



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

INCIDENCIA DE DESCOMPENSACIONES AGUDAS Y EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA CON PRIMER EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICEAL TRATADOS CON CARVEDILOL VERSUS PROPRANOLOL COMO PROFILAXIS SECUNDARIA EN UN HOSPITAL NIVEL III-1 EN LIMA, PERÚ: COHORTE PROSPECTIVA

INCIDENCE OF ACUTE DECOMPENSATION AND ADVERSE EFFECTS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS WITH A FIRST EPISODE OF UPPER DIGESTIVE VARICEAL BLEEDING TREATED WITH CARVEDILOL VERSUS PROPRANOLOL AS SECONDARY PROPHYLAXIS IN A LEVEL III-1 HOSPITAL IN LIMA, PERU: A PROSPECTIVE COHORT

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN GASTROENTEROLOGÍA

AUTOR

DIEGO ARMANDO HUANAY MARTINEZ

ASESOR

ALVARO BELLIDO CAPARO

COASESOR

FRINE SAMALVIDES CUBA

LIMA-PERÚ

2022

INCIDENCIA DE DESCOMPENSACIONES AGUDAS Y EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA CON PRIMER EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICEAL TRATADOS CON CARVEDILOL VERSUS PROPRANOLOL COMO PROFILAXIS SECUNDARIA EN UN HOSPITAL NIVEL III-1 EN LIMA, PERÚ: COHORTE PROSPECTIVA

INFORME DE ORIGINALIDAD

16%

INDICE DE SIMILITUD

14%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.upch.edu.pe

Fuente de Internet

5%

2

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

1%

3

Submitted to University of the Andes

Trabajo del estudiante

1%

4

emergenmedhb.blogspot.com

Fuente de Internet

1%

5

L. García Buey, F. González Mateos, R. Moreno-Otero. "Cirrosis hepática", Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2012

Publicación

1%

6

Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia

Trabajo del estudiante

1%

7	james.webkanix.com Fuente de Internet	1 %
8	Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León Trabajo del estudiante	1 %
9	www.hospitalbasurto.com Fuente de Internet	1 %
10	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1 %
11	Laura Yinneth Rojas Fonseca, Susana Fiorentino, Geison Modesti Costa. "Caracterización química y evaluación de la actividad biológica sobre líneas celulares tumorales de extracto de hojas de Tillandsia sp", Revista Productos Naturales, 2022 Publicación	<1 %
12	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	<1 %
13	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	<1 %
14	pdfs.semanticscholar.org Fuente de Internet	<1 %
15	www.msc.es Fuente de Internet	<1 %

16	www.revmedmilitar.sld.cu Fuente de Internet	<1 %
17	diariored.com Fuente de Internet	<1 %
18	gaceta.facmed.unam.mx Fuente de Internet	<1 %
19	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
20	www.e-pfb.com Fuente de Internet	<1 %
21	www.revistaneurocirugia.com Fuente de Internet	<1 %
22	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

1. RESUMEN

Introducción: La cirrosis hepática es una enfermedad muy frecuente a nivel mundial. La hipertensión portal en cirrosis es la base fisiopatológica para las descompensaciones (hemorragia por várices esofagogástricas, ascitis, encefalopatía hepática) y su tratamiento tanto como el de la hemorragia por várices esofagogástricas consiste en el uso de betabloqueadores no selectivos, como el propranolol y el carvedilol. Actualmente la profilaxis secundaria de hemorragia digestiva alta por várices esofagogástricas consiste en la ligadura endoscópica de várices y el uso de betabloqueadores; sin embargo, no hay evidencia suficiente que favorezca usar propranolol o carvedilol para esta finalidad y para la prevención de más descompensaciones. **Objetivo:** Determinar la tasa de incidencia de descompensaciones agudas: resangrado variceal, ascitis y encefalopatía hepática de los pacientes con cirrosis hepática que son tratados con carvedilol comparado con los tratados con propranolol como profilaxis secundaria luego de su primer episodio de hemorragia digestiva alta variceal en el Hospital Cayetano Heredia-Lima. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, analítico de tipo cohorte prospectivo, en el que se determinará la tasa de incidencia de descompensaciones agudas y efectos adversos de 138 pacientes con cirrosis hepática y primer episodio de sangrado variceal que reciben profilaxis secundaria, 69 pacientes tratados con carvedilol y 69 tratados con propranolol. Se realizará el registro de características basales de los pacientes y se hará seguimiento de estos pacientes a la segunda, cuarta, sexta semana, tercer mes, sexto mes, noveno mes y al año, se registrarán la frecuencia cardíaca, presión arterial, aparición de resangrado variceal, ascitis, encefalopatía hepática y efectos adversos; estos datos formarán parte de una base de datos para su posterior análisis estadístico. El estudio será evaluado por el comité de ética en investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia previo a su realización.

Palabras clave: Cirrosis hepática, carvedilol, propranolol, hemorragia gastrointestinal

1. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad muy frecuente a nivel mundial y asociada con alta morbimortalidad. Cerca de 1 millón de muertes anuales a nivel mundial son atribuidas a cirrosis. Es considerada la 11va causa más común de muerte y la tercera causa de muerte en personas de 45-64 años ⁽¹⁾⁽²⁾. En Perú es considerada la quinta causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 10.45 casos por cada 100 000 habitantes ⁽³⁾. La cirrosis hepática es la última etapa de una amplia variedad de enfermedades crónicas del hígado, que consiste en una fibrosis hepática difusa con reemplazo de la arquitectura normal del hígado por nódulos de regeneración ⁽⁴⁾. Las causas de cirrosis hepática más comunes a nivel mundial son la hepatopatía alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico y las hepatitis virales crónicas B y C ⁽²⁾, otras causas conforman menos de 2% de todos los casos ⁽⁵⁾. En la cirrosis hepática hay un incremento de la resistencia hepática debido al cambio de la arquitectura hepática y disfunción endotelial que llevan a un incremento de la presión portal, resultando en una cascada de alteraciones en la circulación esplácnica y sistémica caracterizada por vasodilatación, retención de agua y sodio y expansión del volumen plasmático, clave en la formación de ascitis. Estas alteraciones llevan a un incremento del flujo portal que contribuye a más incremento de la presión portal a pesar del desarrollo de vasos colaterales originados por esta hipertensión portal. Estas colaterales pueden formar várices gastrointestinales y causar sangrado variceal, también pueden facilitar la derivación portosistémica que junto con la disfunción hepática provocan encefalopatía hepática ⁽⁴⁾⁽²⁾. La enfermedad se caracteriza por fases compensada, generalmente asintomática con ausencia de várices o ascitis. Conforme la enfermedad progresa pasa a la fase descompensada donde la presión portal aumenta, la función hepática se deteriora y se desarrollan ascitis, hemorragias por várices esófago-gástricas, encefalopatía hepática e ictericia. Finalmente, estas pueden progresar a hemorragias gastrointestinales recurrentes, deterioro renal, síndrome hepatopulmonar e infecciones, acelerando así la muerte del paciente ⁽⁵⁾. La hipertensión portal provocada por la cirrosis hepática, se define como la presencia de una gradiente de presión venosa hepática (GPVH) de >5mmHg, el riesgo de desarrollar varices gastroesofágicas no incrementa hasta alcanzar 10mmHg o más, lo cual es denominado hipertensión portal clínicamente significativa ⁽⁶⁾. Dentro de las complicaciones provocadas por la hipertensión portal están la hemorragia digestiva alta variceal, la ascitis y la encefalopatía hepática ⁽²⁾.

La hemorragia digestiva alta variceal por ruptura de várices esófago-gástricas es una emergencia médica frecuente, es la segunda descompensación más frecuente luego de la ascitis y corresponde al 70% de todas las hemorragias digestivas altas en pacientes con cirrosis; lleva a una mortalidad del 5-8% en una semana y 15-25% a las 6 semanas del episodio de sangrado. 40% de cirróticos Child A y 72% de cirróticos Child B/C desarrollan várices esofágicas y la incidencia del primer sangrado en estos pacientes es aproximadamente entre 5-15% de pacientes por año y generalmente ocurre con GPVH >12mmHg. De los pacientes que dejan de sangrar, un tercio volverá a sangrar en las 6 semanas siguientes, 40% lo hará en los 5 días siguientes al sangrado inicial. ⁽⁴⁾⁽⁷⁾. En manejo de la hemorragia digestiva alta variceal existe profilaxis primaria, manejo agudo de la hemorragia y profilaxis secundaria. Para la profilaxis primaria se usan los betabloqueadores no selectivos (NSBBs) donde se recomienda el carvedilol sobre NSBBs tradicionales como el propranolol en pacientes compensados, en caso no se puedan utilizar se realiza ligadura endoscópica de várices esofágicas. Para el manejo de la hemorragia aguda se usan agentes vasoactivos, antibióticos profilácticos y terapia

endoscópica. Para la profilaxis secundaria de várices esofágicas el estándar de tratamiento actual es la ligadura endoscópica de várices más un NSBBs, que puede ser un NSBB tradicional o carvedilol según el último consenso de Baveno VII ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾. Los betabloqueadores no selectivos (NSBBs) son considerados la principal intervención farmacológica en el tratamiento de hipertensión portal y son el estándar de tratamiento para prevenir la primera descompensación en pacientes compensados con hipertensión portal clínicamente significativa ⁽⁸⁾. El mecanismo de acción de estas drogas es actuar sobre receptores cardiacos beta 1, logrando una respuesta cronotrópica negativa y gasto cardiaco reducido, y más importante sus efectos sobre receptores beta-2 en vasculatura esplácnica, resultando en vasoconstricción esplácnica y reducción del flujo portal. El carvedilol pertenece a la familia de NSBBs sin embargo tiene adicionalmente un efecto intrínseco vasodilatador anti-alfa adrenérgico, reduciendo la resistencia de colaterales portales, así como resistencia vascular intrahepática, entonces se justifica una mayor disminución de la hipertensión portal con el carvedilol que con propranolol ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾. Los NSBBs han demostrado prevenir sangrado variceal y reducir la mortalidad asociada a esta, debido a que el sangrado variceal será menos probable de ocurrir si la gradiente de presión venosa hepática es menor o igual a 12mmHg o con una disminución del 20% de su valor basal; sin embargo, a largo plazo solo 33-50% de pacientes tratados alcanzaran respuesta hemodinámica a NSBBs tradicionales, en estos pacientes puede optarse por carvedilol para alcanzar el objetivo. Aproximadamente 15% de los cirróticos tienen contraindicaciones absolutas o relativas a los NSBBs, así también los efectos adversos que producen tales como fatiga, debilidad, disnea son comunes y pueden resultar en necesidad de reducir dosis o incluso discontinuar dosis en otro 15% de pacientes ⁽¹¹⁾.

Una revisión sistemática y metanálisis de Zacharias AP et al., tomó en cuenta 10 ensayos clínicos randomizados que envolvían 810 participantes, los estudios comparaban al carvedilol vs propranolol en eficacia y seguridad. El uso de carvedilol llevó a una mayor disminución significativa de la gradiente de presión venosa hepática comparado a propranolol, pero no hubo evidencia de un beneficio significativo con respecto a la respuesta hemodinámica, tampoco en mortalidad, sangrado gastrointestinal y eventos adversos serios. Siendo el RR de 0.77 con 95% IC 0.43-1.37 para sangrado gastrointestinal y 0.97 con 95% IC 0.67-1.42 para eventos adversos serios y RR de 0.55 con 95% IC 0.23-1.29 para eventos no serios; sin embargo, los autores califican a los estudios como de baja y muy baja calidad ⁽¹¹⁾. En el estudio PREDESCI de Villanueva et al., incluyeron 201 pacientes: 100 para betabloqueadores (67 propranolol y 33 carvedilol) y 101 para placebo, en este estudio se encontró que las descompensaciones ocurrieron en 3 (9%) del grupo de carvedilol y 13 (19%) tratados con propranolol, con cierto mayor beneficio con respecto a la ascitis con carvedilol con HR 0.22 con 95% IC 0.02-1.94 que con propranolol con HR 0.50 con 95% IC 0.22-1.18 y 172 pacientes reportaron eventos adversos con incidencia similar en ambos grupos y eventos serios solo en 6 pacientes con 4 en el grupo de propranolol ⁽¹²⁾. Otro estudio de tipo ensayo clínico abierto realizado por Hamal AB et al., de un total de 47 pacientes: 25 pacientes en el grupo de propranolol y 22 en el de carvedilol, encontraron que a los 6 meses hubo resangrado variceal en 5 (22.7%) pacientes del grupo de carvedilol y 8 (32%) en el de propranolol con p=0.478, así la mortalidad a los 6 meses fue de 4 pacientes en el de carvedilol y 2 pacientes en el de propranolol con p=0.423, concluyendo que carvedilol fue igual de eficaz que propranolol en prevenir resangrado ⁽¹³⁾. Un estudio retrospectivo reciente realizado por Jachs *et al.* con 42 pacientes usando propranolol y 45 usando carvedilol, en el periodo 5 años encontraron que la incidencia acumulada de resangrado variceal fue de 10.4% con carvedilol vs 29.3% con propranolol con p=0.027 y la incidencia de muerte por causa

hepática de 7.4% con carvedilol vs 27.3% con propranolol con $p=0.036$; así también la incidencia acumulada de empeoramiento o nueva ascitis fue 11.7% en el grupo de carvedilol y 29.1% en el grupo de propranolol con $p=0.012$. Los autores sugieren de esta forma que para prevención de resangrado se debería preferir carvedilol que propranolol (14).

En nuestro medio no hay estudios que comparen estos dos fármacos y nuestra población no es ajena a todas las complicaciones de la cirrosis hepática e hipertensión portal, en el Hospital Cayetano Heredia se continúa usando propranolol y se está empezando a utilizar carvedilol en muchos pacientes, por lo que se realiza este estudio para evaluar la evolución de los pacientes expuestos a estos dos fármacos en profilaxis secundaria para resangrado variceal, como también los efectos adversos a estos fármacos para identificar cual podría ser la terapia más adecuada y mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Determinar la tasa de incidencia de descompensaciones agudas: resangrado variceal, ascitis y encefalopatía hepática de los pacientes con cirrosis hepática que son tratados con carvedilol comparado con los tratados con propranolol como profilaxis secundaria luego de su primer episodio de hemorragia digestiva alta variceal en el Hospital Cayetano Heredia-Lima.

Objetivo secundario:

- Determinar la tasa de incidencia de efectos adversos en los pacientes con cirrosis hepática que reciben tratamiento con carvedilol comparado con los que reciben propranolol como profilaxis secundaria luego de su primer episodio de hemorragia digestiva alta variceal en el Hospital Cayetano Heredia-Lima

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, analítico de tipo cohorte prospectiva, en el cual mediante seguimiento de 1 año se comparará al grupo no expuesto tratados con propranolol como profilaxis secundaria para resangrado variceal con el grupo expuesto tratados con carvedilol como profilaxis secundaria para resangrado variceal

3.2 POBLACION:

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática admitidos en el Hospital Cayetano Heredia con primer episodio de hemorragia digestiva alta variceal que reciben profilaxis secundaria con ligadura endoscópica de várices y betabloqueador no selectivo.

- ✓ **No Expuestos:** Pacientes que se les haya prescrito propranolol como profilaxis secundaria, por el médico tratante, en el servicio de gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia.
- ✓ **Expuestos:** Pacientes que se les haya prescrito carvedilol como

profilaxis secundaria, por el médico tratante, en el servicio de gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia.

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes mayores de edad entre 18 y 80 años
 - Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, diagnosticada por imagenología con signos clínicos y laboratoriales y/o biopsia que son admitidos por su primer episodio de hemorragia digestiva alta por várices esófago-gástricas (várices esofágicas y gastroesofágicas tipo 1) y que se les haya realizado ligadura endoscópica de várices.
 - Pacientes en los cuáles el médico tratante les haya indicado carvedilol o propranolol como profilaxis secundaria para hemorragia digestiva alta variceal.

- **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes con cirrosis hepática Child C
 - Pacientes con sospecha diagnóstica de carcinoma hepatocelular u otra malignidad
 - Pacientes con trombosis de vena porta, diagnosticada por ecografía u otro examen de imagen.
 - Pacientes con contraindicaciones a uso de betabloqueadores: pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, bloqueo atrioventricular grado II y III, síndrome del seno enfermo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, edema pulmonar, diabetes no controlada
 - Pacientes con desvío portosistémico intrahepático transyugular (TIPS)
 - Pacientes con indicación de TIPS temprano por hemorragia digestiva variceal
 - Pacientes cuyo sangrado no cede con octreotide
 - Pacientes con hemorragia digestiva por várices gástricas tipos gastroesofágicas tipo 2, várices gástricas aisladas tipo 1 y tipo 2.
 - Pacientes con historia de consumo de carvedilol o propranolol.
 - Pacientes intolerantes a betabloqueadores
 - Pacientes y familiar responsable incapaces de dar consentimiento informado

4.3 MUESTRA

El tamaño muestral del estudio se calculó usando el programa Openepi, se utilizó el estudio de Jachs et al.⁽¹⁴⁾, en el programa se colocó nivel de significación del 95%, potencia del 80%, razón de tamaño de muestra expuesto/no expuesto de 1:1, un porcentaje de no expuestos positivos de 29% y porcentaje de expuestos positivos de 10%, un odds ratio de 0.28, razón de riesgo/prevalencia de 0.35 y diferencia riesgo/prevalencia de -19, obteniéndose un tamaño muestral de 138 pacientes, donde el grupo de no expuestos y expuestos estará conformado por 69 pacientes cada uno.

4.4 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Para el estudio se seleccionará a los pacientes entre 18 y 80 años con diagnóstico de cirrosis hepática con primer episodio de hemorragia digestiva alta variceal admitidos en el Hospital Cayetano Heredia que reciben profilaxis secundaria con ligadura endoscópica de várices y betabloqueadores no selectivos (carvedilol o propranolol) indicados por el médico tratante.

Para ello se revisará la indicación médica en la historia clínica del paciente que haya ingresado por hemorragia digestiva alta variceal y haya recibido ligadura endoscópica de várices. Luego se verificará que cumpla los criterios de inclusión y que no cuente con algún criterio de exclusión. De estar apto para ingresar al estudio, se le informará sobre el proyecto de investigación, el propósito del estudio, beneficios, riesgos, si hay algún costo adicional, acerca de la confidencialidad de sus datos y sobre el consentimiento informado. Posterior a la firma del consentimiento informado por el paciente o familiar apoderado, si el paciente tiene indicación médica de recibir profilaxis secundaria con propranolol conformará el grupo no expuesto y si tiene indicación médica de recibir carvedilol conformará el grupo expuesto.

Datos relevantes tales como código de participante, historia clínica, fecha de endoscopia, fecha de la captación, fecha de inicio del fármaco, edad, sexo, fármaco utilizado, dosis, etiología de la cirrosis hepática, puntaje Child, MELD, descompensación basal, tamaño de várices, tipo de várices, exámenes de laboratorio importantes, antecedentes médicos de importancia, frecuencia cardíaca y presión arterial basal, se llenarán de forma confidencial en la ficha de recolección de datos y luego pasados a una base de datos en Excel. Posteriormente luego del inicio de betabloqueadores no selectivos, se realizará controles de presión arterial y frecuencia cardíaca a la segunda semana, cuarta semana, sexta semana, tercer mes, sexto mes, noveno mes y al año de inicio de tratamiento, de no ser posible que el médico residente las realice en el hospital, serán realizados por personal calificado para dicha acción en el lugar que sea más accesible para el paciente y luego será dado a conocer al médico residente.

Así mismo los pacientes serán controlados a la cuarta semana, sexta semana, tercer mes, sexto mes, noveno mes, y al año de iniciado el tratamiento para evaluar aparición de descompensaciones asociadas a hipertensión portal (resangrado por várices, nueva ascitis o empeoramiento de ascitis, episodios de encefalopatía hepática) y efectos adversos serios y no serios dentro de cada periodo de seguimiento, los cuales serán evaluados por el médico residente de manera presencial idealmente en el servicio de Gastroenterología coordinando con el paciente o familiar, o en su defecto mediante llamada telefónica o video llamada previa autorización con el consentimiento informado, luego se añadirán los datos obtenidos en la ficha de recolección y base de datos para su análisis estadístico. Los pacientes que durante el estudio no continúen con el fármaco inicial o que lo cambien a otro fármaco distinto serán excluidos del estudio.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El presente proyecto se llevará a cabo para generar conocimiento adicional necesario para promover la salud de las personas con cirrosis hepática.

Este proyecto de investigación se adecúa a las últimas pautas de la CIOMS del 2017 y será previamente evaluado por el comité de ética en investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y también por el comité del Hospital Cayetano Heredia.

La información recolectada de los participantes será guardada de manera anónima y confidencial en una base de datos, no se colocarán sus nombres, solo códigos y sólo los investigadores tendrán acceso a esta base de datos.

Se elaboró un consentimiento informado explicando el proyecto de investigación, su propósito, procedimientos, riesgos, beneficios y derechos del participante, el cual deberá ser firmado por el mismo participante o familiar apoderado (si el participante no puede firmar) en caso deseen participar del estudio. Finalmente se aceptará si algún participante quiere retirarse del estudio en cualquier momento y tendrán derecho a recibir los resultados del estudio.

4.6 PLAN DE ANÁLISIS

Se usará el programa Excel para registrar y codificar la información recolectada. Luego para el análisis estadístico se utilizará el software Stata versión 16. Un valor de $p < 0.05$ será el umbral de significación estadística para todos los análisis. Los datos clínico-demográficos generales de la población de estudio se presentarán mediante tablas. La normalidad de los datos se evaluará a partir de la prueba de Shapiro-Wilk; si los datos cumplen los criterios de normalidad se reportarán como medias con desviaciones estándar, de modo contrario se reportarán como medianas con rangos intercuartílicos, las variables categóricas se expresarán como proporciones. Se utilizará la prueba T-student para la diferencia de medias, en caso de cumplir con los criterios de normalidad, de lo contrario se utilizará el análisis de la varianza (ANOVA) o la prueba de Kruskal-Wallis como alternativa no paramétrica para la comparación de medias en más de dos grupos. Similarmente se empleará la prueba chi cuadrado (χ^2) para la comparación de proporciones. Como medida de asociación, se utilizará el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza (IC). Finalmente, se utilizará un análisis bivariado para explorar la relación entre dos variables o el comportamiento de una variable en función de otra; en caso de necesitar explorar la relación entre tres o más variables de modo simultáneo se utilizará el modelo multivariado.

5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245-266.
2. Ginès P, *et al.* Liver cirrhosis. *Lancet.* 2021;398(10308):1359-1376.
3. Ministerio de Salud, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Análisis de situación de Salud del Perú 2019. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_peru19.pdf
4. Patrick S. Kamath y Vijay H. Shah. Perspectiva general de la cirrosis. En: Elsevier editor. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. 11va edición; 2021. P. 1164-1171.
5. Guadalupe Garcia-Tsao. La cirrosis y sus secuelas. En: Elsevier editor. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 26º edición;2021. P. 992-1000.
6. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clin Liver Dis.* 2019;23(4):573-587.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460.
8. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-974.
9. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol.* 2020;26(40):6111-6140.
10. Zia HA, Aby ES, Rabiee A. An Update on the Management of Esophageal Variceal Hemorrhage. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;18(4):179-183
11. Zacharias AP, *et al.* Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD011510.
12. Villanueva C, *et al.* β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2019;393(10181):1597-1608.
13. Hamal AB, *et al.* Carvedilol Versus Propranolol for Secondary Prophylaxis of Variceal Hemorrhage in Patients with Liver Cirrhosis. *Adv Res Gastroentero Hepatol.* 2020; 15(4):144-149.
14. Jachs M., *et al.* Carvedilol Achieves Higher Hemodynamic Response and Lower Rebleeding Rates Than Propranolol in Secondary Prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022: S1542-3565(22)00642-5.
15. Biggins SW, *et al.* Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021 Aug;74(2):1014-1048.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022 Sep;77(3):807-824.

6 PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

PRESUPUESTO			
CATEGORIA	COSTO/MES	CANTIDAD	TOTAL
Investigador	S/. 0.00	1	S/. 0.00
Asesores	S/. 0.00	2	S/. 0.00
Fotocopias y lapiceros	S/. 9.00	12	S/. 108.00
Movilización	S/. 0.00	12	S/. 0.00
Llamadas telefónicas	S/. 18.4	12	S/. 221.00
TOTAL			S/. 329.00

ACTIVIDADES	CRONOGRAMA																
	2022			2023-2024							2025						
	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	F	M	A	M	J	J
Revisión bibliográfica	X	X														
Redacción del protocolo		X														
Aprobación comité de ética				X	X	X										
Reclutamiento de pacientes y seguimiento de pacientes							X	X	X	X	X	X	X			
Creación de base de datos							X	X	X	X	X	X	X			
Análisis de datos																X	X
Informe final																	X

7 ANEXOS

ANEXO 1: FICHA RECOLECCIÓN DATOS

Código de participante: _____ **Sexo:** F () M () **Edad:** _____
Teléfono de contacto: _____ **HC:** _____
Fecha de Endoscopia: _____ **Fecha de inicio de fármaco:** _____
Fecha actual: _____

- **Fármaco utilizado para Profilaxis secundaria:**

- Carvedilol () →
Dosis: _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____
- Propranolol () →
Dosis: _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____

- **Etiología de Cirrosis Hepática:**

- Hepatopatía alcohólica ()
- Enfermedad de hígado graso no alcohólica ()
- Hepatitis B ()
- Hepatitis C ()
- Otro (especificar): _____

- **Child-Pugh:** _____

- **MELD:** _____ **MELD-Na:** _____

- **Comorbilidades:** Diabetes mellitus.... () ; HTA..... () ; ERC....() ; Enfermedad Cardíaca....() : _____

- **Laboratorios:** Hb (g/dl): _____ Pla(x10³/uL): _____ INR: _____ Creatinina (mg/dl): _____

Albumina (g/dl): _____ Bilirrubina total (mg/dL): _____

- ¿Hay ascitis? Sí () No () Grado: _____

- ¿Hay Encefalopatía hepática manifiesta?... Si () No () Grado: _____

Endoscopia digestiva alta:

- **Tipo de várices:** _____ **Tamaño de várices:** pequeña (), mediana (), grande ()

- **Sesiones de ligadura endoscópica:** _____ **Fecha:** _____

Funciones vitales basales:

- **Frecuencia cardíaca basal antes del inicio de profilaxis secundaria:** _____

- **Presión arterial sistólica/ presión arterial media basal antes del inicio de profilaxis secundaria:** _____ / _____

Seguimiento a las 2 semanas

- **Frecuencia cardíaca:** _____
- **Presión arterial sistólica/presión arterial media:** _____ / _____

Seguimiento a las 4 semanas

- **Frecuencia cardíaca:** _____
- **Presión arterial sistólica/presión arterial media:** _____ / _____

- Resangrado variceal: Sí () No () Fecha: _____
- Nueva ascitis: Sí () No () Empeoramiento de ascitis: Sí () No ()
- Episodios de encefalopatía hepática: _____ Fechas: _____
- Efectos adversos: No serios: _____
Serios: _____

Seguimiento a las 6 semanas

- Frecuencia cardiaca: _____
- Presión arterial sistólica/presión arterial media: _____/_____
- Resangrado variceal: Sí () No () Fecha: _____
- Nueva ascitis: Sí () No () Empeoramiento de ascitis: Sí () No ()
- Episodios de encefalopatía hepática: _____ Fechas: _____
- Efectos adversos: No serios: _____
Serios: _____

Seguimiento al 3er mes

- Frecuencia cardiaca: _____
- Presión arterial sistólica/presión arterial media: _____/_____
- Resangrado variceal: Sí () No () Fecha: _____
- Nueva ascitis: Sí () No () Empeoramiento de ascitis: Sí () No ()
- Episodios de encefalopatía hepática: _____ Fechas: _____
- Efectos adversos: No serios: _____
Serios: _____

Seguimiento al 6to mes

- Frecuencia cardiaca: _____
- Presión arterial sistólica/presión arterial media: _____/_____
- Resangrado variceal: Sí () No () Fecha: _____
- Nueva ascitis: Sí () No () Empeoramiento de ascitis: Sí () No ()
- Episodios de encefalopatía hepática: _____ Fechas: _____
- Efectos adversos: No serios: _____
Serios: _____

Seguimiento al 9no mes

- Frecuencia cardiaca: _____
- Presión arterial sistólica/presión arterial media: _____/_____
- Resangrado variceal: Sí () No () Fecha: _____
- Nueva ascitis: Sí () No () Empeoramiento de ascitis: Sí () No ()
- Episodios de encefalopatía hepática: _____ Fechas: _____
- Efectos adversos: No serios: _____
Serios: _____

Seguimiento al 12vo mes

- Frecuencia cardiaca: _____
- Presión arterial sistólica/presión arterial media: _____/_____
- Resangrado variceal: Sí () No () Fecha: _____
- Nueva ascitis: Sí () No () Empeoramiento de ascitis: Sí () No ()
- Episodios de encefalopatía hepática: _____ Fechas: _____
- Efectos adversos: No serios: _____
Serios: _____

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

<i>Título del estudio :</i>	Incidencia de descompensaciones agudas y efectos adversos en pacientes con cirrosis hepática con primer episodio de hemorragia digestiva alta variceal tratados con carvedilol versus propranolol como profilaxis secundaria en un hospital nivel III-1 en Lima, Perú: cohorte prospectiva
<i>Investigadores :</i>	Dr. Diego Armando Huanay Martínez Dr. Alvaro Bellido Caparó Dr. Frine Samalvides Cuba
<i>Institución :</i>	Hospital Cayetano Heredia

Propósito del estudio:

Lo estamos invitando a participar en un estudio para determinar cuántos pacientes con cirrosis hepática, que son tratados con carvedilol comparado con los tratados con propranolol, presentan descompensaciones agudas y efectos adversos.

Para ello, compararemos la cantidad de pacientes que sangran nuevamente, presentan nueva ascitis o empeoramiento de ascitis (acumulación de líquido en el abdomen), episodios de encefalopatía hepática (alteración de conciencia) y los efectos secundarios de estos medicamentos usados durante el periodo de tiempo del estudio, entre los pacientes que tomarán carvedilol con aquellos pacientes que tomarán propranolol.

Este es un estudio realizado por un médico del servicio de Gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, con la asesoría de expertos en Gastroenterología y ética del Hospital Cayetano Heredia.

Procedimientos:

Si decide participar en este estudio se realizará lo siguiente:

1. Se procederá a llenar datos de su historia clínica en fichas de recolección, datos tales como edad, sexo, fármaco que utilizara, dosis, comorbilidades, causa de la cirrosis hepática, valores laboratoriales, presencia o no de descompensaciones asociadas, hallazgos endoscópicos, frecuencia cardíaca y presión arterial, los mismos que se mantendrán en confidencialidad.
2. A la segunda semana de iniciado el tratamiento se realizará el control de frecuencia cardíaca y presión arterial, por el médico residente o en su defecto por un personal capacitado idealmente en el Hospital Cayetano Heredia
3. A la cuarta semana, sexta semana, tercer mes, sexto mes, noveno mes y al año se evaluará su presión arterial, frecuencia cardíaca, también se evaluará si hubo aparición de alguna descompensación durante el periodo de seguimiento como nuevo sangrado, ascitis (acumulación de líquido en el abdomen) y encefalopatía hepática (alteración de conciencia).
4. Serán siete controles en un año, el lugar de estos controles será idealmente en el servicio de Gastroenterología por el médico residente de Gastroenterología, coordinado con usted de acuerdo a su disponibilidad de tiempo; de no ser posible hacerlo de manera presencial, la toma de presión arterial y frecuencia cardíaca podrá ser realizado por otro personal capacitado y el médico residente se podrá comunicar con usted vía telefónica o videollamada para el monitoreo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
INVESTIGACION

<i>Título del estudio :</i>	Incidencia de descompensaciones agudas y efectos adversos en pacientes con cirrosis hepática con primer episodio de hemorragia digestiva alta variceal tratados con carvedilol versus propranolol como profilaxis secundaria en un hospital nivel III-1 en Lima, Perú: cohorte prospectiva
<i>Investigador (a) :</i>	Dr. Diego Armando Huanay Martínez Dr. Alvaro Bellido Caparó Dr. Frine Samalvides Cuba
<i>Institución :</i>	Hospital Cayetano Heredia

Riesgos:

El presente estudio no tendrá riesgos para su salud

Beneficios:

Usted recibirá un boletín con recomendaciones e información sobre la cirrosis hepática, esta también tendrá información acerca de la dieta que debería seguir, estilo de vida y hábitos saludables. Igualmente, se le brindará facilidades para poder obtener atención oportuna por su enfermedad en el servicio de Gastroenterología, de acuerdo a la demanda de pacientes.

Costos y compensación

Usted no deberá pagar nada por participar en el estudio. No habrá compensación económica por estar en el estudio.

Confidencialidad:

Nosotros guardaremos su información con códigos y no con nombres. Solo los investigadores tendrán acceso a la base de datos. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participaron en este estudio.

Derechos del participante:

Si decide participar en el estudio y presenta algún inconveniente durante este, puede retirarse del estudio en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno o penalidad. Si tiene alguna duda adicional, por favor pregunte al investigador responsable Diego Armando Huanay Martínez al teléfono [REDACTED]. Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar al Dr. Luis Saona Ugarte, presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-3190000 anexo 201352 o al correo electrónico: duict.cieh@oficinas-upch.pe
Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
INVESTIGACIÓN

<i>Título del estudio :</i>	Incidencia de descompensaciones agudas y efectos adversos en pacientes con cirrosis hepática con primer episodio de hemorragia digestiva alta variceal tratados con carvedilol versus propranolol como profilaxis secundaria en un hospital nivel III-1 en Lima, Perú: cohorte prospectiva
<i>Investigador (a) :</i>	Dr. Diego Armando Huanay Martínez Dr. Alvaro Bellido Caparó Dr. Frine Samalvides Cuba
<i>Institución :</i>	Hospital Cayetano Heredia

DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo de las actividades en las que participaré si decido ingresar al estudio, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

**Nombres y Apellidos
Participante**

Fecha y Hora

**Nombres y Apellidos
Testigo (si el participante
es analfabeto)**

Fecha y Hora

**Nombres y Apellidos
Investigador**

Fecha y Hora

ANEXO 3: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	FORMA DE REGISTRO
Profilaxis secundaria con carvedilol	Inicio de carvedilol por el paciente para profilaxis secundaria, indicado por el médico tratante.	Independiente, cualitativa dicotómica	Nominal	Inició o no carvedilol para profilaxis secundaria
Profilaxis secundaria con propranolol	Inicio de carvedilol por el paciente para profilaxis secundaria, indicado por el médico tratante.	Independiente, cualitativa dicotómica	Nominal	Inició o no propranolol para profilaxis secundaria
Dosis del fármaco	Dosis del fármaco que está consumiendo el participante al momento de realizar el seguimiento	Independiente, cuantitativa	De razón	Miligramos al día del fármaco usado
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Independiente, cuantitativa discreta	De razón	Años cumplidos
Sexo	Sexo fenotípico	Independiente, cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino o Femenino
Etiología de cirrosis hepática	Causa más probable que originó la cirrosis hepática en el participante	Independiente, cualitativa	Nominal	Hepatopatía alcohólica, Enfermedad del hígado graso no alcohólico, viral crónico y otros
Clasificación Child-Pugh	Clasificación que estima la severidad y mortalidad de la cirrosis hepática, y que se obtiene de un puntaje realizado con valores de bilirrubina total, albumina, INR, grados de ascitis y encefalopatía hepática	Independiente, cualitativa	Nominal	A o B, de acuerdo al puntaje obtenido.
Puntaje MELD	Puntaje elaborado para calcular la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de supervivencia de los pacientes a la espera de un trasplante de hígado, el cual se obtiene con valores de creatinina, bilirrubina e INR.	Independiente, cuantitativa discreta	De razón	Puntaje numérico calculado
Puntaje MELD-Na	Puntaje elaborado para calcular la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de supervivencia de los pacientes a la espera de un trasplante de hígado, el cual se obtiene con	Independiente, cuantitativa discreta	De razón	Puntaje numérico calculado

	valores de creatinina, bilirrubina, INR y sodio sérico.			
Diabetes mellitus	Presencia de diabetes mellitus en el participante	Independiente, cualitativa dicotómica	Nominal	Presencia o ausencia de diabetes mellitus
Hipertensión arterial	Presencia de hipertensión arterial en el participante	Independiente, cualitativa dicotómica	Nominal	Presencia o ausencia de hipertensión arterial
Enfermedad renal crónica	Presencia de enfermedad renal crónica en el participante	Independiente, cualitativa dicotómica	Nominal	Presencia o ausencia de enfermedad renal crónica
Enfermedad cardiaca	Presencia de alguna enfermedad cardiaca en el paciente	Independiente, cualitativa	Nominal	Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, angina inestable u otros.
Valor de hemoglobina	Valor de hemoglobina más cercano registrado en la historia clínica del paciente luego del episodio de hemorragia digestiva variceal.	Independiente, cuantitativa continua	De razón	Valor de hemoglobina sérica en g/dl
Plaquetas	Valor de plaquetas más cercano registrado en la historia clínica del paciente luego del episodio de hemorragia digestiva variceal.	Independiente, cuantitativa discreta	De razón	Valor de plaquetas sérica en unidades de $\times 10^3/uL$
Valor de INR	Valor de INR más cercano registrado en la historia clínica del paciente luego del episodio de hemorragia digestiva variceal.	Independiente, cuantitativa continua	De razón	Valor numérico de INR
Creatinina	Valor de creatinina más cercano registrado en la historia clínica del paciente luego del episodio de hemorragia digestiva variceal.	Independiente, cuantitativa continua	De razón	Valor de creatinina sérica en mg/dl
Albúmina	Valor de albúmina más cercano registrado en la historia clínica del paciente luego del episodio de hemorragia digestiva variceal.	Independiente, cuantitativa continua	De razón	Valor de albumina sérica en g/dl
Bilirrubina total	Valor de bilirrubina total más cercano registrado en la historia clínica del paciente luego del episodio de hemorragia digestiva variceal.	Independiente, cuantitativa continua	De razón	Valor de bilirrubina sérica en mg/dl

Ascitis	Acumulación de líquido intraabdominal,	Independiente, cualitativa	Ordinal	Ausencia de ascitis, ascitis leve, moderada o severa
Encefalopatía hepática	Complejo síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible en pacientes con disfunción hepática crónica o aguda en ausencia de otros desordenes neurológicos	Independiente, cualitativa	Ordinal	Ausencia de encefalopatía hepática, grado II, grado III y grado IV
Tipo de várices	Tipo de várice que causó el sangrado de acuerdo al informe de endoscopia	Independiente, cualitativa	Nominal	Esofágicas o gastroesofágicas tipo 1 (GOV1)
Tamaño de várices esofágicas	Tamaño de várice esofágica registrada en el informe de endoscopia	Independiente, cualitativa	Nominal	Várice pequeña, mediana o grande
Sesiones de ligadura endoscópica	Cantidad de sesiones de ligadura endoscópica que se realiza en el paciente.	Independiente, cuantitativa discreta	De razón	Valor numérico de la cantidad de sesiones
Presión arterial sistólica y media previo al inicio de profilaxis secundaria	Medida de la última presión arterial sistólica y media previo al inicio de profilaxis secundaria	Independiente, cuantitativa continua	De razón	Valor numérico de presión arterial sistólica y media medida
Frecuencia cardíaca previo al inicio de profilaxis secundaria	Medida de la última frecuencia cardíaca previo al inicio de profilaxis secundaria	Independiente, cuantitativa continua	De razón	Valor numérico de frecuencia cardíaca medida
Resangrado variceal	Episodio de sangrado variceal que se presenta luego del día 5 después de la primera endoscopia que consiste en una nueva hematemesis o melena con caída de hemoglobina de 2 puntos o descompensación hemodinámica, estando el paciente con profilaxis secundaria con betabloqueadores, confirmado por endoscopia.	Dependiente, cualitativa dicotómica	Nominal	Si hubo o no resangrado variceal
Nueva ascitis o agravamiento de ascitis	Nueva ascitis será definida como aparición de ascitis grado moderado en paciente que no la tuvo previamente y agravamiento de ascitis como incremento del grado de la ascitis durante el tiempo de	Dependiente, cualitativa dicotómica	Nominal	Si hubo o no nueva ascitis o agravamiento de ascitis

	seguimiento.			
Episodios de encefalopatía hepática	Número de episodios de encefalopatía hepática registrados en la historia clínica o por el familiar y/o el paciente durante el tiempo de seguimiento	Dependiente, cuantitativa discreta	De razón	Valor numérico de cantidad de episodios de encefalopatía hepática
Presión arterial sistólica y media	Medida de presión arterial sistólica y media de cada seguimiento	Dependiente, cuantitativa discreta	De razón	Cifra numérica de presión arterial sistólica y media medidas
Frecuencia cardíaca	Medida de frecuencia cardíaca en cada seguimiento	Dependiente, cuantitativa discreta	De razón	Cifra numérica de frecuencia cardíaca medida
Efectos adversos	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento, atribuible al inicio del fármaco o al aumento de dosis, este será no serio o serio (amenaza la vida del paciente o que lo lleva a hospitalizarse)	Dependiente, cualitativa	Nominal	No serios: fatiga, dificultad para respirar, mareos, hipotensión, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, constipación), disfunción sexual, disfunción eréctil. Serios: dificultad respiratoria severa, angioedema, bloqueo AV grado II u otros