

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA

**UTILIDAD DE LOS MARCADORES NO INVASIVOS FIB-4 Y LOK SCORE COMO
PREDICTORES DE VÁRICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON
CIRROSIS HEPÁTICAS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL PERÍODO
2010–2021.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

AUTOR: MD. RONALD EUGENIO CEDEÑO MUÑOZ

MD. GUILLERMO ARTURO OCHOA VALAREZO

DIRECTOR ACADÉMICO: DRA. ESTEFHANIE ELIZABETH VILLALBA LEIVA

DIRECTOR METODOLÓGICO: MSC. HUGO PEREIRA OLMOS

QUITO, 2023

AGRADECIMIENTO

A Dios, por darnos la fuerza necesaria para culminar esta meta.

A todo el personal del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, por sus enseñanzas y el apoyo que hasta la actualidad nos brindan en nuestra formación como especialistas.

A todos nuestros maestros del Postgrado de Gastroenterología y Endoscopia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, muchas gracias por su paciencia y enseñanzas.

Al Dr. Galo Pazmiño, por su compromiso en la formación de buenas personas y de nuevos gastroenterólogos endoscopistas de excelencia para el país.

A la Dra. Estefhaníe Villalba, por enseñarnos vocación por nuestra profesión, también un agradecimiento especial por ser nuestra directora de tesis.

A la Dra. Ximena Armijos, por los aportes y sugerencias como tercera lectora de este trabajo de titulación.

Al M.Sc. Hugo Pereira Olmos, por el tiempo invertido en la asesoría de esta investigación y enseñanzas brindadas.

A los doctores Ricardo Chong y Giomara Ojeda, por sus enseñanzas y oportunidad brindada para aprender endoscopia.

A las doctoras Soledad Silva, Valeria Yáñez y Srta. Interna Rotativa de Medicina Doménica Yonfá, por su ayuda en este trabajo de investigación

A todos nuestros compañeros y personal de salud, por compartir risas y conocimientos que han sido fundamentales en nuestra formación.

DEDICATORIA

A mi padre Leli, mirando hacia el cielo, te dedico mi esfuerzo, te ofrezco todos mis logros, me enseñaste a ser un hombre humilde, de bien y me recordabas siempre que los sueños se pueden cumplir con dedicación y constancia.

A mi madre Luisa, por todo su amor, paciencia, consejos y por motivarme a seguir hacia adelante.

A mi abuela Antonia, desde el cielo eres esa luz que me daba fuerzas para continuar.

A toda mi familia, mis hermanos y en especial a mis sobrinos, para que cada una de mis metas alcanzadas les quede como ejemplo.

A mi hija: Emilia, cada momento de mi vida ha sido mejor por tu llegada a este mundo.

A mi esposa y mi mejor amiga, Ligia, quien hizo que este sueño fuera posible.

Ronald Cedeño Muñoz

A Dios y a mi madre Dolorosa, por concederme la salud y la perseverancia para culminar mi formación como médico Gastroenterólogo.

A toda mi familia, principalmente, a mis padres Guillermo y Sonia quienes me han enseñado a ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores, mi dedicación y mi empeño. Ellos que me apoyaron y contuvieron en los buenos y malos momentos durante toda mi formación académica.

También quiero dedicarle este trabajo a mi hermana María Elizabeth y mi cuñado Gustavo, quienes me brindaron su invaluable apoyo y me ayudaron de forma incondicional durante este proceso.

A mi querida sobrina Luciana, espero ser tu ejemplo para que no dejes que nada ni nadie te impida seguir tus sueños y lograr tus metas.

A mi novia María Carolina, quien a pesar de la distancia siempre estuvo apoyándome y dándome fuerza para ser un mejor profesional y poder lograr mis retos académicos, gracias por tu lealtad y paciencia durante todo este proceso.

Guillermo Ochoa Valarezo

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO.....	ii
DEDICATORIA	iii
LISTA DE TABLAS.....	vi
LISTA DE GRÁFICOS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
CAPÍTULO I	10
INTRODUCCIÓN	10
1.1. Justificación	11
1.2. Planteamiento del problema	12
1.3. Objetivos de investigación	13
1.3.1. Objetivo general	13
1.5. Hipótesis.....	144
CAPÍTULO II.....	15
MARCO TEÓRICO.....	15
CAPÍTULO III.....	34
MATERIALES Y MÉTODO.....	34
3.1. Metodología	34
3.2. Población de estudio	34
3.3. Tamaño muestral	34
3.4. Variables	36
3.5. Procedimiento de recolección de la información	36
3.6. Análisis	36

Operacionalización de variables del estudio.....	37
CAPITULO IV	42
RESULTADOS Y ANÁLISIS	42
CAPÍTULO V.....	52
DISCUSIÓN.....	52
CAPÍTULO VI	56
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	56
6.1. Conclusiones	56
6.2. Recomendaciones	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
ANEXOS	68

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Principales causas de cirrosis hepáticas.....	15
Tabla 2. Clasificación de Child – Pugh de la gravedad de la cirrosis.....	19
Tabla 3. Historia natural de várices y hemorragia en pacientes con cirrosis.....	20
Tabla 4. Factores de riesgo para várices esofágicas y hemorragia	22
Tabla 5. Características sociodemográficas de la población en estudio, Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	42
Tabla 6. Várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática en su primera endoscopia de tamizaje y características de las mismas según escalas, Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	43
Tabla 7. Complicaciones de la endoscopia digestiva en pacientes cirróticos, Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	44
Tabla 8. Relación entre los marcadores no invasivos y la presencia de várices esofágicos Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	45
Tabla 9. Área bajo la curva del marcador FIB-4, Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	46
Tabla 10. Resumen de coordenadas curva ROC variables de resultado de prueba: FIB4, Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	47
Tabla 11. Área bajo la curva del marcador Lok Score, Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	48
Tabla 12. Resumen de coordenadas curva ROC variables de resultado de prueba: Lok Score, Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	49
Tabla 13. Sensibilidad, especificidad, VP, VN, FP, FN de la escala FIB-4, Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	50
Tabla 14. Sensibilidad, especificidad, VP, VN, FP, FN de la escala FIB-4, Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curva ROC marcador FIB-4 en pacientes con várices esofágicas	46
Gráfico 2. Curva ROC marcador Lok Score en pacientes con várices esofágicas	48

RESUMEN

La endoscopia digestiva es el estudio de elección para el diagnóstico de várices, sin embargo, es un procedimiento invasivo que en ocasiones puede no ser bien tolerado por los pacientes y tiene un alto costo, por lo que se proponen los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score como modelos para predecir várices esofágicas en pacientes cirróticos. **Objetivo:** Determinar la utilidad de los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score como predictores de várices esofágicas en los pacientes cirróticos. **Métodos:** Estudio de evaluación de pruebas diagnósticas con 639 pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín entre enero 2010 y noviembre 2021 a quienes se les realizó endoscopia digestiva alta de tamizaje y medición de FIB-4 y Lok Score. Los datos se analizaron con SPSS V25. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y las cuantitativas con medidas de dispersión, se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y curva ROC. **Resultados:** La edad media fue de 64.33 años, predominio de sexo femenino (50.2%), presencia de várices esofágicas en 80.4% de casos con complicaciones en 2.4%, siendo la más frecuente el sangrado (2.2%). Se evidenció asociación significativa entre FIB-4 y Lok Score con presencia de várices esofágicas ($p= 0.000$). Para el FIB-4 la sensibilidad fue de 79.6%, especificidad 43.2%, VPP 85.2% y VPN 33.9%. Para el Lok Score sensibilidad de 89.5%, especificidad de 32.8%, VPP 84.5% y VPN de 50%. **Conclusiones:** Los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score son útiles como predictores de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática y se recomiendan para reducir el tamizaje endoscópico innecesario.

Palabras clave: Cirrosis hepática, Endoscopia digestiva alta, Marcadores no invasivos, Técnicas de diagnóstico del sistema digestivo, Várices esofágicas.

ABSTRACT

Digestive endoscopy is the gold method for the diagnosis of varicose veins, however, it is an invasive procedure that sometimes may not be well tolerated by patients and has a high cost, which is why the non-invasive markers FIB-4 and Lok Score are proposed as models to predict esophageal varices in cirrhotic patients. **Objective:** To determine the utility of the non-invasive markers FIB-4 and Lok Score as predictors of esophageal varices in cirrhotic patients. **Methods:** Diagnostic test evaluation study with 639 cirrhotic patients treated at the Carlos Andrade Marín Hospital between January 2010 and November 2021 who underwent upper digestive endoscopy for screening and measurement of FIB-4 and Lok Score. The data was analyzed with SPSS V25. The qualitative variables were analyzed with frequencies and the quantitative ones with dispersion measures, sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value and ROC curve were calculated. **Results:** The average age was 64.33 years, predominance of females (50.2%), presence of esophageal varices in 80.4% of cases with complications in 2.4%, the most frequent being bleeding (2.2%). A significant association was evidenced between FIB-4 and Lok Score with the presence of esophageal varices ($p=0.000$). For the FIB-4, the sensitivity was 79.6%, specificity 43.2%, PPV 85.2% and NPV 33.9%. For the Lok Score sensitivity of 89.5%, specificity of 32.8%, PPV 84.5% and NPV of 50%. **Conclusions:** The non-invasive markers FIB-4 and Lok Score are useful as predictors of esophageal varices in patients with liver cirrhosis and are recommended to reduce unnecessary endoscopic screening.

Key words: Liver cirrhosis, Upper digestive endoscopy, Non-invasive markers, Diagnostic techniques of the digestive system, Esophageal varices.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La endoscopia digestiva superior (EDS) es el procedimiento de elección para el diagnóstico y vigilancia de várices esofágicas (VE), permitiendo evaluar el riesgo de sangrado. Sin embargo, se trata de un estudio invasivo, de alto costo y poco accesible en algunas zonas de escasos recursos donde la disponibilidad de la endoscopia es muy limitada lo que obliga a los pacientes a tener que trasladarse a centros lejanos de su domicilio, aspecto que se considera como un elemento negativo tanto en la parte financiera como en el acceso al área de salud por parte del paciente, es por ello que los esfuerzos se han encaminado en la búsqueda de indicadores con predicción aceptable para establecer la presencia de VE (Núñez, et al., 2017).

Existen referentes teóricos describiendo estudios que demuestran la capacidad predictiva de presencia de VE y sangrado de una serie de marcadores no invasivos, entre otros se comenta el diámetro esplénico, la actividad de la protrombina, recuento plaquetario, fibrinógeno y la combinación del recuento de plaquetas/diámetro esplénico. En general, estas investigaciones han logrado demostrar la capacidad de estos valores bioquímicos y ultrasonográficos para determinar VE y el riesgo de hemorragias asociadas (Morales, 2014).

Entre las alteraciones estructurales del hígado se incluye la fibrosis hepática, patología que acompaña a una variedad de enfermedades crónicas de este órgano, además se le considera como un factor pronóstico puesto que se correlaciona con mayor riesgo de cirrosis y otras complicaciones. El diagnóstico presuntivo de la fibrosis se puede establecer a través de métodos no invasivos, complementarios, puesto que algunos de estos cuantifican biomarcadores séricos y otros se basan en la medición de la rigidez hepática (RH) (European Association for the Study of the Liver, 2015).

La fibrosis hepática se relaciona estrechamente con una alta mortalidad y puede predecirse a través de algunos índices no invasivos como la proporción de aspartato amino transferasa/plaquetas (APRI), la puntuación de Forns, la puntuación de fibrosis de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NFS) y la puntuación de fibrosis-4 (FIB-4). Entre estos, el FIB-4 ha demostrado una excelente relación entre fibrosis severa y mayor mortalidad por enfermedad hepática (Unalp & Ruhl, 2017) .

El FIB-4 es un marcador no invasivo que se desarrolló a partir de la combinación del recuento plaquetario, niveles de AST, ALT y edad del paciente, comprobado su eficacia en un estudio con la participación de 847 pacientes con VHC donde la curva ROC para cirrosis fue de 0.85 con un punto de corte > 3.25 , evidenciando una sensibilidad de 38 a 74% y especificidad de 81 a 98% (Bejarano, 2015). Por su parte el Lok Score se desarrolla a partir de la combinación de valores bioquímicos como el AST, ALT, plaquetas e INR, siendo ampliamente usado como buen predictor de hipertensión portal y complicaciones de la cirrosis hepática (Stefanescu, et al., 2015).

El presente estudio se realizó con la finalidad de determinar la utilidad de los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score como predictores de várices esofágicas en los pacientes cirróticos atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito en el período 2010–2021.

1.1. Justificación

La cirrosis hepática se encuentra, desde una perspectiva global, entre las primeras 15 causas principales de muerte, con una significativa tasa de decesos que no deja de aumentar en todo el mundo (Kraja, et al., 2017), (Cálamo-Guzmán, De Vinatea-Serrano, Piscocoya, & Segura, 2020). En consecuencia, la hipertensión portal también aumenta su frecuencia, formando parte importante de las manifestaciones clínicas propias de la misma. Uno de los problemas más graves producto de la hipertensión portal son las várices esofágicas (VE) que se deben a la progresión de la resistencia vascular, relacionada con cambios fibróticos en la estructura hepática y los nódulos regenerativos. Además, el sangrado varicoso debido a la rotura de várices, sigue siendo la complicación mortal de mayor frecuencia en la cirrosis (Bosch, De Franchis, Garcia, Reiberger, & Ripoll, 2022).

De esta forma, el análisis de la existencia de várices esofágicas en pacientes cirróticos es clínicamente importante para prevenir su hemorragia. Hoy en día, la endoscopia digestiva alta sigue siendo el método diagnóstico estándar de oro para VE y el Consenso de Baveno VI recomienda el cribado endoscópico para pacientes cirróticos y el examen endoscópico periódico en pacientes con VE ya diagnosticadas (De Franchis, 2015).

Sin embargo, el cribado endoscópico de rutina puede no ser rentable, ya que menos del 50% de pacientes con cirrosis sufren de VE. Asimismo, se establece una baja prevalencia de várices que amerita una profilaxis primaria. También se debe considerar que la endoscopia digestiva alta se conoce por ser un procedimiento tanto invasivo como desagradable que puede no ser tolerado por

algunos pacientes (Dong, et al., 2019). Por lo tanto, predecir la presencia de VE mediante marcadores no endoscópicos y no invasivos es importante para reconocer aquellos que se benefician del cribado endoscópico de rutina y puede reducir considerablemente la cifra de endoscopias evitables (Duah, Nkrumah, & Tachi, 2019).

Recientemente, varios marcadores no invasivos, como el índice de fibrosis-4 (FIB-4) y el Lok Score, se han propuesto como una alternativa práctica simple, no invasiva y más fácil para predecir cualquier signo que indique la presencia de VE en pacientes cirróticos. Sin embargo, los hallazgos de estos estudios previos son controvertidos y su eficacia en la práctica clínica es incierta. Las conclusiones de estos estudios varían en diferentes poblaciones y en diferentes etiologías de cirrosis hepática. En este contexto, se puede realizar un estudio retrospectivo para evaluar los marcadores no invasivos, compuestos sobre parámetros de laboratorio de rutina que podrían pronosticar la existencia de VE en personas con cirrosis hepática (He, et al., 2015), (Hsieh, et al., 2018).

A pesar del gran número de estudios, ningún marcador no invasivo único o combinado, ha sido evaluado ampliamente para predecir la presencia de várices esofágicas y el primer sangrado por várices en pacientes con cirrosis. Por lo tanto, otro objeto de estudio debe ser el identificar a los pacientes cirróticos con alto riesgo de hemorragia varicosa mediante estos marcadores no invasivos (Inadomi, et al., 2020), (Ishiba, et al., 2018).

1.2.Planteamiento del problema

Con el paso del tiempo se han desarrollado y validado varios tipos de pruebas no invasivas destinadas para el diagnóstico definitivo de hipertensión portal, entre estos, la medición de la rigidez del hígado y del bazo son las herramientas más prometedoras disponibles, ya que han demostrado ser precisas para pronosticar la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa, várices esofágicas, descompensación y tasa de mortalidad en aquellas personas cuyo estado de enfermedad hepática crónica es avanzado (Dajti, Alemanni, Marasco, Montagnani, & Azzaroli, 2021).

Los marcadores serológicos no invasivos como el FIB-4 y Lok Score, son herramientas útiles para estimar la gravedad de la fibrosis en pacientes con diversas enfermedades hepáticas crónicas, utilizando modelos de puntaje con pruebas de rutina como el INR, el recuento de plaquetas, la edad, la AST y la ALT. En la práctica, estos marcadores representan una herramienta de fácil

acceso para descartar pacientes sin fibrosis avanzada, además podrían ayudar a predecir VE en pacientes con cirrosis para evitar endoscopias de detección innecesarias (Ishida, et al., 2020).

En la actualidad, no hay estudios que permitan establecer la validez de los marcadores no invasivos como predictores de VE en nuestro medio por lo que los resultados obtenidos pueden contribuir en el adecuado manejo del paciente con cirrosis hepática que son atendidos a nivel hospitalario.

Pregunta de investigación

¿Son útiles los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score en la predicción de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática?

1.3.Objetivos de investigación

1.3.1. Objetivo general

Determinar la utilidad de los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score como predictores de várices esofágicas en los pacientes cirróticos.

1.4.2. Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con cirrosis hepática que se realizan tamizaje endoscópico de várices esofágicas.
- Medir la frecuencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática en su primera endoscopia de tamizaje que fueron atendidos durante el periodo 2010 – 2021.
- Describir la relación entre los grados de fibrosis evaluados con estos marcadores no invasivos con la presencia de várices esofágicas.
- Establecer un punto de corte de acuerdo con los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score a partir del cual se podría predecir la presencia de várices esofágicas.
- Describir las complicaciones que se presentan en pacientes cirróticos sometidos a una endoscopia digestiva de tamizaje.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, de estos marcadores no invasivos con respecto a la presencia de várices esofágicas.

1.5. Hipótesis

Los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score son útiles para la predicción de várices esofágicas en pacientes cirróticos.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Definición

La cirrosis hepática se presenta como una afección crónica cuyo efecto no tiene reversión, su presencia en el hígado es el resultado de varios mecanismos de injuria los cuales conducen a fibrosis y necroinflamación. La característica histológica de dicha afección está dada por una regeneración nodular difusa, que conduce a una alteración de la estructura vascular. Esta alteración estructural tiene como consecuencia el aumento de resistencia al flujo portal causando así dos condiciones (insuficiencia hepatocelular e hipertensión portal). Dicha hipertensión portal puede llevar a cabo la formación de vasos colaterales, anomalías bioquímicas y funcionales, contribuyendo así a la patogenia de la enfermedad (Tsochatzis, Bosh, & Burroughs, 2014), (Nusrat, Khan, Fazili, & Madhoun, 2014).

2.2. Etiología

Existen diversas causas de lesiones hepáticas que conllevan al desarrollo de cirrosis, dentro de las principales se encuentra el uso excesivo de alcohol, diferentes tipos de virus, trastornos de tipo hereditarios, así como ciertas lesiones que se relacionan con las drogas y al estar expuesto a toxinas ambientales. Asimismo, una afección del hígado graso no alcohólico es una anomalía hepática que ha ido tomando más protagonismo como causante de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Sin embargo, sin un tratamiento adecuado cualquier tipo de afección que implique la presencia de lesiones crónicas de manera continua a nivel del hígado es posible que de paso a la aparición de cirrosis. La fibrosis hepática también ocurre en otras enfermedades hepáticas, incluidas las enfermedades hepáticas autoinmunes y colestásicas (Solís, Bermúdez, Serrano, Teruel, & Castro, 2020).

Tabla 1. Principales causas de cirrosis hepáticas.

VÍRICAS	BILIARES
VHB.	Atresia.
VHC.	Litiasis.
VHD.	Tumor.
AUTOINMUNITARIAS	VASCULARES

Cirrosis biliar primaria. Colangitis esclerosante primaria. Hepatitis autoinmunitaria. TÓXICAS Alcohol. Arsénico. METABÓLICAS Deficiencia de α 1-antitripsina. ENA y EHNA. Enfermedad de Wilson. Galactosemia. Glucogenosis. Hemocromatosis	Fibrosis cardiaca. Síndrome de Budd-Chiari. GENÉTICAS Deficiencia de lipasa ácida lisosómica. Fibrosis quística. IATROGÉNICAS Fármacos: dosis altas de vitamina A, metotrexato. Lesión biliar.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Adaptado de: Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease, 2021.

2.3. Epidemiología

La cirrosis tiene una alta morbilidad y mortalidad en los países más desarrollados. Ha sido reconocida como la 14^a causa de muerte más común en adultos en todo el mundo y la 4^{ta} en Europa central; es la causante de 1,03 millones de muertes por año en todo el mundo, 170 000 muertes por año en Europa y 33 539 por año en los EE. UU. La cirrosis es la principal indicación para trasplante de hígado cada año en Europa. La mortalidad al año de la cirrosis hepática varía considerablemente, desde 1% al 57% según las complicaciones que se presenten. Dentro de las causas más destacadas de cirrosis hepática en los países más desarrollados están las asociadas al virus de la hepatitis B y C, que vienen en descenso por los programas y estrategias mundiales que desarrolla la Organización Mundial de la Salud para la prevención y eliminación de las hepatitis víricas, mientras que las vinculadas al alcohol y la enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica están aumentando rápidamente (Tsochatzis, Bosh, & Burroughs, 2014), (Peng, et al., 2016).

Se predice que la afección hepática no alcohólica superará a la cirrosis relacionada a la hepatitis C como la enfermedad más común (Fundación Gaspar Casal, 2021). En el Ecuador, según el censo realizado el año 2020 por el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC), la cirrosis y otras afectaciones del hígado se encuentran ocupando el décimo lugar dentro de las defunciones generales, con un total de 2314 defunciones, correspondiendo la mayor parte al sexo masculino con un total de 1451 muertes y 863 casos para el femenino. En el año 2019 la cirrosis hepática fue considerada como la 7^{ma} causa de muerte siendo esta diferencia atribuida a la pandemia y las muertes causadas por el COVID-19 (INEC, 2021).

2.4. Historia natural

La cirrosis tiene una fase asintomática la cual se denomina cirrosis compensada y otra caracterizada por el desarrollo de complicaciones, denominada cirrosis descompensada (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020). La transición de cirrosis compensada a cirrosis descompensada ocurre a una tasa de aproximadamente 5 a 7% cada año (D'Amico, et al., 2014).

Hasta el 40 % de los pacientes con cirrosis pueden ser asintomáticos de forma crónica, pero una vez que se desarrollan las complicaciones, estos pacientes a menudo experimentan un deterioro progresivo que conduce a un trasplante de hígado o a la muerte. Se estima que la mediana de supervivencia es de aproximadamente 12 años para pacientes con cirrosis compensada y de aproximadamente 2 años para pacientes con cirrosis descompensada (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020).

Con base a los datos recopilados de dos grandes estudios, algunos investigadores han propuesto 4 etapas clínicas (o estadios) de la cirrosis, definida como la presencia o ausencia de complicaciones. Etapa compensada (1 y 2), etapa descompensada (3 y 4). En el estadio 1 el paciente se presenta sin várices ni ascitis, 1% de mortalidad al año; estadio 2, se presenta con venas varicosas sin sangrado o ascitis tiene una tasa de mortalidad a 1 año del 3,4%; estadio 3, presencia de ascitis con o sin várices en pacientes sin hemorragia digestiva tiene una mortalidad a 1 año del 20%; Etapa 4, hemorragia gastrointestinal con o sin ascitis, la mortalidad a 1 año fue del 57 % (Poordad, 2015).

2.6. Complicaciones

Una de las principales complicaciones que definen la descompensación de la cirrosis es la hemorragia variceal por la hipertensión portal, generando várices esofágicas (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020), (Poordad, 2015). Otras incluyen la ascitis, presente en al menos la mitad de los pacientes con cirrosis descompensada (Garcia-Tsao, Abraldes, Berzigotti, & Bosch, 2017); la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se ha definido como la infección bacteriana del líquido de la ascitis cuando no hay evidencia de alguna otra fuente de infección en la cavidad abdominal que pueda ser tratada quirúrgicamente (Angeli, et al., 2018).

La encefalopatía hepática (EH), es otra de las importantes complicaciones de la cirrosis asociada con múltiples síntomas neuropsiquiátricos y disfunción neuromuscular de severidad variable (Hernández-Rodríguez, et al., 2014), (Poordad, 2015), (Weissenborn, 2019); el síndrome hepatorenal (SHR) definido como un deterioro de la función renal asociada con una enfermedad hepática crónica grave (como la cirrosis avanzada o la insuficiencia hepática aguda) en ausencia de otras causas que ocasionen un daño renal (Ojeda, Cerda, Herrero, Castro, & Piano, 2021), (Poordad, 2015), (Giraldo, Jiménez, & Torres, 2022).

2.7. Várices esofágicas

2.7.1. Definición

Las VE son redes vasculares colaterales porto-sistémicas que sirven de unión entre la circulación venosa portal y la sistémica. Se forman generalmente en la submucosa del esófago inferior y son provocadas principalmente por la hipertensión portal, la cual se conoce por ser una complicación progresiva de la cirrosis. De igual manera, tanto la ruptura como el sangrado de las várices suelen representar el aumento de consecuencias para la hipertensión portal, relacionadas también con una mayor tasa de decesos. Asimismo, el sangrado de las várices suele ocasionar alrededor del 30% de la totalidad de casos de hemorragia digestiva alta (Pinto, et al., 2020). Las várices se desarrollan cuando el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) está por encima de 10 mmHg y el sangrado de estas puede ocurrir cuando el GPVH está por encima de 12 mmHg (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020), (Poordad, 2015).

2.7.2. Epidemiología

Las várices suelen aparecer en diferentes niveles del tubo digestivo y usualmente se presentan con mayor frecuencia en el tercio distal del esófago. De igual manera, alrededor del 50% de los pacientes con cirrosis suelen tener várices gastroesofágicas. Si bien las várices gástricas existen en apenas 5% hasta 33% de las personas con hipertensión portal, la frecuencia de VE se eleva desde 30% hasta 70% de los pacientes con cirrosis, también se conoce que 9% al 36% de los pacientes padecen de una afección llamada várices de “alto riesgo”. Por otro lado, en las personas que sufren de cirrosis, las várices esofágicas se presenta anualmente una cifra del 5% hasta el 8%, aunque su tamaño es suficiente para aumentar el riesgo de sangrado solo en alrededor del 2% de la totalidad

de casos. La tasa aproximada anual de pacientes cuyas várices pequeñas aumentarán significativamente de tamaño es del 4% al 30%, lo cual implica un aumento en cuanto al riesgo de sangrado (Pinto, et al., 2020).

Por otro lado, luego incluso de ser diagnosticados, alrededor de 30% de las personas que padecen de cirrosis presentan VE, aumentando significativamente hasta el 90% con el transcurso de 10 años. Existe evidencia de que en un 40 % de los casos el sangrado cesa espontáneamente, sin embargo, tiene una tasa de mortalidad a las 6 semanas del 20%, lo que representa la complicación fatal más frecuente de la cirrosis. Existe una correlación que se encuentra desde la aparición de las várices hasta la gravedad de la enfermedad hepática, la cual se clasifica con el sistema de Child–Pugh: tipo A 40% tienen várices hasta Child–Pugh C 85% tiene várices (LaBrecque, Khan, Sarin, & Le Mair, 2015).

Tabla 2. Clasificación de Child – Pugh de la gravedad de la cirrosis

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía	Ausente	Grado 1-2	Grado 3-4 (Crónico)
Ascitis	Ausente	Leve/moderada (responde a los diuréticos)	Tensa
Bilirrubina	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3.5	2.3-3.5	<2.8
TP (prolongado segundos)	<4	4-6	> 6
INR	<1.7	1.7-2.3	> 2.3
La clase de cirrosis se basa en la puntuación total (el pronóstico está directamente relacionado con la puntuación)		Clase A: puntuación total 5 o 6 Clase B: puntuación total 7-9 Clase C: puntuación total 10 o superior	
INR: relación internacional normalizada; TP: Tiempo de protrombina			

Fuente: LaBrecque, Khan, Sarin, & Le Mair, (2015).

Existe la posibilidad de que los pacientes presenten várices y hemorragia desde el inicio de esta afección, incluso cuando no hay cirrosis. Sin embargo, los pacientes con colangitis biliar primaria pueden llegar a padecer tanto de várices como de hemorragia por várices a partir de ciertas etapas que se presentan al inicio de la enfermedad, aun cuando la ausencia de cirrosis es notable. En pacientes con hepatitis C y fibrosis en puente, el 16% tiene várices esofágicas (Rizzo, 2018).

Las várices gastroesofágicas son las colaterales portosistémicas más relevantes porque su ruptura resulta en hemorragia varicosa, la complicación letal más común de la cirrosis. Las várices

y la hemorragia por éstas se han considerado como las complicaciones de la cirrosis resultado directo de la hipertensión portal. Los pacientes con cirrosis y várices gastroesofágicas registran un gradiente de presión venoso hepático aproximado de 10-12 mm Hg (Garcia-Tsao, Abraldes, Berzigotti, & Bosch, 2017).

Tabla 3. Historia natural de várices y hemorragia en pacientes con cirrosis

Ausencia de várices
<ul style="list-style-type: none"> • GPVH normal /< 10 mmHg
Várices pequeñas- Ausencia de hemorragia
<ul style="list-style-type: none"> • GPVH \geq 10 mmHg • Tasa de aparición de várices de 8% por año
Várices grandes- Ausencia de hemorragia
<ul style="list-style-type: none"> • Circulación hiperdinámica • Progresión de pequeña a grande 8% por año
Hemorragia varicosa
<ul style="list-style-type: none"> • Presión > tensión de la pared de la varice • Hemorragia esofágica 5-15% por año • Se describe sangrado en pacientes con várices gástricas en aproximadamente 25% en 2 años (mayor para VGA 1 y GOV2)
Hemorragia recurrente
<ul style="list-style-type: none"> • Persistencia de presión portal y estado de las várices
GPVH: gradiente de presión venosa hepática; VGA: várices gástricas aisladas en ausencia de várices esofágicas en el fondo gástrico; GOV2: várices gastroesofágicas que se extienden a lo largo de la curvatura mayor hacia el fondo gástrico

Fuente: LaBrecque, Khan, Sarin, & Le Mair, (2015).

En un estudio de investigación acerca de las várices gastroesofágicas, estas se encontraron en el 52,2 % de los pacientes diagnosticados por endoscopia para el cribado de várices. La incidencia de várices gastroesofágicas fue significativamente mayor en pacientes con Child-Pugh clase B/C que en aquellos con Child-Pugh clase A (71,9 % frente a 42,7 %). En otro estudio las várices estaban presentes en el 37,9 % de los pacientes con cirrosis hepática: el 34,7% en pacientes con cirrosis compensada y el 47,9% en pacientes que presentaron cirrosis descompensada (Alvarado-Tapias, 2018).

La incidencia de várices esofágicas en pacientes cirróticos sin várices al inicio de un estudio fue del 5 al 9 % a 1 año, del 14 al 17 % a los 2 años y del 21 al 28 % a los 3 años. En otro estudio la incidencia acumulada de desarrollo de várices durante 10 años fue del 44% en pacientes con cirrosis, pero sin várices al inicio del estudio. Un gradiente de presión venosa hepática >10 mmHg es el principal factor de riesgo para desarrollar várices en estos pacientes. Las várices esofágicas

pequeñas generalmente progresan a várices grandes y la incidencia de progresión de várices esofágicas pequeñas a grandes es del 12 % a 1 año, del 25 % a los 2 años y del 31 % a los 3 años. Los factores de riesgo independientes de progresión de las várices esofágicas son la cirrosis alcohólica, la enfermedad descompensada (Child-Pugh clase B/C), la presencia de puntos rojos en la primera endoscopia y la esplenomegalia (Martín-Llahí, et al., 2017).

La incidencia de 1 año de sangrado por várices en pacientes con cirrosis y várices sin antecedentes de sangrado es de aproximadamente 12% (5% para várices pequeñas y 15% para várices grandes) y los principales factores de riesgo de sangrado son várices más grandes, presencia de puntos rojos sobre las várices y enfermedad descompensada (Child-Pugh clase B/C). Un estudio reveló la historia natural de las VE pequeñas, siendo la tasa de hemorragia por VE a los 2 años fue del 12 % y la presencia del signo de puntos rojos fue el único factor de riesgo independiente. Aunque la tasa de mortalidad ha disminuido significativamente durante las últimas décadas con la mejora en las modalidades diagnósticas y terapéuticas para su manejo, la tasa de mortalidad sigue siendo alta como 12-22% (Bosch, et al., 2012).

Además, el resangrado es muy frecuente en un 60% dentro de 1 año sin el tratamiento adecuado para la prevención del resangrado. Un estudio sugirió que el gradiente de presión venoso hepático (GPVH) se asocia significativamente con el riesgo de recidivas en el sangrado con mayor riesgo en las siguientes 24 horas si presentaban un gradiente de presión venoso hepático >20 mmHg desarrollando mayor riesgo de sangrado recurrente dentro de 1 semana y riesgo de fracaso para controlarlo (Abadía, 2019).

2.7.4. Pronóstico en pacientes con várices esofágicas

Se conoce que alrededor del 30% de los pacientes que desarrollan várices esofágicas suelen sangrar durante el transcurso del 1er año de ser diagnosticados. Es por ello que la tasa de mortalidad por estas hemorragias se relaciona directamente con la gravedad de la afección hepática principal (LaBrecque, Khan, Sarin, & Le Mair, 2015).

Asimismo, la tasa de mortalidad que se deriva del sangrado puede empezar desde < 10% en pacientes cirróticos compensados (Child–Pugh grado A), y aumentar a > 70% para aquellos cuyo estado cirrótico se considera como avanzado Child–Pugh C. Además, el riesgo de resangrado es elevado, alcanzando un 80% durante el transcurso del 1er año (European Association for the Study of the Liver, 2016).

Los pacientes que desarrollan una presión venosa hepática > 20 mmHg durante las primeras 24 horas de la hemorragia varicosa, presentan riesgo elevado de sangrado continuo durante el transcurso de la primera semana de ingreso, a diferencia de aquellos que presentan presión más baja, ya que también es posible que se presente mayor dificultad para controlar su sangrado (83% vs. 29%) y la tasa de mortalidad anual que presentan es mayor (64% vs. 20%). Asimismo, alrededor del 60% de los pacientes sin terapias presentan “repetición tardía del sangrado” en el transcurso del 1er al 2do año de la hemorragia índice (LaBrecque, Khan, Sarin, & Le Mair, 2015).

2.7.5. Factores de riesgo

La relación internacional normalizada (INR) > 1.5, además de un diámetro de vena porta con al menos una medida > 13 mm, y el desarrollo de trombocitopenia han logrado demostrar su valor como predictores de desarrollo de VE en un paciente cirrótico. Es por ello si se cumplen alguna de las tres condiciones, que se estima la probabilidad de que los afectados desarrollen várices con resultados que van desde < 10%, 20–50%, 40–60%, y > 90%. Por lo tanto, una o más de estas condiciones sirve de indicador importante de endoscopia, con el fin de buscar VE y realizar profilaxis primaria para luchar con el proceso de sangrado en pacientes cirróticos (Burbano, 2019).

Tabla 4. Factores de riesgo para várices esofágicas y hemorragia

Aparición de várices
<ul style="list-style-type: none"> • Presión elevada de la vena porta: GPVH > 10 mmHg en pacientes que no presentan várices en el tamizaje endoscópico inicial
Progresión de várices pequeñas a grandes
<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis descompensada (Child-Pugh B/C) • Cirrosis alcohólica • Presencia de marcas rojas tipo latigazo en la endoscopia basal (=vénulas dilatadas longitudinales con aspecto de marcas de latigazos en la superficie de la várice)
Episodio inicial de sangrado varicoso
<ul style="list-style-type: none"> • Várices de gran tamaño (>5 mm) con señales de color rojo • Puntuación CTP o MELD elevadas • Consumo continuo de alcohol • GPVH alto > 16 mmHG • Coagulopatía

Fuente: LaBrecque, Khan, Sarin, & Le Mair, (2015).

2.8. Desarrollo de várices esofagogástricas

Las VE y las várices gástricas son complicaciones de la hipertensión portal que se encuentran en los pacientes con cirrosis hepática con una frecuencia aproximada del 50 % y el 20 % respectivamente. Las várices esofágicas fueron descritas por primera vez por Richard Schatzki, un renombrado radiólogo, en 1940 como "venas dilatadas que sobresalen en la luz, produciendo una superficie irregular parecida a un gusano en el interior del esófago". Cuando el gradiente de presión venoso hepático está por encima de 10 mmHg se desarrollan las várices, y su sangrado puede ocurrir cuando el gradiente está por encima de 12 mmHg (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020).

El desarrollo de várices generalmente oscila en un 8% cada año y progresan como várices de distintos tamaños a una tasa de 10 a 12% cada año. La elevación de la presión portal genera factores angiogénicos como es el caso del factor de crecimiento endotelial vascular que interviene en los lechos vasculares de la circulación esplácnica, lo que promueve la angiogénesis que lleva por consiguiente al proceso de creación de colaterales portosistémicas (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020). Asimismo, se destacan cuatro zonas de drenaje venoso que tienen un papel importante ante la formación de várices gastroesofágicas y su deterioro progresivo: Zona gástrica, zona de empalizada, zona perforante y la zona truncal (Burbano, 2019), (Abby & Sahney, 2016).

Las colaterales portosistémicas también se forman por la "apertura, dilatación e hipertrofia" de los vasos sanguíneos existentes sometidas a un aumento de la presión portal. Los mecanismos compensatorios antes mencionados incluyen una mayor producción del vasodilatador óxido nítrico en la circulación esplácnica, disminución de la contractilidad de las arterias en esta circulación, y atrofia/regresión del nervio simpático en arterias de la circulación esplácnica; todo esto provoca el incremento del flujo sanguíneo en la vena porta, lo que aumenta aún más la presión portal y conduce al desarrollo de colaterales portosistémicas. Las colaterales portosistémicas de la rama anterior de la vena gástrica izquierda, que se dilata más de 7 mm en presencia de hipertensión portal, provocan la dilatación de las venas ubicadas dentro de la pared esofágica inferior denominada várices esofágicas (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020).

Los pacientes con cirrosis hepática también tienen una circulación hiperdinámica definida como un volumen sanguíneo alto/gasto cardíaco alto pero un volumen sanguíneo efectivo bajo debido a

la baja resistencia vascular sistémica causada por la vasodilatación sistémica. Esta circulación hiperdinámica agrava aún más la hipertensión portal y el desarrollo de várices (Steen, Bendtsen, & Muller, 2015).

La tensión de la pared varicosa es probablemente el principal factor que determina la ruptura de las várices. El diámetro del vaso es uno de los determinantes de la tensión varicosa. A la misma presión, un vaso de gran diámetro se romperá mientras que un vaso de pequeño diámetro no se romperá. Además del diámetro del vaso, uno de los determinantes de la tensión de la pared varicosa es la presión dentro de la várice, que está directamente relacionada con el gradiente de presión venoso hepática. Por lo tanto, una reducción de gradiente de presión venoso hepático debería conducir a una disminución de la tensión de la pared de las várices, disminuyendo así el riesgo de ruptura. De hecho, la hemorragia por várices no ocurre cuando el gradiente de presión venoso hepático se reduce a <12 mmHg (Ansari, 2021).

El riesgo de nuevas hemorragias disminuye significativamente con reducciones de gradiente de presión venoso hepático superior al 20 % desde el inicio. Cuando el gradiente de presión venoso hepático desciende a <12 mmHg o al menos un 20 %, tomando en cuenta los niveles basales (“respondedores al gradiente de presión venoso hepático”) no solo tienen menor probabilidad de desarrollar hemorragia varicosa recurrente, también tienen un menor riesgo presentar peritonitis bacteriana espontánea, ascitis, y muerte (Garcia-Tsao, Abraldes, Berzigotti, & Bosch, 2017).

El sangrado variceal agudo ocurre en el 16-75,6 % de pacientes sin tratamiento previo por VE y en el 25 % de los pacientes que no recibieron tratamiento previo por várices gástricas. Las várices gástricas aisladas (IGV) son las más graves, asociadas a una alta tasa de mortalidad comparada con el sangrado de várices por várices esofágicas o várices gastroesofágicas (GOV). Los factores de riesgo para el sangrado de VE incluyen várices ubicadas en un área crítica (el sangrado de várices esofágicas comúnmente ocurre a 3 cm proximal a la unión gastroesofágica), presión portal alta (disminuir el gradiente de presión venoso hepático a 12 mmHg o menos reduce el riesgo de sangrado por várices), várices de gran tamaño, coloración azul, y la presencia de signos de color rojo (Rivera, et al., 2022).

Las várices gástricas, por otro lado, puede estar presente en el marco de una presión portal más baja en comparación con las várices esofágicas. Las várices de gran tamaño (más de 5 mm de diámetro), los signos de color rojo y el estadio avanzado de la enfermedad hepática (Child-Pugh

clase B o C) se consideran importantes factores de riesgo para el sangrado por várices gástricas. Otros factores de riesgo para el sangrado de várices gástricas son las erosiones de la mucosa y/o las úlceras gástricas sobre las várices y el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos orales (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020).

2.9.1. Diagnóstico

- Endoscopia

Actualmente, la esofagogastroduodenoscopia o Endoscopia Digestiva Alta (EDA), se ha considerado como el “estándar de oro” para el cribado de VE ante la presencia de cirrosis hepática. La Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) recomienda la detección mediante EGD para el diagnóstico de VE si el paciente con cirrosis presenta en la elastografía transitoria (TE) un resultado de ≥ 20 kPa y plaquetas $\leq 150\,000/\text{mm}^3$. Mientras tanto, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomienda el cribado EGD en los casos de cirrosis descompensada. La Asociación del Pacífico Asiático para el Estudio del Hígado (APASL) y Asociación Coreana para el Estudio del Hígado (KASL) para todos los diagnosticados con cirrosis hepática (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020).

Ante la sospecha de hipertensión portal es importante realizar una endoscopia para diagnosticar VE, estadificarlas según la clasificación de Baveno VI, además de estimar su tamaño, y evaluar los llamados «puntos rojos» o áreas de más adelgazamiento de la pared. Además, este estudio permite establecer la existencia de gastropatía provocada por la hipertensión portal y de várices gástricas, ambas suelen coincidir con la presencia de VE (De Franchis, 2015).

La endoscopia es necesaria para la evaluación de las várices esofágicas (EV) en pacientes cirróticos, pero su uso es limitado debido al bajo cumplimiento de los pacientes y la escasez de recursos de salud pública en hospitales primarios o áreas rurales, especialmente en países menos desarrollados (Qi, et al., 2019).

- Ultrasonido Endoscópico

Es una modalidad mínimamente invasiva que se ha desarrollado para detectar várices. Los estudios sobre el papel de la ecografía endoscópica en el tratamiento de las várices mostraron que, aunque la ecografía endoscópica era inferior a la endoscopia digestiva alta en la detección y

clasificación de VE, era superior a la endoscopia digestiva alta en la detección de várices gástricas, especialmente cuando la endoscopia convencional no era efectiva para hacer un diagnóstico diferencial de pliegues gástricos, várices para-esofágicas y várices para-gástricas. Esto se debe a que la ecografía endoscópica tiene la ventaja de observar las venas ubicadas debajo o fuera de la pared del esófago y el estómago. Las várices para-esofágicas y para-gástricas se correlacionan con una mayor presión portal y son factores de riesgo de sangrado variceal agudo (Lesmana, Pakasi, Sudoyo, Krisnuhoni, & Lesmana, 2020).

- Tomografía computarizada

Permite la visualización de una forma más directa de las VE luego de administrarle por vía intravenosa un contraste al paciente, exponiéndolas como una especie de vasos serpiginosos que protruyen en la luz del esófago inferior. La tomografía computarizada también es capaz de mostrar las derivaciones portosistémicas a nivel abdominal, entre estas se pueden nombrar las venas periesofágicas y perigástricas. Aunque la detección de várices suele ser sencilla, puede ser un desafío discriminar las várices esofágicas submucosas de las subserosas, y esto puede ser la causa de resultados de tomografía computarizada falsos positivos y falsos negativos. La tomografía computarizada se ha comparado con la endoscopia digestiva alta en varios estudios (Somsouk, et al., 2014).

La tomografía computarizada es un método de imagen que permite una visualización directa satisfactoria de las várices esofágicas. Aunque su precisión en la detección de várices pequeñas es subóptima, es muy buena en la detección de várices grandes, además que puede ser de gran utilidad cuando se trata de pacientes que no desean someterse a una endoscopia digestiva alta. La estratificación de los pacientes según FibroScan, la tomografía computarizada y el recuento de plaquetas, pueden ser útiles para aumentar aún más la sensibilidad y la especificidad en la detección de várices; se necesitan más estudios en esta dirección, considerando que la tomografía computarizada no se ha combinado con otras pruebas hasta el momento. La capacidad de la tomografía computarizada para detectar carcinoma hepatocelular precozmente podría convertirla en una herramienta valiosa en el futuro para la vigilancia de determinados grupos de pacientes cirróticos (Perez, et al., 2019).

Clasificación endoscópica de las várices esofágicas

Según De Franchis, (2015), la endoscopia ha permitido, entre otras cosas, realizar una serie de clasificaciones a lo largo de la historia, de las cuales la Baveno VI, sigue cobrando vigencia y permanece como la más aceptada, se basa principalmente en la clasificación de acuerdo al tamaño de la varice, dividiéndolas en dos grupos principales: Pequeñas (< 5 mm) y grandes (> 5 mm).

Marcadores serológicos no invasivos para fibrosis hepática

La enfermedad hepática crónica representa un importante problema público de salud, responsable de una importante morbilidad y mortalidad en todo el mundo, siendo la fibrosis hepática la última vía común para diversas etiologías. El desarrollo de fibrosis determina las estrategias de manejo, así como el pronóstico de la enfermedad hepática crónica. En años recientes, ha quedado claro que, con una intervención adecuada, el proceso fibrótico puede ser reversible, especialmente en aquellos pacientes que no desarrollaron hipertensión portal clínicamente significativa. La hipertensión portal, es un predictor conocido de complicaciones y mortalidad relacionada con el hígado, por lo tanto, la detección de fibrosis hepática es fundamental para pronosticar la historia natural y brindar opciones de manejo oportunas y evitar malos resultados (Caballería, Torn, & Caballería, 2018).

Un buen examen físico del paciente es el método más simple y menos invasivo para detectar cirrosis e hipertensión portal, sin embargo, la mayoría de los signos no estn presentes a menos que está establecida la hipertensión portal clínicamente significativo. Pruebas de laboratorio de rutina, el modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) y las puntuaciones de Child-Pugh también no se correlacionan bien con las diferentes etapas de fibrosis o con las presiones portales. Así, a pesar de la alta especificidad, los signos físicos y las puntuaciones sufren de muy baja sensibilidad para el diagnóstico de fibrosis incluso en cirrosis compensada (Salazar, 2021).

La medición de la presión portal y la biopsia hepática representan el estándar para evaluar la hipertensión portal y estatuificacin de fibrosis respectivamente. Estos métodos invasivos han sido suficientemente validados como predictores fiables de los resultados clínicos, pero su uso sigue teniendo ciertos inconvenientes en la vida real, puesto que se trata de procedimientos engorrosos, poco prácticos y arriesgados. Estos elementos son los responsables de las grandes inversiones que

se han realizado para lograr encontrar nuevas metodologías no invasivas que permitan detectar fibrosis (Pareja & Restrepo, 2016).

Un método ideal no invasivo sería universalmente disponible, objetivo, preciso, reproducible, fácil de realizar, económico y reflejaría los cambios de los puntos finales en tiempo real para que el médico pueda intervenir a tiempo y alterar el posible progreso o el curso natural de la enfermedad hepática, en la actualidad, aún no se dispone de un único método de este tipo. Las técnicas no invasivas para determinar la fibrosis se han desarrollado, evaluado y basado en 2 enfoques distintos pero complementarios, de acuerdo con Czul & Bhamidimarri, (2016): Enfoque "biológico" basado en la medida de suero o biomarcadores del aliento y un enfoque "físico" basado en la medición radiológica de la rigidez del hígado.

Las precisiones de estas técnicas no invasivas tienen algunas dificultades, es por esto que hasta ahora no han logrado la suficiente aceptación para reemplazar la biopsia hepática como estándar de oro actual o la medición del gradiente de presión de la vena hepática. Existen varios sistemas de puntuación para clasificar el grado de fibrosis en las muestras de biopsia. Estos incluyen el METAVIR el sistema califica la fibrosis en una escala de 5 puntos, donde F0 equivale a ausencia de fibrosis, y F4 equivale a cirrosis. Es posible afirmar que los pacientes con F2 o superior, tienen "fibrosis significativa" y se considera que los pacientes con F3 o superior tienen fibrosis avanzada (Gómez, 2016).

La biopsia hepática representa una muestra de tejido de aproximadamente 1/50 000 de la masa total del hígado y puede resultar en un error de muestreo significativo e intraobservador o interobservador, variabilidad que conduce a una estadificación imprecisa en hasta un 30% a 40% de biopsias en pacientes con hepatitis C y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La "Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado" (AASLD) recomienda que una muestra de biopsia de al menos 20 a 30 mm de longitud y que contenga al menos 11 tractos portaes completos, proporcionaría adecuadamente suficiente información para un diagnóstico preciso (Stoopen-Rometti, et al., 2017).

La biopsia hepática juega un papel importante para el diagnóstico de enfermedades del hígado. Los biomarcadores no invasivos nunca reemplazarán el rango y la complejidad de la información que se obtiene por biopsia; sin embargo, su papel en la identificación de la etapa de fibrosis

hepática en enfermedades hepáticas conocidas no es claro, especialmente considerando la relación riesgo-beneficio de la biopsia (Czul & Bhamidimarri, 2016).

Biomarcadores Séricos

Las ventajas de los biomarcadores se relacionan con el hecho que no son invasivos, son altamente reproducibles, se pueden realizar rápidamente en cientos de muestras y requiere un técnico que puede ser capacitado en un corto período de tiempo. Los marcadores séricos de fibrosis hepática se pueden dividir en indirecta o directa. Los marcadores indirectos representa una serie de alteraciones en la función hepática, por ejemplo, recuento de plaquetas, factores de la coagulación y transaminasas en comparación con marcadores directos de fibrosis que representan un recambio de la matriz extracelular (MEC), incluidos los productos de la síntesis o degradación de la matriz y las enzimas involucradas en estos procesos (Abarca & Carrera, 2018).

Los marcadores séricos ideales deben ser específicos para el hígado, libremente disponible y fácil de medir, independiente de inflamación, y no influenciado por la excreción. Ellos deberían ser capaz de identificar la etapa de fibrosis y correlacionar con cambios dinámicos en la fibrogénesis (progresión o regresión) (Muñoz, Ferrusquía, Serna, & Cárdenas, 2021).

Biomarcadores indirectos

Los marcadores indirectos se correlacionan con la función hepática o inflamación hepática y son producidos por el parénquima hepático después de un daño crónico en el hepatocito: Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o a nivel de los colangiocitos, como la g-glutamyl transpeptidasa (GGT). Otros marcadores indican compromiso en la función hepática (bilirrubina, INR) o presencia de hipertensión portal (plaquetas, g globulina) (Salazar, 2021).

Los marcadores serológicos no invasivos como el FIB-4 y Lok Score, son herramientas útiles para estimar la gravedad de la fibrosis en pacientes con diversas enfermedades hepáticas crónicas, utilizando modelos de puntaje con pruebas de rutina como el INR, el recuento de plaquetas, la edad, la AST y la ALT. A nivel clínico, estos marcadores representan una herramienta de fácil acceso para descartar pacientes sin fibrosis avanzada, además contribuyen en la predicción de la presencia de VE en aquellos pacientes que tienen cirrosis (Salazar, 2021).

FIB-4

El FIB-4 constituye un acrónimo que hace referencia a fibrosis hepática determinada a través de 4 elementos. Sabemos que la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro en la evaluación de la gravedad de la enfermedad hepática, pero las pruebas no invasivas han ganado popularidad para pronosticar la histología en vista de los riesgos asociados a la biopsia. En 2006 se publica el desarrollo un modelo utilizando pruebas de rutina para predecir el posible desarrollo de la fibrosis hepática cuando se trata de pacientes con coinfección por VIH/VHC. Se realizó un análisis retrospectivo de la histología hepática en 832 pacientes. La fibrosis hepática se evaluó mediante la puntuación de Ishak; los pacientes se clasificaron como 0–1, 2–3 o 4–6 y se asignaron aleatoriamente a conjuntos de entrenamiento (n= 555) o validación (n= 277). El análisis de regresión logística multivariable reveló que el recuento de plaquetas, la edad, la AST y el INR se asociaron significativamente con la fibrosis (Deng, Qi, & Gup, 2015).

Un análisis adicional reveló que plaquetas (PLT), edad, AST y ALT como un modelo alternativo. En base a esto, se desarrolló un índice simple (FIB-4): $\text{edad (año)} \times \text{AST (U/L)} / ((\text{PLT (10}^9 \text{/L)}) \times (\text{ALT (U/L)})^{1/2})$. El AUROC del índice fue de 0,765 para la diferenciación entre el estadio Ishak 0-3 y 4-6. Con un punto de corte de <1,45 en el conjunto de validación, el VPN para ausencia la fibrosis avanzada (etapa 4 a 6) fue del 90 % con una sensibilidad del 70 %. Un punto de corte de >3,25 tuvo un VPP del 65 % y una especificidad del 97 %. Con estos puntos de corte, el 87 % de los 198 pacientes con valores de FIB-4 fuera de 1,45 a 3,25 se clasificarían correctamente y se podría evitar la biopsia hepática en el 71 % del grupo de validación. En conclusión, FIB-4 puede predecir con precisión la presencia de fibrosis hepática y con ello poder reducir la necesidad de someter al paciente a la realización de una biopsia hepática en la mayoría de los pacientes coinfectados por el VIH/VHC (Kraja, et al., 2017).

Lok Score

Es importante establecer la presencia de cirrosis para mejorar y hacer más efectivo, el manejo de pacientes con hepatitis C crónica (HCC). Los autores Lok, et al., (2005), publicaron el desarrollo de un modelo predictivo de cirrosis en pacientes con HCC basado en pruebas de laboratorio estándar, en su estudio, el área bajo la curva del recuento de plaquetas, la relación AST/ALT y el INR fue de 0,78 y 0,81, respectivamente. Un punto de corte inferior a 0,2 para

excluir la cirrosis clasificaría erróneamente solo al 7,8 % de los pacientes con cirrosis, mientras que un punto de corte superior a 0,5 para confirmar la cirrosis clasificaría erróneamente al 14,8 % de los pacientes sin cirrosis. Concluyen que el uso de este modelo podría obviar el requisito de una biopsia de hígado en el 50% de los pacientes con HCC, por lo tanto, se puede utilizar el Lok Score para predecir la cirrosis histológica con un alto grado de precisión en el 50 % de los pacientes con HCC (Lok, et al., 2005).

Diversos estudios han puesto en evidencia que la elastografía transitoria es el mejor método para obtener el diagnóstico de cirrosis hepática e hipertensión portal, sin embargo, entre los puntajes séricos, dos han demostrado ser métodos muy precisos al momento de diagnosticar cirrosis e hipertensión portal, como lo es el FIB-4 y para las VE, el Lok Score (Procopet, et al., 2015).

Marcadores serológicos no invasivos FIB-4 y Lok Score como predictores de VE

En los últimos años, la exploración de métodos no invasivos para la predicción de VE, se ha convertido en un foco de investigación, para evaluar selectivamente a pacientes que presenten algún riesgo relativamente alto de VE para monitorear de manera más efectiva el grado de várices, administrar intervenciones selectivas y reducir el riesgo. Recientemente, la aplicación de exámenes serológicos no invasivos en la predicción y el diagnóstico del grado de fibrosis hepática se ha convertido en un punto crítico (Pareja & Restrepo, 2016).

La endoscopia de rutina puede no ser rentable, ya que menos del 50 % de pacientes con cirrosis tienen VE. Existe una baja prevalencia de várices que requieren profilaxis primaria. Además, la endoscopia superior es un procedimiento invasivo e incómodo que puede no ser aceptable para los pacientes. Por lo tanto, la predicción de la presencia de VE a través de marcadores no endoscópicos y no invasivos es importante para identificar a los pacientes que se benefician del cribado endoscópico de rutina y puede reducir considerablemente la cantidad de endoscopias evitables (Zhang, Liu, Gao, & Fei, 2018).

Antecedentes de la investigación

Recientemente, varios marcadores no invasivos, como el índice de fibrosis-4 (FIB-4), el Lok Score, han demostrado ser una alternativa práctica simple, no invasiva y más fácil para la

predicción de VE en pacientes cirróticos. Sin embargo, los hallazgos de estos estudios previos son controvertidos y su utilidad en la práctica clínica es incierta. Las conclusiones de estos estudios varían en diferentes poblaciones y en diferentes etiologías de cirrosis hepática. En algunos estudios realizados se concluye que los marcadores serológicos no invasivos Fib-4 y Lok Scores pueden predecir de manera eficaz la existencia de VE (Liu, Chen, Jiang, Li, & Han, 2021), (Zhou, Long, Hu, Tian, & Lin, 2019), (Ishiba, et al., 2018).

El puntaje Lok Score combina variables bioquímicas como el AST, ALT e INR, demostrando su capacidad predictora en las complicaciones de la hipertensión portal y de la cirrosis hepática, adicionalmente, la combinación de puntajes contribuye a pronosticar el desarrollo de VE. Por ejemplo, la combinación del Lok Score junto con la rigidez hepática y esplénica para el diagnóstico de alto riesgo de várices esofágicas, relacionadas estrechamente con el valor de la presión portal y compararlo con otros métodos no invasivos disponibles en la actualidad, evidenció que todos estos métodos permiten la discriminación precisa de pacientes con alto riesgo de desarrollar VE, por lo tanto, diversos estudios han sugerido su uso en la evaluación de pacientes que presenten factores de riesgo para VE (Pareja & Restrepo, 2016)

La hemorragia por várices esofágicas por sus siglas en inglés EVB es una causa importante de mortalidad y morbilidad en la cirrosis hepática. Para predecir la posibilidad de hemorragia en pacientes con cirrosis se hizo un estudio utilizando la puntuación no invasiva de ChildTurcotte-Pugh (CTP), modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD), escala de APRI, índice de FIB-4, índice de AARPRI y el índice S para todos los participantes. Obteniendo que en pacientes con EVB, el número de plaquetas (PLT) fue bajo ($p < 0,001$) y APRI, AARPRI, FIB-4 y el índice S, fueron significativamente más altos que en pacientes sin EBV. APRI, AARPRI, FIB-4, PLT y el índice S, fueron predictores estadísticamente significativos de EVB ($p < 0,05$). Por lo que estos autores concluyen que el FIB-4 y AARPRI, son marcadores no invasivos de fibrosis y pueden usarse para predecir EVB. Además, el valor de corte de $66,5 \times 10^9/L$ para PLT es importante para EVB (Cici & Ekmen, 2021).

Un estudio se propuso para evaluar el rendimiento de un algoritmo combinando la puntuación de Lok score para diagnosticar EV de alto riesgo (HREV), comparándolo con otros métodos no invasivos ya validados. Para ello se realizó endoscopia a 136 pacientes cirróticos, el diámetro del bazo se evaluó mediante ultrasonografía, complementando el estudio con Fibroscan. Se calculó la

puntuación de Lok score, la relación entre el recuento de plaquetas y el diámetro del bazo, la puntuación de la relación de medición de la rigidez hepática (LSM)-diámetro del bazo con respecto a las plaquetas (LSPS) y la puntuación de riesgo de várices esofágicas (EVRS) y se evaluó su precisión diagnóstica para HREV. El algoritmo clasificó correctamente a 69 (76,66%) pacientes en el conjunto de entrenamiento ($P < 0,0001$) y 36 (78,26%) en el de validación. En el grupo de validación, el algoritmo se desempeñó ligeramente mejor que LSPS y EVRS, mostrando una sensibilidad del 100 % y valor predicho negativo (Stefanescu, et al., 2015).

Se realizó un estudio para evaluar el FIB-4 como predictor de várices esofágicas en pacientes cirróticos, donde se incluyó una muestra de 277 pacientes, de los cuales el 47.65% eran mujeres y 56.67% hombres, con edades comprendidas entre 58 y 71 años y media de 65. El área bajo la curva fue de 0.57, la sensibilidad de la escala para predecir VE fue de 81.3%, especificidad de 37.5 %, VPP 82.1% y VPN 36.4% (Cálamo-Guzmán, De Vinatea-Serrano, Piscoya, & Segura, 2020).

En Egipto se realizó un estudio con 65 pacientes que presentaban cirrosis hepática por VHC y se les realizó las pruebas necesarias para el cálculo de FIB-4, Índice de Forns y Lok Score, demostrando todos estos predictores una asociación estadísticamente significativa con la presencia de VE. Los valores de la sensibilidad de FIB-4, Índice de Forns y Lok Score fueron del 70 %, 70 % y 76 %, respectivamente. Concluyeron que los marcadores no invasivos pueden disminuir el tamizaje endoscópico, lo que cobra gran importancia ante la reducción de la invasividad en hepatología (Hassan, Omran, El Beshlawey, Abdo, & El Askary, 2014).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODO

3.1. Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, transversal de evaluación de pruebas diagnósticas, donde se establecieron rangos para el cálculo del desempeño del índice FIB-4 y Lok Score para determinar presencia de várices esofágicas en pacientes con diagnóstico de Cirrosis hepática de cualquier etiología, que fueron atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín. Se realizó un estudio en tiempo transversal, puesto que los datos fueron medidos en un solo momento en cada paciente, de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio.

3.2. Población de estudio

La población estuvo conformada por el total de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Cirrosis hepática de cualquier etiología, que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en hospitalización y consulta externa, durante el período de enero de 2010 hasta noviembre de 2021, que se hayan realizado una endoscopia digestiva alta de tamizaje. Con un número aproximado de 400 pacientes.

Se llegó a ese número aproximado revisando los partes diarios de los procedimientos endoscópicos realizados en el centro gástrico donde se pudo observar que por año se realizan 40 endoscopias altas para tamizaje de várices esofágicas en pacientes cirróticos.

3.3. Tamaño muestral

Se utilizó la fórmula que calcula la muestra desconociendo el tamaño de la población, al no conocer la prevalencia de várices esofágicas en el Ecuador se utilizó el valor $p = 0,5$ (50%) que maximiza el tamaño muestral.

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

En donde

z = nivel de confianza, (95%)

p = probabilidad de éxito, o proporción esperada, prevalencia

q = probabilidad de fracaso (1- p)

d = precisión (error máximo admisible en términos de proporción)

$z_{\alpha/2}$ = nivel de confianza (1.96)

$n = 1.962 \left((0.5 \times 0.5) / (0.052) \right)$

$n = 3.8416 \left((0.25) / (0.0025) \right)$

$n = 3.8416 \times 100 = 384$

El resultado del cálculo de la muestra fue de 384, sin embargo, se redondeó a 400 pacientes para tener un margen de seguridad. Además, este número coincidió con la revisión preliminar realizada en los partes diarios del centro gástrico en este periodo de tiempo.

Lugar: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Institución de naturaleza y finalidad pública. Dirección: Ayacucho N19-63 y Av. 18 de septiembre, Quito – Ecuador.

3.3.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes diagnosticados con cirrosis hepática
- Sexo femenino, masculino
- Pacientes mayores de 14 años 11 meses
- Pacientes que contaban con todos los parámetros de laboratorio para el cálculo de scores no invasivos
- Pacientes que contaban con endoscopia digestiva de tamizaje

3.3.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes que fueron diagnosticados con tumores malignos
- Pacientes no cirróticos
- Pacientes que no se sometieron a exámenes endoscópicos para evaluar la presencia y el grado de várices esofágicas
- Mujeres embarazadas

- Pacientes que no cuentan con resultados de exámenes de laboratorio pertinentes para calcular los scores: AST, ALT, plaquetas, INR.

3.4. Variables

Edad, Sexo, Estado civil, Nivel de Instrucción, Pacientes cirróticos con várices esofágicas, Tamaño de las várices esofágicas, Fib-4, Lok Score, Complicaciones por el procedimiento endoscópico AST, ALT, INR, Plaquetas

3.5. Procedimiento de recolección de la información

- Técnica de investigación: Revisión documental
- Instrumento de registro de información: Matriz de registro de datos (ver anexo N° 1)
- Fuente de la Información: Se solicitó a las autoridades y personal responsable una base de datos anonimizada donde no constaban datos confidenciales
- Los códigos CIE 10 que fueron utilizados durante la investigación se describen a continuación:
- K746: Otras cirrosis del hígado y las no especificadas
- K743: Cirrosis Biliar Primaria
- K744: Cirrosis Biliar Secundaria
- I850: Várices esofágicas con hemorragia
- I859: Várices esofágicas sin hemorragia
- I982: Várices Esofágicas En Enfermedades Clasificadas En Otra Parte
- K922: Hemorragia gastrointestinal no especificada

3.6. Análisis

Una vez recolectada la información, se utilizó el paquete informático SPSS 25 para el análisis estadístico. También se utilizó como medida de tendencia central a la mediana y su respectiva medida de dispersión (rango intercuartílico) para el análisis descriptivo de variables numéricas. En el caso de las variables categóricas se utilizaron medidas de frecuencias absolutas y relativas.

Se realizó el cálculo del desempeño del índice FIB-4 y Lok Score para determinar presencia de várices esofágicas calculando los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, que determinaron la presencia de várices esofágicas. Para lo cual se utilizó como prueba de oro la endoscopia digestiva alta.

Se solicitó a las autoridades y personal responsable una base de datos anonimizada donde no constaban datos confidenciales de los pacientes participantes, los responsables de custodiar los datos confidenciales obtenidos de los participantes fueron las autoridades del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Los datos fueron manejados exclusivamente por los investigadores y no tuvieron acceso a información confidencial.

Operacionalización de variables del estudio

Nombre de la Variable	Concepto operativo de la variable	Tipo de variable según su naturaleza	Escala de medición	Indicador	Técnica de Investigación	Fuente de la información
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento expresada en años cumplidos	Cuantitativa discreta	Numérica	Medidas de tendencia central y de dispersión	Revisión documental	Historias Clínicas
Sexo	Son las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Cualitativa nominal	1. Hombre 2. Mujer	Distribución de frecuencias absolutas y relativas	Revisión documental	Historias Clínicas
Estado civil	Situación de convivencia administrativamente reconocida	Cualitativa nominal	1. Soltero/a 2. Casado/a 3. Unión de hecho 4. Viudo/a	Distribución de frecuencias absolutas y relativas	Revisión documental	Historias Clínicas

	de las personas		5. Divorciado /a			
Nivel de Instrucción	Es el grado más elevado de estudios realizados o en curso, sin tener en cuenta si se han terminado o están provisional o definitivamente incompletos .	Cualitativa nominal	1. Ninguno 2. Primaria 3. Secundaria 4. Educación Superior	Distribución de frecuencias absolutas y relativas	Revisión documental	Historias Clínicas
Pacientes cirróticos con várices esofágicas	Enfermedad crónica que produce una fibrosis del hígado la cual conduce a un aumento de la presión portal y por consiguiente formación de várices esofágicas las cuales se pueden diagnosticar con la primera endoscopia que se realiza el paciente.	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No	Distribución de frecuencias absolutas y relativas	Revisión documental	Historias Clínicas
Tamaño de las várices esofágicas	La clasificación endoscópica según el consenso de Baveno VI menciona que las várices	Cualitativa ordinal	1. Mediana y grande 2. Pequeña	Distribución de frecuencias absolutas y relativas	Revisión documental	Historias Clínicas

	menores a 5 mm son pequeñas y las mayores a 5 mm son grandes.					
Fib-4	Es un modelo de puntaje que utiliza pruebas de rutina como recuento de plaquetas, la edad, la AST y la ALT para predecir de forma no invasiva la histología de fibrosis hepática en la evaluación de gravedad de la enfermedad hepática	Cualitativa ordinal	1.Fibrosis leve: 0-1 2.Fibrosis moderada: 2-3 3.Fibrosis severa: 4-6	Distribución de frecuencias absolutas y relativas	Revisión documental	Historias Clínicas
Lok Score	Es un modelo de puntaje basado en pruebas de laboratorio estándar que comprende el recuento de plaquetas, la relación AST / ALT y el INR, para predecir de forma no invasiva la histología de cirrosis en la evaluación	Cualitativa nominal	1. Cirrosis menos probable 2. Indeterminado 3. Cirrosis más probable	Distribución de frecuencias absolutas y relativas	Revisión documental	Historias clínicas

	de gravedad de la enfermedad hepática					
Complicaciones por el procedimiento endoscópico	Evento adverso que puede ocurrir durante la realización de un procedimiento endoscópico	Cualitativa nominal	1. Sangrados 2. Perforación 3. Infección 4. Reacciones adversas a medicamentos	Distribución de frecuencias absolutas y relativas	Revisión documental	Historias clínicas
AST	Enzima que se encuentra dentro del hepatocito que ayuda a metabolizar los aminoácidos	Cuantitativa discreta	Numérica	Medidas de tendencia central y de dispersión	Revisión documental	Historias clínicas
ALT	Enzima que se encuentra dentro del hepatocito que ayuda a metabolizar los aminoácidos	Cuantitativa discreta	Numérica	Medidas de tendencia central y de dispersión	Revisión documental	Historias clínicas
INR	Es el cociente (razón, fracción o quebrado) entre el tiempo de protrombina del paciente y un tiempo de protrombina control	Cuantitativa discreta	Numérica	Medidas de tendencia central y de dispersión	Revisión documental	Historias clínicas
Plaquetas	Las plaquetas son células	Cuantitativa discreta	Numérica	Medidas de tendencia	Revisión documental	Historias clínicas

	sanguíneas fundamenta les para la hemostasia			central y de dispersión		
--	-------------------------------------------------------	--	--	----------------------------	--	--

Fuente: Elaborado por los autores

Recursos materiales:

Base de datos anonimizada, se utilizaron dos computadores, papel para registro, internet, material de imprenta, transporte, alimentación personal, copias. Todos estos recursos ascendieron a un presupuesto estimado de 1000 \$, los cuales fueron proporcionados por los investigadores.

Consideraciones éticas y de género

El presente estudio respetó las normas éticas básicas de la declaración del Helsinki, además contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la PUCE. No se necesitó elaborar ni utilizar consentimiento informado pues se trabajó con una base de datos anonimizada que fue proporcionada por la institución. La información fue tomada a partir de la base de datos anonimizada de los pacientes que estaba registrada en el sistema AS400; lo que permitió precautelar la confidencialidad de los datos de los pacientes sujetos de estudio.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se recibió información anonimizada de 639 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021, a quienes se les realizó endoscopia digestiva alta de tamizaje y estudios de laboratorio para los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score.

4.1. Análisis descriptivo

4.1.1. Características sociodemográficas de los pacientes con cirrosis hepática que se realizan tamizaje endoscópico de várices esofágicas.

Los pacientes incluidos en este estudio presentaban una edad comprendida entre un mínimo de 15 y máximo de 96 años, con una mediana de 66 y media 64.33 (DE \pm 12.8) años. Respecto al sexo, el femenino fue más frecuente con 50.2 % (n= 321) del total de la muestra, evidenciando predominio de estado civil casado en un 67.9 % (n= 434) y grado de instrucción superior en 40.2 % (n= 257) (Tabla 5).

Tabla 5. Características sociodemográficas de la población en estudio, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Edad		
Adolescentes (15-18)	3	0.5
Joven (19-26)	5	0.8
Adulto (27-59)	191	29.9
Persona mayor (60 y más)	440	68.9
Sexo		
Femenino	321	50.2
Masculino	318	49.8
Estado civil		
Soltero	127	19.9

Casado	434	67.9
Unión libre	11	1.7
viudo	67	10.5
Nivel de instrucción		
Ninguno	113	17.7
Primaria	32	5
Secundaria	237	37.1
Superior	257	40.2

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

4.1.2. Frecuencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática en su primera endoscopia de tamizaje que fueron atendidos durante el periodo 2010 – 2021.

Los pacientes que de acuerdo con el tamizaje de endoscopia presentaban várices esofágicas alcanzaron un total de 80.4 % (n= 514), de las cuales el 51.6 % (n= 330) eran medianas a grandes. Según la escala FIB-4, el 71.7 % (n= 458) de los pacientes presentan fibrosis severa y de acuerdo con el LOK-Score, un 90.1 % (n= 576), presenta cirrosis probable (Tabla 6).

Tabla 6. Várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática en su primera endoscopia de tamizaje y características de las mismas según escalas, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Pacientes cirróticos con várices esofágicas		
Si	514	80.4
No	125	19.6
Tamaño de las várices esofágicas		
Mediana y grade	330	51.6
Pequeña	184	28.8

FIB-4		
Fibrosis leve 0-1	40	6.3
Fibrosis moderada 2-3	141	22.1
Fibrosis severa 4-6	458	71.7
LOK SCORE		
Cirrosis menos probable <0.2	17	2.7
Indeterminado >=0.2 y <=0.5	46	7.2
Cirrosis más probable >0.5	576	90.1

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

4.1.3. *Complicaciones que se presentan en pacientes cirróticos sometidos a una endoscopia digestiva de tamizaje.*

Todos los pacientes fueron sometidos a tamizaje con endoscopia, de los cuales solo el 2.4 % (n= 15) presentaron alguna complicación, de las cuales la más frecuente fue el sangrado en un 2.2 % (n= 14) de los casos. (Tabla 7).

Tabla 7. Complicaciones de la endoscopia digestiva en pacientes cirróticos, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Complicaciones de la endoscopia		
Sangrado	14	2.2
Reacciones adversas a medicamentos	1	0.2
Ninguna	624	97.7

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

4.2. Análisis bivariado

4.2.1. Relación entre los grados de fibrosis evaluados con marcadores no invasivos y la presencia de várices esofágicas

De acuerdo a la escala FIB-4, la fibrosis severa se presentó en el 76.1 % (n= 391) de los pacientes con diagnóstico de várices esofágicas, mientras que el 3.7 % (n= 19) de estos presentaron fibrosis leve. De acuerdo con el Lok Score, el 93.4 % (n= 482) presentaban mayor probabilidad de tener cirrosis y un 1.2 % (n= 2) menor probabilidad de presentar esta condición. Entre estas variables se evidenció asociación estadísticamente significativa obteniendo un valor de $p < 0.05$. (Tabla 8).

Tabla 8. Relación entre los marcadores no invasivos y la presencia de várices esofágicas Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

Marcadores no invasivos	Várices esofágicas		Chi ²	p
	Si N (%)	No N (%)		
FIB-4				
Fibrosis leve 0-1	19 (3.7)	21 (16.8)	38.660	0.000
Fibrosis moderada 2-3	104 (20.2)	37 (29.6)		
Fibrosis severa 4-6	391 (76.1)	67 (53.6)		
LOK SCORE				
Cirrosis menos probable	2 (1.2)	11 (8.8)	36.281	0.000
Indeterminado	28 (5.4)	18 (14.4)		
Cirrosis más probable	482 (93.4)	96 (76.8)		

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

Punto de corte de acuerdo con los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score a partir del cual se podría predecir la presencia de várices esofágicas.

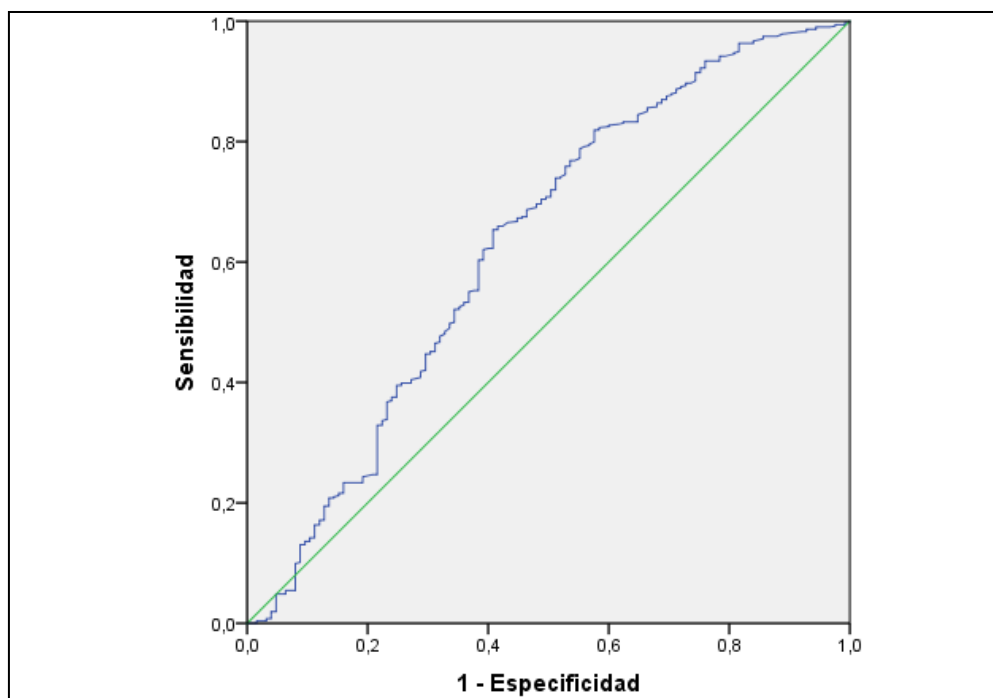


Gráfico 1. Curva ROC marcador FIB-4 en pacientes con várices esofágicas

La relación entre los resultados obtenidos con el marcador FIB-4 entre los pacientes con várices esofágicas permitió obtener un área bajo de curva de 0.630, p valor < 0.05 y un IC 95% entre 0.570-0.689, por lo tanto, el FIB-4 tiene una capacidad discriminativa buena (Tabla 9).

Tabla 9. Área bajo la curva del marcador FIB-4, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

Variables de resultado de prueba: FIB-4

Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,630	,030	,000	,570	,689

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

Se seleccionó en punto de corte donde la curva abarca mayor área, siendo las coordenadas 0.796 y 0.568 correspondiendo al valor de 3 (Gráfico 1), (Tabla 10).

Tabla 10. Resumen de coordenadas curva ROC variables de resultado de prueba: FIB-4, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,5200	1,000	1,000
,4950	,998	1,000
,9400	,990	,952
,9650	,990	,944
1,0150	,988	,944
1,1600	,986	,928
1,2050	,982	,928
2,1300	,912	,744
2,9550	,802	,576
2,9750	,800	,576
3,0000	,796	,568
3,0250	,794	,568
3,0350	,792	,560
3,0500	,788	,552
3,1100	,780	,552
3,4000	,753	,528
3,4250	,751	,528
18,7050	,019	,040
19,9500	,018	,040
20,9800	,016	,040
26,8100	,006	,032
30,1400	,004	,032
37,6650	,002	,016
58,7400	,000	,016
103,2600	,000	,008
131,2000	,000	,000

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

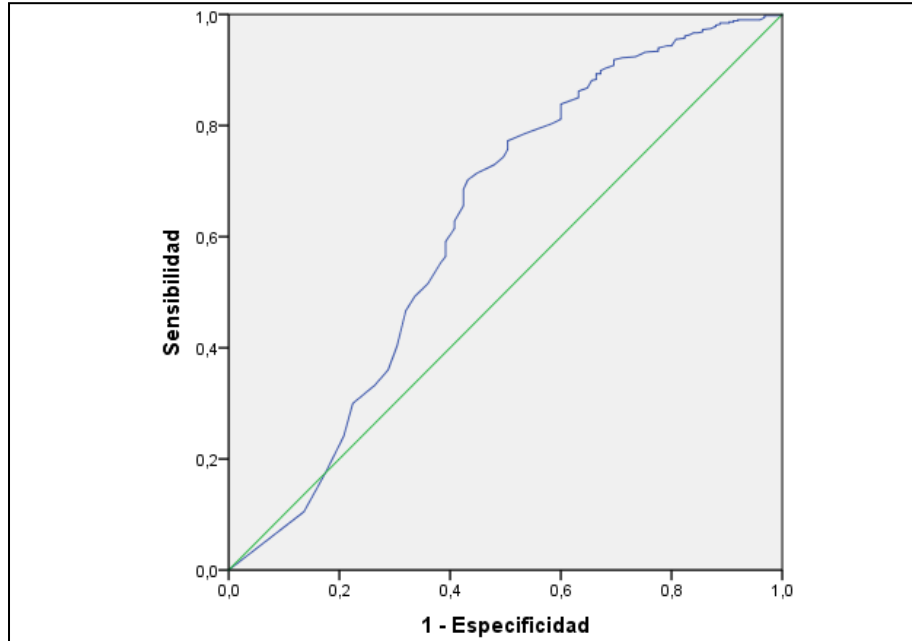


Gráfico 2. Curva ROC marcador Lok Score en pacientes con várices esofágicas

La relación entre los resultados obtenidos con el Lok Score entre los pacientes con várices esofágicas permitió obtener un área bajo de curva de 0.625, p valor < 0.05 y un IC 95% entre 0.563-0.687, por lo tanto, el Lok Score tiene una capacidad discriminativa buena (Tabla 11).

Tabla 11. Área bajo la curva del marcador Lok Score, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

Variables de resultado de prueba: Lok Score				
Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,625	,032	,000	,563	,687

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

Se seleccionó en punto de corte donde la curva abarca mayor área, siendo las coordenadas 0.893 y 0.672 correspondiendo al valor de 0.6 (Gráfico 2), (Tabla 12).

Tabla 12. Resumen de coordenadas curva ROC variables de resultado de prueba: Lok Score, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,9700	1,000	1,000
,0350	,998	1,000
,0450	,998	,984
,0600	,998	,968
,1750	,988	,920
,1900	,988	,912
,2050	,986	,912
,2850	,981	,880
,3050	,979	,880
,3950	,967	,840
,4050	,963	,832
,4950	,936	,776
,5050	,934	,776
,5850	,903	,680
,5950	,899	,672
,6050	,893	,672
,6150	,893	,664
,6250	,883	,664
,6350	,881	,656
,7950	,714	,448
,8050	,702	,432
,8950	,554	,384
,9050	,516	,360
,9950	,105	,136
2,0000	,000	,000

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

4.2.2. *Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, de estos marcadores no invasivos con respecto a la presencia de várices esofágicas.*

- **Escala FIB-4**

Para la escala FIB-4, considerando el punto de corte en 3 según el índice de Youden, se estimaron los pacientes con diagnóstico várices esofágicas de acuerdo con los resultados de la endoscopia comparándolo con los resultados de la escala por encima o por debajo de este punto de corte obteniendo una sensibilidad de 79.6 % y especificidad de 43.2 % (Tabla 13).

Valor Predictivo Positivo: $VP / FP + VP = 409 / 71 + 409 = 0.8520$ (**85.2%**)

Valor Predictivo Negativo: $VN / FN + VN = 54 / 105 + 54 = 0.3396$ (**33.96%**)

Tabla 13. Sensibilidad, especificidad, VP, VN, FP, FN de la escala FIB-4, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

Escala FIB4	Várices esofágicas		Total
	Sí N (%)	No N (%)	
Mayor a 3	409 (79.6%)	71 (56.8%)	480(75.1%)
Hasta 3	105 (20.4%)	54 (43.2%)	159 (24.9%)
Total	514 (100%)	125 (100%)	639 (100%)

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

- **Lok Score**

Para la Lok Score, considerando el punto de corte en 0.6 según el índice de Youden, se estimaron los pacientes con diagnóstico várices esofágicas de acuerdo con los resultados de la endoscopia comparándolo con los resultados de la escala por encima o por debajo de este punto de corte obteniendo una sensibilidad de 89.5 % y especificidad de 32.8 % (Tabla 14).

Valor Predictivo Positivo: $VP / FP + VP = 460 / 84 + 460 = 0.8455$ (**84.55%**)

Valor Predictivo Negativo: $VN / FN + VN = 54 / 54 + 54 = 0.5$ (**50%**)

Tabla 14. Sensibilidad, especificidad, VP, VN, FP, FN de la escala Lok Score, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021

Várices esofágicas			
Lok Score	Sí N (%)	No N (%)	Total
Mayor a 0.6	460 (89.5%)	84 (67.2%)	544 (85.1%)
Hasta 0.6	54 (10.5%)	54 (32.8%)	95 (14.9%)
Total	514 (100%)	125 (100%)	639 (100%)

Fuente: Historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Dr. Ronald Cedeño, Dr. Guillermo Ochoa

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo entre enero de 2010 y noviembre de 2021, a quienes se les realizó endoscopia digestiva alta de tamizaje y estudios de laboratorio para los marcadores no invasivos, tenían una edad comprendida entre 15 a 96 años, con una media 64.33 años, edad que se asemeja a los registros de los estudios realizados por Cálamo-Guzmán, De Vinatea-Serrano, Piscoya, & Segura, (2020), cuyos pacientes presentaron una media de 65 años.

Por su parte, Lujan et al., (2020), realizó un estudio con pacientes cirróticos que presentaron una media de edad de 65 años. Por su parte, los autores Torreblanca & Fonseca, (2014) en su estudio, evidenciaron que los pacientes de cirrosis hepática diagnosticada por laparoscopia, presentaron un predominio de grupo etario entre los 50 y los 59 años de edad con 29.1 %, seguido de los pacientes entre 60 a 69 años con 23.6 %. Se concuerda también con el estudio por Muñoz, et al., (2021) realizado en un hospital de Guayaquil, donde el grupo etario predominante de los pacientes con cirrosis hepática fue el de 60 a 79 años en el 49.2 % de los casos.

En el presente estudio se evidenció un predominio leve de pacientes de sexo femenino con 50.2%, aspecto en lo que se concuerda con los autores Lujan et al., (2020) quienes en su estudio las pacientes femeninas con cirrosis hepática alcanzaron el 66.7% y Muñoz, et al., (2021) con igual predominio de pacientes femeninas con 56.2%; sin embargo, de acuerdo con las cifras del INEC (2021), en el Ecuador la cirrosis hepática es más frecuentes en pacientes de sexo masculino.

En cuanto al sexo de los pacientes, el estudio de Cálamo-Guzmán, De Vinatea-Serrano, Piscoya, & Segura, (2020), también registró una mayor prevalencia de pacientes masculinos en un 56.67%, resultados que a su vez también concuerdan con los hallazgos de Torreblanca & Fonseca, (2014) quienes afirman que en su estudio los pacientes masculinos alcanzaron una frecuencia de 65.4 %, cercano al doble de las cifras de pacientes femeninas.

La escala FIB-4, determinó que el 71.7 % de estos pacientes presentaban fibrosis severa y de acuerdo con el LOK-Score, un 90.1 % cirrosis probable, resultados confiables puesto que estos

marcadores no invasivos han sido avalados por diversos autores como buenos predictores de várices esofágicas, entre estos Unalp & Ruhl, (2017), Bejarano (2015), Stefanescu, et al., (2015), He, et al., (2015), Ishida, et al., (2020) y Hsieh, et al., (2018).

Según el tamizaje endoscópico, el 80.4 % los pacientes de este estudio presentaban várices esofágicas, de las cuales el 51.6 % eran medianas a grandes, de acuerdo con Núñez, et al., (2017), la endoscopia digestiva superior es la prueba de elección para el diagnóstico de la várices esofágicas y es considerado como el estándar de oro para este diagnóstico de acuerdo con De Franchis, (2015).

Las cifras de várices esofágicas evidenciadas en este estudio se encuentran cercanas a los resultados de (Deng, Qi, & Gup, 2015), quienes refieren que los pacientes cirróticos presentaban várices esofágicas moderadas a graves en un 81.4 % de los casos, mientras que sobrepasan los resultados de Lujan et al., (2020), quienes refieren que los pacientes cirróticos de su investigación presentaron várices esofágicas en un 43.6 %, sin embargo, esta diferencia puede explicarse por tratarse de un estudio en que participaron solo 78 pacientes.

De igual manera, el porcentaje de várices esofágicas evidenciado en este estudio está levemente por encima de las cifras descritas por Pinto, et al., (2020), quienes aseguran que la frecuencia de esta complicación está presente entre un 30 a 70 % de los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, LaBrecque, Khan, Sarin, & Le Mair (2015), afirman que los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar várices esofágicas hasta en un 90 % de casos en el transcurso de 10 años, mientras que Alvarado-Tapias, (2018), describe una frecuencia de várices esofágicas en el 52.2 % de pacientes cirróticos y otros estudios afirman una frecuencia menor estimada en 37.9% de los casos.

La complicación más frecuente de los pacientes cirróticos sometidos a endoscopia fue el sangrado en un 2.2 % de los casos, resultados que concuerdan con las estimaciones de Pinto, et al., (2020), quienes afirman que la presencia de várices hemorrágicas en pacientes cirróticos incrementa el riesgo de sagrado en un 2%. Por su parte, Bosch, et al., (2012), señala cifras aún más elevadas, estimando el sangrado de várices esofágicas en un 12 % de los pacientes.

Los autores Lujan et al., (2020) y Muñoz, et al., (2021) también encontraron el sangrado varicoso como una de las principales complicaciones entre sus pacientes. En concordancia con los resultados de Torreblanca & Fonseca, (2014), quienes evidenciaron que la segunda

complicación más frecuente de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de su estudio fue la hemorragia por ruptura de várices esofágicas en el 43.6 % de los casos.

En el presente estudio, la fibrosis severa de acuerdo a la escala FIB-4, se presentó en el 76.1 % de los pacientes con diagnóstico de várices esofágicas y según el Lok Score, el 93.4 % presentaban mayor probabilidad de tener cirrosis, evidenciando una asociación estadísticamente significativa entre estas variables, aspecto señalado por autores como Salazar, (2021), Pareja & Restrepo (2016) y Zhang, Liu, Gao, & Fei, (2018) cuando afirman que tanto la escala FIB-4 y el Lok Score son marcadores no invasivos de fácil acceso y excelente herramienta para predecir la presencia de várices esofágicas en aquellos pacientes que tienen cirrosis, además, contribuyen a reducir la cantidad de endoscopias evitables.

Por su parte, las investigaciones de Liu, Chen, Jiang, Li, & Han, (2021), Zhou, Long, Hu, Tian, & Lin, (2019) y Ishiba, et al., (2018) concluyen que los marcadores serológicos no invasivos Fib-4 y Lok Scores son buenos predictores de presencia o desarrollo de várices esofágicas. Adicionalmente, el estudio de Glisic, et al., (2022), evidenció que la escala FIB-4 demostró asociación estadísticamente significativa con el sangrado por várices esofágicas con $p < 0,05$.

La relación entre los resultados obtenidos con el marcador FIB-4 entre los pacientes con várices esofágicas permitió obtener un área bajo de curva de 0.630 (0.570-0.689), evidenciando que el FIB-4 tiene una capacidad discriminativa buena, una sensibilidad de 79.6 % y especificidad de 43.2 % con un VPP de 85.2 % y un VPN de 33.9 %, datos que concuerdan con los hallazgos de Cici & Ekmen, (2021), quienes registraron asociación estadística entre los resultados elevados de esta escala y la presencia de várices esofágicas.

De acuerdo con Deng, Qi, & Gup, (2015), en su estudio refieren que este marcador alcanzó un área bajo la curva de 0.6 para predecir la presencia de várices esofágicas en pacientes con diagnóstico conocido de cirrosis hepática y los autores Elalfy et al., (2016), refieren que el marcador FIB-4 presentó una sensibilidad del 71.7 % y especificidad de 50% con un área bajo la curva ROC de 0,585 para discriminar la presencia de várices en pacientes cirróticos.

Los resultados también concuerdan con los de Goverdhan, Jagdishoprasad, Rangrao, Hiralal, & Rajendra, (2019), quienes señalan que en su estudio, el FIB-4 registró una sensibilidad de 64% y un área bajo la curva de 0.74, demostrando su utilidad como marcador no invasivo para predecir várices esofágicas y riesgo de sangrado en pacientes cirróticos. De igual manera, se concuerda con

los hallazgos de Cálamo-Guzmán, De Vinatea-Serrano, Piscoya, & Segura, (2020), quienes evidenciaron que el marcador FIB-4 registró una capacidad discriminativa, de acuerdo al área bajo de curva, en 0.57, una sensibilidad de 81.3%, especificidad de 37.5%, VPP 82.1% y VPN 36.4%.

Las investigaciones de Ebada, et al., (2021), permitieron establecer los valores de punto de corte para la escala FIB-4 en el diagnóstico de várices esofágicas sin discriminar tamaños y várices esofágicas discriminadas por gran tamaño, señalando que estos lograron determinarse en >2.78 y >4.06 , respectivamente, obteniendo una sensibilidad de 84% y 69.23 % en el primer caso y de 86.67 % y 67.86 % de especificidad para la detección de várices grandes.

La relación entre los resultados obtenidos con el Lok Score entre los pacientes con várices esofágicas permitió obtener un área bajo de curva de 0.625 (0.563-0.687), evidenciando que el Lok Score tiene una capacidad discriminativa buena, una sensibilidad de 89.5 % y especificidad de 32.8 %, VPP 84.5 % y VPN de 50 %, cifras que concuerdan con los resultados de Stefanescu, et al., (2015), quienes encontraron una alta sensibilidad de este marcador para predecir várices esofágicas, mientras que los autores Hassan, Omran, El Beshlawey, Abdo, & El Askary, (2014), evidenciaron una sensibilidad ligeramente menor estimada en 76 %. Por su parte, los autores Rockey, Elliott, & Lyles, (2016), refieren entre sus hallazgos que el marcador Lok Score registró un área bajo la curva de 0.8 para predecir la presencia de várices antes de la endoscopia.

Deben reconocerse varias limitaciones del presente estudio. En primer lugar, este fue un estudio observacional retrospectivo, de un solo centro. En segundo lugar, el FIB-4 utiliza entre sus variables la edad del paciente por lo cual los puntos de corte apropiados como predictores de várices esofágicas pueden diferir entre los grupos de edad. En tercer lugar, algunas de las endoscopias realizadas fueron sin uso de sedación lo que ocasionaría un sesgo de información en cuanto al número de pacientes que tuvieron reacciones adversas a medicamentos durante el estudio endoscópico, de igual manera algunos estudios se realizaron de forma ambulatoria por lo cual no se pudo obtener una información real de las posibles infecciones asociadas a la endoscopia.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

- Las características sociodemográficas evaluadas de los pacientes con cirrosis hepática que se realizan tamizaje endoscópico de várices esofágicas, incluyeron predominio de personas mayores de 60 años, sexo femenino, estado civil casado y grado de instrucción superior.
- El 80.4% de los pacientes con cirrosis hepática en su primera endoscopia de tamizaje presentaron várices esofágicas, de las cuales más de la mitad se trataba de várices medianas a grandes
- La mayoría de los pacientes presentaban fibrosis severa según a escala FIB-4 y cirrosis probable de acuerdo con el LOK-Score.
- Las complicaciones de la endoscopia digestiva de tamizaje que presentaron los pacientes cirróticos fueron muy escasas, siendo el sangrado la más frecuente.
- Los grados de fibrosis evaluados con los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score se relacionó significativamente con la presencia de várices esofágicas.
- El FIB-4 y Lok Score tienen buena capacidad discriminativa para predecir la presencia de várices esofágicas
- El punto de corte de acuerdo con los marcadores no invasivos a partir del cual se podría predecir la presencia de várices esofágicas fue estimado en 3 para el FIB-4 y 0.6 para el Lok Score.
- El FB-4 registró una sensibilidad de 79.6 %, especificidad de 43.2 %, Valor Predictivo Positivo de 85.2 % y Valor Predictivo Negativo de 33.6 % con respecto a la presencia de várices esofágicas.
- El Lok Score registró una sensibilidad de 89.5 %, especificidad de 32.8 %, Valor Predictivo Positivo de 84.55 % y Valor Predictivo Negativo de 50 % con respecto a la presencia de várices esofágicas.

6.2. Recomendaciones

- Se recomienda tener presente la edad de más de 60 años y el sexo femenino como características frecuentes en los pacientes con várices esofágicas para hacer énfasis en el tamizaje de estos grupos.
- Hacer uso de los marcadores no invasivos FIB-4 y Lok Score como predictores de la presencia de várices esofágicas para disminuir el uso de endoscopias.
- Implementar el uso de los marcadores no invasivos en las instituciones que no cuentan con estudios de endoscopía.
- Socializar los resultados ante los directivos y autoridades del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, así como hacer llegar un resumen de los principales hallazgos hasta lograr la presentación de resultados ante el resto de los médicos del área a quienes compete.
- Se sugiere continuar con estudios similares en otros hospitales con la búsqueda de predictores no invasivos para el diagnóstico de várices esofágicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abadía, M. (2019). *Valoración no invasiva del gradiente de presión venosa hepática en pacientes con cirrosis e hipertensión portal tras la curación del virus de la hepatitis C*. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina, Madrid. Obtenido de <https://repositorio.uam.es/handle/10486/688482>
- Abarca, P., & Carrera, E. (2018). *Validación de plaquetas, tiempo de protrombina y presencia de ascitis como pruebas diagnósticas para detección de varices esofágicas contrastada con la endoscopia digestiva alta en pacientes ingresados en el servicio de gastroenterología*. Tesis, Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Quito. Obtenido de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/16400/1/T-UCE-0006-CME-069-P.pdf>
- Abby, C., & Sahney, A. (2016). Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. *Gastroenterology Report*, 4(3), 186-195. Obtenido de <https://academic.oup.com/gastro/article/4/3/186/2404421>
- Alvarado-Tapias, E. (2018). *Estadio compensado y descompensado de la cirrosis: Implicaciones pronósticas y factores relacionados con la progresión de la enfermedad*. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Medicina, Barcelona. Obtenido de https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2018/hdl_10803_664228/eat1de1.pdf
- Angeli, P., Berardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, P., & Gline, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 69, 406-460. Retrieved from <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2818%2931966-4>
- Ansari, P. (2021). Varices esofágicas. *Manual MSD*. Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-gastrointestinales/hemorragia-digestiva/varices-esof%C3%A1gicas>
- Bejarano, G. (2015). *Evaluación de la fibrosis hepática en la hepatitis crónica por Virus C mediante la aplicación de un índice indirecto no invasivo*. Tesis, Universidad Autónoma de

Barcelona, Facultad de Medicina, Barcelona. Obtenido de https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_378375/gbr1de1.pdf

Bosch, J., Abraldes, J., Albillos, A., Aracil, C., Bañares, R., & Villanueva, C. (2012). Hipertensión portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento. *Gastroenterología y Hepatología*, 35(6), 421-450. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-hipertension-portal-recomendaciones-su-evaluacion-S0210570512000908>

Bosch, J., De Franchis, R., Garcia, G., Reiberger, T., & Ripoll, C. (2022). Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*, 76(4), 959-974. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35120736/>

Burbano, R. (2019). *Relación entre la elastografía esplénica y la presencia de várices esofágicas en pacientes con diagnóstico reciente de cirrosis hepática atendidos en el consulta externa de gastroenterología del hospital Carlos Andrade Marín desde junio del 2017 hasta abr.* Tesis, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina, Quito. Obtenido de <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/17540/RELACION%20ENTRE%20LA%20ELASTOGRAFIA%20ESPLENICA%20YT%20LA%20PRESENCIA%20DE%20VARICES%20ESOFAGICAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Caballería, L., Torán, P., & Caballería, J. (2018). Marcadores de fibrosis hepática. *Gastroenterología y Hepatología*, 150(8), 310-316. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6359960>

Cálamo-Guzmán, B., De Vinatea-Serrano, L., Piscocoya, A., & Segura, E. (2020). Desempeño del índice FIB-4 en el despistaje de várices esofágicas en pacientes con el diagnóstico de cirrosis hepática. *Rev. gastroenterol*, 40(1). Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292020000100029

Cici, S., & Ekmen, N. (2021). Evaluation of Non-invasive Fibrosis Markers in Predicting Esophageal Variceal Bleeding. *Clin Endosc*, 54(6), 857-863. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34034454/>

- Czul, r., & Bhamidimarri, K. (2016). Noninvasive Markers to Assess Liver Fibrosis. *J Clin Gastroenterol*, 50(6), 445-57. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105176/>
- Dajti, E., Alemanni, L., Marasco, G., Montagnani, M., & Azzaroli, F. (2021). Approaches to the Diagnosis of Portal Hypertension: Non-Invasive or Invasive Tests? *Hepat Med*, 18, 25-36. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776492/>
- D'Amico, G., Pasta, L., Morabito, A., D'Amico, M., Cltagirone, M., & Pagliaro, L. (2014). Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 39(10), 1180-93. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24654740/>
- De Franchis, R. (2015). Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J of Hepatology*, 63(3), 743-752. Obtenido de [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00349-9/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00349-9/fulltext)
- Deng, H., Qi, X., & Gup, X. (2015). Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94(42). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26496312/>
- Dong, T., Kalani, A., Aby, E., Le, L., Luu, K., & Tabibian, J. (2019). Machine Learning-based Development and Validation of a Scoring System for Screening High-Risk Esophageal Varices. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17(9), 1894-1901. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30708109/>
- Duah, A., Nkrumah, K., & Tachi, K. (2019). Non-invasive markers as predictors of oesophageal varices in cirrhotic patient in a teaching hospital in Ghana. *Ghana Med J*, 53(2), 142-149. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481810/>
- Ebada, H., Ebrahim, A., Elbareedy, A., Salaheldin, M., Allam, A., & Fouad, R. (2021). Novel Score for Prediction of Esophageal Varices in HCV- Related Chronic Liver Disease Patients . *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases*, 11(4), 343-353. Retrieved from https://aeji.journals.ekb.eg/article_198941.html

- Elalfy, H., Elsherbiny, W., Abdel, A., Elhammady, D., Wagih, S., & El Deek, B. (2016). Diagnostic non-invasive model of large risky esophageal varices in cirrhotic hepatitis C virus patients. *World J Hepatol.*, 8(24), 1028-1037. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5002499/>
- European Association for the Study of the Liver. (2015). Guía de Práctica Clínica EASL-ALEH: Pruebas no invasivas para la evaluación del pronóstico y severidad de la enfermedad hepática. *Journal of Hepatology*, 63, 237-264. Obtenido de https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2015-Non-invasive_tests_ES.pdf
- European Association for the Study of the Liver. (2016). Guías de práctica Clínica EASL: Trasplante hepático. *Journal of Hepatology*, 433-485. Obtenido de https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2015-Liver_Transplant._SP.pdf
- Fundación Gaspar Casal. (2021). *EHGNA. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: un estudio integral*. Obtenido de <https://aeeh.es/wp-content/uploads/2022/02/EHGNA-pdf.pdf>
- Garcia-Tsao, G., Abraldes, J., Berzigotti, A., & Bosch, J. (2017). Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 65(1), 310-335. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27786365/>
- Giraldo, C., Jiménez, M., & Torres, J. (2022). Síndrome hepatorenal en falla hepática aguda sobre crónica. *Rev. colom. nefrol.*, 8(2). Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2500-50062021000200704
- Glisic, T., Stojkovic, M., Milovanovic, T., Rankovic, I., Stojanovic, M., & Popovic, D. (2022). Diagnostic Value of Non-invasive Scoring Systems in the Prediction of Esophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis-Single Center Experience. *Medicina (Kaunas)*, 58(2), 158. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208482/>
- Gómez, L. (2016). *Evaluación de la hipertensión portal clínicamente significativa mediante elastografía hepática*. Tesis, Alicante. Obtenido de <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/3432/1/TD%20G%C3%B3mez-Escolar%20Viejo%2C%20Laura.pdf>

- Goverdhan, H., Jagdishoprasad, S., Rangrao, N., Hiralal, T., & Rajendra, A. (2019). Role of non-invasive markers in prediction of esophageal varices and variceal bleeding in patients of alcoholic liver cirrhosis from central India. *Turk J Gastroenterol*, 30(12), 1036-1043. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31854309/>
- Hassan, E., Omran, D., El Beshlawey, M., Abdo, M., & El Askary, A. (2014). Can transient elastography, Fib-4, Forns Index, and Lok Score predict esophageal varices in HCV-related cirrhotic patients? *Gastroenterología y Hepatología*, 37(2), 58-65. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210570513002616#preview-section-introduction>
- He, C., Lyu, Y., Chen, H., Liu, H., Wang, O., & Han, G. (2015). Transient elastography-based model for assessment of portal hypertension in patient with HCV and Alcohol-related liver cirrhosis. *OAmg*. Retrieved from <https://oa.mg/work/10.4172/2167-0889.s1.003>
- Hernández-Rodríguez, S., Gutiérrez-Salinas, J., García-Ortiz, L., Mondragón-Terán, P., Ramírez-García, S., & Núñez-Ramos, N. (2014). Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etanol. *Med Int Méx*, 30(3), 295-308. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim143i.pdf>
- Hsieh, Y.-C., Lee, K.-C., Wang, Y.-W., Yang, Y.-Y., Hou, M.-C., & Lin, H.-C. (2018). Correlation and prognostic accuracy between noninvasive liver fibrosis markers and portal pressure in cirrhosis: Role of ALBI score. *PLoS One*, 13(12). Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540824/>
- Inadomi, C., Takahashi, H., Ogawa, Y., Oeda, S., Imajo, K., & Eguchi, Y. (2020). Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis test, and combination of the Enhanced Liver Fibrosis and non-invasive tests for the diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research*, 50(6), 682-692. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hepr.13495>
- INEC. (2021). *Estadísticas vitales*. Obtenido de https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2021/Principales_resultados_EDG_2021_v2.pdf

- Ishiba, H., Sumida, Y., Tanaka, S., Yoneda, M., Hyogo, H., & Itoh, Y. (2018). The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol*, 53(11), 1216-1224. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744597/>
- Ishida, K., Namisaki, T., Murat, K., Fujimoto, Y., Takeda, S., & Yoshiji, H. (2020). Accuracy of Fibrosis-4 Index in Identification of Patients with Cirrhosis Who Could Potentially Avoid Variceal Screening Endoscopy. *J. Clin. Med.*, 9(11), 3510. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3510>
- Kraja, B., Mone, I., Akshija, I., Kocollari, A., Prifti, S., & Burazeri, G. (2017). Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol.*, 23(26), 4806-4814. Retrieved from <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i26/4806.htm>
- LaBrecque, D., Khan, A., Sarin, S., & Le Mair, A. (Enero de 2015). *Várices esofágicas*. Obtenido de Guías mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-spanish-2014.pdf>
- Lesmana, C., Pakasi, L., Sudoyo, A., Krisnuhoni, E., & Lesmana, L. (2020). The Clinical Significance of Colon Polyp Pathology in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Impact on Screening Colonoscopy in Daily Practice. *Can J Gastroenterol Hepatol*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33376713/>
- Liu, H., Chen, P., Jiang, B., Li, F., & Han, T. (2021). The value of platelet parameters and related scoring system in predicting esophageal varices and collateral veins in patients with liver cirrhosis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(3). Obtenido de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.23694>
- Lok, A., Ghay, M., Goodman, Z., Wright, E., Everson, G., & Morishima, C. (2005). Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: Results of the HALT-C cohort. *Hepatology*, 42(2), 282-292. Retrieved from <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.20772>

- Lujan, M., Díaz, G., Martínez, O., Morales, A., Donado, J., & Marín, J. (2020). Caracterización de pacientes con cirrosis hepática y bacteriemia de un hospital universitario en Medellín, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*, 35(4), 455-464. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v35n4/0120-9957-rcg-35-04-455.pdf>
- Martín-Llahí, M., Albillo, A., Bañares, R., Berzigotti, A., García-Criado, Á., & García-Pagá, J. (2017). Enfermedades vasculares del hígado. Guías Clínicas de la Sociedad Catalana de Digestología y de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterología y Hepatología*, 40(8), 538-580. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-enfermedades-vasculares-del-higado-guias-S0210570517301036>
- Morales, O. (2014). *Recuento plaquetario como parámetro no invasivo para descartar la presencia de várices esofágicas en pacientes con diagnóstico de hipertensión portal de cualquier etiología*. Tesis, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala. Obtenido de http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9313.pdf
- Muñoz, O., Ferrusquía, J., Serna, L., & Cárdenas, A. (2021). Métodos diagnósticos en hipertensión portal. *Revista colombiana de Gastroenterología*. Obtenido de https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/692/1181#content/citation_reference_49
- Muñoz, R., Martínez, P., Santillán, W., Paullan, V., Rodríguez, G., & Muñoz, P. (2021). Complicaciones de la cirrosis hepática en pacientes hospitalizados en el Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón. *RevMICG*, 2(3), 22-29. Retrieved from <https://revistaclinicaguayaquil.org/index.php/revclinicaguaya/article/view/72>
- Núñez, C., Navarro, D., López, K., Vívenes, L., Aguiar, C., & Belandria, K. (2017). Marcadores no invasivos para predecir varices esofágicas y riesgo de sangrado en niños con cavernomatosis de la porta. *Gen*, 71(3). Retrieved from http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032017000300004
- Nusrat, S., Khan, M., Fazili, J., & Madhoun, M. (2014). Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment. *World J Gastroenterol.*, 20(18), 5442-5460. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017060/>

- Ojeda, A., Cerda, E., Herrero, M., Castro, G., & Piano, S. (2021). An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol.* Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846202/>
- Pareja, J., & Restrepo, J. (2016). Hipertensión portal. *Rev Col Gastroentero*, 31(2), 135-145. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcgv/v31n2/v31n2a06.pdf>
- Peng, Z., Day, A., Ortega, B., Palm, W., Hu, H., & Jimenez, L. (2016). Non-OH chemistry in oxidation flow reactors for the study of atmospheric chemistry systematically examined by modeling. *Atmos. Chem. Phys*, 16, 4283-4305. Retrieved from <https://pubs.giss.nasa.gov/abs/pe04600m.html>
- Perez, L., Pincelli, V., Pittamiglio, L., Rodríguez, M., Santos, D., & Chirella, M. (2019). Fibroscan como diagnóstico de hipertensión portal en pacientes cirróticos. *Rev. urug. med. interna.*(3), 24-32. Retrieved from <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v4n3/2393-6797-rumi-4-03-26.pdf>
- Pinto, C., Parra, P., Magna, J., Gajardo, A., Berger, Z., & Muñoz, P. (2020). Hemorragia digestiva alta variceal y no variceal: mortalidad intrahospitalaria y características clínicas en un hospital universitario (2015-2017). *Rev Med Chile*, 148, 288-294. Retrieved from <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v148n3/0717-6163-rmc-148-03-0288.pdf>
- Poordad, F. (2015). Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin*, 31(5), 925-37. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697811/>
- Procopet, B., Robic, M., Grigorescu, M., Vasile, M., Agachi, P., & Bureau, C. (2015). Serum tests, liver stiffness and artificial neural networks for diagnosing cirrhosis and portal hypertension. *Digestive and Liver Disease*, 47(5), 411-416. Retrieved from <https://biust.pure.elsevier.com/en/publications/serum-tests-liver-stiffness-and-artificial-neural-networks-for-di>
- Qi, X., Li, Y., Wang, R., Lin, L., Li, J., & Guo, X. (2019). Liaoning Score for Prediction of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients Who Had Never Undergone Endoscopy: A Multicenter Cross-Sectional Study in Liaoning Province, China. *Adv Ther*, 36(8), 2167-2178. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093864/>

- Rivera, A., López, M., Jordan, E., Madrigal, M., Santillán, I., & Herrera, J. (2022). Experiencia acerca de la etiología, incidencia de la hemorragia digestiva alta variceal y su tratamiento en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Endoscopia*, 31(2). Retrieved from https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2444-64832019000600528&script=sci_arttext
- Rizzo, F. (2018). *Sangrado digestivo alto a los tres años de diagnóstico de cirrosis hepática en el Hospital Eugenio Espejo*. Tesis, Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil. Obtenido de <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/31430/1/RIZZO%20RODRIGUEZ%2C%20FRANCISCO%20ANTONIO.pdf>
- Rockey, D., Elliott, A., & Lyles, T. (2016). Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Investig Med*, 64(3), 745-51. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26912006/>
- Salazar, E. (2021). *Etiología, reserva funcional hepática e índices de fibrosis en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de septiembre 2020*. Tesis, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-Managua, Departamento de medicina interna, Managua. Obtenido de <https://repositorio.unan.edu.ni/16419/1/16419.pdf>
- Solís, D., Bermúdez, A., Serrano, N., Teruel, R., & Castro, A. (2020). Efectos del alcohol en la aparición de cirrosis hepática. *CCM*, 24(2). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812020000200743
- Somsouk, M., To'o, K., Mujtaba, A., Vittinghoff, E., Yeh, B., & Rizwan, A. (2014). Esophageal varices on computed tomography and subsequent variceal hemorrhage. *Abdominal Imaging volume*, 39, 251-256. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-013-0057-x>
- Steen, J., Bendtsen, F., & Muller, S. (2015). Manejo de la ascitis cirrótica. *Ther Adv Chronic Dis*, 6(3), 124-137. Obtenido de

https://smiba.org.ar/curso_medico_especialista/lecturas_2022/Manejo%20de%20la%20ascitis%20cirr%C3%B3tica.pdf

- Stefanescu, H., Radu, C., Procopet, B., Lupsor, M., Habic, A., & Grigorescu, M. (2015). Non-invasive ménage à trois for the prediction of high-risk varices: stepwise algorithm using lok score, liver and spleen stiffness. *Liver Int*, 35(2), 317-325. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25228102/>
- Stoopen-Rometti, M., Encinas-Escobar, E., Ramírez-Carmina, C., Wolpert-Barraza, E., Kimura-Hayama, E., & Loaeza-DelCaastillo, A. (2017). Diagnóstico y cuantificación de fibrosis, esteatosis y hepatosiderosis por medio de resonancia magnética multiparamétrica. *Revista de Gastroenterología de México*, 82(1), 32-45. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037509061630088X>
- Torreblanca, A., & Fonseca, L. (2014). Caracterización de los pacientes con cirrosis hepática atendidos en Las Tunas. *Rev Elect Dr/ Zoilo Marinello Vidaurreta*, 39(12). Obtenido de <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/121/209>
- Tsochatzis, E., Bosh, J., & Burroughs, A. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(9930), 1749-1761. Obtenido de [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(14\)60121-5/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(14)60121-5/fulltext)
- Unalp, A., & Ruhl, C. (2017). Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. *Hepatology*, 66(1), 84-95. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195363/>
- Weissenborn, K. (2019). Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 79(1), 5-9. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706420/>
- Zhang, F., Liu, T., Gao, P., & Fei, S. (2018). Predictive Value of a Noninvasive Serological Hepatic Fibrosis Scoring System in Cirrhosis Combined with Oesophageal Varices. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 14. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30186822/>
- Zhou, H., Long, J., Hu, H., Tian, C.-Y., & Lin, S.-D. (2019). Liver stiffness and serum markers for excluding high-risk varices in patients who do not meet Baveno VI criteria. *World J Gastroenterol.*, 25(35), 5323-5333. Obtenido de <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i35/5323.htm>

