





**BUAP**



**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**Facultad de Medicina**

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

**Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-  
BIENESTAR)**

**Nombre de la Tesis**

**ENDOSCOPIA TARDÍA COMO FACTOR DE RIESGO PARA PROLONGAR LA ESTANCIA  
INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON SANGRADO VARICEAL EN SEGUNDO NIVEL**

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad:**

**Medicina Interna**

**Presenta**

**Dr. Miguel Ángel Méndez Acosta**

**Asesor Metodológico**

**Dra. Maria Elena Luna Ruiz**

**Asesor Experto**

**Dra. Laura Leticia Soriano Orozco**

**Fecha De Aprobacion**

**MARZO DE 2025**

**CVU 2170863**



## **ABREVIATURAS**

**aOR** - Odds ratio ajustado

**LVE** - Ligadura variceal endoscópica

**ISMN** - mononitrato de isosorbida

**RR** - Riesgo relativo

**IC** - intervalo de confianza

**TIPS** - stent portosistémico intrahepático transyugular recubierto

**HVPG** - gradiente de presión venosa hepática

**HPCS** - Hipertensión portal clínicamente significativa

**SHRS** - Síndrome hepatorenal

**EASL** - Asociación Europea para el Estudio del Hígado

**ECA** - Ensayo controlado aleatorizado

**LVB** - Ligadura variceal con bandas

**AVB** - Hemorragia variceal aguda

**TIPS** - derivación portosistémica intrahepática transyugular

**RR** - Riesgo relativo

**STDA**- Sangrado de tubo digestivo alto

## RESÚMEN

La hipertensión portal es uno de los componentes fisiopatológicos clave de la cirrosis que predispone al desarrollo de descompensaciones, siendo una de las más graves, la hemorragia variceal aguda (HVA). El manejo ideal de la HVA es la endoscopia temprana (realizada en <48 horas de su ingreso), pues el retraso en su realización se correlaciona con incremento de la morbi-mortalidad. **OBJETIVO:** Determinar si la endoscopia tardía es un factor de riesgo para prolongación de la estancia intrahospitalaria (EIH) en pacientes con hemorragia variceal aguda. **MÉTODOS:** Se analizaron 110 pacientes distribuidos en 2 grupos: grupo 1 en el que se incluyeron a pacientes a quienes se les realizó endoscopia temprana (<48 horas de su ingreso, n=40) y grupo 2 en el que se incluyó a pacientes con endoscopia tardía (>48 horas, n=70) y se comparó la duración de la EIH entre ambos. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se utilizó una prueba T de student y Chi cuadrada para el análisis de variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. **RESULTADOS: Análisis general de la población estudiada: genero:** grupo de endoscopia temprana (ET): sexo femenino (n=37; 38.5%) y sexo masculino (n=43; 61.4%) vs grupo de endoscopia tardía (ETard): sexo femenino (n=10; 25%) y sexo masculino (n=30; 75%); hallazgos no significativos (P= 0.2080). **Edad:** ET: edad de 52 años  $\pm$ 10.2 vs ETard: 52.4  $\pm$  12.43 años; no diferencias significativas (P=0.8566; IC 95% -4.176 a 5.016). **Etiología de la cirrosis:** ET: consumo de alcohol (n=31; 77.5%) e idiopática (n=9; 22.5%) vs ETard: consumo de alcohol (n=46; 65.7%) vs idiopática (n=24; 34.2%); sin diferencias significativas, entre ambos grupos y etiologías (P= 0.2794). **Uso de terapia vasopresora:** ET (N=7; 17.5%) vs ETard (n=14;18.5%) sin diferencias significativas entre los grupos analizados (P=0.999). **Duración de la estancia intrahospitalaria:** ET: 3.55  $\pm$  1.1 días vs ETard 10.7  $\pm$  5.3 días de estancia sin diferencia significativa entre estos 2 grupos eran clínicamente significativas (P=0.0001) y finalmente **estimación de la tasa de mortalidad:** ET (n=7;16.2%) vs ETar (n=16;25.4%), sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos (P=0.3272). **CONCLUSIÓN:** EL retraso en la realización de endoscopia si es un factor que predispone a la prolongación de la EIH.

# ÍNDICE

1. MARCO TEORICO .....	1
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	1
1.1.1 Hipertensión portal: desencadenante de complicaciones en el paciente con cirrosis 1	
1.1.2 Descompensaciones de la cirrosis .....	3
1.1.3 Sangrado variceal agudo: definición.....	3
1.1.4 Epidemiología del sangrado variceal .....	4
1.1.5 Tratamiento del sangrado variceal .....	6
1.1.6 Vasopresores .....	7
1.1.7 Profilaxis antibiótica .....	10
1.1.8 Betabloqueadores .....	15
1.1.9 Endoscopia como profilaxis del sangrado variceal .....	24
1.1.10 Endoscopia como herramienta para resolución definitiva del sangrado variceal	28
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....	34
1.2.1 Estancia hospitalaria de los pacientes con sangrado variceal .....	34
1.2.2 Factores de riesgo asociados a prolongación de la estancia hospitalaria en paciente con sangrado variceal .....	36
2. JUSTIFICACIÓN.....	38
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
3.1 Pregunta de investigación .....	39
4. HIPOTESIS .....	39
4.1 Hipótesis general .....	39
4.2 Hipótesis nula: .....	39
5. OBJETIVOS .....	39
5.1 Objetivos general.....	40
5.2 Objetivos secundarios .....	40
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
6.1 Diseño del estudio: .....	41
6.2 Definición del universo de trabajo: .....	41
6.3 Población fuente: .....	41

6.4	Población elegible.....	41
6.4.1	Criterios de inclusión .....	41
6.4.2	Criterios de exclusión .....	41
6.4.3	Criterios de eliminación .....	42
6.4.4	Estrategia de muestreo.....	42
6.4.5	Fuente de la información.....	42
6.4.6	Instrumento de medición .....	42
6.4.7	Definición de variables y escalas de medición:.....	42
6.4.8	Descripción de la metodología .....	44
6.5	Análisis estadístico.....	45
7.	RESULTADOS.....	46
7.1	Características generales de la población.....	46
7.2	Duración de la estancia intrahospitalaria .....	48
7.3	Estimación de la tasa de mortalidad.....	49
7.4	Uso de terapia vasopresora.....	50
8.	DISCUSIÓN .....	52
8.1	Características generales de la población.....	52
8.2	Análisis de la duración de la estancia intrahospitalaria.....	52
8.3	Análisis de la mortalidad .....	54
8.4	Necesidad de vasopresores .....	56
9.	CONCLUSIONES .....	58
10.	BIBLIOGRAFÍA .....	59

# 1. MARCO TEORICO

## 1.1 ANTECEDENTES GENERALES

### 1.1.1 Hipertensión portal: desencadenante de complicaciones en el paciente con cirrosis

La hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) es uno de los componentes fisiopatológicos clave de la enfermedad hepática crónica terminal (denominada como insuficiencia hepática o cirrosis) y actualmente está considerado como uno de los factores pronósticos más importantes en estos pacientes, ya que el incremento de la presión portal va correlacionada al desarrollo de descompensaciones.<sup>1</sup>

La interrogante de cómo la hipertensión portal desencadena estas complicaciones impulsó a varios autores durante muchas décadas a realizar varias investigaciones para tratar de dar una explicación certera o al menos una hipótesis de cómo esto sucede. La mayoría de los investigadores concuerdan en que el evento inicial de toda esta basta fisiopatología es la alteración estructural hepática: Cuando un insulto sucede a nivel hepático, se inicia una respuesta inflamatoria que se correlaciona a la intensidad del insulto (es decir, un insulto pequeño y esporádico condicionarán a una respuesta inflamatoria local y de poca magnitud; caso contrario, un estímulo de gran magnitud provocará la activación de una respuesta inmune mucho más amplia). Si el estímulo es ocasional, el daño al tejido será mínimo y la función hepática se mantendrá prácticamente intacta. Pero en el caso de que el estímulo dañino persista, la respuesta inflamatoria se prolonga, el tejido se lesiona y los procesos de reparación tisular se inician teniendo como resultado final el desarrollo de fibrosis hepática y la formación de nódulos de regeneración (lesiones patognomónicas de la cirrosis) que alteran distorsionan la anatomía del hígado (especialmente la anatomía vascular), aumentando las resistencias vasculares, distorsionando el flujo sanguíneo normal y favoreciendo la lesión endotelial, y

remodelación de la microcirculación hepática, que predisponen a su vez a otras complicaciones como trombosis microvascular.<sup>2</sup>

La verdadera controversia comienza a partir de lo que sucede una vez que se presenta esta disfunción hemodinámica. La explicación más aceptada sobre el proceso fisiopatológico de la cirrosis y sus descompensaciones desencadenadas por la hipertensión portal es la teoría dada por Bernardi y colaboradores, quienes proponen la hipótesis de la vasodilatación arterial periférica. Esta hipótesis se basa en 3 principios:

- El factor desencadenante fundamental es un aumento de las resistencias vasculares a nivel hepático, que desencadenan la liberación de sustancias vasodilatadoras que conllevan a una vasodilatación arterial local, esplácnica progresiva y posteriormente sistémica. El aumento del volumen a nivel de la circulación esplácnica (secundaria a la vasodilatación) aumenta el flujo de entrada venosa portal y contribuye aún más a la hipertensión portal. La vasodilatación a nivel esplácnica también impacta en la hemodinámica general debido a que implica un secuestro venoso importante que disminuye la presión arterial (hipovolemia efectiva).
- Cuando la presión arterial disminuye, se considera que el paciente presenta una disfunción circulatoria puede compensarse con un aumento del volumen plasmático y el gasto cardíaco. Sin embargo, a medida que la vasodilatación se intensifica con la progresión de la enfermedad, el gasto cardíaco no puede aumentar más, lo que lleva a la hipotensión arterial, la activación de los vasoconstrictores y la retención continua de sodio y agua en el riñón, que incrementan el volumen sanguíneo efectivo, pero que también predisponen al desarrollo de ascitis.
- Sí la disfunción hemodinámica continúa, da lugar a un estado de hipoperfusión generalizada que afecta a todos los órganos. Por ejemplo, a nivel renal,

desencadenan el desarrollo de síndrome hepatorenal (SHRS) y otras complicaciones isquémicas que pueden dar lugar al fallecimiento del paciente.<sup>3-4</sup>

### **1.1.2 Descompensaciones de la cirrosis**

La cirrosis es la etapa final de toda enfermedad hepática crónica. La evolución natural de la cirrosis comienza con una etapa caracterizada por ser de curso silencioso y asintomática a la cual se denomina cirrosis compensada. Conforme avanza la enfermedad y la hipertensión portal se agrava, 2 probables panoramas clínicos pueden suceder. El primero, que el paciente continúe asintomático durante varios años, o el segundo panorama en el que el paciente presenta clínicamente signos y síntomas de alguna de las descompensaciones descritas en el paciente cirrótico (ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática e ictericia), lo cual lo coloca en la etapa clínica conocida como “cirrosis descompensada”. Esta etapa es considerada la de mayor riesgo de muerte, o de necesidad de trasplante y hepático, ya que la presencia y de una o más descompensaciones acelera de manera exponencial su mortalidad.<sup>5</sup>

### **1.1.3 Sangrado variceal agudo: definición**

De acuerdo a los lineamientos de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) del 2018 y al artículo de Angeli y colaboradores, se define como hemorragia variceal al sangrado ocurrido por la ruptura de la pared variceal debido a una tensión excesiva en la pared, en donde la cantidad de sangrado está relacionada con la presión transmural (que depende principalmente de la presión portal) y el área de ruptura en la pared del vaso. Otros factores asociados con la viscosidad de la sangre y/o las alteraciones de la hemostasia pudieran potenciar y agravar esta condición.<sup>5-6</sup>

Sarin y colaboradores definen a la hemorragia variceal se define como hematemesis dentro de las últimas 24 horas de la presentación, y/o melena en curso, con las últimas heces melénicas dentro de las últimas 24 horas en un caso conocido o sospechoso de hipertensión portal. Por lo tanto, cualquier episodio de hematemesis que ocurre dentro de las 48 horas del inicio del sangrado (considerado como el momento T0) se considera

como parte del mismo episodio de sangrado; de la misma manera, cualquier sangrado que ocurre después de las 48 horas del inicio del sangrado se considerará como un episodio de sangrado independiente. <sup>7</sup> Esta definición temporal concuerda con la definición temporal dada por el consenso en hipertensión portal Baveno en su versión VII fue de 48 horas.<sup>8</sup>

El control de la hemorragia variceal aguda se refiere al cese del sangrado con estabilidad hemodinámica durante 24 horas después de la terapia. En pacientes con sangrado activo en endoscopia, el cese del sangrado debe confirmarse al final del procedimiento. La falta de control de la AVB se define por cualquiera de los siguientes eventos (lo que ocurra primero dentro de las 48 horas desde el inicio del sangrado y llegan al hospital (T0):

- Presencia de hematemesis fresca después de 2 horas de terapia combinada [medicamentos + ligadura variceal endoscópica (EVL)]
- Caída de más de 2 g de caída de hemoglobina (6% de caída en el hematocrito)<sup>7</sup>

#### **1.1.4 Epidemiología del sangrado variceal**

El sangrado de tubo digestivo alto (STDA) es una emergencia gastrointestinal que motiva el ingreso de más de 250,000 pacientes al año en los EE. UU, según reportan Abougergi y colaboradores tras un estudio retrospectivo y longitudinal en el que se incluyeron los registros de pacientes con STDA registrados en área de urgencias de todos los hospitales de EE. UU en el periodo entre 1989 y 2009. Su objetivo principal fué reportar la mortalidad asociada a esta patología. Posterior a su análisis estadístico, ellos reportan una tasa de mortalidad del 2.1 al 4.5, una incidencia de de 78-108 casos/100.000 personas, un aumento en la necesidad de endoscopia entre el 10 y el 27%, una duración media de la estancia hospitalaria de 2.8 a 4.5 días, gastos totales de hospitalización entre 9249 y 20,370 dólares, lo que representa una carga económica directa de 3.300 a 7.600 millones de dólares. <sup>9</sup>

Otros reportes sobre incidencia del STDA variceal fueron dados por Saydam y colaboradores. Dichos autores realizaron un meta análisis en el que incluyeron literatura

publicada sobre la epidemiología mundial del STDA en plataformas de divulgación científica como EMBASE® y MEDLINE. Ellos incluyeron en su revisión ECA publicados entre el 1 de enero de 1965 hasta el 17 de septiembre de 2019 con el fin de realizar un análisis epidemiológico sobre la población con sangrado de tubo digestivo alto. Se incluyeron 4203 estudios que analizaron 4.1 millones de pacientes con STDA a nivel mundial. Posterior al análisis estadístico, los resultados reportaron una incidencia entre 15 y 172 por cada 100,000 personas, una tasa de mortalidad entre 0.9 y 9,8 por cada 10,000 personas, y una tasa de sangrado severo entre el 7.3 % y el 32.5%.<sup>10</sup>

Esta incidencia se ha observado puede modificarse de acuerdo a la temporada del año, tal y como lo reportan Sidiqui y colaboradores, quienes realizan en 2020 un estudio transversal utilizando una base de datos nacional de pacientes hospitalizados con diagnóstico de cirrosis, que acuden por sangrado variceal a las unidades de urgencias entre el año 2005 al 2014. El objetivo principal fue evaluar las variaciones estacionales en las hospitalizaciones relacionadas con el sangrado variceal. Los objetivos secundarios fueron evaluar el impacto de la variación estacional en los resultados del sangrado variceal, incluida la mortalidad hospitalaria y la utilización de los recursos para el cuidado de la salud. En total en este estudio se incluyeron a 348.958 pacientes. El mayor número de hospitalizaciones se informó en diciembre (99.3/día) y el más bajo se informó en junio (90.8/día). La mortalidad hospitalaria fue más alta en enero (11.5%) y la más baja en junio (9.8 %) sin diferencias significativas en el tiempo de duración de la estancia hospitalaria o en los costos totales de hospitalización.<sup>11</sup>

Por otro lado, si hablamos sobre un grupo etario, Solankis y otros autores realizaron un estudio de cohorte observacional retrospectivo utilizando la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados (NIS) de Estados Unidos (considerada la mayor base de datos de pacientes hospitalizados en los EE. UU) y de la cual obtuvieron datos de 19.167 pacientes con sangrado variceal desde el 2001 al 2011 con el objetivo de determinar las características demográficas de esta población. Dentro de los resultados reportaron una edad promedio entre 50 a 64 años, una tasa de mortalidad hospitalaria del 3.4 % para los pacientes sin sangrado activo y del 8.7 % para los pacientes con sangrado activo

(P=0,0003) y finalmente, un aumento del 138% en el número total hospitalizaciones con respecto a los pacientes del 2001 y 2011. <sup>12</sup>

Si nos enfocamos en una predilección por algún género, Fabbian e investigadores asociados reportaron en 2019 en un meta análisis que el sexo masculino presentó mayor riesgo de mortalidad. Esta información deriva del ensayo que realizaron en 2019 en el que el objetivo principal de este estudio fue establecer la asociación entre el sexo y la mortalidad de los pacientes hospitalizados con sangrado variceal. Para ello analizaron a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de STDA variceal desde enero de 2001 hasta diciembre de 2015. Un total de 144 943 pacientes fueron incluidos para el análisis. En los resultados se mostró que más del 50% de la población analizada tenía una edad  $\geq$  65 años, tenían una mortalidad intrahospitalaria del 11.8 %, con un 12.1 % en los hombres y el 11,3 % en las mujeres. Esta mortalidad incrementaba hasta el 18.9 % entre los mayores de 85 años. Finalmente, también reportaron que casi el 10% de la población fue diagnosticada con carcinoma hepatocelular, y esto sucedió mayormente en el sexo masculino. <sup>13</sup>

### **1.1.5 Tratamiento del sangrado variceal**

La hemorragia variceal es causante del 70 % de todos los eventos de sangrado del tracto gastrointestinal superior en pacientes con hipertensión portal, por lo que sigue siendo una de las complicaciones más graves e inmediatas que ponen en riesgo la vida de pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la amplitud de la información disponible sobre el tratamiento del sangrado variceal, guiaremos la revisión de su manejo de acuerdo a los lineamientos de las guías de práctica médica de la EASL 2018 sobre descompensaciones en el paciente con cirrosis. En ellos se hace énfasis en que se debe sospechar de hemorragia variceal aguda en cualquier paciente cirrótico que presente sangrado de tubo digestivo, y una vez identificado, el tratamiento debe de iniciarse tan pronto como sea posible, independientemente de la falta de confirmación por endoscopia superior. Los

pasos esenciales son la terapia farmacológica vasoactiva, profilaxis antibiótica, diagnóstico y tratamiento de la causa del sangrado (endoscopia) y la profilaxis de un nuevo episodio de sangrado (betabloqueadores y endoscopia).<sup>5</sup>

### 1.1.6 Vasopresores

Con respecto a la terapia vasopresora, la EASL cita 2 estudios clave para justificar la administración de fármacos vasoactivos. Unos de los estudios más representativos citados es el estudio ABOVE, ensayo prospectivo doble ciego que incluyó a 205 pacientes que fue elaborado por Avgerinos y colaboradores en 1997 en el que buscaban determinar si la administración temprana de somatostatina (hormona péptida a que entre sus muchas funciones ayuda en la reducción del flujo sanguíneo intestinal) y con ello a mejorar la eficacia de la escleroterapia endoscópica en pacientes con diagnóstico de cirrosis que presentaran STDA. Los 205 pacientes fueron divididos en 2 grupos: el primero, el grupo en el que se administraron 6 mg/día de somatostatina natural durante 120 horas (n=121 pacientes), y un grupo placebo (n=104 pacientes).

Adicional a esta intervención, se inyectaron 250 µg en bolo intravenoso de somatostatina o de placebo antes de la endoscopia de emergencia o la escleroterapia, y cuando se observó sangrado activo. El objetivo principal fue la presencia de fracaso del tratamiento, definido como la ocurrencia durante el período de infusión de al menos uno de: exceso de transfusión de productos sanguíneos, hematemesis, inestabilidad hemodinámica, necesidad de terapia de rescate o muerte. El fallo al tratamiento se observó en menor cantidad en el grupo de somatostatina con respecto al grupo placebo (35 vs 57 pacientes;  $P=0.004$ ) al igual que una menor mortalidad (grupo de somatostatina y placebo: 9 y 19 pacientes, respectivamente ( $p=0.05$ )), menor necesidad de unidades de hemoderivados (grupo de somatostatina y placebo: 2.64 vs 3.62 unidades ( $p=0.05$ )), menor tasa de sangrado activo (grupo de somatostatina y placebo: 27 vs 42 pacientes,  $p=0.012$ ) y finalmente, mayores tasas de éxito de la escleroterapia (grupo de somatostatina y placebo: 2.8 vs 4.7 cm,  $p=0.0027$ ). Esto da las bases para justificar la administración temprana de fármacos vasoactivos (como la somatostatina) debido a que han mostrado

favorecer la remisión del sangrado, disminución del apoyo transfusional, así como menores tasas de fallo en procedimientos como la escleroterapia u otras terapias endoscópicas, en donde se usan vasopresores como terapias de soporte. <sup>14</sup>

Una vez que el beneficio de los vasopresores fue expuesto, se motivó a varios investigadores a comprobar tanto estos resultados, como a probar otros fármacos vasopresores conocidos y a fármacos que se conocía tenían mecanismos de acción adicionales. Uno de estos fármacos fue la terlipresina, derivado sintético de la vasopresina. Desde que fue desarrollada, se describió como una molécula que actúa principalmente sobre el receptor V1 (localizado en las células del músculo liso endotelial, dándole sus propiedades vasopresores). También se ha reportado su efecto parcial en los receptores V2 del túbulo contorneado distal (lo que le otorga una acción diurética débil) y también un efecto sobre los receptores V3 (localizados en la hipófisis y que tiene que ver con la liberación de ACTH). Debido a su predominio de afinidad por los receptores V1, su mayor efecto y uso clínico más común es el de fármaco vasoconstrictor, especialmente, de la circulación esplácnica, en donde se ha reportado, hay una mayor expresión de receptores. Por lo anterior, Levacher y colaboradores elaboraron un ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego en el que tuvieron como objetivo evaluar la eficacia de la terlipresina combinada con trinitrato de gliceril (TER-GTN) al ser administrada a paciente con cirrosis y sangrado variceal activo. Para ello se eligieron 76 pacientes con sangrado variceal y se dividieron en 2 grupos. Al primer grupo se administró terlipresina intravenosa (1 a 2 mg) (n=41) a las 4 y 8 horas. En el segundo grupo, se administró una inyección de doble placebo. Los objetivos principales a evaluar fueron el control del sangrado y la tasa de mortalidad a los 15 y 42 días. Posterior al análisis estadístico, se reportó que, de los 76 pacientes, el 75% tuvo como causa del sangrado la ruptura variceal. Con respecto al control del sangrado fue significativamente mejor en el grupo TER-GTN que en el grupo de doble placebo ( $p=0.034$ ), al igual que la mortalidad asociada a episodios de sangrado en el día 15 ( $p=0.035$ ) y en el día 42 ( $p=0.06$ ) sin presencia de efectos secundarios graves. Este estudio es uno de los pioneros en demostrar que la administración temprana de terlipresina aumenta la tasa de

remisión del sangrado y disminuye la tasa de la mortalidad a los 15 y 42 días en pacientes con sangrado variceal.<sup>15</sup>

A partir de este estudio, varios ensayos fueron publicados probando este fármaco. En 1999, Ioannou y cols. realizaron un meta análisis de los ensayos clínicos aleatorios que hasta ese momento se encontraban en bases de datos como Cochrane, MEDLINE, EMBASE, Biosis y otros. Los estudios incluidos fueron aquellos que comparaban a la terlipresina con: a) placebo, (b) colocación de sonda de balines, (c) tratamiento endoscópico, (d) administración de octreótide, (e) somatostatina y (f) vasopresina, en el contexto de hemorragia variceal aguda con el objetivo de determinar si los pacientes tratados con terlipresina presentaban mayor mortalidad. Los resultados secundarios fueron el fracaso de la hemostasia inicial, el resangrado, los requisitos de transfusión y la duración de la hospitalización. En total se analizaron 1609 pacientes, en los cuales se observó que la terlipresina se asoció con una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por todas las causas en comparación con el placebo (reducción del riesgo relativo del 34% en la mortalidad, riesgo relativo 0,66, intervalo de confianza del 95 % 0,49 a 0,88). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre el grupo de la terlipresina y cualquiera de los grupos de comparación debido a que varias incongruencias metodológicas. Concluyen que, a pesar de ello, la terlipresina podría ser el agente vasoactivo de elección en el sangrado de variceal agudo debido a que se demostró que reduce la mortalidad.<sup>16</sup>

Finalmente, esto se corrobora por evidencia más actual como la de Zhou y cols quienes realizaron igualmente un meta análisis en el que incluyeron 30 ECA derivados de las bases de datos de la Biblioteca PubMed, EMBASE y Cochrane, analizándose en total a 3344 pacientes con el objetivo de revisar sistemáticamente la evidencia actual con respecto a la eficacia y seguridad de la terlipresina en la hemorragia variceal y evaluar la calidad de la evidencia. Posterior al análisis de la evidencia, se observó que la terlipresina mejoró significativamente el control del sangrado a las 48 horas (OR=2.94, P=.0008) y disminuyó la mortalidad hospitalaria (OR= 0.31, P=.008) al ser comparada con placebo. Al ser comparada con la vasopresina, la terlipresina tenía un riesgo significativamente

menor de complicaciones (OR=0.15, P=0.02). Finalmente, al ser comparada con la colocación de sonda de balones, la terlipresina presentó menor tasa de resangrado de 30 días (OR = 0.05, P = 0.001) y requisitos de transfusión (DMD=2.70, P=0.02). Por otro lado, en comparación con la somatostatina, la terlipresina tenía un riesgo significativamente mayor de complicaciones (OR=2.44, P=0.04). Las comparaciones entre somatostatina fueron no significativamente diferentes y fueron de muy baja a moderada, por lo que deberían analizarse con precaución. En base a esto, los autores dan la conclusión de que la terlipresina es un fármaco adecuado para el tratamiento de la hemorragia variceal en pacientes con cirrosis, dando más evidencia que justifica su uso, como lo recomiendan las guías de la EASL.<sup>17</sup>

#### **1.1.7 Profilaxis antibiótica**

De acuerdo al artículo de revisión publicado por Lee y otros autores, las infecciones bacterianas son comunes en pacientes cirróticos con sangrado variceal agudo y ocurren en al menos un 20% de los pacientes a las 48 horas de iniciado el sangrado. Las teorías de por qué suceden estas infecciones van desde el riesgo propio que tiene la endoscopia y otras instrumentaciones gastrointestinales que predispone a la alteración de las defensas naturales, hasta los mecanismos ya descritos que predisponen a otras infecciones abdominales en los pacientes cirróticos como el aumento de la translocación bacteriana, la deficiencia de complemento, hipovolemia que predispone a isquemia debilitando el epitelio de protección, liberación de endotoxinas, entre otros. Esto culmina en un mayor riesgo de los pacientes cirróticos para el desarrollo de infecciones.<sup>18</sup>

Aunque el riesgo de padecer infecciones está presente en todos los pacientes con cirrosis y sangrado variceal, se ha visto una tendencia a que en las etapas más avanzadas de la cirrosis haya más riesgo de infecciones y por lo tanto, de mayor mortalidad.

Esta teoría fue puesta a prueba por Tandon y colaboradores, quienes realizaron un estudio retrospectivo en el que analizaron los datos hospitalarios de 381 pacientes

adultos que ingresaron con los diagnósticos de cirrosis y sangrado variceal agudo al servicio de urgencias de 2 hospitales en Edmonton, Alberta, Canadá entre el periodo de 2000 hasta 2009. Tras el análisis estadístico encontraron que el inicio de la terapia con antibióticos se asoció con menores riesgos de infección (ratio de probabilidades ajustado, 0.37; intervalo de confianza del 95%, 0.91-0.74) así como con menores tasa de mortalidad (cociente de probabilidades ajustado, 0.63; intervalo de confianza del 95%, 0.31-1.29). En el su análisis por grupos, se encontró que los pacientes con Child-Pugh clase A a los que se les administró antibióticos tuvieron solo un 2% de infecciones y una tasa de mortalidad fue del 0.4%. En el caso de los pacientes con Child-Pugh clase B que recibieron antibióticos el 6% desarrolló infecciones en comparación con el 14 % de los pacientes que no recibieron antibióticos, sin alteración en la tasa de mortalidad. Finalmente, en el grupo con un Child-Pugh C las infecciones y la mortalidad se redujeron aproximadamente un 50% en comparación con los pacientes que no recibieron antibióticos. Esto permitió concluir que la profilaxis antibiótica es vital, especialmente en pacientes con etapas más avanzadas de la enfermedad, pues se asocia con un aumento de mortalidad.<sup>19</sup>

Estos hallazgos se confirman también con el artículo publicado por Gustot y colaboradores en el 2014 en el que reportan la realización de un estudio prospectivo y multi céntrico en el que se incluyeron 1265 unidades de cuidados intensivos de 75 países (53 % de Europa Occidental, 17 % de América Central y del Sur, 11 % de Asia, 7% de Europa Oriental, 7 % de América del Norte, 4 % de Oceanía y 1 % de África) con el fin de determinar la tasa de infecciones en pacientes cirróticos y no cirróticos, y en caso de presentarlas, determinar los tipos de infecciones y otras características adicionales de importancia. Para determinar si un paciente presentaba infección se usaron los criterios emitidos por las guías de la IDSA. De manera adicional, las infecciones se clasificaron como sepsis grave si había una insuficiencia orgánica asociada (definida por una puntuación individual del órgano SOFA >2) y como shock séptico si hubo una asociación con hipotensión a pesar de la reanimación por líquidos que requería vasopresores. En total se analizó la información de 13796 pacientes y se hizo seguimiento durante 60 días.

Los resultados mostraron una tasa de prevalencia de infecciones mayor en los pacientes cirróticos que en los no cirróticos (59 frente al 51 %,  $P < 0.01$ ). Los pulmones fueron el sitio de infección más común en todos los pacientes, pero las infecciones abdominales fueron más comunes en los cirróticos que en los pacientes no cirróticos (30 frente al 19 %,  $P < 0,01$ ). Los pacientes cirróticos infectados tenían aislados Gram positivos (56 vs. 47%,  $P < 0.05$ ) con más frecuencia que los pacientes no cirróticos infectados. El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) fue más frecuente en pacientes cirróticos. La tasa de mortalidad hospitalaria de los pacientes cirróticos fue del 42 %, en comparación con el 24 % en la población no cirrótica ( $P < 0,001$ ). La sepsis grave y el shock séptico se asociaron con tasas más altas de mortalidad hospitalaria en los cirróticos que en los pacientes no cirróticos (41 % y 71 % frente al 30 % y 49 %, respectivamente,  $P < 0.05$ ). Concluyen los autores que las infecciones son más comunes en pacientes cirróticos que en los no cirróticos, y que la presencia de estas infecciones se asoció con tasas de mortalidad más altas.<sup>20</sup>

Debido a estos resultados, y a otros estudios publicados que confirman el aumento de la morbimortalidad asociada a las infecciones, se comenzaron a estudiar terapias antibióticas que pudieran utilizarse para disminuir este riesgo, siendo las cefalosporinas y las fluoroquinolonas las de mejor efectividad. En el caso de la efectividad asociada al ofloxacino, Agarwal y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, no controlado en el departamento de Cirugía General de Puducherry, India durante un período de 2 años con el objetivo de evaluar el papel de la profilaxis con antibióticos en la prevención del sangrado variceal en pacientes con cirrosis. Para ello 56 pacientes fueron sometidos a terapia endoscópica por sangrado variceal. Los pacientes fueron divididos 2 grupos: 30 pacientes en el grupo de endoscopia + profilaxis antibiótica (ofloxacina intravenosa) hasta que el paciente reanudó los líquidos orales, seguido de una tableta de ofloxacina/día por 7 días. El segundo grupo (n=26) no recibió profilaxis y únicamente los antibióticos se usaron cuando un cuadro infeccioso era evidente durante su estancia hospitalaria (cuando había fiebre  $>38$  °C, hipotermia  $<36$  °C, inestabilidad hemodinámica súbita, taquipnea, tos, disuria, dolor abdominal, distensión o alteración del

estado mental). Posterior al análisis correspondiente, la incidencia de infección fue de 16% en el grupo de profilaxis y 26.9% en el grupo sin profilaxis ( $P = 0.52$ ). La incidencia de resangrado temprano (en los primeros 7 días) fue de 3 pacientes frente a 5 pacientes ( $P = 0.69$ ), y la incidencia de resangrado tardío (después de los 7 días) fue 6 pacientes en el grupo con profilaxis frente a 8 pacientes en el grupo sin profilaxis antibiótica ( $P = 0.48$ ). Concluyen que la administración de profilaxis antibiótica con fluoroquinolonas (ofloxacino) se asoció a una menor tasa de hemorragia temprana y tardía, menor de tasa de infección y menor mortalidad.<sup>21</sup>

Otro grupo de antibióticos utilizados en la profilaxis son las cefalosporinas. Hasta el día de hoy, abunda la evidencia que justifica su uso. Uno de los más representativos es el de Wu y colaboradores, quienes realizaron un estudio retro prospectivo, unicentrico desde julio de 2009 hasta abril de 2012 con el objetivo de comparar la eficacia de las cefalosporinas (cefazolina y la ceftriaxona intravenosa) como terapia profiláctica antibiótica entre los pacientes cirróticos. Para ello, 713 pacientes con sangrado agudo variceal que habían recibido procedimientos endoscópicos a quienes se le aplicaron los criterios de exclusión (procedimientos no exitosos, expedientes incompletos, o con infecciones previas). Al final de la selección, sólo 102 pacientes cumplieron con esos criterios. Esos pacientes se clasificaron en 2 grupos de acuerdo con la gravedad de la cirrosis: grupo A (Child Pugh A,  $n = 51$ ) y grupo B (Child Pugh B y C,  $n = 51$ ). La mitad de ellos recibió cefazolina intravenosa (1 gramo cada 8 horas) durante 2 a 7 días y la otra mitad ceftriaxona intravenosa (1 gramo cada 12 horas) durante 2 a 7 días como antibiótico profiláctico. Los objetivos principales fueron la incidencia de infecciones, el tiempo de resangrado y la muerte (durante la hospitalización). En los resultados se encontró que ambos fármacos tuvieron igual eficacia en la prevención de infecciones en los pacientes con puntuación Child Pugh A, pero una diferencia significativa a favor de la profilaxis con ceftriaxona (77.8% vs. 87.5%,  $p = 0,072$ ) en los pacientes con Child Pugh B y C, además de menores tasas de sangrado (66.7% cefazolina vs. 25% ceftriaxona,  $p = 0.011$ ). Esto apoya la conclusión final de los autores en la que confirma el beneficio de la utilización

de las cefalosporinas en la profilaxis en el sangrado variceal, remarcando el beneficio de la ceftriaxona intravenosa en los pacientes Child-Pugh B y C. <sup>22</sup>

Como era de esperarse, la comparación entre la efectividad de las cefalosporinas y de las fluoroquinolonas se llevó a cabo en varios estudios. Fernández y colaboradores muestran una de las evidencias más contundentes en esta comparación. Estos investigadores realizaron un ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico en España entre febrero de 2000 y abril de 2004 con el objetivo de determinar que manejo antibiótico tiene mejor desempeño para la profilaxis bacteriana en el sangrado variceal (norfloxacina oral vs ceftriaxona intravenosa).

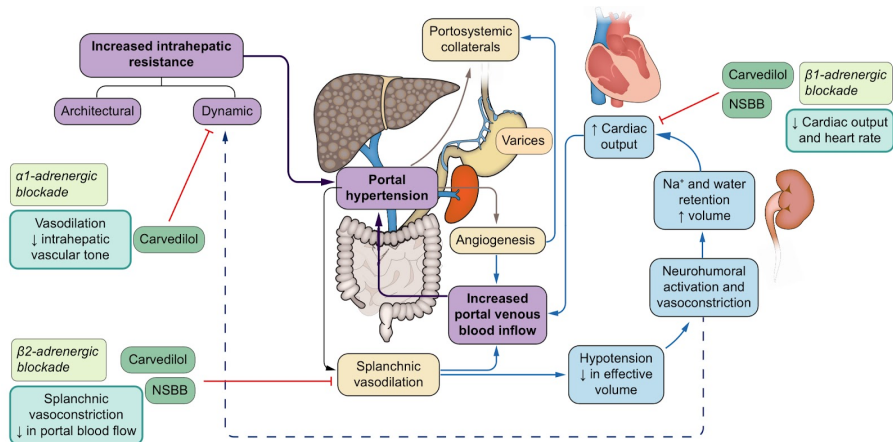
Para ello dieron seguimiento a 111 pacientes con cirrosis avanzada y hemorragia gastrointestinal variceal a quienes se administró norfloxacina oral (400 mg dos veces al día por 5 días; n=57) o ceftriaxona intravenosa (1 gramo/día por 7 días; n=54) durante 7 días. El objetivo principal fue valorar la tasa de infecciones bacterianas en los 7 días posteriores al inicio de la terapia. El objetivo principal fue determinar la tasa de desarrollo de infecciones a los 7 días. Otros objetivos incluyeron la presencia de bacteremia, y la mortalidad hospitalaria. Tras el análisis de datos, la probabilidad de desarrollar infecciones probadas o posibles, infecciones probadas y bacteriemia espontánea o peritonitis bacteriana espontánea fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron norfloxacina en comparación a los tratados con ceftriaxona (33% vs 11%, P .003; 26% vs 11%, P .03; y 12% vs 2%, P 0.03, respectivamente) pero sin diferencias en la mortalidad hospitalaria. En base a esto, este estudio concluye que la ceftriaxona intravenosa es más eficaz que la norfloxacina oral en la profilaxis de infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis y hemorragia variceal. <sup>23</sup>

En resumen, las evidencias mostradas con anterioridad, dan respaldo a las recomendaciones actuales emitidas por la EASL, en donde recomiendan a la ceftriaxona (1 gramo cada 24 horas) durante un máximo de siete días como la primera opción en pacientes con cirrosis avanzada, especialmente en entornos hospitalarios con alta prevalencia de infecciones bacterianas resistentes a quinolonas, y como segunda opción

a las quinolonas orales (norfloxacina 400 mg cada 12 horas) en los pacientes no hospitalizados y otros pacientes sin factores de riesgo adicionales.<sup>5</sup>

### 1.1.8 Betabloqueadores

Los beta bloqueadores no selectivos (NSBB) son una clase de fármacos utilizados para tratar diversas patologías cardíacas como: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, etc. Su mecanismo de acción principal radica en el bloqueo de receptores beta (B1 y B2). Como ya describimos anteriormente en este escrito, parte de los efectos nocivos de la hipertensión portal derivan de su impacto a nivel hemodinámico. Con este enfoque en mente, podemos entonces analizar cómo el uso de fármacos beta bloqueadores pudiera impactar en la evolución de los pacientes. Teóricamente, los receptores B1 se encuentran principalmente a nivel cardíaco, por lo que al ser bloqueados reducen la contractilidad y el gasto cardíaco, y con ello, la hiperactividad hemodinámica asociada. Por otro lado, los receptores B2 se encuentran principalmente dentro de la circulación esplácnica. El bloqueo de los receptores B2 entonces resulta en vasoconstricción esplácnica, reduciendo el atrapamiento esplácnico y con esto, una disminución adicional en el flujo sanguíneo colateral del portal de alrededor del 15%. En conjunto, estas 2 acciones básicas de los beta bloqueadores resultan en una disminución total del 35% del flujo venoso portal y, por lo tanto, disminuyen el riesgo de sangrado.<sup>24-25</sup>



**Figura 1:** Fisiopatología de la hipertensión portal en la cirrosis y mecanismos y sitios de acción de los betabloqueantes no selectivos. NSBB, bloqueador beta no selectivo. Imagen obtenida del artículo de Rodrigues y colaboradores (2020).<sup>25</sup>

Hoy en día el propranolol es el NSBB más estudiado. Leithead y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de un solo centro en pacientes con cirrosis en protocolo de trasplante hepático de enero de 2007 a junio de 2011 con el objetivo de determinar si los beta bloqueadores impactan en la mortalidad de los pacientes con cirrosis, especialmente en aquellos con ascitis. Para ello se eligieron 322 pacientes los cuales se dividieron en 2 grupos: uno al cual se administró terapia con NSBB (n=159) y a quienes no se administraron NSBB (propranolol) (n=163). Los resultados de este estudio mostraron que el grupo en tratamiento con beta bloqueadores presentó menores puntuación de enfermedad hepática en etapa terminal (p=0,168), menor frecuencia de carcinoma hepatocelular (p=0,193) y ascitis refractaria (35,2% frente al 37,4%, p=0,681) y menores tasas de mortalidad (FC ajustada 0,35; IC del 95% de 0,14 a 0,86, p=0,022). Los autores concluyen que la administración de NSBB en pacientes con ascitis y ascitis refractarias enumeradas para el trasplante de hígado no son perjudiciales, sino que se asocian con una reducción de la muerte en la lista de espera. Estos hallazgos demuestran que los NSBB disminuyen el riesgo de aparición de ascitis y carcinoma hepatocelular.<sup>26</sup>

Bang y colaboradores evaluaron el impacto del propranolol en las tasas de muerte y presencia de otras descompensaciones (síndrome hepatorenal y peritonitis) en pacientes con diagnóstico previo de cirrosis. Para ello realizaron un estudio observacional en el que se incluyeron 20 701 pacientes clasificados en 2 grupos: pacientes con cirrosis ligeramente descompensada (3075) y en un grupo de pacientes con cirrosis gravemente descompensada (644). Cada uno de estos grupos fué subdividido en un grupo en el que se agregó 160 mg/día de propranolol y un grupo placebo. Entre los pacientes con cirrosis ligeramente descompensada, el uso de propranolol frente a no propranolol se relacionó con una FC de 0,7 (IC del 95 % de 0,6 a 0,9) y entre los pacientes con cirrosis gravemente descompensada, la FC fue de 0,6 (IC del 95 % de 0,4 a 0,9). Se encontró una reducción de la mortalidad solo para dosis de propranolol inferiores a 160 mg/día. En base a lo anterior los autores concluyen que el uso de propranolol reduce la mortalidad en pacientes con cirrosis con sangrado variceal.<sup>27</sup>

Estos hallazgos son similares a los reportados por de Souza y colaboradores quienes realizaron un estudio retrospectivo de 142 pacientes con sangrado variceal ingresados en la unidad hepática del Hospital Clínico de Barcelona, España entre el periodo de tiempo entre octubre de 2007 y diciembre de 2012. Dentro de los criterios de inclusión debían de ser pacientes mayores de 18 años con diagnóstico previo de cirrosis (clínicamente o por imagen o histología) que acudían con sangrado variceal confirmado por endoscopia. De estos pacientes, se clasificaron entre aquellos que estaban recibiendo tratamiento con NSBB (grupo NSBB, n=49) o no (grupo control, n=93). En el momento del ingreso, los pacientes fueron tratados con medicamentos vasoactivos (terlipresina o somatostatina) y terapia endoscópica (ligadura de banda endoscópica [EBL]/escleroterapia), realizada en las primeras 12 horas posteriores al episodio de sangrado. El sangrado persistente a pesar de la terapia farmacológica y endoscópica combinada fue manejado con colocación de sonda de Sengstaken-Blakemore como un "puente" temporal para realización de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) como tratamiento definitivo. Los objetivos principales fueron evaluar el fracaso en 5 días (una combinación de incapacidad para controlar el sangrado o el

sangrado temprano en un plazo de 5 días, lo que ocurra primero) y la mortalidad a 6 semanas (mortalidad relacionada con el sangrado). En total se analizaron a 142 pacientes: 49 en el grupo de NSBB y 93 no recibieron NSBB (grupo de control). La gravedad de la hemorragia variceal y el tratamiento inicial de ambos grupos fueron similares. En los resultados se reporta que el fracaso de la terapia a los 5 días ocurrió en el 20% de los pacientes (14% en NSBB frente al 24 % en los controles,  $P= 0.27$ ). La probabilidad de supervivencia a las 6 semanas fue del 96% en el grupo NSBB y del 82% en el grupo de control ( $P= 0.02$ ). La relación de probabilidades ajustada de NSBB para la mortalidad en 6 semanas fue de 0.38 (intervalo de confianza del 95 % 0,05-2,63,  $P=0.32$ ). Estos resultados demuestran que los NSBB incrementan la supervivencia a corto plazo (6 semanas) en pacientes con cirrosis ingresados con sangrado variceal.<sup>28</sup>

Villanueva y colaboradores, quienes realizaron un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego y multicéntrico en España conocido como PREDESCI, en el que se incluyeron a 201 pacientes con cirrosis compensada que presentaban hipertensión portal clínicamente significativa ( $\geq 10$  mm Hg). Se clasificaron 3 grupos: grupo al que se administró propranolol ( $n=67$ , se administraron 160 mg dos veces al día), carvedilol ( $n=33$  pacientes; se administraron  $\leq 25$  mg/día) y el grupo placebo ( $n=101$ ). A todos los grupos se realizaron mediciones del gradiente de presión venosa hepática (HVPG) antes y 4 semanas posteriores al momento de administrar el medicamento. Se consideró como respuesta al manejo a una disminución de HVPG  $\geq 10\%$  además de la incidencia de descompensación de la cirrosis (definida como el desarrollo de ascitis, sangrado o encefalopatía abierta) o la muerte. Hubo una mayor disminución del HVPG, así como una menor incidencia de descompensaciones en 16 (16%) de 100 pacientes en el grupo de bloqueadores  $\beta$  frente a 27 (27%) de 101 en el grupo de placebo (ratio de riesgo [HR] 0.51, IC del 95% 0.26–0.97,  $p=0.041$ ). La diferencia se debió a una reducción de la incidencia de ascitis principalmente (HR=0.44, 95%CI=0.20 -- 0.97,  $p=0.0297$ ).

Por lo tanto, con estos resultados se considera que el tratamiento a largo plazo con bloqueadores  $\beta$  reduce el HVPG y de esta manera, la incidencia de descompensaciones, principalmente de ascitis.<sup>29</sup>

Como vemos, los beneficios de los NSBB en la profilaxis del sangrado variceal (principalmente el nadolol y el propranolol) se mostraron marcadamente en los ensayos anteriormente mencionados. Sin embargo, no todos los NSBB bloquean únicamente los receptores B1 y B2, sino que algunos cuentan con acciones adicionales. Por ejemplo, el carvedilol, cuenta con una acción adicional sobre los receptores alfa-1, en los que produce bloqueo y consecuente vasodilatación periférica. Es este efecto adicional el que motivó entonces a que se desarrollaran estudios que comparan este fármaco con los ya ampliamente utilizados para la profilaxis del sangrado (propranolol). Tripathi y colaboradores realizaron un ensayo controlado, aleatorizado y multicéntrico (5 centros en Escocia). Para ello incluyeron a 152 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis (basado en parámetros clínicos, radiológicos o de laboratorio y/o biopsia hepática) y presencia de sangrado variceal que fueron admitidos en esos 5 centros médicos durante el período de tiempo del 30 de abril de 2000 y el 24 de mayo de 2006. De los registros analizados se eliminaron a los pacientes que tuvieran alergia al carvedilol, que fueran previamente manejados con NSBB o nitratos y aquellos que tuvieran presencia de una enfermedad que afecte significativamente la supervivencia. El objetivo principal fue comparar el carvedilol frente a la ligadura variceal con bandas en la prevención del primer sangrado. Se dividió a los pacientes en 2 grupos. En el primer grupo, el grupo de ligadura variceal, se incluyeron a 72 pacientes, quienes fueron sometidos a endoscopias cada 2 semanas hasta llegar a la erradicación (ausencia de várices o la presencia de várices esofágicas de grado I). Después de la erradicación, el intervalo para la siguiente endoscopia fue de 3 meses, y cada 6 meses (si las varices no resurgieron). En el grupo de carvedilol (n=77), se administró este fármaco por vía oral a una dosis inicial de 6.25 mg por día. Después de 1 semana, esto se aumentó a una dosis objetivo de 12.5 mg/día (solo si la presión arterial sistólica se mantenía por arriba de los 90 mmHg). El seguimiento de respuesta en ambos grupos se hizo a las 6 semanas en ambos grupos, y a partir de ahí cada 3 a 6 meses.

Los resultados mostraron que el carvedilol tuvo tasas más bajas de aparición del primer sangrado variceal (10 % frente al 23 %; RR 0.41; intervalo de confianza del 95 % 0,19-

0,96 [P 0.04]), sin diferencias significativas en la mortalidad general (35% frente al 37 %, P 0.71) y la mortalidad relacionada con el sangrado (3% frente al 1%, P 0.26). Adicionalmente, 6 pacientes del grupo de ligadura variceal sangraron como resultado de las úlceras post ligadura. Los autores con este estudio mostraron que el carvedilol es eficaz para prevenir el primer sangrado variceal y que puede ser considerado como una opción para la profilaxis primaria en pacientes con várices esofágicas de alto riesgo, sin embargo, no mostraron superioridad al ser comparados con otros NSBB.<sup>30</sup>

Estos resultados fueron muy similares a los de McDowell y colaboradores quienes realizaron un ensayo retrospectivo, controlado, multicéntrico en el que se incluyeron a 152 pacientes con cirrosis (la cirrosis se diagnosticó sobre la base de parámetros clínicos, radiológicos o de laboratorio y/o biopsia hepática) a quien se hizo seguimiento durante 20 años. El fin de este estudio fue el de evaluar la eficacia de ligadura variceal frente a la administración de carvedilol en la prevención del primer sangrado variceal. El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas y los puntos secundarios a evaluar fueron la mortalidad asociada a descompensaciones (ascitis, encefalopatía, sangrado variceal), supervivencia libre de trasplantes y tiempo de aparición de los eventos de descompensación desde el momento de la aleatorización. Se aleatorizaron a los 152 pacientes en 2 grupos: el primero al que se administró carvedilol (n = 77) y el otro en el que se realizó ligadura variceal (n = 75). Dentro del análisis general, de los 152 pacientes, el 73% tenían una cirrosis asociada al consumo de alcohol. Ya adentrándonos al análisis por grupos, el carvedilol ofreció una ventaja de supervivencia significativa con una supervivencia media de 7.8 años en comparación con los pacientes del grupo de ligadura variceal, que presentaron una supervivencia media de 4.2 años (P = 0, HR = 0,66, IC del 95 % 0,45-0,96). Con respecto al análisis de la mortalidad por otras causas (diferentes a las hepáticas), el grupo de carvedilol tuvo una supervivencia de 8.7 años frente a 4.1 años del grupo de ligadura variceal (P = 0,03, hazard ratio= 0,62, IC del 95 % = 0,40-0,96). Por otro lado, con respecto a la mortalidad relacionada con causas hepáticas, se observó solo una tendencia del carvedilol a mejorar la mortalidad de causa hepática con respecto a los pacientes de ligadura variceal, pero los resultados no fueron significativos (P = 0.17).

Finalmente, con respecto a la aparición de descompensaciones, hubo una tendencia en el grupo del carvedilol de tener un tiempo más largo de aparición de la primera descompensación en comparación al de ligadura variceal. Sin embargo, este último grupo mayor tiempo de aparición específicamente del sangrado variceal. Desafortunadamente los resultados sólo muestran tendencia, pero no significancia en ambos grupos. Este estudio fue de utilidad para demostrar el efecto benéfico del carvedilol en la supervivencia de los pacientes con sangrado variceal y cirrosis. A diferencia del estudio realizado por Tripatti, en este estudio solo se corrobora el beneficio del carvedilol, pero no se hace comparación con otros NSBB, dejando la interrogante aún en pie.<sup>31</sup>

Por ello, Bañares y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en el que incluyeron a 35 pacientes con cirrosis (el diagnóstico de cirrosis se basó en muestras de biopsia hepática o en muestras clínicas, bioquímicas, y hallazgos ultrasonográficos). Como criterio de inclusión los pacientes debían haber sido diagnosticados previamente con várices esofágicas visualizadas endoscópicamente. A cada uno de los participantes del estudio (después de un ayuno nocturno) fueron sometidos a colocación vía femoral de 2 introductores venosos. El primero de ellos colocado en la vena hepática derecha para medir el HVPG y el segundo de ellos, un catéter Swan-Ganz para la medición de las presiones cardiopulmonares y el gasto cardíaco. Después de completar las mediciones hemodinámicas basales, los pacientes recibieron al azar carvedilol (25 mg por vía oral, n= 14), propranolol (0,15 mg/kg por vía intravenosa, seguido de una infusión continua de 0,2 mg/kg, n=14), o placebo (n=7), y las mediciones hemodinámicas se repitieron después de 1 hora. Además, 6 pacientes que recibieron carvedilol tuvieron un segundo conjunto de mediciones a las 2 horas (Todos los rastreos se evaluaron a ciegas después de completar el estudio). Los resultados mostraron que en el grupo placebo no hubo efectos hemodinámicos significativos. En cuanto al grupo al que se administró carvedilol, una hora después de la administración hubo una reducción en HVPG (de 19.5 a 15.4 mmHg; P.001), debido a una reducción significativa en la presión venosa hepática (de 29.5 a 25.4 mm Hg; P.001). Esta disminución se observó también en la frecuencia cardíaca (-10.5 +/- 2.3%; P=0.001) y la presión arterial media (17.2 +/- 2.4% P.001). Es

importante remarcar también que ninguno presentó deterioro de la función renal en los días siguientes, según lo evaluado por las mediciones del nitrógeno ureico en sangre y la concentración de creatinina plasmática. En el caso de los resultados del grupo de propranolol se encontró que redujo significativamente la HVPG, la presión venosa hepática, la presión esplénica y la frecuencia cardíaca, pero sin cambios significativos en la presión arterial media. Debido a que tanto en el grupo de propranolol y carvedilol se encontraron resultados favorables, se hizo un análisis adicional entre ambos grupos y se observó que el carvedilol causó una reducción significativamente mayor de la HVPG en comparación al propranolol. La reducción de la presión en la vena ácigos fue ligeramente mayor en el grupo de propranolol que el causado por el carvedilol, pero la diferencia no fue significativa (27.1% vs. 19.7%). En cuanto a las variables hemodinámicas, el propranolol causó mayores reducciones en la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco que el carvedilol (16.7% frente a 10.5%) mientras que el carvedilol causó una disminución más pronunciada en la presión arterial media que el propranolol (17.2 % vs. 23.4%; P 0.01). Después del análisis de resultados de este estudio podemos concluir que la administración aguda de beta bloqueadores induce una importante alteración hemodinámica en el paciente con cirrosis, especialmente una disminución de la HVPG, principal detonante de la aparición de descompensaciones. Es importante observar que la magnitud de la reducción de la presión portal causada por el carvedilol fue más pronunciada que la que se logró después de la administración de propranolol. De hecho, se obtuvo una disminución en el HVPG superior al 20 % de los valores basales o por debajo de 12 mm de Hg, lo que representa una disminución clínicamente significativa en la presión portal. Sin embargo, el mayor efecto hipotensor portal del carvedilol se acompañó de un efecto más pronunciado para reducir el MAP que el causado por el propranolol, que es motivo de preocupación en los pacientes con cirrosis. Este estudio concluye que independientemente de cuál sea el NSBB utilizado, las modificaciones del HVPG son clínicamente significativas y contribuyen a la disminución de la aparición de complicaciones en el paciente con cirrosis, por lo que no hacen recomendación de un NSBB en específico.<sup>32</sup>

Es en estudios como el de Li y colaboradores en los que si se demuestra su superioridad. Li y algunos investigadores asociados realizaron una meta análisis que incluyó estudios que involucran pacientes con cirrosis y sangrado variceal en todo el año 2015 en las principales plataformas de divulgación médica (PubMed, Cochrane, EMBASE y el Science Citation Index Ampliado con el fin de evaluar los efectos clínicos y hemodinámicos de los pacientes sometidos a tratamiento con carvedilol versus aquellos pacientes tratados con propranolol y/o mononitrato de isosorbide. En este meta análisis se incluyeron 12 ECA en los que evaluaron la mortalidad por todas las causas, mortalidad relacionada con el sangrado, presencia de sangrado gastrointestinal superior, así como los resultados hemodinámicos (reducción de la HVPG, tasa de respuesta hemodinámica, presión arterial posterior al tratamiento (presión arterial media; MAP) y presencia de eventos adversos. El carvedilol se asoció con una mayor reducción (en %) del HVPG dentro de los primeros 6 meses de su uso (con una diferencia media de -8,49, IC del 95% -12,36 a -4,63) en comparación al propranolol. Sin embargo, no se demostraron diferencias significativas en la mortalidad o el sangrado variceal. Este estudio se muestra la superioridad del carvedilol en la disminución del VHPG en comparación al propranolol y mononitrato de isosorbide, lo que se traduce en menores episodio de sangrado variceal. <sup>33</sup>

Estos hallazgos se confirman también con otros estudios como el de Malandris. En este meta análisis se incluyeron ECA que incluyeron a pacientes con sangrado variceal manejado con carvedilol vs cualquier intervención activa (por ejemplo, carvedilol vs placebo, carvedilol vs ligadura variceal, carvedilol vs propranolol, carvedilol vs nadolol) con el fin de determinar el efecto del carvedilol en la incidencia de sangrado por todas las causas, mortalidad e todas las causas, mortalidad relacionada con el sangrado y progresión de las varices (de pequeño a gran tamaño). Dentro de los resultados se muestra que el carvedilol fue tan eficaz como la ligadura variceal (en 4 ECA, RR 0.74, IC 95 % 0,37-1,49, I2: 61%) y el propranolol (en 3 RCT, RR 0,76, IC del 95% 0,27 - 2.14, I2 63%) para la prevención del primer sangrado variceal. En el caso del efecto del carvedilol en la mortalidad asociada a todas las causas y en la mortalidad asociada al sangrado

variceal si mostró un beneficio claro, pero no mostró ventaja significativa al ser comparado con las otras terapias (RR 1,06, IC del 95 % 0.75-1.50, I2: 0 % y RR 1.43, IC del 95% 0.55-3.72, I2: 0 %, respectivamente). Para la prevención secundaria del sangrado variceal, carvedilol fue tan eficaz como LVB (3 ECA, RR 1,10, IC del 95% 0.75-1.6) y el propranolol (2 ECA, RR 0,39, IC del 95 % 0,15-1,03, I2: 0%), con ventaja al ser comparado contra el propranolol. Por lo tanto, este y varios estudios concluyen que el carvedilol es una de las herramientas más eficaces y seguras para la profilaxis primaria y secundaria del sangrado variceal.<sup>34</sup> En base a toda la evidencia hasta ahora mostrada, las guías de práctica clínica internacionales más recientes sobre manejo del sangrado variceal recomiendan ampliamente a los NSBB como los fármacos de elección.<sup>5, 25, 35</sup>

#### **1.1.9 Endoscopia como profilaxis del sangrado variceal**

Uno de los papeles fundamentales de la endoscopia en pacientes con cirrosis avanzada y alto riesgo de presentar sangrado variceal es la prevención del primer episodio de sangrado (profilaxis primaria) o la prevención de un nuevo episodio de sangrado (profilaxis secundaria). Actualmente las evidencias más representativas que justifican su utilización se muestra a continuación:

- Sarin y colaboradores demostraron con su estudio cuál era la mejor terapia para llevar a cabo la profilaxis. Para ello realizaron un ensayo prospectivo y controlado desde septiembre de 1994 hasta julio de 1997 en el que se examinaron a 322 pacientes con cirrosis e hipertensión portal que nunca habían tenido sangrado variceal. Los pacientes elegibles incluían aquellos con varices grandes, de grado 3 o 4 (>5 mm de diámetro) evaluados de forma independiente por 2 endoscopistas y sin antecedentes de hematemesis o melena. La cirrosis se diagnosticó sobre la base de evidencia clínica, bioquímica, histológica o ecografía. De los 105 pacientes con várices en alto riesgo de sangrado que fueron reclutados después de la detección, 89 eran elegibles para el estudio. Una vez clasificados, los pacientes fueron asignados a 2 grupos: el primer grupo en el que se administró propranolol (dosis inicial de 40 mg de propranolol con incrementos de 20 a 40 mg

por día hasta que se logró una disminución del 25 por ciento en la frecuencia cardíaca de la línea basal). Al segundo grupo se le realizó ligadura variceal dentro de las próximas 24 horas de iniciado el sangrado y cada semana hasta su remisión. De los 89 pacientes, 44 recibieron propranolol y 45 recibieron ligadura variceal. Los resultados mostraron que la duración media ( $\pm$ SD) del seguimiento en cada grupo fue de  $14 \pm 9$  y para el grupo de propranolol y de  $13 \pm 10$  meses en el grupo de ligadura variceal. El tiempo medio necesario para lograr una reducción adecuada de la frecuencia cardíaca fue de  $2.5 \pm 1,7$  días; el número medio de sesiones necesarias para completar la ligadura variceal fue de  $3.2 \pm 1,1$ . Después de 18 meses, la probabilidad de sangrado fue del 43% en el grupo de propranolol y del 15% en el grupo de ligadura ( $P=0.04$ ). 5 pacientes en cada grupo murieron (4 por sangrado variceal en el grupo de propranolol y de 3 en el grupo de ligadura). No hubo complicaciones graves de la ligadura de las variceal; por el contrario, en el grupo de propranolol, el tratamiento se interrumpió en dos pacientes debido a los efectos secundarios. Las conclusiones más relevantes de este estudio es que a endoscopia tiene un claro beneficio en pacientes con várices esofágicas de alto riesgo (mayores a 5mm), pues representa una herramienta de gran utilidad en la profilaxis del sangrado variceal, inclusive que el propranolol. <sup>36</sup>

- Abd ElRahim y otros colaboradores igualmente realizaron un ensayo controlado aleatorizado en el departamento de Hepatología y Gastroenterología de la unidad de endoscopia del Instituto de Investigación Theodor Bilharz, un centro especializado en gestión de pacientes con enfermedad hepática crónica en Egipto de mayo de 2015 hasta junio de 2016 con el fin de comparar la eficacia del carvedilol, el propranolol y la ligadura variceal endoscópica en la prevención primaria del sangrado variceal. Para ello se incluyeron a 264 pacientes con el diagnóstico de cirrosis con presencia de várices de tamaño mediano/grande sin antecedente de sangrado, sin tratamiento endoscópico previo y sin régimen farmacológico previo. Una vez elegidos los pacientes, se dividieron al azar en tres grupos: grupo I de ligadura de banda (a quienes se realizó ligadura variceal cada

2 semanas); grupo II: bajo tratamiento con propranolol (con una dosis inicial de 40 mg al día, agregándose 20 mg a intervalos de 2 semanas, para lograr una reducción de la línea de frecuencia cardíaca en un 25 %, pero no por debajo de los 55 latidos/minuto) y el grupo III: carvedilol (que recibió una dosis inicial de 6.25 mg/día, titulado cada 4 días para alcanzar hasta 12.5-50 mg, para lograr reducción de la frecuencia cardíaca basal en un 25 %, pero no por debajo de los 55 latidos/minuto. Posterior al seguimiento por un año, el análisis de los datos mostró en el grupo I una tasa de éxito del 75%, seguido por el grupo III con el 70.2 % y el grupo II con el 65.2 %. El riesgo de sangrado fue comparable entre los tres grupos. La tasa de complicaciones fue mayor en el grupo de propranolol, seguido por el grupo de carvedilol (14.2 %) y finalmente por el grupo de endoscopia (5.7 %). Por lo tanto, este estudio, apoya el hecho de que la ligadura endoscópica (específicamente con colocación de bandas) es la mejor opción para la prevención primaria del sangrado variceal por su alta tasa de éxitos además de la presencia de mínimas complicaciones, por lo cual representa una herramienta de alta utilidad.<sup>37</sup>

- Khuroo y colaboradores. Estos autores llevaron a cabo un meta análisis con el objetivo de comparar los efectos del tratamiento de la ligadura variceal endoscópica y los bloqueadores  $\beta$  para la profilaxis primaria del sangrado variceal esofágico. Para ello se obtuvo información de más de 10 bases de divulgación médica, incluyéndose aquellos que cumplieran con los criterios de selección: ECA prospectivo; II) cualquier idioma. III) que incluyeran a pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas sin un episodio previo de hemorragia gastrointestinal; IV) que se comparara la ligadura variceal esofágica y bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. Para ello realizaron un meta análisis en el que se analizaron 8 ensayos controlados aleatorizados que incluyeron a 596 sujetos (285 con ligadura endoscópica de variceal y 311 con  $\beta$ -bloqueantes) con el fin de comparar los efectos del tratamiento de la ligadura variceal endoscópica versus la administración de  $\beta$ -bloqueantes para la profilaxis primaria del sangrado variceal. Los objetivos

primarios fueron la aparición del primer sangrado gastrointestinal, muertes por todas las causas, muertes relacionadas con el sangrado y presencia de eventos adversos graves. Los resultados mostraron que la ligadura variceal se realizó en 261 pacientes y 294 con terapia con  $\beta$ bloqueantes. La ligadura endoscópica variceal en comparación con los bloqueadores  $\beta$  redujo significativamente las tasas de primer sangrado gastrointestinal en un 31 % (RR, 0,69; IC del 95 %: 0,49-0,96; P = 0,03; NNTB = 15). Las muertes por todas las causas y las muertes relacionadas con el sangrado no se vieron afectadas (RR, 1,03; IC del 95 %: 0,79-1,36; P = 0,81 y RR, 0,84; IC del 95 %: 0,44-1,61; P = 0,60 respectivamente). Los eventos adversos graves fueron significativamente menores en la ligadura variceal endoscópica en comparación con los bloqueadores  $\beta$  (RR, 0,34; IC del 95 %: 0,17-0,69; P = 0,0024; NNTB = 28). Posterior a la ligadura variceal, las várices esofágicas se repitieron en 83 pacientes (29,1%). En 7 pacientes (28,1%) ocurrieron sangrados masivos que desencadenaron resultados fatales. En base a lo anterior, los autores concluyeron que en pacientes cirróticos con varices esofágicas de moderadas a grandes que aún no presentaban ningún episodio de sangrado, la ligadura variceal tuvo alta eficacia en la profilaxis secundaria del sangrado variceal, con menor tasa de eventos adversos graves en comparación a los NSBB. Sin embargo este estudio no pudo demostrar un impacto en la mortalidad como otros estudios lo han reportado con anterioridad.<sup>38</sup>

Como podemos ver, después de analizar estos estudios, el beneficio de la endoscopia para la profilaxis del sangrado variceal es claro, y las últimas guías de la EASL recomiendan ampliamente su utilización en todos los pacientes con riesgo de presentarlo, especialmente en estadios más avanzados de la enfermedad, donde tienen mayores beneficios. Para esta recomendación ellos se basan en la información emitida por Kovalak y colaboradores. Estos autores realizaron un análisis retrospectivo de los datos registrados en los informes endoscópicos de 1688 pacientes. Estos datos fueron obtenidos de una base de datos nacional (repositorio de la Iniciativa de Investigación de

Resultados Clínicos (CORI)) de los Estados Unidos entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2003 con el fin de justificar el uso de la endoscopia como profilaxis primaria y secundaria de varices esofágicas en pacientes con insuficiencia hepática ya diagnosticada independientemente del estadio en base a la escala Child-Pugh. De los 1688 pacientes analizados se encontraron varices en 881 pacientes (52,2%). Las varices se encontraron con más frecuencia en los pacientes de Child-Pugh clase B/C (71,9 %) en comparación con los pacientes con Child-Pugh clase A (42,7%). De aquellos con várices encontradas, los pacientes con clase B/C tenían más probabilidades de tener várices grandes que los pacientes con Child-Pugh clase A, por lo que los autores concluyen que la detección endoscópica de las várices debe de realizarse en todos los pacientes, pero especialmente en aquellos con un Child-Pugh clase B/C.<sup>39</sup>

#### **1.1.10 Endoscopia como herramienta para resolución definitiva del sangrado variceal**

La endoscopia es una de las piedras angulares del tratamiento del sangrado variceal agudo ya que representa la herramienta diagnóstica/terapéutica de elección, pues en una sola intervención se puede conocer la causa del sangrado y al mismo tiempo realizar las intervenciones terapéuticas transitorias o definitivas (ligadura con banda, colocación de endoclips, electrocoagulación con argón plasma, etc.) para su erradicación. A pesar de su claro beneficio, el momento ideal para la realización de la endoscopia aún no ha sido bien dilucidado. Por ejemplo, las recomendaciones más actuales de la EASL recomiendan que la endoscopia debe realizarse lo más pronto posible (preferiblemente en las primeras 12 horas después de su ingreso).<sup>5</sup> Las recomendaciones de esta sociedad se basan en publicaciones (tanto recientes como antiguas) en las que se demuestran los beneficios de la realización temprana de la endoscopia o en su defecto, estudios en los que se muestran las consecuencias de su no realización o realización tardía. Se muestran a continuación las más representativas:

- Gut y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico en los hospitales de Hong Kong con el objetivo de evaluar cuál es el momento ideal para la realización de endoscopia en pacientes con sangrado de tubo digestivo alto (STDA) agudo. Para ello se recopilaron datos de paciente mayores de 18 años admitidos en los hospitales públicos de Hong Kong (almacenados en el sistema de Análisis e Informes de Datos Clínicos (CDARS) que se presentaron al servicio de urgencias con STDA agudo entre el 2013 y 2019. Una vez obtenida la población a estudiar (n= 6474), los pacientes se dividieron en tres grupos: 1) grupo de endoscopia urgente (endoscopia realizada 6 horas o menos posterior a su ingreso), 2, n=1008)) grupo de endoscopia temprana (endoscopia realizada entre 6 y 24 horas posterior a su ingreso, n=3865)) y el tercero, el grupo de endoscopia tardía (endoscopia realizada entre 24 y 48 horas posterior a su ingreso(n=1601)). El objetivo principal fue la tasa de mortalidad por todas las causas a los 30 días. Los objetivos secundarios incluyeron (1) la necesidad de repetir la endoscopia terapéutica dentro de los 30 días posterior al sangrado, 2) obtener el promedio de las unidades de sangre transfundidas dentro de los 30 días, 3) la admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI) dentro de los 30 días, (4) la tasa de mortalidad hospitalaria y finalmente, (5) medir la duración de la estancia en el hospital. Después del análisis estadístico, los resultados mostraron que la endoscopia urgente tuvo mayor mortalidad por todas las causas de 30 días ( $p<0,001$ ), mayores tasas de repetición de endoscopia ( $p<0,001$ ) y mayores tasas de ingreso a la UCI ( $p<0,001$ ) en comparación con la endoscopia temprana. Por otro lado, la endoscopia tardía se asoció con mayores tasas de mortalidad a 30 días ( $p=0,003$ ), mortalidad hospitalaria ( $p=0,022$ ) y mayores tasas de transfusión de 30 días ( $p=0,018$ ) con respecto a la endoscopia temprana. La conclusión final de este estudio es que la endoscopia realizada de manera temprana es la mejor opción terapéutica para los pacientes con sangrado variceal agudo y que el no recibir una endoscopia en un plazo de 24 horas incrementa las tasas de mortalidad hospitalaria, así como un mayor consumo de hemoderivados.<sup>40</sup>

- Hsu y otros investigadores con el fin de evaluar la relación entre el momento de realización de la endoscopia y los resultados clínicos en pacientes con sangrado de tubo digestivo alto agudo realizaron un estudio retrospectivo que incluyó datos de 257 pacientes cirróticos ingresados con este diagnóstico en el Hospital Universitario Nacional de Taiwán, Taipéi, Taiwán entre enero de 2016 y abril de 2019. Los pacientes elegibles fueron aquellos que tenían edad mayor a 20 años, diagnóstico establecido de cirrosis antes de la admisión y en los que las várices esofágicas confirmadas como causa del sangrado. Los objetivos principales fueron una tasa de mortalidad y resangrado a las 6 semanas. Después del análisis, los resultados mostraron que, de los 257 pacientes analizados, la tasa global de mortalidad a 6 semanas fue del 22.3 % (n=57) y la tasa general de hemorragia fue del 7.8 % (n=20). La endoscopia se realizó dentro de las primeras 12 horas después de la admisión en el 84.8 % de los pacientes (n=218), según las recomendaciones de Baveno VI. De estos pacientes, a quienes la endoscopia se realizó entre 6 y 12 horas tuvieron tasas más bajas de hemorragia (3.8%) y mortalidad hospitalaria (10.6%). Los pacientes que se sometieron a una endoscopia en un plazo menor a 6 horas tuvieron tasas más altas de hemorragia (11.4%) (P = 0.294), mortalidad a 6 semanas (22.8%) (P = 0.569) y mortalidad hospitalaria (15.8%) (P = 0.323) (estas diferencias no fueron estadísticamente diferentes). En base a lo anterior, se concluye que la endoscopia urgente (<12 horas) parece estar asociada con mejores resultados, mientras que la endoscopia muy urgente (<6 horas) no parece aportar ningún beneficio. El apego a las recomendaciones del Baveno VI se reportó ser del 80%. De manera adicional, analizaron también los factores asociados a la mortalidad en los pacientes con STDA, la cual se reporta en un 8.04 % (n=25 pacientes). La conclusión del estudio remarcó que uno de los factores que incrementan la mortalidad hospitalaria fue el retardo en la realización de la endoscopia más allá de las 15 horas posteriores al ingreso (ratio de probabilidades ajustada [OR] = 3,67; intervalo de confianza del 95% [IC], 1,27-10,39). Otros factores asociados con el incremento de la mortalidad fueron una puntuación MELD alta (OR = 1,16; IC del 95%, 1,07–1,25) y pacientes

que hayan sido sometidos a endoscopias y que esta haya fracasado (aOR = 4,36; IC del 95%, 1,54-12,30).<sup>41</sup>

- Moussa y colaboradores con el fin de demostrar que tiene mayores beneficios la realización de la endoscopia antes de las 12 horas posteriores a la admisión en comparación a aquella realizada a las 24 horas de admisión. Para ello, analizaron la información de 297 pacientes cirróticos con sangrado gastrointestinal que acudieron al departamento de Gastroenterología y Hepatología de la universidad de Menoufia, Egipto, entre febrero a mayo de 2020. Los 297 pacientes se clasificaron en dos grupos: endoscopia temprana (antes de las 12 horas después de la admisión, n= 180) y un segundo grupo a los cuales se realizó la endoscopia en un plazo de 12 a 24 horas (n=117). Independientemente del grupo al que pertenecía, se les dio terapia conservadora (expansores de volumen de plasma, transfusión de sangre, fármacos vasoactivos y profilaxis bacteriana con ceftriaxona (1 g/24 horas). Los objetivos principales a analizar fueron el control del sangrado y la tasa de alta hospitalaria. Después del análisis estadístico, los resultados muestran que los pacientes con manejo endoscópico dentro de las 12 horas (media de 8.3 horas) tuvieron menos días de estancia hospitalaria (P = 0,001) y mejor control del sangrado en comparación a los pacientes a quienes se realizó el manejo endoscópico a las 12-24 horas (media de 16 horas). Adicionalmente también presentaron una reducción significativa de los niveles de amoníaco (P < 0,0001) y mejora de las complicaciones asociadas (encefalopatía hepática, p = 0.048). En base a esto, la conclusión de los autores es que el manejo endoscópico del sangrado agudo de variceal dentro de las 12 horas reduce los costos del tratamiento, beneficiando la satisfacción del paciente y mejorando la disponibilidad de camas de hospital.<sup>42</sup>
- Bai y colaboradores realizaron un meta análisis en el que incluyeron 9 ECA derivados de las bases de datos de la Biblioteca PubMed, EMBASE y Cochrane

en los que se incluyeron 2824 pacientes con cirrosis que presentarán un episodio de sangrado de tubo digestivo alto y que fueran sometidos a endoscopia como principal manejo, además de terapia de soporte (hemoderivados, vasoconstrictores, reanimación hídrica, etc.). Los objetivos principales de este estudio fueron comparar la mortalidad, la incidencia de sangrado, la duración de la estancia, la hemostasia endoscópica, la necesidad de terapia de rescate y el número de unidades de hemoderivados necesarios. Los grupos objetivo fueron pacientes con realización de endoscopia temprana (menor a 12 horas) y el grupo de endoscopia retardada (mayor a 12 horas y hasta las 48 horas). Después del análisis estadístico, los resultados mostraron que el grupo de endoscopia temprana tuvo una mortalidad general significativamente menor que el grupo de endoscopia retardada en el análisis general (OR = 0,56, IC del 95%, 0,33-0,95, P = 0.03). Sin embargo, la tasa de sangrado general no fue significativamente diferente entre los grupos de endoscopia temprana y retardada en los análisis generales (OR = 0,88, IC del 95 %, 0,51-1,51, P = 0.63). En base a esto, la conclusión principal del estudio fue que la endoscopia temprana (menor a las 12 horas) puede mejorar la supervivencia de los pacientes cirróticos con hemorragia variceal, pero no tiene un beneficio notable en la prevención del re sangrado.<sup>43</sup>

- Ping-Hsien Chen y colaboradores en el 2012 realizaron un estudio que tenía como objetivo determinar los factores de riesgo que predisponían o evitaba. Que el paciente tuviera un nuevo episodio de sangrado. Para ello realizaron un estudio prospectivo, unicentrico desde julio de 2005 hasta diciembre de 2009 en el que se incluyeron a 101 pacientes que cumplieron con el diagnóstico de cirrosis (el diagnóstico de cirrosis hepática se basó en la biopsia hepática o en la combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos y de imágenes) y que ingresaban al área de urgencias por sangrado variceal. Una vez ingresados a urgencias, todos los pacientes recibieron medidas de soporte (desde vasopresores (somatostatina), profilaxis antibiótica (Ceftriaxona), hemoderivados (objetivo de hemoglobina de 8 g/dl), beta bloqueadores, etc.) antes de la realización de endoscopia (lo más pronto

posible a su ingreso y cada 3-4 semanas hasta que se erradicaron las várices. El resultado principal a evaluar fue la aparición de un nuevo sangrado a las 6 semanas de la primera endoscopia y la tasa de mortalidad después del sangrado variceal activo. De los 101 pacientes, las tasas generales de sangrado de 6 semanas y 3 meses fueron del 25.7% (n = 26) y del 29.7% (n = 30), respectivamente. La mortalidad total de 6 semanas y 3 meses fue del 31.7 % (n = 32) y del 38.6 % (n=39), respectivamente. El tiempo de puerta a endoscopia (en horas), la puntuación de MELD y la trombosis de la vena porta fueron indicadores de un nuevo sangrado de 6 semanas, mientras que la hematemesis a la llegada, la puntuación de MELD y el carcinoma hepatocelular fueron indicadores de mortalidad a 6 semanas. La mortalidad general fue menor en la hematemesis que en los pacientes que no eran de hematemesis (39,7 % frente al 10,7 %, p = 0,007). En los pacientes con hematemesis, la tasa de re sangrado de 6 semanas (18,9 % frente al 38,9 %, p = 0,028) y la mortalidad (27 % frente al 52,8 %, p = 0,031) fueron menores en aquellos con endoscopia temprana (6-12 horas) que con retraso (> 12 horas). En pacientes sin hematemesis, la endoscopia temprana y retardada no tuvo diferencia en la tasa de resangrado de 6 semanas (17,6 % frente al 18,2 %, p = 0,944) y la mortalidad (11,8 % frente al 9,1 %, p = 0,861). Por lo tanto, los autores concluyen que la endoscopia temprana (realizada en las primeras 6-12 horas) se asocia con un mejor resultado en comparación a los NSBB. Ellos remarcan también que se requiere un ensayo aleatorizado con un mayor número de casos antes de llegar a una conclusión firme. <sup>44</sup>

- Yan y colaboradores es de utilidad. Ellos tenían como objetivo examinar la relación entre el momento de realización de la endoscopia y los resultados a corto plazo de los pacientes con sangrado variceal, y para ello diseñaron un ensayo retrospectivo multicéntrico en el que evaluaron retrospectivamente a 312 pacientes con sangrado variceal que fueron sometidos a endoscopia. 170 de esos pacientes (54,49%) fueron sometidos a endoscopia urgente (< 6 h), y 142 pacientes (45,51%) fueron sometidos a endoscopia temprana (6-24 h) durante el periodo de 2014 y 2022. Los objetivos primarios

de este estudio fueron en análisis de la mortalidad a las 6 semanas y la tasa de resangrado al mismo tiempo. Estos autores reportaron que el tiempo del inicio del sangrado y la endoscopia (dentro de las 12 h) se asoció significativamente con una mortalidad baja a las 6 semanas (OR: 0,16; IC del 95%: 0,06–0,46; valor de  $p = 0,001$ ). Lo que confirma que la endoscopia realizada dentro de las 6 horas posteriores al ingreso, en lugar de entre 6 y 24 horas mejoró a mortalidad, por lo que su retraso predispone a mayor riesgo de sufrir más hemorragias y muerte.<sup>45</sup>

La información derivada de estos estudios y las recomendaciones de las guías de la EASL, demuestran entonces los fundamentos que justifican la realización de la endoscopia en las primeras horas de ingreso del paciente. Por lo tanto, el retraso en la realización de la endoscopia supone un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, y, por lo tanto, debe de ser evitado.

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

### 1.2.1 Estancia hospitalaria de los pacientes con sangrado variceal

Uno de los más mencionados por la bibliografía es el de Thomopoulos y colaboradores, quienes reportan que **los pacientes con sangrado variceal agudo presentan una estancia hospitalaria promedio general de  $11.4 \pm 9$  días**. Estos datos resultaron del análisis de 141 pacientes (114 hombres, 27 mujeres) que fueron obtenidos de una base de datos de 2 centros médicos nacionales de Estados Unidos. De dicha plataforma se seleccionaron a pacientes que tenían diagnóstico de ingreso de sangrado variceal agudo y que fueron hospitalizados entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2004. Una vez analizados estos pacientes, se les dio seguimiento desde su egreso hasta su muerte o hasta la fecha de cierre del estudio (30 de junio de 2005). El objetivo principal fue

evaluar la mortalidad, aunque en este caso, nos enfocamos en los reportes de la duración promedio de la estancia de pacientes ingresados por sangrado variceal. <sup>46</sup>

Continuando con los reportes de la estancia hospitalaria de este tipo de pacientes, datos similares a estos fueron publicados más adelante (en 2008) por Viviane y colaboradores en el 2008. Estos autores analizaron la información de 7.853.982 pacientes hospitalizados por sangrado variceal agudo atendidos en 995 hospitales de 35 estados de Estados Unidos con el objetivo de determinar los costos y la duración de la estancia hospitalaria de pacientes con sangrado variceal. En sus resultados reportaron que los pacientes tienen un promedio de costos de hospitalización de \$5632 dólares cuando además del sangrado, presentan otras complicaciones; por otro lado, reportan un costo promedio de \$3402 dólares en pacientes que no se asocian a otras complicaciones. Con respecto a **la estancia intrahospitalaria promedio la reportan de 2.7- 4.4 días en pacientes sin complicaciones, la cual se puede prolongar de 3.8 hasta 15.2 días en pacientes que presentaron durante su estancia un retraso en la realización de la endoscopia o que se asociaron a otras descompensaciones hepáticas.** <sup>47</sup>

Tandon y colaboradores en 2018 realizaron un ensayo retrospectivo en el que incluyeron a 116 pacientes con diagnóstico de cirrosis que fueron hospitalizados por sangrado de tubo digestivo en el periodo de julio de 2014 a julio de 2016 y que fueron sometidos a endoscopia con el fin de determinar la etiología del sangrado (variceal o no variceal) y una vez determinada, diferencias cuál de ellas se asociaba a mayor mortalidad y a estancias hospitalarias más prolongadas. A pesar de que no hubo diferencias significativas entre los grupos analizados, este análisis es de utilidad para este estudio por qué menciona un **promedio de 4.9 días de estancia intrahospitalaria** (rango intercuartílico: grupo de sangrado variceal de 3.6-6.9 días frente a 5 rango intercuartílico: 2.7-8.3 días en el sangrado no variceal). Con esto concluyen los autores que los pacientes con sangrado variceal tienen mayores estancias intrahospitalarias que los no variceales. Sin embargo, no remarcan los factores que justifiquen dicho incremento. <sup>48</sup>

Farooq y colaboradores. Estos investigadores en el 2022 realizaron un ensayo retrospectivo que se basó en la utilización de la información de una base de datos nacional de los estados unidos (NIS). Se eligieron a 2439 pacientes que fueron ingresados con el diagnóstico de sangrado no variceal y 17620 con sangrado variceal. El objetivo consistió en determinar las tasas de mortalidad y de otras complicaciones en estos pacientes. Dentro de sus conclusiones más destacadas está el hecho de que los pacientes con sangrado variceal presentaron tasas más altas de mortalidad [odds ratio ajustado (aOR) de 1.42, con un IC del 95% 1.19-1.69], shock hemorrágico (aOR 1,84, IC 95% 1.54-2.17), ingreso a la unidad de cuidados intensivos (aOR 2,47, IC 95% 2,18-2,81), costos de hospitalización (\$16,251 vs. \$12,295, P<0,001), necesidad de transfusión de concentrados de glóbulos rojos (aOR 1,12, IC 95% 1,03-1,22), terapia endoscópica (aOR 2,71, 95% IC 2,47-2,93) y estancias hospitalarias más prolongadas (4.49 días vs 4.83 días (IC del 95%: 0,14-0,44; P <0,001). Estos desenlaces no deseados se asociaron principalmente a la presencia de otras descompensaciones (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal), hiponatremia, edad avanzada y el estar ingresado en hospitales de mediano a pequeño tamaño que no cuentan usualmente con todas las herramientas necesarias para su manejo oportuno.<sup>49</sup> Estos factores son de vital importancia, pues su prevención o corrección oportuna podrían mejorar tanto el pronóstico del paciente y el impacto financiero a los hospitales, por lo que consideramos oportuno tocar este tema en la siguiente sección de este trabajo, ya que es uno de los puntos fundamentales de este protocolo.

### **1.2.2 Factores de riesgo asociados a prolongación de la estancia hospitalaria en paciente con sangrado variceal**

La prolongación de la estancia intrahospitalaria es un problema de salud pública que incrementa los costos de la atención médica de cualquier enfermedad. Si nos enfocamos en el sangrado variceal, hasta ahora varios factores han sido citados como los desencadenantes de este hecho. Citando nuevamente a Farooq y colaboradores, ellos

mencionan principalmente a las otras descompensaciones de la insuficiencia hepática (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal e hiponatremia) como los principales factores asociados a una estancia hospitalaria prolongada.<sup>49</sup>

Los datos anteriormente mostrados, son similares a los reportados por Mohamed y colaboradores quienes igualmente investigaron factores asociados a la estancia prolongada en pacientes con hemorragia variceal y no variceal. Los 582 pacientes elegidos para este estudio fueron ingresados entre el periodo de agosto de 2018 hasta marzo de 2019, los cuales ingresaron con el diagnóstico de cirrosis descompensada. Una vez ingresados, 367 pacientes tenían hemorragia variceal de etiología y 215 pacientes tenían con etiología no variceal posterior a la realización de una endoscopia inicial. Se analizaron las características de la población y las tasas de mortalidad. Los resultados mostraron no diferencias significativas en la tasa de mortalidad entre ambos grupos (11.4% frente a 9.3%,  $P = 0.43$ ). La estancia hospitalaria en los pacientes con sangrado variceal fueron más prolongadas que en el grupo de sangrado no variceal NVB ( $5.8 \pm 2.2$  días vs.  $4.3 \pm 1.8$  días;  $p = 0,001$ ). La tasa de reingreso hospitalario dentro de los 30 días fue significativamente mayor en el grupo de sangrado variceal (27%) en comparación con el grupo de sangrado no variceal (18%). Finalmente, y de importancia para este protocolo, los factores de riesgo que se asociaron a la estancia hospitalaria prolongada fueron la presencia de otras descompensaciones de la cirrosis (encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea como las principales), mayores tasas de resangrado, además de una puntuación Child-Pugh C y una puntuación MELD más alta.<sup>50</sup>

## 2. JUSTIFICACIÓN

El sangrado de tubo digestivo alto es una de las descompensaciones más comunes de la insuficiencia hepática crónica, y representa una causa común de ingreso hospitalario. La endoscopia temprana (menor a 48 horas a partir de su ingreso) es la herramienta de elección para el tratamiento de esta condición pues disminuye la morbimortalidad.

En nuestra unidad médica no contamos con un servicio de endoscopia y los procesos de referencia a otras unidades pueden durar desde pocos hasta varios días, predisponiendo a que el paciente presente complicaciones asociados a una larga estancia hospitalaria (infecciones, eventos tromboembólicos, etc.). Es por ello que nosotros consideramos que el dar visibilidad a este problema es una de las justificaciones más importantes de este trabajo, pues una vez detectada la problemática, nuestros resultados puedan apoyar a la justificación e instalación de una unidad de endoscopia en nuestro hospital, lo que reduciría no solamente la duración de la estancia intrahospitalaria sino también las complicaciones asociadas a esta.

Otra justificándose este trabajo es el aspecto académico, pues además de qué la realización de este trabajo es un requisito necesario para los médicos residentes para familiarizarse con el área de investigación, también es importante ya que hasta este momento no se ha realizado en este hospital (ni a nivel estatal), un estudio que evalúe este aspecto, por lo que la realización de este trabajo además de llenar este vacío académico serviría qué manera cómo evidencia irrefutable para justificar la instalación de una unidad de endoscopia en este hospital.

Por último, contamos también con una justificante de componente normativo, pues de acuerdo a las guías de práctica clínica vigentes (nacionales e internacionales), se recomienda la realización de la endoscopia temprana a todos los pacientes con hemorragia digestiva como parte del correcto abordaje de este tipo de pacientes, pues incrementa la tasa de supervivencia de los pacientes. Es por lo anterior, que nosotros justificamos la realización de este trabajo.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **3.1 Pregunta de investigación**

¿La endoscopia tardía es un factor de riesgo para la prolongación de los días de estancia intrahospitalaria en los pacientes con sangrado variceal que acudieron al servicio de medicina interna del Hospital General del norte de la zona de Puebla en el año 2023?

### **4. HIPOTESIS**

#### **4.1 Hipótesis general**

La endoscopia tardía es un factor de riesgo para la prolongación de los días de estancia intrahospitalaria en los pacientes con sangrado variceal que acuden al servicio de medicina interna de nuestro hospital.

#### **4.2 Hipótesis nula:**

La endoscopia tardía no es un factor que se asocie a la prolongación de los días estancia hospitalaria en los pacientes con sangrado variceal que acuden al servicio de medicina interna de nuestro hospital.

### **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivos general**

- Comparar la duración de la estancia intrahospitalaria entre el grupo de pacientes a quienes se les realizó endoscopia temprana versus el grupo de pacientes a quienes se les realizó endoscopia tardía.

### **5.2 Objetivos secundarios**

- Analizar las características de generales de la población estudiada (edad, género, causa de la cirrosis, motivo de egreso hospitalario y necesidad de administración de fármacos vasopresores.).
- Determinar la duración de la estancia intrahospitalaria del grupo de pacientes a quienes se realizó endoscopia temprana y determinar la duración de la estancia intrahospitalaria del grupo de pacientes a quienes se realizó endoscopia tardía.
- Correlacionar la duración de la estancia intrahospitalaria de los grupos de endoscopia tardía y temprana de nuestro estudio con la duración de la estancia intrahospitalaria reportada por otros autores.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 Diseño del estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, descriptivo, observacional.

### 6.2 Definición del universo de trabajo:

Pacientes que acuden al área de urgencias del hospital general de la zona norte de Puebla con el diagnóstico de sangrado de tubo digestivo alto.

### 6.3 Población fuente:

Pacientes que acuden al área de medicina interna del hospital general de la zona norte de Puebla con el diagnóstico de sangrado de tubo digestivo alto.

### 6.4 Población elegible

#### 6.4.1 Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 18 años.
- Pacientes con antecedente de insuficiencia hepática crónica (clínica o histopatológicamente confirmada).
- Pacientes que acuden con sangrado de tubo digestivo alto de etiología variceal.

#### 6.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Paciente sin antecedentes de insuficiencia hepática crónica.
- Pacientes que no hayan ingresado el servicio de medicina interna
- Pacientes con hemorragia digestiva a quienes no se les haya realizado endoscopia.

**Comentado [ML1]:** SI YA COLOCASTE ARRIBA CUALES SON LOS QUE VAS A INCLUIR NO ES NECESARIOS QUE LOS COLOQUE AKI COMO QUE NO INGRESAN LOS QUE NO TIENEN LO YA COLOCADO ARRIBA, SUENA REDUNDANTE. Y TE FALTAN CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

#### 6.4.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes con sangrado de tubo digestivo alto de etiología no variceal

#### 6.4.4 Estrategia de muestreo

- Muestreo no probabilístico

#### 6.4.5 Fuente de la información

- Registros médicos electrónicos de los pacientes atendidos por el servicio de medicina interna

#### 6.4.6 Instrumento de medición

- Expediente clínico electrónico

#### 6.4.7 Definición de variables y escalas de medición:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia	Periodo referido en años por el sujeto al momento del estudio.	Independiente  Cuantitativa  Discreta	Ordinal	Años
Género	Características corporales que identifican a cada género	Características fenotípicas del individuo al momento del estudio.	Independiente  Cualitativa	Nominal  Dicotómica	Femenino / masculino

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Causa de la hepatopatía</b>	Factores de riesgo asociados al desarrollo de insuficiencia hepática crónica	Factor al cual se le atribuye el desarrollo de la insuficiencia hepática crónica	Independiente Cualitativa	Nominal	Herbolaria Consumo de alcohol Infecciosa Idiopática
<b>Motivo del egreso hospitalario</b>	Razón por la que un paciente es egresado del hospital	Motivo por el cual un paciente es egresado del hospital	Independiente Cualitativa	Nominal	Alta por mejoría, voluntaria, máximo beneficio o defunción
<b>Días de estancia intrahospitalaria</b>	Tiempo que un paciente permanece en un hospital desde su ingreso hasta su alta.	Número de días que el paciente permanece ingresado en el servicio de medicina interna.	Independiente Cuantitativa	Nominal Continua	Número de días
<b>Tasa de mortalidad</b>	Relación entre el número de muertes que ocurren en una población y la población total en un período de tiempo determinado	Proporción de personas que fallecen en un determinado período de tiempo respecto a la población total en ese mismo período	Independiente Cuantitativa	Nominal Continua	Porcentaje
<b>Uso de terapia vasopresora</b>	Administración de fármacos vasoconstrictores para mejorar la perfusión de los órganos vitales.	Número de pacientes a quienes se les administraron vasopresores para mantener tensión arterial media perfusora.	Independiente Cuantitativa	Nominal	Frecuencia

#### 6.4.8 Descripción de la metodología

Se obtuvieron los datos de todos los pacientes que ingresaron a medicina interna con el diagnóstico de sangrado de tubo digestivo alto que contaran con el antecedente de insuficiencia hepática crónica. De estos pacientes, se eligieron únicamente a los que después de la realización de endoscopia presentaron un reporte confirmando que la causa del sangrado era asociada a la presencia de varices esofágicas. Se eliminaron los pacientes con gastropatía erosiva, gastropatía hipertensiva y úlceras gástricas o esofágicas como las causantes del sangrado de tubo digestivo alto.

Los pacientes que sí cumplieron con estos criterios de inclusión, exclusión y eliminación, fueron seleccionados y se analizaron sus características generales (género, edad, causa por la cual desarrollaron cirrosis, y motivo de egreso hospitalario (alta por mejoría, alta voluntaria, alta por máximo beneficio o defunción). Posteriormente, estos pacientes fueron clasificados en 2 grupos. En el primer grupo se incluyó a pacientes a quienes se les realizó la endoscopia de manera temprana (en las primeras 48 horas posteriores a su ingreso a nuestro servicio). En el segundo grupo se incluyeron a pacientes a quienes se les realizó la endoscopia de manera tardía (más allá de las 48 horas de su ingreso al servicio de medicina interna).

De cada uno de los pacientes de estos 2 grupos se determinó la **duración de la estancia intrahospitalaria** (contándose los días que transcurrieron desde la fecha de su ingreso hasta la fecha de su egreso). Los resultados se expresaron en días. Se obtuvo el promedio de la estancia intrahospitalaria y posteriormente se realizó la comparación de los promedios de ambos grupos y se determinó si los resultados eran clínicamente significativos.

Para el cálculo de la tasa de mortalidad, se hoy tomaron en cuenta únicamente los pacientes que tenían como motivo de egreso la defunción, tanto del grupo de endoscopia temprana como del grupo de endoscopia tardía. Los resultados se expresaron en frecuencia. Posteriormente se realizó la comparación de ambas frecuencias de ambos

grupos y se determinó si las diferencias entre ellos eran clínicamente significativas. Estos datos fueron concentrados en hojas de Excel, para posteriormente ser analizados.

### **6.5 Análisis estadístico**

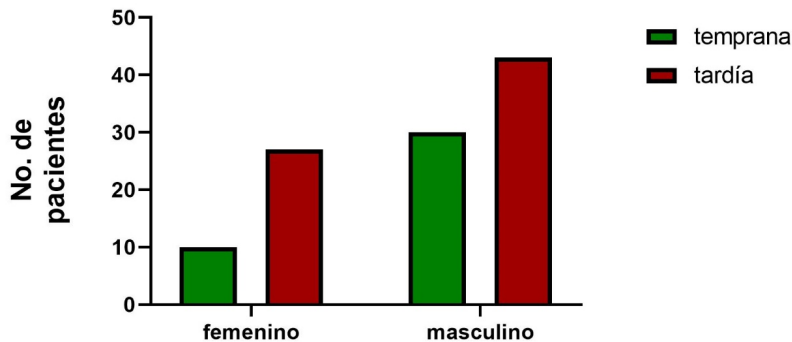
Las variables cuantitativas (edad, días de estancia intrahospitalaria) fueron expresados como promedios, porcentajes y números absolutos con su desviación estándar correspondiente. Para determinar la correlación existente entre estas, se utilizó la prueba T de student, considerándose como un hallazgo clínicamente significativo cuando el valor de  $P \leq 0.05$ .

En el caso de las variables cualitativas (género, motivo de egreso, etiología de la cirrosis, etc) son expresados como frecuencias. Para determinar la correlación existente entre estas, se realizó una prueba Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, considerándose como significativo con valores de  $P \leq 0.05$ .

## 7. RESULTADOS

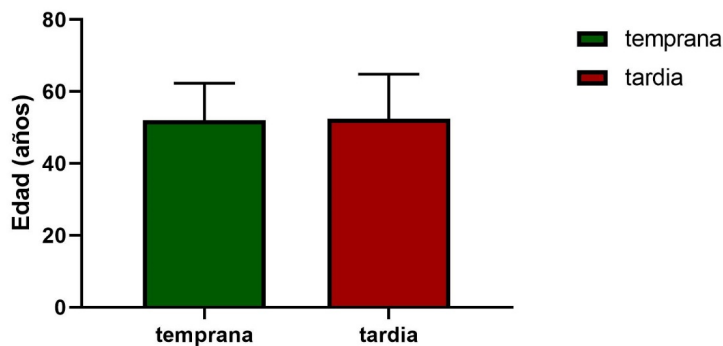
### 7.1 Características generales de la población

Como se comentó previamente, la población estudiada se clasificó en 2 grupos: el primero de ellos a quien se les realizó endoscopia temprana (48 horas después de su ingreso) y el grupo de endoscopia tardía (a quienes se les realizó la endoscopia más allá de las 48 horas desde su ingreso a nuestro servicio). En el grupo de endoscopia temprana se incluyeron a 40 pacientes y en el grupo de endoscopia tardía se incluyeron a 70 pacientes. Comenzando por los resultados generales, en cuanto a la distribución por género encontramos en el grupo de endoscopia tardía, que 27 pacientes eran mujeres (38.5%) y 43 hombres (61.4%), mientras que en el grupo de endoscopia temprana 10 pacientes eran del sexo femenino (25%) y 30 pacientes era del sexo masculino (75%). Al realizarse la comparación del género entre ambos grupos la prueba Chi cuadrada, no se encontraron diferencias significativas ( $P= 0.2080$ ).



**Grafico 1:** Comparación entre la distribución de género entre el grupo de pacientes a quienes se les realizó endoscopia temprana versus el grupo a quienes se le realizó endoscopia tardía. Los resultados están mostrados en frecuencias. Hizo la prueba Chi cuadrada para el análisis. No se encontraron diferencias significativas entre la distribución de género de ambas poblaciones ( $P=0.2080$ ). **Código de colores:** verde (grupo de endoscopia temprana); rojo (grupo de endoscopia tardía).

La edad también fue una de las variables generales analizadas de la población. El grupo de endoscopia temprana presentó una edad promedio de 52 años  $\pm$  10.2 (n=40) en comparación al grupo de endoscopia tardía, quien presentó una edad de 52.4  $\pm$  12.43 años (n=70). Al realizar el análisis estadístico (prueba T de student) no se encontraron diferencias significativas (P=0.8566; dif. 0.1811; IC 95% -4.176 a 5.016).



**Grafico 2:** Comparación de la edad entre el grupo de pacientes a quienes se les realizó endoscopia temprana versus el grupo a quienes se le realizó endoscopia tardía. Los resultados están mostrados años (promedio  $\pm$  desviación estándar). Para el análisis de las variables se utilizó una prueba T de student. No se encontraron diferencias significativas entre el promedio de edad de los grupos (P= 0.8566). **Código de colores:** verde (grupo de endoscopia temprana); rojo (grupo de endoscopia tardía).

Cómo se recordarán dentro de la sección de criterios de inclusión, la población que estudiamos tenía que contar con el diagnóstico de insuficiencia hepática crónica (cirrosis) para poder ser incluida dentro de nuestra población de estudio. La etiología de las cirrosis fue una de las variables que también nosotros analizamos en este trabajo. Nuestros resultados mostraron que las 2 causas más frecuentes asociadas al desarrollo de cirrosis en ambas poblaciones eran el consumo crónico de alcohol y la causa idiopática. En el grupo de endoscopia temprana 31 pacientes presentaron etilismo como causa de cirrosis (77.5%) y nueve pacientes etiología idiopática (22.5%) en comparación al grupo de

endoscopia tardía en el cual 46 pacientes presentaron cirrosis asociada al consumo crónico del alcohol (65.7%) vs 24 pacientes que presentaron etiología idiopática (34.2%). Al realizar la comparación de estas cifras con la prueba Chi cuadrada (prueba exacta de Fisher) encontramos que no hubo diferencias significativas, entre ambos grupos y etiologías (P= 0.2794).

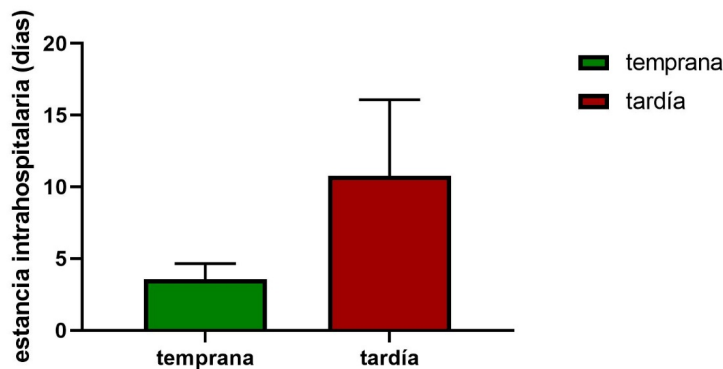


**Grafico 3:** Comparación de la causa asociada al desarrollo de cirrosis entre el grupo de pacientes a quienes se les realizó endoscopia temprana versus el grupo a quienes se le realizó endoscopia tardía. Los resultados están mostrados en frecuencias (número de pacientes). Para el análisis se utilizó una prueba Chi cuadrada. No se encontraron diferencias significativas entre el promedio de edad de los grupos (P= 0.2794). **Código de colores:** verde (grupo de endoscopia temprana); rojo (grupo de endoscopia tardía).

## 7.2 Duración de la estancia intrahospitalaria

La estimación de los días de estancia intrahospitalaria fue uno de los principales objetivos de este trabajo. Como mencionamos previamente la metodología, nosotros determinamos la duración de la estancia intrahospitalaria de los pacientes contando los días que transcurrieron desde la fecha de su ingreso hasta la fecha de su egreso. De esta manera encontramos que en el grupo de endoscopia temprana el promedio de estancia intrahospitalaria fue de  $3.55 \pm 1.1$  días (n=40). Por otro, la duración de la estancia intrahospitalaria del grupo de endoscopia tardía fue de  $10.7 \pm 5.3$  días (n=70).

Al realizar la comparación entre estos 2 grupos mediante la prueba T de student encontramos que las diferencias entre estos dos grupos fueron clínicamente significativas ( $P=0.0001$ ; con una diferencia entre medias de  $7.23 \pm 0.65$  días).

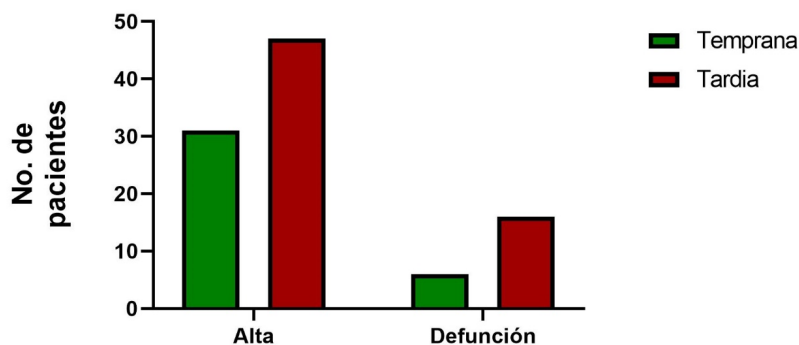


**Grafico 4:** Comparación de la duración de la estancia intrahospitalaria entre el grupo de pacientes a quienes se les realizó endoscopia temprana versus el grupo a quienes se le realizó endoscopia tardía. Los resultados están mostrados en días (promedio  $\pm$  desviación estándar). Para el análisis se utilizó una prueba T de student. Se encontraron diferencias significativas entre los promedios de estancia intrahospitalaria los 2 grupos ( $P= 0.0001$ ; con una diferencia entre medias de  $7.23 \pm 0.65$  días). **Código de colores:** verde (grupo de endoscopia temprana); rojo (grupo de endoscopia tardía).

### 7.3 Estimación de la tasa de mortalidad

Otro de los objetivos de este trabajo fue la determinación de la tasa de mortalidad de cada uno de los grupos y posterior comparación de estas. Como se mencionó en la metodología, para el cálculo de la tasa de mortalidad únicamente medimos la frecuencia de pacientes que fallecieron durante su estancia intrahospitalaria del grupo de endoscopia temprana y del grupo de endoscopia tardía, para posteriormente ser comparados entre sí. En los resultados encontramos en el grupo de endoscopia una tasa de mortalidad del 16.2% ( $n=7$ ) y en el grupo de endoscopia tardía una tasa de mortalidad del 25.4% ( $n=16$ ). De manera adicional, y aunque no fue uno de los objetivos de este

trabajo, también se calculó la tasa de egresos entre ambos grupos. El grupo de endoscopia temprana presentó una tasa de egresos del 83.7% (n=31) y el grupo de endoscopia tardía presentó una tasa de egresos del 74.6% (n= 47). Al realizarse la comparación entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad y de egresos de ambos grupos (P=0.3272).

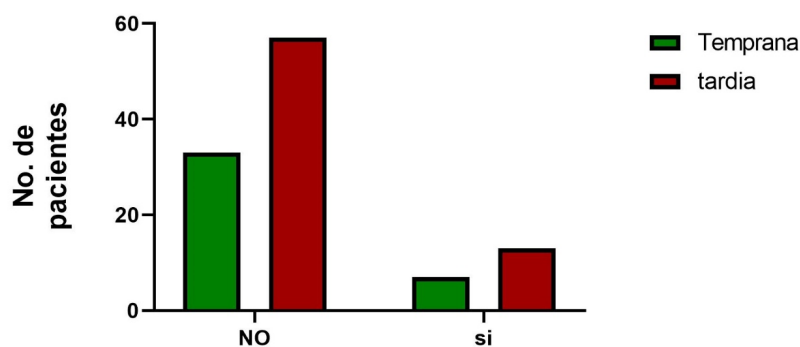


**Grafico 4:** Comparación de la mortalidad en el grupo de pacientes a quienes se les realizó endoscopia temprana (6 pacientes; 16.2%) versus el grupo de pacientes a quienes se le realizó endoscopia tardía (16 pacientes; 25.4%). Los resultados están mostrados en valores numéricos (número de pacientes). Para el análisis se utilizó una prueba exacta de Fisher. No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos (P= 0.3272). **Código de colores:** verde (grupo de endoscopia temprana); rojo (grupo de endoscopia tardía).

#### 7.4 Uso de terapia vasopresora

De acuerdo a la evidencia que se mostró en la sección de antecedentes, una de las medidas terapéuticas utilizadas en el sangrado de tubo digestivo alto (especialmente el de etiología variceal) es la terapia vasopresora, la cual puede ser utilizada tanto antes como después del sangrado tubo digestivo, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente. Debido a que en nuestro hospital hay retraso en la realización de las endoscopias, en muchos de los casos fue necesaria la terapia vasopresora para mantener tensiones arteriales perfusoras. Es por ello que consideramos prudente analizar si había diferencias significativas en el uso de terlipresina en la población del

grupo de pacientes a quienes se le realizaba la endoscopia de manera temprana y en el grupo de pacientes a quienes se les realizaba la endoscopia de manera tardía. A continuación se presentan los hallazgos de dicho análisis. En el grupo de endoscopia temprana se encontró que 33 pacientes (82.5%) no requirieron de uso de vasopresores, mientras que 7 pacientes (17.5%) si requirieron de uso este tipo de fármacos. Por otro lado, en el grupo de endoscopia tardía encontramos que 57 pacientes (81.4%) requirieron, administración de vasopresor y 13 pacientes (18.5%) no requirieron administración de estos fármacos. Al analizar los grupos mediante la prueba exacta de Fisher no encontramos diferencias significativas entre los grupos analizados (P=0.999).



**Grafico 5:** Comparación del uso de vasopresores en el grupo de pacientes a quienes se les realizó endoscopia temprana (33 pacientes no requirieron uso de vasopresores (82.5%) y 7 pacientes si requirieron (17.5%) versus el grupo de pacientes a quienes se le realizó endoscopia tardía (57 pacientes no requirieron uso de vasopresores (81.4%) y 13 pacientes si requirieron (18.5%). Los resultados están mostrados en valores numéricos (número de pacientes). Para el análisis se utilizó una prueba exacta de Fisher. No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos (P= 0.999). **Código de colores:** verde (grupo de endoscopia temprana); rojo (grupo de endoscopia tardía).

## **8. DISCUSIÓN**

### **8.1 Características generales de la población**

Cómo parte de nuestros resultados, mostramos en la sección pasada de este trabajo, el análisis de las características generales de la población. Reportamos el promedio de edad, género, etiología de la cirrosis y necesidad de fármacos vasoactivos. Al llevarse a cabo la comparación estadística entre el grupo de pacientes que fueron sometidos a endoscopia temprana y el grupo de pacientes que fueron sometidos endoscopia tardía, no encontramos diferencias significativas en ninguna de estas variables mencionadas.

Esto es de gran importancia pues una parte fundamental de la metodología es que los grupos analizados sea lo más homogéneos entre sí, pues esto garantiza que las diferencias encontradas en los resultados sean atribuidas a la variable analizada y no meramente a las diferencias que presentan ambos grupos. Es por lo tanto que esta homogeneidad entre los grupos mejora la validez de los resultados que presentamos en este estudio.

### **8.2 Análisis de la duración de la estancia intrahospitalaria**

Uno de los objetivos de este trabajo fue determinar la duración de la estancia intrahospitalaria de cada uno de los grupos de estudio. Dentro de los resultados pudimos observar diferencias significativas claras pues el grupo de endoscopia temprana tuvo un promedio de  $3.55 \pm 1.1$  días de estancia intrahospitalaria en comparación a el grupo de endoscopia tardía el cual tuvo un promedio de  $10.7 \pm 5.3$  días de estancia, lo cual confirma la sospecha que teníamos sobre la realización de endoscopia como un factor de riesgo para la prolongación de los días de estancia intrahospitalaria (siendo un resultado clínicamente significativo;  $P=0.0001$ ).

Al comparar nuestros datos con los de estudios pasados (y que reportamos en la sección de antecedentes de este trabajo), podemos observar que los días de estancia intra hospitalaria del grupo de endoscopia tardía, son muy similares a los reportados por Thomopoulos y colaboradores (46) quienes reportan que los pacientes con sangrado variceal agudo tienen una estancia intrahospitalaria promedio de 11.4  $\pm$ 9 días (en comparación a nuestros resultados en los que reportamos una duración de la EIH de 10.7  $\pm$ 5.3 días). Sin embargo, estos datos no se parecen a los del grupo de endoscopia temprana, pues en este grupo si presentan una diferencia importante (duración de la estancia hospitalario de 3.55 días  $\pm$ 1.1). Esto puede deberse a que en el estudio de Thomopoulos únicamente se hizo un promedio general, y no se hizo la diferenciación entre los grupos a los cuales se les hacía endoscopia temprana ni tardía (no fue parte de los objetivos de su estudio).

Continuando con la comparación de nuestros resultados con los reportados previamente, es momento de compararlo con el ensayo clínico realizado por Viviane y colaboradores, quienes tenían como objetivo principal de determinar los costos y duración de la estancia, intrahospitalaria en pacientes con hemorragia variceal. Dentro de esos resultados más importantes reportaron un costo promedio de \$3402 en pacientes que no presentaban descompensaciones y de hasta \$5632 en pacientes que presentaban descompensaciones. También reportaron una duración media de la EIH de 3.7 a 4.4 días en pacientes no complicados y de 3.8 hasta 15.2 días en pacientes con complicaciones.

Estas cifras son las más cercanas a lo que reportamos en nuestro trabajo, pues los pacientes con realización de endoscopia temprana (que estamos comparando con el grupo que no tenía complicaciones en el trabajo de Viviane) tenían una duración de EIH muy similar a la de nuestro trabajo (3.7 a 4.4 días (Viviane y colaboradores) vs nuestros resultados: 3.55 días  $\pm$ 1.1).

De manera muy similar a lo anterior, comparamos la EIH de su grupo de pacientes con complicaciones ( 3.8 hasta 15.2 días) vs nuestros pacientes del grupo de endoscopia

tardía ( $10.7 \pm 5.3$  días), encontrando datos muy similares. Aunque los resultados de estos autores y los nuestros tienen concordancia, la principal desventaja de la comparación con estos grupos es que no se utilizaron los mismos criterios de clasificación de los pacientes. A pesar de ello, nuestros resultados podrían ser comparados a los suyos ya que los pacientes a quienes se le realizó endoscopia temprana en nuestro estudio, pudieron ser dados de alta una vez que se realizó este procedimiento, lo que nos lleva a inferir que no tenían otras causas que justifiquen su estancia intrahospitalaria (es decir, no presentaban complicaciones). Esta suposición la podemos hacer también en el grupo de endoscopia tardía, debido a que en algunos casos, a los pacientes de este grupo se les realizaba su endoscopia, pero su fecha de egreso era más tardía (probablemente por que presentaban complicaciones que limitaban su estancia egreso inmediato). Sin embargo, estas son meras suposiciones y un análisis posterior de las complicaciones presentadas en el grupo de endoscopia tardía pudiera ser prudente.

Continuando con el análisis de los días de EIH, nuestros resultados, también concuerdan con los reportados por Farooq y colaboradores pues ellos reportan una estancia intrahospitalaria en pacientes con sangrado variceal de 4.49 días vs 4.83 días (IC del 95%: 0,14-0,44;  $P < 0,001$ ), y también concuerda con los hallazgos de Tandon y colaboradores del 2018 un promedio de 4.9 días de estancia intrahospitalaria. En base a lo anterior, podemos ver que nuestros resultados son muy similares de lo que ya ha sido reportado en general, y que estas cifras pueden verse incrementadas con la realización de una endoscopia tardía, por lo que es importante que tomemos cartas en el asunto para tratar de resolver esta problemática.

### **8.3 Análisis de la mortalidad**

Como mencionamos en la sección de resultados, se encontró una mortalidad del 16.2% en el grupo de endoscopia temprana vs 25.4% en el grupo de endoscopia tardía, comparación que no tuvo diferencias significativas ( $P=0.3272$ ). Esto contrasta con los hallazgos del estudio de Hsu y colaboradores, quienes reportaron disminución significativa de la mortalidad en los pacientes a quienes se le realizaba la endoscopia de manera más temprana, lo cual no observamos en nuestro estudio. Estas diferencias podrían deberse a que a ellos analizaron grupos de pacientes a quienes se realizó la endoscopia antes de las 12 horas, a diferencia de nuestro estudio en las que tomamos periodos de hasta 48 horas como el periodo de oportunidad para la relación óptima de este estudio (periodos de tiempo que no pueden ser comparables).

Consideramos prudente también mencionar en esta parte del análisis de los resultados, que la ausencia de diferencias significativa en nuestros resultados, pueden ser atribuidos al tiempo en el cual se realizaron los endoscopias. Como mencionamos clasificamos a nuestros pacientes en dos grupos: aquellos a quienes se les realizó la endoscopia antes de las 48 horas de su ingreso, nuestro servicio y aquellos a quienes se les realizó la endoscopia 48 horas posteriores a su ingreso a nuestro servicio. Sin embargo, una de las principales limitantes de nuestro trabajo fue precisamente este tiempo de selección de pacientes, manera ideal, la captación de pacientes debió de realizarse desde el servicio de urgencias, ya que en la mayoría de los trabajos el tiempo de realización de endoscopia es a partir de qué el paciente ingresa al área de urgencias. Sin embargo, en promedio tomamos que los pacientes que suben a nuestro servicio. Tuvieron una estancia promedio de 1-3 días en el área de urgencias, en lugar de estar analizando a pacientes que eran del grupo de endoscopia temprana y tardía, realmente estaríamos analizando pacientes a quienes se le realizó la endoscopia tardía y muy tardíamente, y quienes por lo tanto, no mostrarían diferencias significativas tanto en la mortalidad ni en las complicaciones asociadas debido a que ambos grupos no tuvieron una intervención endoscópica oportuna. Es por ello que nosotros consideramos que este trabajo pudiera repetirse en un futuro en la población que ingresa al servicio de urgencias, en donde sí sería posible captar a los pacientes en sus primeras 48 horas posteriores de inicio del

sangrado y realizar la endoscopia de manera oportuna, y también captar a los pacientes que acudan al área de urgencias 48 horas después de iniciado el sangrado y aquí es el realice la endoscopia y comparar ahora si con los criterios bien establecidos, la mortalidad entre ambos grupo, en donde creemos, encontraremos diferencias claras en la mortalidad, lo que justificaría la instalación de una unidad de endoscopia en el servicio de urgencias, para la resolución de situaciones que ponen en riesgo la vida del paciente, como lo es el sangrado de tubo digestivo, de etiología variceal.

#### **8.4 Necesidad de vasopresores**

Un punto importante en ese trabajo fue el determinar si los pacientes del grupo de endoscopia temprana tenían mayor o menor requerimiento de terapia vasopresora (terlipresina) en comparación al grupo al que se le realizó la endoscopia de manera tardía. Para ello nosotros contabilizamos a los pacientes en cuyo expediente aparecía la administración de terlipresina. Dentro de nuestros resultados, encontramos que en el grupo de endoscopia temprana se administró terlipresina al 17.5% del total de pacientes. En el grupo de endoscopia tardía, se administró terlipresina a un 18.5% del total de la población. Al realizar el análisis de dichos porcentajes con una prueba exacta de Fisher no encontramos diferencias significativas entre los grupos analizados ( $P=0.999$ ).

Este resultado, aunque no es algo que nosotros hubiéramos querido obtener, si es algo esperado debido a que nosotros únicamente analizamos a los pacientes a los que se le administró terapia con terlipresina pero no necesariamente este porcentaje incluía a todos aquellos que tenían la indicación de iniciar terapia vasopresora (ya que nos ha tocado en nuestra práctica médica diaria enfrentar situaciones en las cuales los pacientes tienen necesidad de un terapia vasopresor, y esta no se encuentra disponible y por lo tanto no es administrada) motivo por el cual consideramos que la cifra de pacientes a quienes se le administró terlipresina no necesariamente refleja la realidad de nuestros pacientes.

Por lo anterior, nosotros consideramos que la importancia de este resultado radica más que demostrar que un grupo tiene mayor necesidad de administración de terlipresina, es el de mostrar el hecho de que no en todas las ocasiones que un paciente tiene necesidad de terapia vasopresora esta se encuentra disponible para su administración, lo cual podría incrementar no solamente la morbi mortalidad de los pacientes, sino también la tasa de complicaciones que desafortunadamente no fueron parte de análisis de este trabajo.

Es por ello que otra área de oportunidad académica podría ser el analizar en un futuro las repercusiones que tienen los pacientes que no reciben terapia vasopresora cuando tienen criterios para hacerlos así como también analizar la causa por la cual no se pudo administrar el fármaco y de esta manera dar una visibilidad más específica de este problema y tomar medidas para mejorar la atención y calidad de vida de los pacientes con insuficiencia hepática crónica, y especialmente de aquellos que acuden con sangrado variceal agudo.

## 9. CONCLUSIONES

Para finalizar este trabajo, podemos concluir que la endoscopia tardía sí representa un factor de riesgo para el incremento de los días de estancia intrahospitalaria, confirmando la hipótesis inicial de este trabajo. Este hecho es pues muy importante debido a que permite iniciar pláticas y medidas que tengan como objetivo el disminuir esta problemática, ya que como hemos evidenciado en secciones previas de este trabajo, el incremento de los días de estancia en el hospital se ha asociado con un incremento de la morbimortalidad de los pacientes, principalmente por la presencia de infecciones, eventos tromboembólicos, caídas, desnutrición, etc.

Una de las medidas que pudieran adoptarse de manera más próxima es la mejoría de los procesos de referencia a otras unidades en donde sí cuentan con el servicio de endoscopia, pues como se comentó previamente, la mayoría de los pacientes que son atendidos en nuestro hospital por sangrado de tubo digestivo de etiología variceal presentan un retraso en su proceso de referencia el cual puede durar desde días hasta semanas, lo que se asocia a peor pronóstico e incremento de los costos intrahospitalarios.

Nos podemos dar cuenta entonces que el optimizar estos procedimientos podría traer grandes beneficios a nuestra unidad, pero aún más importantemente, el beneficio sucedería si nuestra unidad médica contará con un área y personal para la realización de endoscopias, lo cual nos permitiría disminuir la tasa de complicaciones, la tasa de mortalidad y de esta manera ofrecer a todos los pacientes con cirrosis que se presenten con sangrado de tubo digestivo alto al área de urgencias, tal y cómo lo recomiendan las guías de práctica médica nacionales e internacionales. Es por ello que consideramos de alto impacto a los resultados de este trabajo.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1):S49-S66.
2. Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernandez-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16:221–234.
3. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral Arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8: 1151–1157.
4. Bernardi, M., Moreau, R., Angeli, P., Schnabl, B., Arroyo, V. (2015). Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of hepatology* 63(5), 1272-1284.
5. Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., ... & Gines, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 69(2), 406-4
6. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015;62:S121–S130
7. Sarin SK, Kumar A, et al (2011); Association for the Study of the Liver (APASL) Working Party on Portal Hypertension. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int*. 2011 Jun;5(2):607-24
8. Francis, R., Bosch, J., Garcia-Tsao, G., Reiberger, T., Ripoll, C., Abraldes, J. G., ... & Yoshiji, H. (2022). Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension. *Journal of hepatology*, 76(4), 959-974.

9. Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:882–888. Abougergi, M. S. (2018). Epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the USA: is the bleeding slowing down?. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(5), 1091-1093.
10. Saydam, Ş. S., Molnar, M., & Vora, P. (2023). The global epidemiology of upper and lower gastrointestinal bleeding in general population: A systematic review. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 15(4), 723.
11. Siddiqui, M. T., Bilal, M., Haq, K. F., Nabors, C., Schorr-Lesnack, B., & Wolf, D. C. (2020). Seasonal impacts on the incidence of esophageal variceal hemorrhage: a nationwide analysis across a decade. *Clinical Endoscopy*, 53(2), 189
12. Solanki, S., Haq, K. F., Chakinala, R. C., Khan, Z., Aronow, W. S., Khan, M. A., ... & Wolf, D. C. (2019). Inpatient burden of esophageal varices in the United States: analysis of trends in demographics, cost of care, and outcomes. *Annals of Translational Medicine*, 7(18).
13. Fabbian, F., Fedeli, U., De Giorgi, A., Cappadona, R., Guarino, M., Gallerani, M., ... & De Giorgio, R. (2019). Sex and acute oesophageal variceal bleeding-related in-hospital mortality: a 15-year retrospective study. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(2), 811-817
14. Avgerinos, A., Nevens, F., Raptis, S., & Fevery, J. (1997). Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *The Lancet*, 350(9090), 1495-1499
15. Levacher, S., Blaise, M., Pourriat, J. L., Letoumelin, P., Lapandry, C., & Pateron, D. (1995). Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *The Lancet*, 346(8979), 865-868
16. Ioannou, G. N., Doust, J., Rockey, D. C., & Cochrane Hepato-Biliary Group. (1996). Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(1).
17. Zhou, X., Tripathi, D., Song, T., Shao, L., Han, B., Zhu, J., ... & Qi, X. (2018). Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 97(48), e13437

18. Lee, Y. Y., Tee, H. P., & Mahadeva, S. (2014). Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(7), 1790.
19. Tandon, P., Abraldes, J. G., Keough, A., Bastiampillai, R., Jayakumar, S., Carbonneau, M., ... & Ma, M. (2015). Risk of bacterial infection in patients with cirrhosis and acute variceal hemorrhage, based on Child–Pugh class, and effects of antibiotics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(6), 1189-1196
20. Gustot, T., Felleiter, P., Pickkers, P., Sakr, Y., Rello, J., Velissaris, D., ... & EPIC II Group of Investigators. (2014). Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study. *Liver International*, 34(10), 1496-1503.
21. Agarwal, A., Kumar, S. S., Sadasivan, J., & Kate, V. (2015). Antibiotic prophylaxis in the prevention of rebleeding in acute variceal hemorrhage: A randomized trial. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 6(1), 24-29.
22. Wu, C. K., Wang, J. H., Lee, C. H., Wu, K. L., Tai, W. C., Lu, S. N., ... & Chuah, S. K. (2013). The outcome of prophylactic intravenous cefazolin and ceftriaxone in cirrhotic patients at different clinical stages of disease after endoscopic interventions for acute variceal hemorrhage. *PLoS One*, 8(4), e61666.
23. Fernández, J., Del Arbol, L. R., Gómez, C., Durandez, R., Serradilla, R., Guarner, C., ... & Navasa, M. (2006). Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*, 131(4), 1049-1056.
24. Do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of  $\beta$ -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(1):22-31
25. Rodrigues, S. G., Mendoza, Y. P., & Bosch, J. (2020). Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP reports*, 2(1), 100063

26. Leithead, J. A., Rajoriya, N., Tehami, N., Hodson, J., Gunson, B. K., Tripathi, D., & Ferguson, J. W. (2015). Non-selective  $\beta$ -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut*, 64(7), 1111-1119.
27. Bang, U. C., Benfield, T., Hyldstrup, L., Jensen, J. E. B., & Bendtsen, F. (2016). Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver International*, 36(9), 1304-1312.
- 28.
29. De Souza, A. R., La Mura, V., Berzigotti, A., García-Pagán, J. C., Abraldes, J. G., & Bosch, J. (2015). Prognosis of acute variceal bleeding: Is being on beta-blockers an aggravating factor? A short-term survival analysis. *Hepatology*, 62(6), 1840-1846.
- 30.
- 31.
32. Villanueva, C., Albillos, A., Genescà, J., Garcia-Pagan, J. C., Calleja, J. L., Aracil, C., ... & Bosch, J. (2019).  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The lancet*, 393(10181), 1597-1608.m
- 33.
34. Tripathi, D., Ferguson, J. W., Kochar, N., Leithead, J. A., Therapondos, G., McAvoy, N. C. & Hayes, P. C. (2009). Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 50(3), 825-833
35. McDowell, H. R., Chuah, C. S., Tripathi, D., Stanley, A. J., Forrest, E. H., & Hayes, P. C. (2021). Carvedilol is associated with improved survival in patients with cirrhosis: a long-term follow-up study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 53(4), 531-539.
36. Bañares, R., Moitinho, E., Piqueras, B., Casado, M., García-Pagán, J. C., de Diego, A., & Bosch, J. (1999). Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 30(1), 79-83.8
37. Li, T., Ke, W., Sun, P., Chen, X., Belgaumkar, A., Huang, Y., ... & Zheng, Q. (2016). Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *BMJ open*, 6(5), e010902
38. Malandris, K., Paschos, P., Katsoula, A., Manolopoulos, A., Andreadis, P., Sarigianni, M., ... & Tsapas, A. (2019). Carvedilol for prevention of variceal

- bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Annals of gastroenterology*, 32(3), 287.
39. Kaplan, D. E., Ripoll, C., Thiele, M., Fortune, B. E., Simonetto, D. A., Garcia-Tsao, G., & Bosch, J. (2024). AASLD practice guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology*, 79(5), 1180-1211
  40. Sarin, Shiv K. M.D., D.M.; Wadhawan, Manav; Agarwal, Shriram R.; Tyagi, Pankaj; Sharma, Barjesh C.. Endoscopic Variceal Ligation plus Propranolol versus Endoscopic Variceal Ligation Alone in Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. *American Journal of Gastroenterology* 100(4):p 797-804.
  41. Abd ElRahim, A. Y., Fouad, R., Khairy, M., Elsharkawy, A., Fathalah, W., Khatamish, H., ... & Seyam, M. (2018). Efficacy of carvedilol versus propranolol versus variceal band ligation for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatology international*, 12, 75-82
  42. Khuroo, M. S., Khuroo, N. S., Farahat, K. L. C., Khuroo, Y. S., Sofi, A. A., & Dahab, S. T. (2005). Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 21(4), 347-361.
  43. Kovalak, M., Lake, J., Mattek, N., Eisen, G., Lieberman, D., & Zaman, A. (2007). Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointestinal endoscopy*, 65(1), 82-88.
  44. Guo, C. L., Wong, S. H., Lau, L. H., Lui, R. N., Mak, J. W., Tang, R. S., ... & Sung, J. J. (2022). Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study. *Gut*, 71(8), 1544-1550.
  45. Hsu, Y. C., Chung, C. S., Tseng, C. H., Lin, T. L., Liou, J. M., Wu, M. S., ... & Wang, H. P. (2009). Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 24(7), 1294-1299
  46. Mousa, N., Abdel-Razik, A., Sheta, T., G Deiab, A., Habib, A., Diasty, M., ... & Elgamal, A. (2021). Endoscopic management of acute oesophageal variceal bleeding within 12 hours of admission is superior to 12–24 hours. *British Journal of Biomedical Science*, 78(3), 130-134.

47. Bai, Z., Wang, R., Cheng, G., Ma, D., Ibrahim, M., Chawla, S., & Qi, X. (2021). Outcomes of early versus delayed endoscopy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review with meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 33(1S), e868-e876.
48. Chen, P. H., Chen, W. C., Hou, M. C., Liu, T. T., Chang, C. J., Liao, W. C., ... & Lee, S. D. (2012). Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *Journal of hepatology*, 57(6), 1207-1213
49. Yan, X., Leng, Z., Xu, Q., Zhang, Z., Xu, M., & Li, J. (2022). The influences of timing of urgent endoscopy in patients with acute variceal bleeding: a cohort study. *BMC gastroenterology*, 22(1), 506.
50. Thomopoulos, K., Theocharis, G., Mimidis, K., Lampropoulou-Karatza, C., Alexandridis, E., & Nikolopoulou, V. (2006). Improved survival of patients presenting with acute variceal bleeding: Prognostic indicators of short-and long-term mortality. *Digestive and Liver Disease*, 38(12), 899-904.
51. Viviane, A., & Alan, B. N. (2008). Estimates of costs of hospital stay for variceal and non variceal upper gastrointestinal bleeding in the United States. *Value in Health*, 11(1), 1-3.
52. Tandon, P., Bishay, K., Fisher, S., Yelle, D., Carrigan, I., Wooller, K., & Kelly, E. (2018). Comparison of clinical outcomes between variceal and non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(10), 1773-1779
53. Farooq, U., Tarar, Z. I., Franco, D., Kamal, F., & Abegunde, A. T. (2022). Comparison of outcomes between variceal and non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: Insights from a Nationwide Inpatient Sample. *Annals of Gastroenterology*, 35(6), 618.
54. Mohamed, M. S., Hamed, M. G., Hanafy, A. S., & Bassiony, M. A. (2020). Clinical Outcomes of Upper Gastrointestinal Bleeding in Egyptian Patients with Decompensated Liver Cirrhosis, Does the Bleeding Source Matter?. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 81(5), 2001-2005.

