL	CUALITATIVA	DICOTÓMICA	SI NO	
TIEMPO EN QUE OCURRIÓ EL RESANGRADO	TIEMPO DESDE UN EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICEAL Y EL SIGUIENTE EPISODIO	TIEMPO DESDE UN EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICEAL Y EL SIGUIENTE EPISODIO	CUANTITATIVA	Discreta	DIAS SEMANAS MESES	

Método de recolección de datos

Los datos de los pacientes serán adquiridos de los expedientes clínicos físicos y electrónicos. Los resultados serán vaciados, filtrados y agrupados en una base de datos en Excel, para su posterior análisis.

Análisis de datos

Se aplicará estadística descriptiva para las variables cualitativas y la incidencia de la información colectada y previamente tratada. Se implicará estadística inferencial para definir el grado de insuficiencia hepática con la escala de Child Pugh, y su relación con el sangrado de várices esofágicas (Odds ratio y Xi cuadrada). Los datos se analizarán con ayuda del programa estadístico IBM SPSS Versión 22 para el sistema operativo Windows.

7.- Consideraciones éticas

La confidencialidad es un elemento importante a la hora de realizar investigación en pacientes, por ello, los nombres de los pacientes y médicos se mantendrán anónimos. Para los análisis estadísticos se eliminarán los nombres de la base de datos. Se mantendrá respeto por los principios contenidos en los siguientes códigos:

- Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión Brasil 2013, además de los artículos 15, 20, 33, que recomiendan su privacidad del estudio.
- Reglamento de la ley General de Salud: De acuerdo con el reglamento de la Ley. El artículo 14 en su fracción I, VI, VII, Y VIII, al artículo 16 que mencionan que se someterá a los principios éticos y científicos que debe ser realizado por profesionales de la salud. Y el artículo 17 en su fracción I mencionando que se trata de una investigación con riesgo mínimo.
- Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud.

8.- Logística

Recursos humanos

Un investigador metodológico:

Dra. María Elena Luna Ruiz

Maestra en Investigación

Adscripción: Hospital General Zona Norte de Puebla.

Correo electrónico: draelenalunaruz@gmail.com

Un investigador clínico:

Lorena Soriano Ramírez

Medico Médico Especialista en Medicina Interna

Adscripción: Hospital General Zona Norte de Puebla.

Correo electrónico: draelenalunaruz@gmail.com

Un investigador responsable:

Dra María José Ayala Martínez

Residente en la especialidad en Medicina Interna

Correo electrónico: marijo_2001@hotmail.com, Teléfono: 9612550205

Recursos materiales

- Expedientes clínicos físicos y electrónicos.
- Base de datos de censos diarios del servicio de medicina interna.
- Tabla de almacenamiento de datos.
- Pluma de color azul o negro
- Computadora
- Papel
- Unidad de almacenamiento

Recursos financieros

Propios del investigador y los recursos con los que cuenta el Hospital General Zona Norte de Puebla.

Factibilidad

El proyecto permitirá ampliar la literatura y definir la necesidad sobre el seguimiento en pacientes con recidiva de hemorragia de tubo digestivo alto posterior a ligadura de várices esofágicas con insuficiencia hepática crónica en el Hospital General del Norte de Puebla. El seguimiento de los pacientes con este tipo de padecimientos permitirá el desarrollo de nuevas estrategias, que permitan un mejor tratamiento y atención a las pacientes. Además, al tener un financiamiento propio del investigador y de los recursos del hospital, todos los productos derivados del proyecto (tesis, artículos, difusión en congresos, etc.) estarán libres de conflictos de interés y aportarán a la producción del Hospital General Zona Norte de Puebla.

9.- Cronograma de actividades

Actividad/Mes	2019-2022											
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Búsqueda bibliográfica					X 2020							
Elaboración de marco teórico					X 2020							
Elaboración de antecedentes					X 2020							
Integración de la metodología de la investigación											X 2021	
Presentación ante comités											X 2021	
Correcciones del protocolo			X 2022									
Nueva presentación del protocolo						X 2021						
Trabajo de campo								X 2020				
Análisis estadístico			X 2022									
Informe final				X 2022								

10.- Anexo

Instrumento de recolección de datos:

NO.	NOMBRE	EDAD	CIRROSIS		CHILD PUGH	4	5	6	7	8	9	10		11		12		13		14
			SI	NO								SI	NO	SI	NO	SI	NO			
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				
9																				
10																				

1. Edad en años
2. Cirrosis (SI/NO)
3. Child Pugh (A/B/C)
4. Número de episodio de Hemorragia de tubo digestivo variceal
5. Tiempo transcurrido entre 1er episodio y 1a. Recidiva (Meses)
6. Grado de várices en 1er. Episodio (Clasificación de Dagradi)
7. Grado de várices en recidiva (Clasificación de Dagradi)
8. Diámetro de porta en 1er episodio (mm)
9. Diámetro de porta en recidiva (mm)
10. Seguimiento en consulta externa de Medicina Interna/Gastroenterología
11. Recibió profilaxis secundaria con Propranolol (SI/NO)
12. Adherencia a profilaxis con Propranolol (SI/NO)
13. Endoscopia de control a las 8 semanas (SI/NO)
14. Observaciones

11.- Resultados

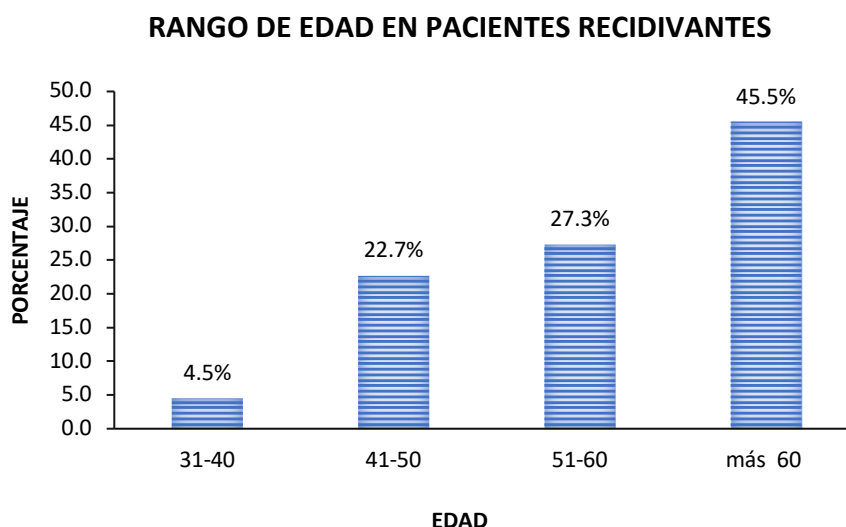
En este trabajo se definió la recidiva de hemorragia de tubo digestivo alto posterior a ligadura de várices esofágicas en pacientes con insuficiencia hepática crónica en el Hospital General del Norte de Puebla "Bicentenario de la Independencia", del año 2019-2021.

Para lo cual se recabaron 105 expedientes de pacientes que presentaban cirrosis y hemorragia que tuvieron que someterse a ligadura de várices, de ellos solo el 37.14% (n=39) tuvieron recidiva posterior a la ligadura, de los cuales el 43.58% (n=17) fue descartado para este estudio por expediente incompleto, teniendo un total de 22 pacientes para la evaluación de las características que se querían describir.

CARÁCTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON RECIDIVA DE RESANGRADO DE VÁRICES ESOFÁGICAS POSTERIOR A LIGADURA ENDOSCÓPICA

EDAD	N	%	PROMEDIO	RANGO
	22	100	61.39 años	39-78 años
Causas de Cirrosis				
Alcohol	7	31.81		
Hepatitis B y C	2	9.09		
Cirrosis Biliar	0	0		
Trombosis Portal	0	0		
Desconocido	13	59.09		
Enfermedades Asociadas				
Diabetes tipo 2	9	40.00		
Hipertensión Arterial	8	36.36		
Profilaxis secundaria				
Propranolol	20	90.9		
Ninguna	2	9.10		
Presentación clínica				
Hematemesis	2	9.10		
Melena	19	86.36		
Hematoquezia	1	4.54		
Child Pugh				
A	0	0		
B	10	45.5		
C	12	54.5		
Tiempo de Resangrado				
Temprano (<6 semanas)	4	18		
Tardío (>6 semanas)	18	82		

La gráfica 1 muestra el comportamiento de los pacientes según el rango de edad, donde la edad más frecuente de aparición de este evento resultó ser la de más de 60 años, con un 45.5% (n=10 pacientes), mientras que la recidiva se presentó en el 27.3% de los pacientes entre 51 a 60 años, el 22.7% entre los pacientes de 41-50 años y solo el 4.5% en los pacientes de 31-40 años, edad promedio de 61.39 años, con un rango mínimo de 39 años y máximo de 78%.

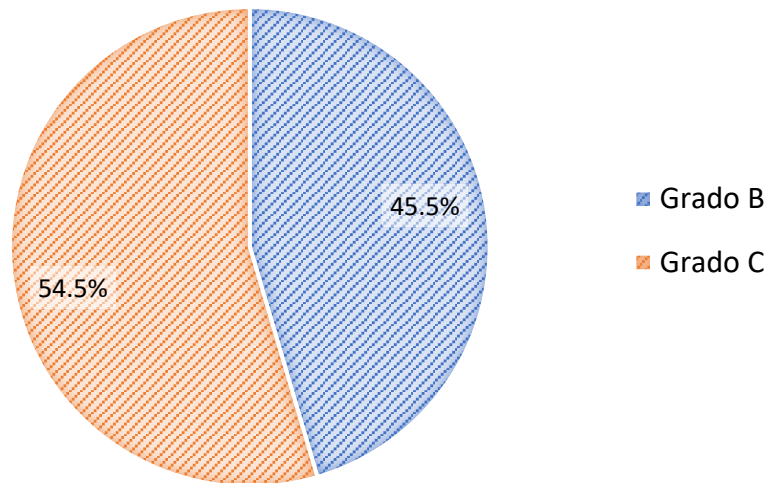


Gráfica 1. Porcentaje de pacientes de acuerdo con la edad que presentaron recidiva de hemorragia después de la ligadura por várices esofágicas de tubo digestivo.

La escala Child Pugh es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis. Emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada criterio medido de A-C, siendo el C el que indica el peor pronóstico.

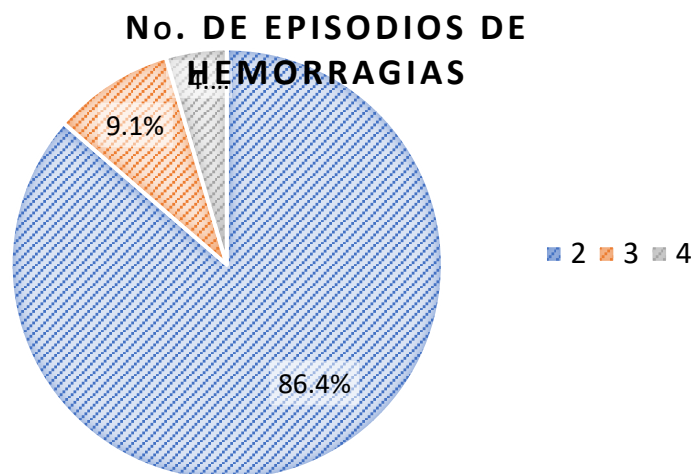
En el trabajo, el 45.5% con recidiva presentaron una clase B en la escala de Child Pugh, lo que se traduce en un pronóstico de supervivencia de 81% al cabo de un año y del 57% al segundo año. Mientras que el restante 54.4% de los pacientes presentaron una clase C en esta escala, por lo que su porcentaje de pronóstico de supervivencia es del 45% hacia un año y del 35% en proyección a dos años (gráfica 2).

CHILD PUGH



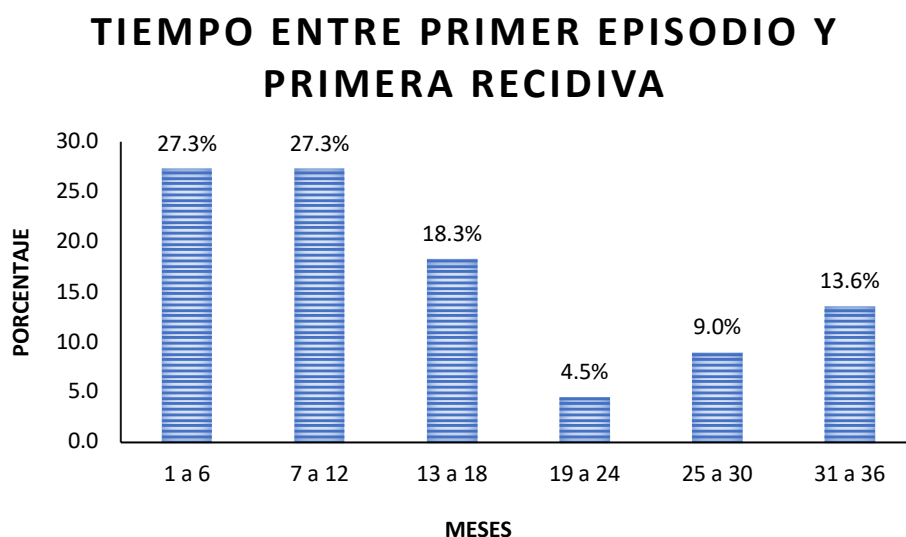
Gráfica 2. Escala de Child Pugh en pacientes con recidiva de hemorragia después de la ligadura por várices esofágicas de tubo digestivo.

El número de episodio de hemorragia de tubo digestivo variceal que presentaron los pacientes con recidiva fue de dos para el 86.4%, mientras que el 9.1% tuvieron tres hemorragias y el 4.5% cuatro hemorragias (gráfica 3).



Gráfica 3. Porcentaje de número de episodios hemorragias en pacientes con recidiva de hemorragia después de la ligadura por várices esofágicas de digestivo.

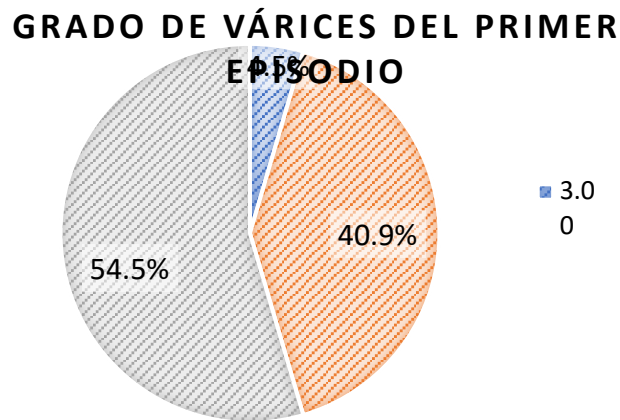
Se determinó el tiempo que transcurrió desde el primer episodio hemorrágico en los pacientes hasta la primera recidiva, obteniendo un valor promedio de 14.63 ± 11.71 meses siendo la mínima un mes y la máxima 36 meses. También se analizó el porcentaje de pacientes de acuerdo con el rango del tiempo transcurrido entre ambos eventos, siendo el 18% presentó hemorragia temprana dentro de las primeras 6 semanas, y 82% de forma tardía posterior a las 6 semanas. 27.3% que presentó la primera recidiva en un tiempo entre 2 y 6 meses, otro 27.3%, presentó estos episodios entre 7 y 12 meses, mientras que el 18.3% de los pacientes tuvieron su primera recidiva entre los meses 13 y 18 después del primer episodio hemorragia y el 13.6% entre 31 y 36 meses después del primer episodio. Por su parte el 9% de los pacientes presentaron la recidiva después de 25 a 30 meses y solo el 4.5% lo presentaron después de los 19 a 24 meses después del episodio hemorrágico (gráfica 4).



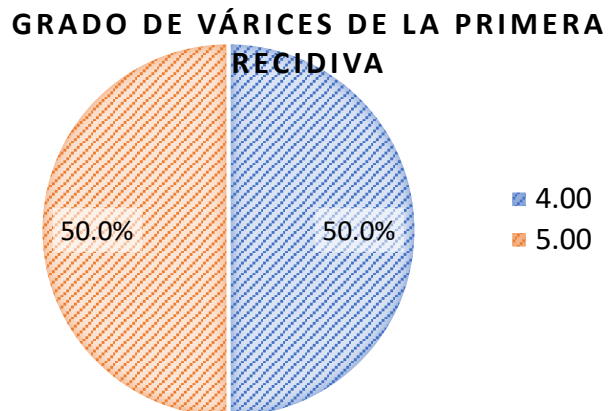
Gráfica 4. Tiempo transcurrido entre el primer episodio y la primera recidiva hemorrágica en pacientes después de la ligadura por varices esofágicas de tubo digestivo.

Se analizó el grado de la vórices del primer episodio hemorrágico de acuerdo con la clasificación de Dagradi en donde el 54.5% se colocaron en el grado V, el 40.9% en el IV y el 4.5% en el rango III de la clasificación (gráfica 5) con un diámetro

de porta promedio de 12.18 ± 1.25 mm con una mínima de 10 mm y una máxima de 15 mm. De igual manera se determinó el grado de las várices de la primera recidiva con la misma clasificación de Dagradi, teniendo que, la mitad de los pacientes estuvieron en el grado IV y el otro 50% en el grado V con un diámetro de porta promedio de 12.50 ± 1.10 mm con una mínima de 11mm y una máxima de 15 mm (gráfica 6).

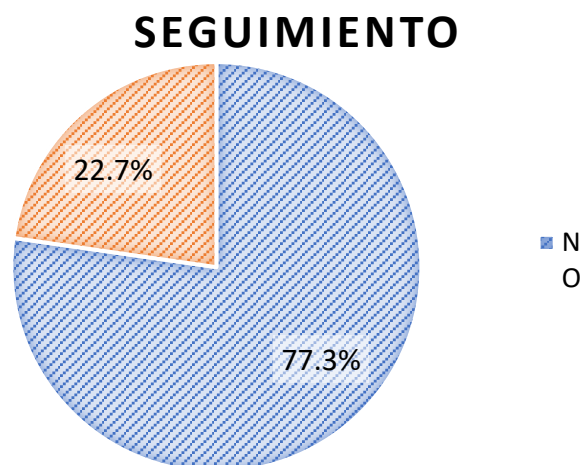


Gráfica 5. Grado de várices del primer episodio en pacientes en pacientes con recidiva después de la ligadura por várices esofágicas de tubo digestivo.



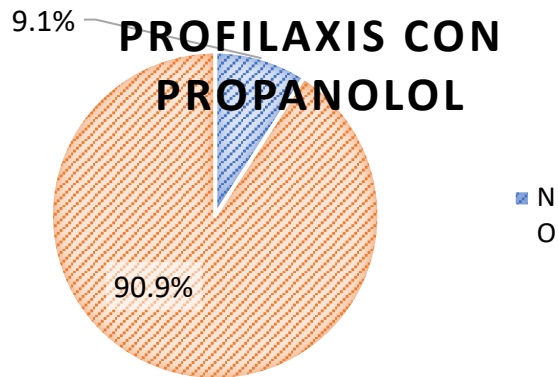
Gráfica 6. Grado de várices de la primera recidiva en pacientes después de la ligadura por varices esofágicas de tubo digestivo.

Solo el 22.7% de los pacientes con recidiva tuvieron seguimiento en consulta externa de Medicina Interna o en Gastroenterología, mientras que el restante 77.3%, no tuvieron este seguimiento (gráfica 7).

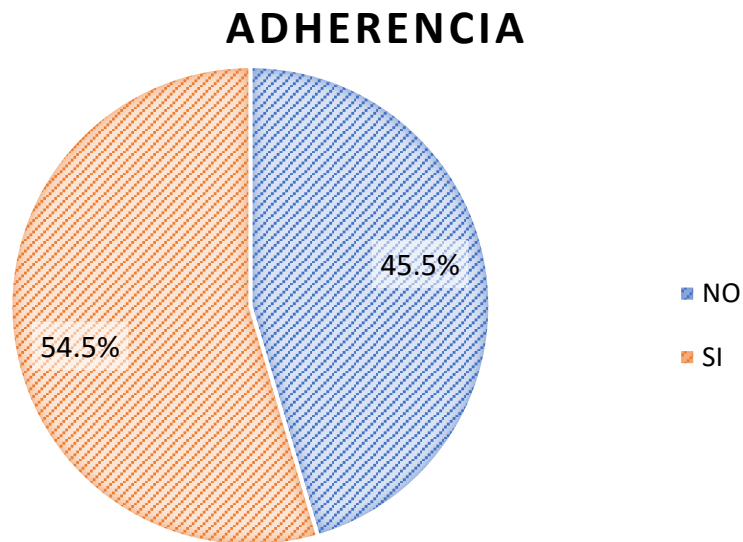


Gráfica 7. Porcentaje de pacientes con recidiva después de la ligadura por várices esofágicas en tubo digestivo que tuvieron seguimiento en consulta externa de Medicina Interna o Gastroenterología.

De los pacientes con recidiva el 90.9% recibió profilaxis secundaria con Propanolol y el 9.1% no la recibió (gráfica 8). De igual manera en los mismos pacientes la adherencia a la profilaxis con Propanolol ocurrió en el 54.5% y solo el 45.5% no tuvo adherencia (gráfica 9).



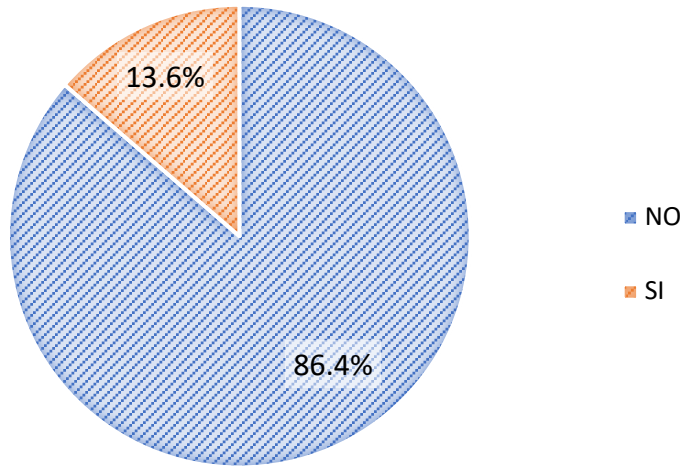
Gráfica 8. Porcentaje de pacientes con recidiva después de la ligadura por várices esofágicas de tubo digestivo que recibieron profilaxis secundaria con Propanolol.



Gráfica 9. Porcentaje de pacientes con recidiva después de la ligadura por várices esofágicas de tubo digestivo que tuvieron adherencia a la profilaxis secundaria con Propanolol.

La endoscopia de control/erradicación de várices se realizó en solo el 13.6% de los pacientes con recidiva mientras que al 86.4% no se les realizó este procedimiento.

ENDOSCOPIA DE CONTROL/ERRADICACIÓN



Gráfica 10. Porcentaje de pacientes con recidiva después de la ligadura por várices esofágicas en el tubo digestivo a los que se les realizó una endoscopia de control/erradicación de várices.

12.- Discusión

Mediante la recolección de datos obtenidos del servicio de estadística del Hospital General de la Zona Norte en Puebla durante el periodo 2019 a 2021, se obtuvo un total de 105 casos en los cuales el diagnóstico fue el de Cirrosis Hepática.

Una vez que se realizó el análisis de los datos, se encontró que la recidiva de sangrado variceal posterior a ligadura de várices esofágicas fue de 37.4%, tal y como se describe en el estudio multicéntrico realizado en 2018 por Goyal y Cols en donde se analizaron 5881 altas con diagnóstico de hemorragia variceal, se concluyó que la tasa de resangrado fue del 30% los cuales ameritaron una readmisión hospitalaria (19). Este mismo estudio indicó que los pacientes que reingresaron tuvieron tasas de empeoramiento de la cirrosis descompensada encontrándose la mayoría de los pacientes con una puntuación de Child Pugh mayormente en clase C y B, de la misma manera nosotros encontramos que de la clasificación de Child Pugh, la clase C, ocupó el primer lugar con 54.4%, y la clase B se mantuvo en segundo lugar (45.5%), siendo que ningún paciente de los analizados estuvo en la clase A.

Con respecto al tiempo entre el primer episodio hemorrágico y la primera recidiva, la mayoría de los pacientes presentaron este evento en un tiempo menor a un año, pero mayor a 6 semanas, con un promedio de 14.1 meses posterior al primer evento de hemorragia y ligadura, sólo un 18% presentó resangrado de forma temprana dentro de los primeros 2 meses, concordante con un estudio publicado en 2006 en donde se revisaron 310 historias de pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Maracaibo con Hemorragia Digestiva Superior por Varices Esofagogástricas. Romero y Cols encontraron que 53.8% de los pacientes presentó su segundo evento de sangrado posterior a ligadura endoscópica de forma tardía (26).

Carneiro y Cols realizaron un estudio en 2016 en donde se realizó ultrasonido endoscópico esofágico para medir el diámetro de las várices paraesofágicas en

pacientes a quienes se realizó ligadura endoscópica, este se realizó antes y después del tratamiento, se concluyó que las várices paraesofágicas más grandes predijeron la recurrencia de várices y por lo tanto de resangrado (27), esto coincide con los resultados de este estudio en donde la mayoría de los pacientes tuvieron un grado cinco de clasificación de Dagradi, lo cual se caracteriza por várices prominentes en la luz que contactan con la pared opuesta, son tortuosas y que coleasen unas con otras y además presentan signos rojos en la superficie, este mismo porcentaje de pacientes (mayor al 50%) se mantuvo tanto en el primer episodio, como en la primera recidiva, es decir, no hubo cambios significativos en el grado de complicación y severidad de las várices.

El 77.3% de los pacientes que presentaron una recidiva no continuaron con un seguimiento posterior a través de la consulta externa de Medicina Interna o Gastroenterología. A pesar de que el 90.5% recibieron profilaxis con betabloqueador al egreso de su primer episodio de sangrado, la adherencia a tratamiento se corroboró sólo en el 54.5% de los pacientes. D'Amico y cols comentan en una publicación nombrada Historia Natural. Correlaciones clínico-hemodinámicas- Predicción del riesgo de sangrado, que entre los sobrevivientes del primer episodio de sangrado, el 60% volverá a sangrar y el 30% morirá al año siguiente. El riesgo de nuevas hemorragias disminuye en pacientes con reducción espontánea o inducida por el tratamiento del gradiente de presión portal o presión varicosa, por lo que el apego al tratamiento médico es un factor importante que contribuye a la disminución del riesgo de resangrado (28).

Si bien la ligadura de várices esofágicas se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica y se considera un procedimiento seguro y con pocas complicaciones relacionadas con el tratamiento, no existen pautas específicas en cuanto a aspectos técnicos como el número de ligas colocadas por sesión o los intervalos entre sesiones y la vigilancia endoscópica posterior a la misma. erradicación. Algunos autores sugieren que la colocación de más de 6 bandas en una misma sesión se asocia a un mayor riesgo de complicaciones endoscópicas y no reduce el tiempo para lograr la erradicación. Un intervalo de interbanda <3 semanas parece aumentar

el riesgo de resangrado. En la experiencia de Dabernardi y cols (29), informaron que un intervalo entre bandas más largo (>20 días) reduce la incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento y el número de endoscopias perdidas. Desgraciadamente sólo solo 13% del total de nuestros pacientes se realizó endoscopia de seguimiento/erradicación.

13.- Conclusión

La cantidad de pacientes con diagnóstico de Cirrosis en nuestro hospital es bastante considerable, solamente en el mes de agosto del 2019, de la cantidad de pacientes hospitalizados, 34.4% contaban con diagnóstico de cirrosis hepática, y de ese total, el 80% tenían diagnóstico de hemorragia digestiva alta variceal, algunos de ellos con recidiva postligadura. Sin embargo durante el tiempo en el que duró el estudio la recidiva de várices esofágicas en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y antecedente de várices esofágicas fue de 37.4%. Se concluyó que:

- A mayor edad de los pacientes, mayor es el riesgo a un reesangrado variceal, 45.5% de los pacientes eran mayores de 60 años, con una edad promedio de 61.3 años de edad.
- El resangrado se presentó con mayor incidencia en paciente con Child Pugh C lo cual aumenta considerablemente su mortalidad.
- El tiempo promedio entre el primer episodio de sangrado y la recidiva fue de 14 meses. 86% de los pacientes presentó 2 episodios de sangrado variceal, 9.1% y 4.5% presentaron 3 y 4 episodios respectivamente.
- El grado de várices más común según las Clasificación de Dagradi en el primer episodio fue grado 5, mientras que en la recidiva fueron 50% grado 4 y 50% grado 5.
- El 77.3% de los pacientes que presentaron una recidiva no continuaron con un seguimiento posterior a través de la consulta externa de Medicina Interna o Gastroenterología.
- 90.9% se les indico profilaxis secundaria con betabloqueador no selectivo en su primer episodio de sangrado variceal, sin embargo la adherencia al tratamiento solo ocurrió en 54.4%.

- 54.6% de los pacientes presentó la primera recidiva en un lapso de 12 meses desde el primer evento.
- Solo 13% del total se realizó endoscopia de seguimiento/erradicación.

Nuestro hospital destina gran cantidad de su presupuesto para pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, independientemente de su causa, las complicaciones se van a presentar en el 100% de ellos, una vez que lleguen a un estadio avanzado de la enfermedad. Como se concluyó en este estudio, muchos de ellos se van a presentar a nuestro nosocomio en un primer o consecutivo episodio de sangrado variceal, en donde está indicada la endoscopia diagnóstica y terapéutica. Se demostró que hay factores que van a influir en un segundo episodio de sangrado, dentro de los más importantes serán la etapa clínica en la que se encuentre el paciente, el grado de várices que se documenten en el primer episodio y la profilaxis secundaria. Algo importante a destacar es el seguimiento de estos pacientes una vez que se detecta la hipertensión portal clínicamente significativa manifestada por una hemorragia variceal. Primeramente se deben de dar seguimiento endoscópico en donde el objetivo principal será la erradicación de las várices a través de la ligadura seriada por endoscopia, cada 2-4 semanas, lo cual no se lleva a cabo en nuestros pacientes, a los que sólo se realiza una ligadura durante su hospitalización, siempre y cuando se encuentre clínicamente estable. A los pacientes candidatos se les inicia terapia con betabloqueador, sin embargo el único medicamento con el que contamos en nuestro hospital es propranolol, sin embargo las guías actuales nos indican que el Carvedilol es el medicamento de elección. Independientemente de esto, son pocos los pacientes que refieren adherencia al tratamiento, lo que aumenta considerablemente su riesgo de sangrado. Por último, el seguimiento a través de la consulta externa no se lleva de forma adecuada, por diferentes circunstancias que tienen que ver tanto con la institución, como por el paciente. Se podrían realizar varias estrategias en conjunto con el servicio de Endoscopia, en donde se puede crear una clínica de Cirrosis en donde se les de el correcto seguimiento a estos pacientes, y de esta forma reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y disminuir el riesgo de desarrollar

complicaciones, entre ellas el sangrado y resangrado variceal. Sin duda alguna tiene que ser un esfuerzo multidisciplinario que traería muchas ventajas que impactaría en el presupuesto de la institución, y sobretodo en la calidad de vida del paciente.

14.- Bibliografía

1. Parbhu SK, Adler DG. Endoscopic management of acute esophageal variceal bleeding. Vol. 19, *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. W.B. Saunders; 2017. p. 74–8.
2. Mostafa EF, Mohammad AN. Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2014 Sep 1;15(3–4):135–41.
3. Zhao JR, Wang GC, Hu JH, Zhang CQ. Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21;20(47):17941–8.
4. Dueñas E, Cachero A, Amador A, Rota R, Salord S, Gornals J, et al. Ulcer bleeding after band ligation of esophageal varices: Risk factors and prognosis. *Digestive and Liver Disease*. 2020 Jan 1;52(1):79–83.
5. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Aug 25;375(8):767–77.
6. Nett A, Binmoeller KF. Endoscopic Management of Portal Hypertension–related Bleeding. Vol. 29, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 321–37.
7. Somani V, Shah A, Amarapurkar D. Utility of Thromboelastography and comparing with Traditional Coagulation Tests in assessing the Risk of Bleeding and Thrombosis in Cirrhotics. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Jun;5:S41–2.
8. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. Vol. 94, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2019. p. 714–26.

9. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. Vol. 76, Journal of Hepatology. Elsevier B.V.; 2022. p. 959–74.
10. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. New England Journal of Medicine. 2015 Mar 19;372(12):1138–49.
11. Rosman M, Aneke-Nash C, Whitsett M, Jacobson IM, Qi X, Wang L, et al. Mo1532 THE UTILITY OF RADIOGRAPHIC EVIDENCE OF PORTOSYSTEMIC COLLATERAL VESSELS TO IMPROVE THE BAVENO VI CONSENSUS RECOMMENDATIONS IN THE NON-INVASIVE PREDICTION OF ESOPHAGEAL VARICES PORTAL PRESSURE GRADIENT MEASURED IMMEDIATELY AFTER TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT PLACEMENT: POOR IN PREDICTING REBLEEDING IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION.
12. 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 Aug 1;69(2):406–60.
13. Cabrera L, Tandon P, Abraldes JG. Una actualización sobre el manejo de la hemorragia aguda de vórices esofágicas. Vol. 40, Gastroenterología y Hepatología. Ediciones Doyma, S.L.; 2017. p. 34–40.
14. Dannhorn EH, O’Beirne JP. Endoprosthetics for bleeding esophageal varices. Vol. 16, Techniques in Gastrointestinal Endoscopy. W.B. Saunders; 2014. p. 84–8.
15. Kovacs TOG, Jensen DM. Varices: Esophageal, Gastric, and Rectal. Vol. 23, Clinics in Liver Disease. W.B. Saunders; 2019. p. 625–42.
16. Miñana Calafat JM. Prevención de la recidiva hemorrágica por varices esofágicas. Ligadura endoscópica y tratamiento farmacológico con nadolol y

mononitrato de isosorbide. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa) [Internet]. 2007 Jan 17 [cited 2022 May 22]; Available from: <http://www.tdx.cat/handle/10803/4492>

17. De E, Khan AG, Sarin ISK, le Mair AW. Guías mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología Várices esofágicas.
18. Carneiro FOAA, Retes FA, Matuguma SE, Albers DV, Chaves DM, dos Santos MEL, et al. Role of EUS evaluation after endoscopic eradication of esophageal varices with band ligation. *Gastrointest Endosc.* 2016 Sep 1;84(3):400–7.
19. Goyal P, Serrao S, Rodrigues M, Estevez D, Jackson CS. Su1480 - Factors Impacting Rebleeding Requiring Readmission Among Patients with Bleeding Esophageal Varices: Analysis from a National Readmission Database. *Gastroenterology.* 2018 May;154(6):S-534.
20. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-Adrenergic Antagonists in the Prevention of Gastrointestinal Rebleeding in Patients With Cirrhosis: A Meta-Analysis. 1997.
21. Chalasani N. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar;98(3):653–9.
22. de Franchis R, Abraldes JG, Bajaj J, Berzigotti A, Bosch J, Burroughs AK, et al. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology.* Elsevier B.V.; 2015. p. 743–52.
23. Alfonso É, Díaz P. Expresiones Médicas 24.
24. Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA, Tamayo-De La Cuesta JL, Zamarripa-Dorsey F, Torre-Delgadillo A, et al. Mexican consensus on portal hypertension. Vol. 78, *Revista de Gastroenterología de Mexico.* Asociacion Mexicana de Gastroenterologia; 2013. p. 92–113.

25. PREVENCIÓN DE LA RECIDIVA HEMORRÁGICA POR VARICES ESOFÁGICAS. LIGADURA ENDOSCÓPICA Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON NADOLOL Y MONONITRATO DE ISOSORBIDE
Directores: Joaquim Balanzó i Tintoré Cándid Villanueva i Sánchez Tesis presentada por Josep Maria Miñana i Calafat para optar al grado de Doctor en Medicina.
26. Romero DG, Serrano A, Añez M, Lizarzábal M. Wpmvnfo 60 O° 2 Abril-Junio 2007.
27. Carneiro FOAA, Retes FA, Matuguma SE, Albers DV, Chaves DM, dos Santos MEL, et al. Role of EUS evaluation after endoscopic eradication of esophageal varices with band ligation. *Gastrointest Endosc.* 2016 Sep 1;84(3):400–7.
28. D'Amico, A. Luca. Natural history. Clinical haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere's Clinical Gastroenterology.* 1997 June.
29. Debernardi Venon W, Elia C, Stradella D, Bruno M, Fadda M, Deangelis C, et al. Prospective randomized trial: Endoscopic follow up 3 vs 6 months after esophageal variceal eradication by band ligation in cirrhosis. *Eur J Intern Med.* 2014;25(7):674–9.