

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA.**

**EFICACIA DEL CARVEDILOL COMPARADO CON LIGADURA ENDOSCÓPICA
PARA PROFILAXIS PRIMARIA DE HEMORRAGIA POR VÁRICES ESOFÁGICAS**

ÁREA DE INVESTIGACIÓN:

MEDICINA HUMANA

AUTOR:

MICHAEL JORGINHO PERALTA GARCÍA

ASESOR:

DRA. LIDA CASTILLO NUÑEZ

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3779-3644>

TRUJILLO – PERÚ

2021

ÍNDICE

PROYECTO DE TESIS	3
I. DATOS GENERALES	3
1. Título y nombre del proyecto	3
2. Línea de investigación	3
3. Tipo de investigación	3
4. Escuela Profesional y Departamento Académico:	3
5. Equipo investigador.....	3
6. Institución y/o lugar donde se ejecuta el proyecto	3
7. Duración total del proyecto	3
II. PLAN DE INVESTIGACIÓN	4
1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO:.....	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	7
4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	9
5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	9
6. MARCO TEÓRICO.....	10
7. HIPÓTESIS.....	12
8. MATERIAL Y METODOLOGÍA	13
a. Diseño de estudio.....	13
b. Población, muestra	14
c. Definición operacional de variables	15
d. Procedimientos y técnicas.....	16
e. Plan de análisis de datos:	18
f. Aspectos éticos:.....	18
9. CRONOGRAMA DE TRABAJO	19
10. PRESUPUESTO DETALLADO	20
11. BIBLIOGRAFÍA	21
12. ANEXOS	25

PROYECTO DE TESIS

I. DATOS GENERALES

1. **Título y nombre del proyecto:** EFICACIA DEL CARVEDILOL COMPARADO CON LIGADURA ENDOSCÓPICA PARA PROFILAXIS PRIMARIA DE HEMORRAGIA POR VÁRICES ESOFÁGICAS
2. **Línea de investigación:**
Enfermedades Agudas
3. **Tipo de investigación:**
 - 3.1. **De acuerdo a la orientación o finalidad:** Aplicada
 - 3.2. **De acuerdo a la técnica de contrastación:** Analítica
4. **Escuela Profesional y Departamento Académico:**
Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo
5. **Equipo investigador:**
 - 5.1. **Autor:** Michael Jorginho Peralta García
 - 5.2. **Asesor:** Lida Castillo Nuñez
6. **Institución y/o lugar donde se ejecuta el proyecto:**
Servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta Es Salud
7. **Duración total del proyecto:**
 - 8.1. **Fecha de inicio:** 30 de junio del 2021
 - 8.2. **Fecha de término:** 30 de junio del 2022.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO:

El presente proyecto tiene como objetivo comparar la eficacia de carvedilol y ligadura endoscópica como profilaxis primaria de hemorragia digestiva alta por várices esofágicas en los pacientes con cirrosis hepática del Hospital Alta Complejidad Virgen de La Puerta de Trujillo de junio del 2021 a junio del 2022.

La población estará conformada por todos los pacientes con cirrosis hepática que tengan várices esofágicas grado II y III, que cumplen con los criterios de inclusión.

El estudio será analítico, longitudinal, experimental, prospectivo, mediante ensayo clínico aleatorizado abierto. La muestra será de 197 pacientes en cada grupo, que cumplan con los criterios de inclusión, se realizará aleatorización a los pacientes luego del consentimiento informado, en dos grupos, uno en el que recibirá carvedilol 12.5 mg al día y el otro en el que se realizará ligadura endoscópica de várices esofágicas con bandas elásticas.

Todos los análisis se basarán en el principio de intención a tratar. Se estimará un riesgo relativo (RR) y un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se utilizará la prueba z para comparación de proporciones. Si $p < 0,05$ existirá diferencia significativa.

La medida de resultado es la hemorragia por várices dentro del primer año. El grupo de tratamiento informará el número y el porcentaje de pacientes que experimentaron hemorragia.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Cirrosis Hepática (CH) es la etapa final de toda enfermedad hepática crónica, se puede dividir en una fase asintomática denominada cirrosis compensada y una fase en la que se desarrollan complicaciones, denominada cirrosis descompensada. La transición de cirrosis compensada a descompensada ocurre a una tasa de aproximadamente 5 a 7% cada año, las complicaciones de la CH son debidas a la hipertensión portal (HP), como la presencia de várices, sangrado por várices, ascitis, encefalopatía hepática, coagulopatía, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, disfunción cardíaca. El estudio Global Burden of Disease 2017 reportó 1,32 millones (1,27 a 1,45 millones) de muertes en 2017 debido a la Cirrosis Hepática, que representó el 2,4% del total de muertes a nivel mundial en 2017.¹

En el Perú, la cirrosis hepática ocupa el quinto lugar en mortalidad general, según el Análisis de Situación de Salud (ASIS) del Ministerio de Salud del año 2015, con una tasa de mortalidad de 21.3 por 100 mil habitantes; ocupa el segundo lugar en mortalidad entre las enfermedades digestivas y hepatobiliares, y el segundo lugar entre las causas de fallecimientos en adultos de entre 25-64 años. En La Libertad ocupa el sexto lugar en causa específica de muerte con una tasa de 20.9 por 100 mil habitantes.²

Las Várices Esófago - gástricas (VEG) pueden estar presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis, esto depende del estadio clínico. En cirrosis compensada, las VEG se presentan en un 30% - 40%, éstas se desarrollan a una tasa del 7 al 8 % por año, mientras que en cirrosis descompensada pueden estar presentes hasta en un 85%. La progresión de varices pequeñas a grandes se da en un 10% a 12% por año, siendo la cirrosis descompensada un predictor independiente de progresión. La hemorragia por varices en general ocurre a una tasa del 10% al 15% por año y depende de la gravedad de la enfermedad hepática, el tamaño de las varices y la presencia de puntos rojos de las várices.³ En los pacientes que no recibieron ningún método profiláctico ya sea con ligadura endoscópica o betabloqueante la hemorragia por várices esofágicas ocurre en 16-75.6 %.¹

En cuanto a los métodos usados y aprobados por las guías internacionales para profilaxis primaria de hemorragia digestiva por várices esofágicas y en los que se basará el presente estudio tenemos al carvedilol, un betabloqueante no selectivo con actividad anti- α 1 adrenérgica (vasodilatadora), el otro método es la endoligadura de várices esofágicas (ELVE). Ambas terapias se pueden usar de forma independiente para profilaxis primaria de várices esofágicas medianas y grandes. El carvedilol se puede usar también en várices esofágicas pequeñas con riesgo de sangrado (con puntos rojos y / o en Cirrosis Hepática Child C).³

En un Hospital de Puno se observó que en pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva el 71.43 % tenía várices esofágicas mayores de segundo grado, por lo que estos pacientes si hubieran tenido profilaxis primaria o secundaria (ligadura endoscopia y/o betabloqueante), podrían haber evitado una hemorragia digestiva.⁴

En lima, se observó en un Hospital que la causa de hemorragia digestiva alta por várices esofágicas se presentó en un 19.9 % de los pacientes.⁵ En otro hospital de la misma región, se determinó que la mortalidad por hemorragia digestiva de tipo variceal fue de 10.7 %.⁶

En el Hospital Alta complejidad se evaluó predictores de infección y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática, siendo el puntaje de MELD alto un factor predictor tanto de mortalidad como de infección. El estadio Child Pugh C y el tiempo de Protrombina altos son predictores de mortalidad. El sodio normal es un predictor de ausencia de mortalidad e infección, así como también el valor de plaquetas discretamente disminuido es predictor de ausencia de mortalidad.⁷ No existen estudios de prevalencia, incidencia, morbilidad, mortalidad de hemorragia digestiva alta por várices esofágicas, ni tampoco estudios de métodos profilácticos.

A nivel nacional y local se usan métodos para profilaxis primaria de hemorragia por várices esofágicas, según lo recomendado con betabloqueantes o ligadura endoscópica, pero a la fecha no existe ni un

estudio local, ni nacional que compare ambos métodos, por lo que es necesario conocer la eficacia y saber cuál de los métodos es más eficaz.

PROBLEMA

¿Es más eficaz el carvedilol que la ligadura endoscópica en la profilaxis primaria de hemorragia digestiva alta por várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Alta Complejidad Virgen de La Puerta de Trujillo de junio del 2021 a junio del 2022?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Michael Dwinata, et al (2019), realizaron una revisión sistemática y meta-análisis. Se incluyeron pacientes con cirrosis e hipertensión portal, independientemente de su etiología y gravedad, con o sin antecedentes de hemorragia por várices, y con edad \geq de 18 años. Se utilizaron cocientes de riesgo (RR) e IC del 95 % para calcular los datos dicotómicos. Se calcularon las estadísticas X^2 e I^2 . Para el análisis de subgrupos, el valor P se consideró que $<0,05$ denotaba una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos. En cuatro ensayos clínicos aleatorizados, que evaluaron la prevención primaria en pacientes que fueron tratados con carvedilol en comparación con Endoligadura endoscópica de várices esofágicas (ELVE), no se encontraron diferencias significativas en los eventos de hemorragia por várices (RR: 0,74, IC del 95%: 0,37-1,49), mortalidad por todas las causas (RR: 1,10, IC del 95%: 0,76-1,58) y la mortalidad relacionada con la hemorragia (RR: 1,02, IC del 95%: 0,34-3,10. El modelo de efectos fijos mostró que en comparación con la ELVE, el carvedilol redujo la mortalidad por todas las causas en un 49% (RR: 0,51; IC del 95%: 0,33 a 0,79), con poca o ninguna evidencia de heterogeneidad. ⁸

Shan Tian, et al (2019), realizaron un metaanálisis. Seis estudios compararon la eficacia y seguridad del carvedilol con ELVE para la prevención de la primera hemorragia por várices. Se incluyeron 649 casos

(326 pacientes en el grupo carvedilol y 323 en el grupo de ELVE). Se aplicaron riesgos relativos (RR) con IC del 95% para calcular con respecto a los datos dicotómicos. Se calcularon las estadísticas de X^2 e I^2 para detectar la heterogeneidad entre los estudios incluidos, $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. No se observaron diferencias significativas en la prevención de primer sangrado por várices entre el uso de carvedilol y los grupos de ELVE (RR = 0,81, IC del 95% = 0,53-1,24, $I^2 = 22\%$), no se encontraron diferencias significativas ni para las muertes por todas las causas (RR = 0,82, IC del 95% = 0,44-1,53, $I^2 = 66\%$) ni para las muertes relacionadas con hemorragias (RR = 0,85, IC del 95% = 0,39-1,87, $I^2 = 42\%$) en cuatro estudios incluidos. Además, no se observó una tendencia reducida hacia los eventos adversos en el grupo de carvedilol en comparación con el grupo de ELVE (RR = 1,32, IC del 95% = 0,75-2,31, $I^2 = 81\%$).⁹

Ayman Abd EIRahim, et al (2017), realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado. El estudio incluyó a 264 pacientes cirróticos con várices de tamaño mediano / grande que eran candidatos para la profilaxis primaria del sangrado variceal. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en tres grupos, evaluaron la eficacia de ligadura endoscópica (grupo I), de propranolol (grupo II) y carvedilol (grupo III). Los datos se recopilaron y analizaron estadísticamente utilizando el paquete estadístico SPSS versión 11. La comparación de datos cualitativos se realizó con la prueba de chi-cuadrado (χ^2). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El grupo I mostró una mayor tasa de éxito del 75%, seguido del grupo III con 70.2% y el grupo II con 65.2%. El riesgo de hemorragia fue comparable entre los tres grupos, En el grupo I ocurrió hemorragia digestiva en nueve pacientes (10,2%) (P_1 (entre grupo 1 y 2) = 0.05), se produjo hemorragia por varices en 10 pacientes (10,8%) en el grupo II (P_2 (entre grupo 2 y 3) = 0.078), y en 13 pacientes (15,4%) en el grupo III (P_3 (entre grupo 1 y 3) = 0.05). Los efectos secundarios fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$), siendo el grupo II el que presentó la mayor tasa de complicaciones (34.7%) seguido por el grupo III (14.2%) y finalmente el grupo I (5.7%).¹⁰

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La hemorragia digestiva alta por várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática, se presenta frecuentemente y es una de las principales emergencias y motivo de hospitalización en el servicio de gastroenterología del Hospital Alta Complejidad, en dónde se realiza métodos profilácticos con betabloqueantes y/o endoligadura de várices esofágicas para prevenir un primer episodio de sangrado o prevenir un resangrado digestivo, esto guiado por los protocolos internacionales.

Actualmente no se cuenta con datos acerca de la eficacia de estos métodos profilácticos a nivel nacional ni local, en dicho contexto, se hace necesario la realización del presente estudio que va permitir conocer la eficacia de estos métodos para prevenir un primer episodio de sangrado por várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática de nuestra localidad, además ayudaría a elegir la terapia adecuada y con esto probablemente disminuir la morbi – mortalidad de estos pacientes.

Así mismo teniendo en cuenta los principales inconvenientes de realizar una endoligadura de várices esofágicas (ELVE), ya que son invasivos, costosos y no están disponibles en muchos hospitales (solo dos en nuestra región), al conocer la eficacia del fármaco carvedilol en comparación con la ELVE, podría proporcionar una estrategia de prevención menos invasiva y más accesible para prevenir un primer episodio de sangrado por várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática.

5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Comparar la eficacia del carvedilol y ligadura endoscópica para la profilaxis primaria de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Alta Complejidad Virgen de La Puerta de Trujillo de junio del 2021 a junio del 2022.

5.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS:

1. Determinar la eficacia del carvedilol para la profilaxis primaria de hemorragia digestiva alta por vórices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática.
2. Determinar la eficacia de la ligadura endoscópica para la profilaxis primaria de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática.

6. MARCO TEÓRICO

Las vórices son una complicación frecuente de la cirrosis hepática (CH) y es una de las principales causas de mortalidad. Estas estuvieron presentes en el 52,2% de los pacientes, la incidencia de vórices fue mayor en pacientes con clase B / C de Child-Pugh que en aquellos con clase A (35-43% vs 48-72%). La hipertensión portal (HP), que es la complicación más común de la CH, es el principal determinante en el desarrollo de vórices. La incidencia de vórices es del 5 al 9% al año y del 14 al 17% a los 2 años. La incidencia de la primera hemorragia por vórices al 1 año es aproximadamente del 12% (5% para vórices pequeñas y 15% para vórices grandes).¹¹

La hipertensión portal en la cirrosis se desarrolla cuando hay un aumento de la resistencia vascular hepática al flujo sanguíneo portal, el origen de este aumento es multifactorial, siendo un factor importante la distorsión mecánica de la arquitectura sinusoide normal que resulta de la cirrosis. Otros factores también son importantes, como el aumento del flujo de entrada por la vasodilatación esplácnica progresiva debido al aumento de la sobreproducción extrahepática de óxido nítrico (NO), con la señalización de sGC-PKG y la relajación del músculo liso. A nivel intrahepático, existe un desequilibrio entre los vasoconstrictores (endotelina-1) y los vasodilatadores (NO), y hay una actividad reducida de la sintasa de óxido nítrico endotelial intrahepático (eNOS). La circulación hiperdinámica y el alto gasto cardíaco también juegan un papel.¹²

El sangrado gastrointestinal (GI) como secuela de la hipertensión portal puede ser catastrófico y fatal. El abordaje general de la HP y el sangrado relacionado es multidisciplinario, y potencialmente implica intervenciones médicas y/o derivación portosistémica percutánea o quirúrgica para la reducción de la HP. Cuando la hipertensión portal es clínicamente significativa (gradiente portal de la vena hepática [HPVG] ≥ 10 mm Hg), se desarrollan colaterales portosistémicas. Estas surgen con la recanulación de los canales vasculares embrionarios, la inversión del flujo dentro de las venas adultas o de la neoangiogénesis. Sin embargo, la colateralización no alivia eficazmente la hipertensión portal en los pacientes cirróticos.¹³

La hipertensión portal clínicamente significativa (HPVG ≥ 10 mm Hg), se asocia con el desarrollo de várices, descompensación hepática y mortalidad. Los valores de HVPG ≥ 12 mm Hg identifican a los pacientes con riesgo de hemorragia por várices, lograr una disminución de HVPG protege el sangrado por várices y la descompensación hepática e incluso mejora la supervivencia. La respuesta de HVPG se define tradicionalmente por una disminución de HVPG a ≤ 12 mm Hg o $\geq 20\%$ en comparación con el valor inicial. Sin embargo, según el consenso de Baveno VI, una disminución de HVPG $\geq 10\%$ (o ≤ 12 mm Hg) parece suficiente en la profilaxis primaria. Los betabloqueantes no selectivos (NSBB) reducen el riesgo de hemorragia por varices al reducir la presión portal, es decir HVPG.¹⁴

Baveno VI y la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), recomiendan para profilaxis primaria los NSBB o Endoligadura de várices esofágicas (ELVE), estos han demostrado ser igualmente efectivos para prevenir el primer sangrado en pacientes con várices de alto riesgo (várices medianas / grandes, várices pequeñas con signos rojos o en estadio Child - Pugh C). Los BBNS, como el propranolol y el nadolol, actúan sobre la hipertensión portal porque el bloqueo beta no selectivo reduce el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo esplácnico, mientras que el efecto sin oposición de los receptores adrenérgicos alfa-1 conduce a la vasoconstricción esplácnica, lo que reduce la presión portal. El carvedilol, un NSBB con actividad intrínseca del receptor anti-alfa-1, se ha asociado con

una mayor reducción de la presión portal que los NSBB tradicionales. Su acción beneficiosa sobre los receptores alfa-1 reduce tanto la resistencia portocolateral como la intrahepática.¹⁵

La dosis óptima de carvedilol es de 12,5 mg una vez al día, las dosis más altas no tienen ningún beneficio adicional en HVPG, si una mayor reducción de la presión arterial. En el procedimiento de Endoligadura de várices esofágicas (ELVE), se usa banda elástica que captura la totalidad o parte de la várice, seguida de la oclusión por trombosis. Luego, ocurre necrosis del tejido varicoso, dejando una ulceración mucosa superficial. La Endoligadura rara vez daña la pared esofágica profunda, promueve el desarrollo de colaterales gástricas, porque los vasos colaterales cerca del cardias disminuyen después del procedimiento. La ELVE debe repetirse cada 2-4 semanas hasta que se logre la erradicación de las várices, que generalmente se define como la desaparición de las várices o la disminución de tamaño a grado 1, sin signo de color rojo y demasiado pequeña para la endoligadura. Se recomienda la monitorización endoscópica indefinida para detectar la recurrencia de las várices de alto riesgo.¹⁶

Los BBNS tiene limitaciones, se ha observado la retirada del tratamiento debido a incumplimiento o eventos adversos en el 12-15% de los pacientes con BBNS para profilaxis primaria y el 85% de los fracasos del tratamiento ocurren en pacientes que no responden hemodinámicamente. La ELVE, por otro lado, no alivia el aumento de la presión portal y, por lo tanto, se observa con frecuencia la recurrencia de las várices incluso después de la erradicación completa. Las pautas actuales no recomiendan una terapia sobre otra (ELVE o BBNS), dejando la decisión al proveedor según la preferencia del paciente, los recursos locales y la experiencia.¹⁷

7. HIPÓTESIS

El carvedilol es al menos 10 % más eficaz que la ligadura endoscópica en la profilaxis primaria de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas en

pacientes con cirrosis hepática del Hospital Alta Complejidad Virgen de La Puerta de Trujillo de junio del 2021 a junio del 2022.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

- a. **Diseño de estudio:** Analítica, longitudinal, experimental, prospectivo, mediante ensayo clínico aleatorizado abierto.

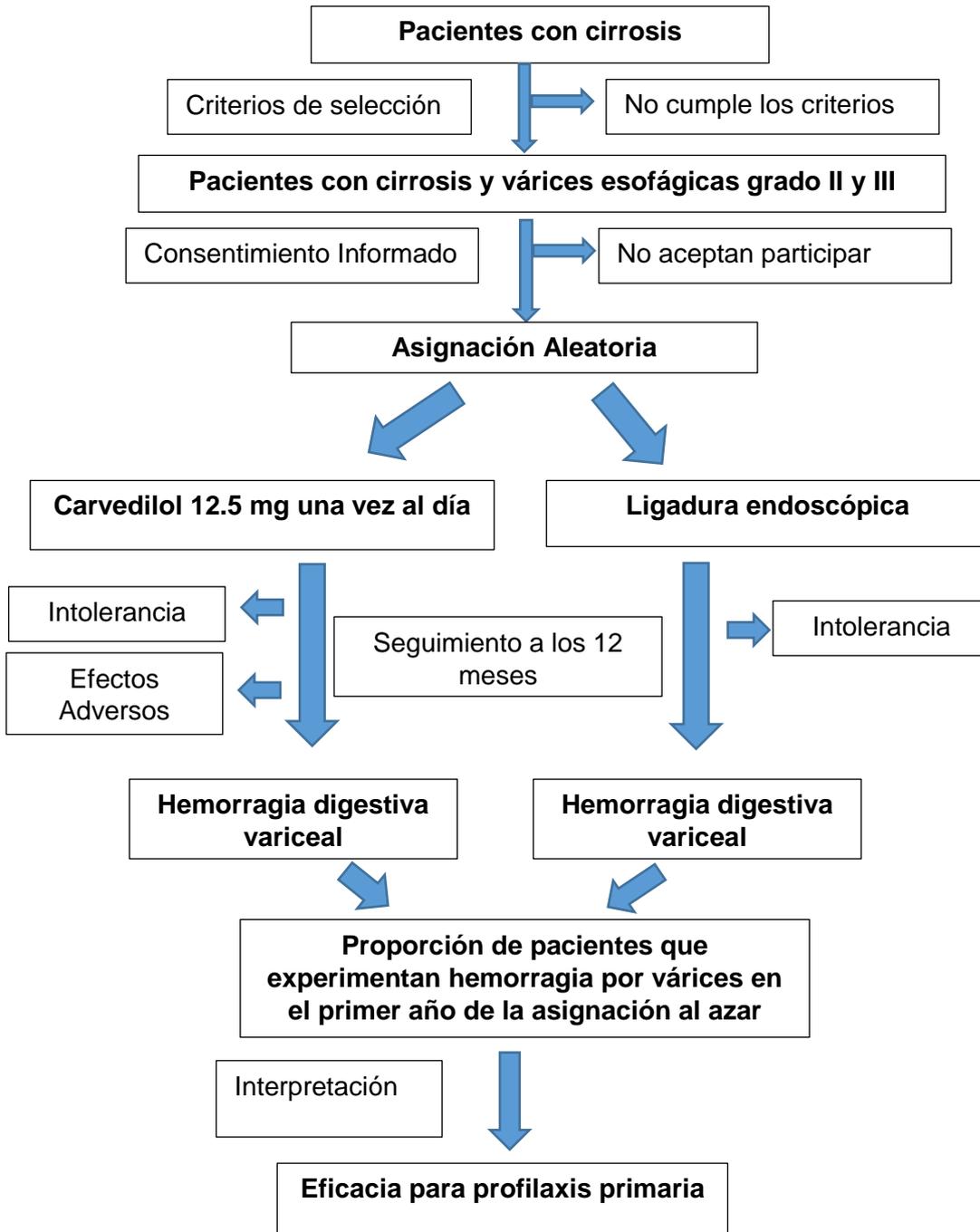


Fig1. Esquema de ensayo clínico aleatorizado paralelo

b. Población, muestra y muestreo:

La población estará conformada por todos los pacientes con cirrosis hepática que tengan várices esofágicas grado II y III que se atendieron en el Hospital Alta Complejidad Virgen de La Puerta de junio 2021 a junio 2022

La muestra será constituida por todos los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión. Para el tamaño de la muestra se utilizará la siguiente fórmula:

Comparación de dos proporciones:

$$n = \frac{[Z_{\alpha}\sqrt{2 \cdot P \cdot (1-P)}] + Z_{\beta}\sqrt{P_1 \cdot (1-P_1) + P_2 \cdot (1-P_2)}}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

n = 197 Número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos

Z_α = 1.645 Riesgo α fijado del 5% con una hipótesis unilateral

Z_β = 0.842 Riesgo β fijado del 20 % (potencia: 1 - β = 0.80)

P₁ = 0.75 Porcentaje de éxito de profilaxis primaria para hemorragia digestiva con endoligadura de várices esofágicas ¹⁰

P₂ - P₁ = 0.1 Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar

P₂ = 0.85 Porcentaje de presunto éxito de profilaxis primaria para hemorragia digestiva con carvedilol ¹⁸

P = 0.8 Media ponderada de las proporciones P1 Y P2

$$n = \frac{1.645\sqrt{[2 \cdot 0.8 \cdot (1-0.8)]} + 0.842\sqrt{0.75 \cdot (1-0.75) + 0.85 \cdot (1-0.85)}}{(0.75 - 0.85)^2}$$

n = 197 pacientes / tratamiento

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

-Pacientes con cirrosis hepática de ambos sexos, con várices esofágicas medianas (II) y grandes (III), con o sin signos endoscópicos de riesgo de sangrado (puntos rojos).

-Pacientes con edad mayor e igual a 18 años y menores de 75 años sin antecedentes de sangrado variceal o tratamiento previo con profilaxis primaria. Que no hayan tenido intervenciones farmacológicas o endoscópicas.

Criterios de exclusión:

- Los criterios de exclusión para el estudio son menores de 18 años o más de 75 años, embarazo o lactancia.

- Antecedentes de sangrado variceal o prevención primaria o secundaria previa de varices, carcinoma hepatocelular, trombosis de vena porta, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo atrioventricular de grado II y III, síndrome del seno enfermo, bradicardia bajo 60 latidos / min, insuficiencia renal crónica (creatinina plasmática > 1.5 mg / dl), Presión arterial sistólica < 90 mmhg, asma o Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes mellitus no controlada.

c. Definición operacional de variables:

Variable Dependiente: Hemorragia digestiva variceal

Variables Independiente: Método profiláctico

Tipo de variables	Enunciado de las variables	Definición operacional	Instrumento	Categoría o Unidad	Escala de medición
Variable Dependiente	Hemorragia digestiva variceal	Hematemesis y/o melena con evidencia endoscópica de hemorragia por várices o estigmas de hemorragia reciente y una reducción de al menos 2gr/l de la hemoglobina dentro de las 24 hs posteriores a la admisión o hemorragia que conduce a la muerte, incluye sangrado por ulceración con bandas elásticas.	Historia clínica e informe de endoscopia	0= No 1= Si	Nominal dicotómica
Variable independiente	Método profiláctico	Método profiláctico para prevenir un primer episodio de sangrado por várices esofágicas	Entrevista e informe de seguimiento	0= Carvedilol 1= Ligadura endoscópica	Nominal

d. Procedimientos y técnicas:

Se enviará el proyecto para su aprobación al comité de Ética del Hospital Alta complejidad de Trujillo. Luego se solicitará autorización para la ejecución del proyecto a la oficina de Capacitación y docencia; y a la oficina de estadística y archivo del Hospital.

Se revisarán y seleccionarán las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, esto incluye a los pacientes que tengan informe de endoscopia detallando el grado de várices y riesgo de sangrado; luego se entrevistará a los pacientes previa firma de consentimiento informado (Anexo 2)

Luego de que se haya confirmado la elegibilidad del paciente y se haya recibido el consentimiento informado, el paciente puede ser asignado al azar al ensayo, se asignará a cada uno en un grupo de comparación, finalmente se recolectará la información utilizando una ficha de recolección de datos previamente validada (Anexo 1).

Este ensayo es abierto, es decir sin técnica de enmascaramiento; se está comparando un tratamiento farmacológico con 12.5 mg de carvedilol una vez al día y otro no farmacológico con la ligadura endoscópica de várices esofágicas. Ambos tratamientos comenzarán el mismo día de la asignación al azar o tan pronto como sea posible después.

Se hará el seguimiento al paciente o sujeto de estudio, el cual puede presentar toxicidad o efectos secundarios a uno de los tratamientos (carvedilol o ELVE), que serán reconocidos por el investigador o el paciente, estos a su vez serán registrados en la ficha de recolección de datos (Anexo 1); los pacientes al presentar tal eventualidad pueden ser excluidos del estudio.

Para mantener la comparabilidad de ambos grupos de estudio, todos los análisis se basarán en el principio de intención a tratar, es decir, todos los

participantes serán analizados en el grupo al que fueron asignados independientemente del cumplimiento del tratamiento asignado al azar o si recibieron un tratamiento diferente al asignado, o de si el seguimiento ha sido completo.

e. Plan de análisis de datos:

El registro de datos que estarán consignados en las hojas de recolección de datos serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS 25, los resultados serán presentados en cuadros de entrada simple: para observar la presentación de hemorragia en un tratamiento y cuadros de entrada doble: para observar la presentación de hemorragia para dos tratamientos.

Los grupos de comparación estarán compuestos por los asignados al azar a carvedilol y los asignados al azar a la ligadura endoscópica de várices esofágicas. La medida de resultado es la hemorragia por várices esofágicas dentro del primer año. El grupo de tratamiento informará el número y el porcentaje de pacientes que experimentaron hemorragia. Se estimará un riesgo relativo (RR) y un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se utilizará la prueba z para comparación de proporciones, y con esto evaluar que método será más eficaz para la profilaxis primaria de hemorragia por várices esofágicas. Si $p < 0,05$ existirá diferencia significativa esperando sea favorable a la hipótesis formulada.

f. Aspectos éticos:

El presente estudio se realizó dentro de las normas éticas, según las declaraciones internacionales: Declaración de Helsinki y cumplir con los criterios que son referidos en el reglamento de Ensayos Clínicos del Perú (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).

Según el principio 10, en la investigación médica es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

Según el principio 20, para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

El principio 21, asevera que siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDADES	AÑO 2021							AÑO 2022					
	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J
FASE PRELIMINAR													
• Revisión Bibliográfica		■	■	■									
• Contacto con la realidad (ubicación zona, muestreo, muestreo piloto, etc.)		■	■	■	■	■							
• Presentación de Proyecto de Investigación			■	■	■								
• Implementación Proy. Invest. (Adquisición recursos, bienes y servicios)		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
FASE INVESTIGACIÓN PROPIAMENTE DICHA													
• Recolección de datos													

Scanner		10.00
Alimentos		50.00
SUB TOTAL		345.00
c. Servicios		
Movilidad local	500.00	
Pasajes	150.00	
Mantenimiento		50.00
Impresiones		80.00
Fotocopias		20.00
Tipeos		75.00
Internet		45.00
SUB TOTAL		920.00
TOTAL		
REMUNERACIONES	2.200	
BIENES	345.0	
SERVICIOS	920.0	
	3,465	

- **Bienes de Capital**

Por la naturaleza de investigación no se hicieron gastos en bienes de capital.

- **Financiación:**

El presente trabajo de investigación será autofinanciado.

11. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, et al. Liver cirrhotic complications on varices. *Clinical and Molecular Hepatology* 2020; 26:444-460. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3350%2Fcmh.2020.0022>.
- 2.- MINSA, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Análisis de las Causas de Mortalidad en el Perú, 1986-2015. Tomado el 22 de mayo de 2019. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf.
- 3.- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310 - 335.
- 4.- Borda Soto, Ysela del Rosario. Perfil clínico de las várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva alta. Hospital III EsSalud Juliaca 2018 – 2019. Disponible en: https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/56345/Borda_SYDR-SD.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 5.- Jorge Espinoza-Rios, Victor Aguilar Sanchez1a, Eduar Alban Bravo Paredes, Jose Pinto Valdivia, Jorge Huerta-Mercado Tenorio. Comparación de los scores Glasgow-Biatchford, Rockall y AIMS65 en pacientes con hemorragia digestiva alta en un hospital de Lima, Peru. *Rev. gastroenterol. Perú* vol.36 no.2 Lima abr./jun. 2016. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v36n2/a07v36n2.pdf>
- 6.- Alessandra Cassana, Silvia Scialom, Eddy R. Segura y Alfonso Chacaltana. Estudio de validación diagnóstica de la escala de Glasgow-Blatchford para la predicción de mortalidad en pacientes con hemorragia digestiva alta en un hospital de Lima, Perú (junio 2012-diciembre 2013). *Rev. esp. enferm. dig.* vol.107 n.8 Madrid Aug. 2015. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n8/es_original2.pdf
- 7.- Sandro Ruiz García, Lida Castillo Núñez, Joel Malca Atoche, Joselyne Valderrama Ascoy, Gary Aguilar Saldaña. Predictores de infección y mortalidad

en pacientes con cirrosis hepática en el hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo, Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2019;39(1):55-63. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rqp/v39n1/a08v39n1.pdf>.

8.- Dwinata, et al. Carvedilol vs EVL for primary and secondary prevention of variceal bleeding. World Journal of Hepatology 2019, May 27; 11 (5): 464 – 467. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v11.i5.464>.

9.- Shan Tian, et al. Carvedilol vs endoscopic band ligation for the prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. Therapeutics and Clinical Risk Management 2019;15. Disponible en: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=47763>

10.- Ayman Yosry Abd EIRahim, Rabab Fouad, Marwa Khairy, et al. Efficacy of carvedilol versus propranolol versus variceal band ligation for primary prevention of variceal bleeding. Hepatology International (2018) 12: 75–82.

11.- The Korean Association for the Study of the Liver (KASL) (Committee Chair: Jae Young Jang). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. Clin Mol Hepatol. 2020; 26(2): 83-127. Disponible en: <https://www.e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2019.0010n>

12.- Ihteshamul Haq and Dhiraj Tripathi. Recent advances in the management of variceal bleeding. Gastroenterology Report, 5(2), 2017, 113–126. Disponible en: <https://academic.oup.com/gastro/article/5/2/113/3192355>

13.- A. Nett, K. F. Binmoeller. Endoscopic Management of Portal Hypertension–related bleeding. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 29 (2019) 321–337.

14.- R. Schwarzer | D. Kivaranovic | R. Paternostro, et al. Carvedilol para reducir presión portal in profilaxis primaria de hemorragia variceal: estudio de dosis-respuesta. Aliment Pharmacol Ther. 2018;1–8.

15.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 406–460. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31966-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31966-4/fulltext)

16.- Yeon Seok Seo. Prevention and management of gastroesophageal varices. Clinical and Molecular Hepatology 2018; 24:20-42. Disponible en: <https://www.e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2017.0064>

17.- Manya Sharma, Siddharth, Singh, Vivek Desai, et al. Comparación de las terapias para prevención primaria de hemorragia por várices esofágicas: Una revisión sistemática y Meta-análisis, USA 2018.

18.- Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Tamaño de la muestra. En: Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. 5.ª ed. España: Elsevier; 2019. pp. 165–178. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=ogCiDwAAQBAJ&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>

12. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I FILIACION:

Sexo: _____ Edad: _____

Teléfono: _____ Lugar de Nacimiento: _____

Procedencia: _____ Ocupación: _____

Comorbilidades: Si ()

No ()

II DIAGNOSTICO DE CIRROSIS:

- Fecha de Diagnóstico: _____

- Motivo de Diagnóstico: _____

- Causa: _____

- Clasificación: Child Pugh Grado A () Grado B () Grado C () Puntaje ()

- MELD () MELD-Na()

III ENDOSCOPIA:

- Número de várices () Várices: V. Esofágicas () Grado: () CSR()

IV MÉTODO PROFILÁCTICO:

- ELVE: Si () N° de sesiones () Erradicadas: Si () No ()

- Intolerancia: Si () al N° de sesión ()

No ()

- Carvedilol: Dosis: 12.5 mg/día Erradicadas: Si () No ()

- Efectos Adversos: Si ()

No ()

- Intolerancia: Si () a la Dosis ()

No ()

V HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR VÁRICES ESOFÁGICAS:

- Fecha de ingreso a emergencia: _____

- Número de semana: - Luego de Ligadura Si () _____

No ()

Luego de toma de Carvedilol Si () _____ Dosis ()

No ()

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,, identificado con DNI, por el presente documento dejo constancia que he sido informada acerca de la realización de un protocolo de investigación, de los riesgos y beneficios del mismo; en el cual se desarrollará un estudio con título **EFICACIA DEL CARVEDILOL COMPARADO CON LIGADURA ENDOSCÓPICA PARA PROFILAXIS PRIMARIA DE HEMORRAGIA POR VÁRICES ESOFÁGICAS.**

Así mismo por el presente en el amplio uso de mis facultades mentales autorizo a los investigadores a la aplicación de los métodos y procedimientos correspondientes, del presente protocolo.

Trujillo , de del 2021