

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO



**PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA
GASTROINTESTINAL SUPERIOR SECUNDARIO A VÁRICES ESOFÁGICAS**

LUIS FERNANDO SANDOVAL GARCÍA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Enero 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.412.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Luis Fernando Sandoval García

Registro Académico No.: 200610182

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR SECUNDARIO A VÁRICES ESOFÁGICAS**

Que fue asesorado: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Enero 2018**

Guatemala, 15 de noviembre de 2017


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
DIRECTOR
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Ciudad de Guatemala, 04 de abril de 2017

Doctor
Mynor Gudiel
Unidad de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Presente

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **LUIS FERNANDO SANDOVAL GARCÍA** carné **200610182**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "**PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR SECUNDARIO A VÁRICES ESOFÁGICAS**".

Luego de asesorar, hago constar que el Dr. **Sandoval García**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la unidad de Tesis de la Escuela de estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Jorge Luis Ranzero Meneses, MSc

**Asesor de Tesis
Docente de Investigación
IGSS - USAC**

**Dr. Jorge Luis Ranzero M.
JEFE DE SERVICIO MEDICO
COL. 8232
UJT- UCIA H.G.E.-I.G.S.S.**

Ciudad de Guatemala, 04 de abril de 2017

Doctor
Mynor Gudiel
Unidad de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Presente

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **LUIS FERNANDO SANDOVAL GARCÍA** carné 200610182, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "**PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR SECUNDARIO A VÁRICES ESOFÁGICAS**".

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. Sandoval García, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la unidad de Tesis de la Escuela de estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc

Revisor de Tesis

Docente de Investigación

IGSS - USAC

Jorge Luis Ranero M.
JEFE DE SERVICIO MEDICO
COL: 8.252
JTH-UCIA H.G.E.-I.G.S.S.



A: Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.
Docente de investigación de la Maestrías Medicina Interna.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 19 de Abril 2017

Fecha de dictamen: 20 de Abril de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

LUIS FERNANDO SANDOVAL GARCIA

Título:

PROFILAXIS ANTIBIOTICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR
SECUNDARIO A VARICES ESOFAGICAS

Sugerencias de la revisión:

- Al realizar las sugerencias solicitar su examen privado.

Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



AGRADECIMIENTO

A mis maestros:

Dr. Jorge Luis Ranero

Dr. Gustavo Oliva

Dr. Alexander Walter

Dr. Gabriel Cardillo

Por su valiosa guía, colaboración y enseñanzas durante mi formación y desarrollo de este trabajo de graduación de tesis de maestría.

A mis padres y familia:

Por su apoyo en todos los aspectos de mi vida y seguirme apoyando desde el inicio de mi educación profesional.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de Tablas.....	i
Resumen.....	ii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	8
3.1 Objetivo General	8
3.2 Objetivo Específico	8
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
4.1 Tipo de estudio	8
4.2 Población	8
Universo	8
4.3 Selección y Tamaño de Muestra	8
Muestra	8
4.4 Unidad de Análisis	9
4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión	9
Criterios de Inclusión.....	9
Criterios de Exclusión	9
4.6 Variables Estudiadas	9
4.7 Operacionalización de variables	11
4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de información	13
4.9 Procedimiento para recolección de información	13
4.10 Procedimiento para garantizar los aspectos éticos de la investigación	13
4.11 Procedimiento de Análisis de información	13
V. RESULTADOS.....	14
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	21
6.1 Conclusiones	22
6.2 Recomendaciones	22
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
VIII. ANEXOS	26
1. Boleta de Recolección de Datos	26

ÍNDICE DE TABLAS

DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	11
Tabla 1.....	16
Tabla 2.....	18
Tabla 3.....	19
Tabla 3.....	20

RESUMEN

La hemorragia variceal aguda es una complicación grave de la cirrosis, secundaria a elevación de lapresión portal (1). Representa del 10 al 30% de todos los casos de sangrado digestivo alto. La hemorragia por várices se asocia a mayor morbi-mortalidad que cualquier otra causa de hemorragia gastrointestinal. (2) Las varices gastroesofágicas están presentes en casi la mitad de los pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico, con la tasa más alta entre los pacientes con Child-Turcotte-Pugh (en adelante denominado Child) clase B o C. En los que presentan hemorragia continua la mortalidad se acerca al 70-80%. (3). La profilaxis antibiótica en pacientes con hemorragia secundaria a varices esofágicas está indicada en pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child C) (4), sin embargo en la práctica de la medicina diaria no se cumple a cabalidad esta terapéutica, razón por la cual llama la atención si la medida profiláctica es realmente necesaria, ya que Rome Jutabha;et al (3) no la mencionan en el protocolo de manejo. El objetivo principal fue *comparar los eventos de resangrado e infecciones en pacientes con profilaxis antibiótica vrs sin tratamiento antimicrobiano que presenten hemorragia variceal aguda*. Se procedió a realizar aleatorización simple de todos los pacientes que ingresaban con hemorragia variceal aguda y se dividieron en 2 grupos, *con profilaxis antibiótica con ceftriaxona* y el grupo control sin tratamiento antimicrobiano. Se analizaron los datos en el software estadístico PSPP 0.8.3. Se realizó un estudio nivel predictivo y se ponderó según R cuadrado. Dentro de la totalidad de la muestra (33 sujetos) el 63.63% fueron hombres, 48.48% y 42.42% residen y proceden respectivamente en la capital, 96.97% eran no trabajadores, el 100% se presentaron con fases avanzadas del Child (B o C), 69.70% con cirrosis alcohólica, 21.21% resangraron durante la estancia hospitalaria, 27.27% presentaron procesos infecciosos, 21.21% fallecieron, dentro de los cuales 12.12% fueron por choque hipovolémico y 9.09% por proceso infeccioso. Luego del análisis no hubo diferencia entre grupos estadísticamente significativa. Se concluyó que la profilaxis antibiótica no influye en eventos de resangrado ni procesos infecciosos.

I. INTRODUCCIÓN

La cirrosis es la fase final de cualquier hepatopatía crónica, con elevaciones de la presión portal progresiva. La hipertensión portal es causada por resistencias en el flujosanguíneo, resultantes por cambios estructurales en el parénquima hepático. Dichos cambios anatómicos son causados por tejido fibrosos con nódulos de regeneración. (5)

Las varices gastroesofágicas están presentes en casi la mitad de los pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico, con la tasa más alta entre los pacientes con Child-Turcotte-Pugh clase B o C. El desarrollo y crecimiento dichas varices se produce a un ritmo de 7% anual. La hemorragia variceal aguda es una complicación letal de la cirrosis, particularmente en pacientes clínicamente descompensados. (4). La hemorragia variceal aguda es una emergencia médica, asociado con mortalidad de 20% a las 6 semanas. Durante los últimos años se han tenido avances importantes en la materia, sin embargo esta la necesidad de actualizar las guías actuales y llegar a consensos de manejo.

La profilaxis antibiótica en pacientes con hemorragia secundaria a varices esofágicas está indicada en pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child C) (4), sin embargo en la práctica de la medicina diaria no se cumple a cabalidad esta terapéutica. La problemática anterior fue evidenciada en una encuesta realizada en *College of Physicians and Surgeons in British Columbia* (6) donde solamente el 47% de gastroenterólogos usaban profilaxis antibióticas en hemorragia variceal aguda. Razón por la cual llama la atención si la medida profiláctica es realmente necesaria.

Se planteó como objetivo general comparar los eventos de resangrado e infecciones en pacientes con profilaxis antibiótica vrs sin tratamiento antimicrobiano que presenten hemorragia variceal aguda.

Se realizó una aleatorización simple de los pacientes que ingresaron por hemorragia variceal aguda y se distribuyeron en 2 conjuntos, grupo de estudio con ceftriaxona y grupo control sin cobertura antimicrobiana. Se les dio seguimiento en busca de datos de resangrado o inicio de procesos infecciosos.

Los datos se analizaron realizando una regresión logística bivariada y luego multivariada para elevar el estudio a nivel predictivo. Se determinó que no hubo diferencia en resangrado, infecciones ni mortalidad entre los grupos control vrs de estudio.

Dentro de las limitaciones del estudio se consideró que, desde el punto de vista epidemiológico, la mayoría de patologías encontradas en el seguro social son en hombres, ya que es este género el que mayormente está afiliado a la institución. La media de la edad fue (53.85 años) por lo cual los pacientes pueden presentar comorbilidades cardiovasculares y metabólicas que pudieron incidir en los hallazgos finales.

II. ANTECEDENTES

Se han encontrado dibujos en las cuevas de Lascaux en Francia, en donde se demuestra que ya se tenía conocimiento acerca que el hígado es un órgano vascular, por más de 30.000 años, durante los tiempos Paleolíticos. Los antiguos egipcios probaron una nueva bebida, la cerveza, y la relacionaron al desarrollo de ascitis. Los griegos realizaron la conexión entre ictericia y hemorragia digestiva. Todos estos acontecimientos sugieren que la hipertensión portal ha sido conocida desde hace varios milenios atrás. (7)

La cirrosis, el estadio terminal de la hepatopatía crónica, es la causa más común de hipertensión portal. La presión venosa portal (P) es el producto de la resistencia vascular (R) y el flujo sanguíneo (Q) en el lecho de la vena porta (ley de Ohm). En la cirrosis hay un aumento tanto de la resistencia vascular intrahepática como del flujo porta. (8)

No se cuenta con datos epidemiológicos a nivel nacional, sin embargo en un estudio realizado en el Hospital General San Juan de Dios se determinó que la cirrosis es predominantemente femenina (54%) lo cual llama la atención ya que en estadísticas internacionales es el género masculino. La edad promedio fue de 54.9 años, 84% de etnia no indígena, y la causa predominante el alcoholismo. (9)

La hemorragia gastrointestinal es una entidad clínica común, responsable de 300,000 hospitalizaciones anuales en EUA. (10).

La hemorragia por varices esofágicas es una complicación grave de la cirrosis con hipertensión portal (1), que representa del 10 al 30 % de todos los casos de sangrado digestivo alto. La hemorragia por vrices en ocurre en 25 a 35 por ciento de los pacientes con cirrosis y representa del 80 al 90 por ciento de los episodios de sangrado en estos pacientes. La hemorragia por vrices se asocia a mayor morbi-mortalidad que cualquier otra causa de hemorragia gastrointestinal. (2)

La principal causa de cirrosis es secundario a hepatitis C o alcoholismo, datos reportan que es la 12^a causa de muerte en los Estados Unidos en 2000, lo que representa más de 25.000 muertes. (11).

Las varices gastroesofágicas están presentes en casi la mitad de los pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico, con la tasa más alta entre los pacientes con Child B o

C. La tasa de sangrado durante el primer año es de aproximadamente 12% (5% para las pequeñas varices y 15% para varices grandes). Además del tamaño de las vórices, marcas rojas en varices y enfermedad hepática avanzada (Child B o C) identifican a los pacientes con un alto riesgo de hemorragia varicosa. La tasa al año de hemorragia variceal recurrente es aproximadamente el 60%. La mortalidad de cada episodio a las seis semanas es aproximadamente 15 a 20%; que van desde 0% en pacientes con Child A y aproximadamente el 30% en Child C. (4)

El sangrado por vórices es la complicación más temida de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis y es una de las principales causas de muerte. Frecuentemente las medidas terapéuticas incluyen la colocación de bandas o escleroterapia endoscópica de las varices esofágicas en paralelo con el uso de vasoconstrictores espláncnicos y terapia medica intensiva. (12)

Las patologías hepáticas crónicas se caracterizan por un cambio significativo en la fisiología hepática, expresado en cambios hemodinámicos causantes de hipertensión portal. La presencia de hipertensión portal clínicamente significativa, promueve la formación de circulación colateral portosistémica, gastropatía portal hipertensiva, varices gástricas y varices esofágicas. (12)

Los beta bloqueadores no selectivos reducen la presión portal mediante una reducción de flujo venoso portal como consecuencia de una disminución en el gasto cardiaco (bloqueo-b1 adrenérgicos) y el flujo sanguíneo espláncnico (bloqueo-b2-adrenérgicos). . (13)

Dentro de los síntomas de hemorragia gastro intestinal superior esta la melena y la hematemesis, términos que se describen a continuación: (14)

- **Hematemesis:**vómito de contenido hemático.La hematemesis rojo brillante es exclusiva de la Hemorragia digestiva alta. La hematemesis suele expresar un episodio hemorrágico de superior cuantía y gravedad al que origina la melena.
- **Melena:** eliminación de heces negras, alquitranadas, brillantes, pegajosas, fétidas y de consistencia pastosa. Para que se produzca se precisa de un sangrado mínimo de 50-100 ml de sangre y que la sangre permanezca en el tubo digestivo durante al menos 8 horas para que se produzca la oxidación de la hemoglobina.

El término *translocación bacteriana* fue descrito en 1979, y luego se definió como el paso de microbios viables y no viables, así como productos microbianos, como endotoxinas, desde el lumen intestinal por el epitelio de la mucosa hasta los nódulos mesentéricos y

posiblemente órganos a distancia. (15) Razón por la cual el ayuno prolongado puede aumentar el riesgo de translocación bacteriológicas.

La razón por la cual las infecciones pueden causar sangrado y/o resangrados variceales se podría explicar por la endotoxemia. Este evento fue descrito por primera vez en 1970 en pacientes con obstrucción biliar, sin embargo es frecuente encontrado en cirróticos, inclusive en ausencia de signos de sepsis. Se considera que la fuente de estas toxinas son las bacterias del intestino. Tanto los niveles de endotoxinas en sangre periférica como portal se correlacionan con la severidad de la enfermedad hepática. (15)

La esofagogastroduodenoscopia tiene fines diagnósticos y terapéuticos, la cual puede ir desde escleroterapia hasta ligación con bandas. (16)

Se han propuesto diversas clasificaciones para las diferentes várices esofágicas, siendo la más utilizada es la clasificación de Paquet: (17)

- **Grado I:** mínima protrusión en la pared esofágica, usualmente rectas, en un solo cuadrante o telangiectasias e hipervascularización capilar
- **Grado II:** presencia de nódulos o cordones moderadamente protruidos que ocupan dos cuadrantes, rectos o en rosario, calibre pequeño o mediano.
- **Grado III:** várices ocupan tres cuadrantes, tortuosas, tamaño mediano o grande, protrusión compromete hasta la mitad de la luz esofágica, pueden tener signos de color rojo.
- **Grado IV:** várices ocupan cuatro cuadrantes tortuosos, grandes, gruesos que ocupan más de la mitad de la luz esofágica y usualmente tienen signos de color rojo.

Dentro del tratamiento las medidas iniciales están dirigidas a la reanimación general, es decir, a asegurar la vía aérea y estabilizar la circulación. (18)

La farmacoterapia con somatostatina (análogos) es eficaz para detener la hemorragia (por lo menos transitoriamente) en hasta 80% de los pacientes. La somatostatina puede ser superior a su análogo Ocreotide. (8)

El tratamiento endoscópico comprende la escleroterapia y la ligadura varicosa, con lo cual logran interrumpir el sangrado en hasta 90% de los pacientes. La ligadura endoscópica con banda es una escleroterapia eficaz, y se acompaña de menos efectos colaterales. Sin

embargo esta técnica puede ser más difícil de aplicar que la escleroterapia en los pacientes con sangrado activo severo. (8) (1)

Las infecciones son frecuentes en pacientes cirróticos ingresados en unidades hospitalarias. Se han implicado varios factores de riesgo, como por ejemplo interrupciones iatrogénicas de las barreras de defensa naturales, **translocación bacteriana** desde el intestino a localidades extra intestinales, depresión del sistema retículo endotelial hepático y disminución de la opsonización en el suero y en líquido ascítico. (19)

El resangrado o fallo en control del primer evento hemorrágico se asocian a infecciones bacterianas. Sin embargo la mortalidad secundaria al sangrado variceal está determinado predominantemente por la severidad de la hepatopatía. Se han propuesto varias hipótesis incluyendo instrumentación, riesgo de broncoaspiración, translocación bacteriana, empero es muy debatido si la hemorragia variceal causa infecciones o viceversa. (20)

El término *translocación bacteriana* fue descrito en 1979, y luego se definió como el paso de microbios viables y no viables, así como productos microbianos, como endotoxinas, desde el lumen intestinal por el epitelio de la mucosa hasta los nódulos mesentéricos y posiblemente órganos a distancia. (15) Razón por la cual el ayuno prolongado puede aumentar el riesgo de translocación bacteriológicas.

La razón por la cual las infecciones pueden causar sangrado y/o resangrados variceales se podría explicar por la endotoxemia. Este evento fue descrito por primera vez en 1970's en pacientes con obstrucción biliar, sin embargo es frecuente encontrado en cirróticos, inclusive en ausencia de signos de sepsis. Se considera que la fuente de estas toxinas son las bacterias del intestino. Tanto los niveles de endotoxinas en sangre periférica como portal se correlacionan con la severidad de la enfermedad hepática. (15)

En el 2010 se realizó un estudio titulado " Profilaxis antibiótica para pacientes cirróticos con hemorragia digestiva". Se revisaron ocho ensayos que evaluaron efectos de la profilaxis antibiótica comparada con placebo o ninguna profilaxis antibiótica en 864 pacientes. Se observó un efecto beneficioso significativo sobre la reducción de la mortalidad (RR 0,73; IC del 95%: 0,55 a 0,95) y de la incidencia de infecciones

bacterianas (RR 0,40; IC del 95%: 0,32 a 0,51). No se informaron eventos adversos graves. Los ensayos no mostraron heterogeneidad significativa. Tres ensayos adicionales evaluaron los efectos de los antibióticos comparados con un régimen diferente de antibióticos en 503 pacientes. Los datos no se pudieron combinar ya que cada ensayo utilizó intervenciones diferentes. Ninguno de los regímenes de antibióticos examinados fue superior al régimen de control con respecto a la mortalidad o la incidencia de infecciones bacterianas. Llegaron a la conclusión que la profilaxis antibiótica en pacientes cirróticos hospitalizados que presentan hemorragia digestiva es eficaz para reducir el número de muertes e infecciones bacterianas; además, se tolera bien, por lo que debe recomendarse. (21)

Las Guías de Práctica clínica del Hospital Provincial Neuquén mencionan que Existe evidencia que sustenta el uso de ATB en pacientes con Hemorragia Digestiva Alta (HDA) variceal y cirrosis, pero dado que no es posible determinar que pacientes se encuentra en estadio cirrótico y asumiendo que las varices son resultado de la hipertensión portal resultante de una hepatopatía crónica, es lógico extender la indicación de antibioticoterapia a todos los pacientes que se presentan con HDA de origen variceal, tengan ascitis o no. Un metanálisis demostró reducción de la mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia variceal con el uso de antibióticos (OR 0.76 CI95% 0.55 a 0.95). Un estudio aleatorizado controlado comparando norfloxacin vo con ceftriaxona iv no encontró diferencias en la mortalidad entre los dos grupos, con una disminución significativa en el número de episodios sépticos en la rama ceftriaxona. (22)

En la revista de Gastroenterología del Perú publicaron una investigación titulada "Cefazolina vs. Ciprofloxacino en la profilaxis de infecciones en pacientes cirróticos con sangrado digestivo" donde el objetivo estadístico era evaluar si hay alguna diferencia entre la terapéutica con cada uno de los antibióticos mencionados. Llegaron a la conclusión que no existe diferencia entre las dos terapéuticas. (23)

El consenso Baveno VI recomienda el uso desde el ingreso de Ceftriaxona 1 g cada 24 horas en pacientes con cirrosis avanzada y hemorragia digestiva alta, en especial en ambientes hospitalarios con alta tasa de resistencia a quinolonas y profilaxis previa con quinolonas. (24)

Se realizó una encuesta a gastroenterólogos del *College of Physicians and Surgeons in British Columbia* donde solamente el 47% usaban de manera rutinaria la profilaxis

antibiótica en hemorragia variceal aguda. Del porcentaje restante solo el 64.2% lo usaba previo a endoscopia y 35.8 post endoscopia. (6)

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Comparar los eventos de resangrado e infecciones en pacientes con profilaxis antibiótica vs sin tratamiento antimicrobiano que presenten hemorragia variceal aguda.

3.2 Objetivo Específico

Describir las características epidemiológicas de los pacientes con cirrosis con hemorragia variceal aguda.

Comparar la mortalidad en pacientes con profilaxis antibiótica vs sin antimicrobiano que presenten hemorragia variceal aguda.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio no observacional, prospectivo, transversal y analítico.

4.2 Población

Universo

Pacientes hospitalizados en el encamamiento de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante mayo de 2015 – febrero de 2016 con diagnóstico de Hemorragia Gastrointestinal Superior secundario a Varices esofágicas.

4.3 Selección y Tamaño de Muestra

Muestra

Se tomarán la totalidad de pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

4.4 Unidad de Análisis

Individuos con diagnóstico de hemorragia digestiva alta secundario a varices esofágicas.

4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Sospecha o conocimiento de hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática.
- Presentar historia compatible con hemorragia gastrointestinal superior aguda
- Que estén ingresados en el área de encamamiento de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
- Firmar el consentimiento informado

Criterios de Exclusión

- Haber sido tratados en otro centro médico por evento actual de hemorragia gastrointestinal superior
- Tratamiento antibiótico por otra causas al momento del ingreso.
- Negación voluntaria de ser incluidos en el estudio y/o firmar consentimiento informado.

4.6 Variables Estudiadas

- Hemorragia Variceal Aguda
- Varices Esofágicas
- Edad
- Sexo
- Residencia
- Procedencia

- Ocupación
- Clasificación de Severidad de Cirrosis según Child Pug
- Profilaxis antibiótica
- Resangrado
- Infección
- Peritonitis Espontanea
- Otras infecciones
- Mortalidad global
- Mortalidad secundaria a choque hipovolémico
- Mortalidad secundaria a proceso infeccioso
- Mortalidad secundaria a falla hepática

4.7 Operacionalización de variables

DEFINICIÓN DE VARIABLES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Hemorragia Variceal Aguda	Hematemesis o melena en las últimas 24 horas en pacientes con hipertensión portal conocida o sospechada. (25)	Dato obtenido del expediente médico sobre evidencia de hemorragia variceal aguda	Categórica	Nominal
Varices esofágicas	Distorsión de la arquitectura vascular esofágica consecuencia de la hipertensión portal. (4)	Antecedente confirmado o sospecha de hipertensión portal.	Categórica	Nominal
Edad	Años vividos del el nacimiento hasta la fecha actual.	Dato obtenido de hoja de admisión del expediente médico en el rubro de edad.	Numérica	De razón
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos,	Masculino y femenino.	Categórica	Nominal
Procedencia	Lugar de nacimiento.	Dato obtenido de la historia clínica del expediente médico donde indique procedencia.	Categórica	Nominal
Residencia	Lugar de residencia actual.	Dato obtenido de la historia clínica del expediente médico donde indique dirección actual.	Categórica	Nominal
Ocupación	Actividad o labor diaria.	Trabajador y jubilado / pensionado	Categórica	Nominal
Clasificación de Severidad Child Pug	Clasificación de severidad de enfermedad hepática. (8)	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos que indique que grado de severidad de la enfermedad hepática: A, B o C.	Categórica	Nominal

Profilaxis antibiótica		Cobertura antibiótica con norfloxacin o ceftriaxona en pacientes con sangrado digestivo alto secundario a varices esofágicas (4)	Dato obtenido de la boleta de unidosis y hoja de órdenes médicas del expediente médico donde indique si tiene o no profilaxis con ceftriaxona.	Categórica	Nominal
Resangrado		Presencia de nuevo de hematemesis (o 5 nuevas deposiciones melénicas) luego de 48 horas sin sangrado o luego de 24 horas de estabilidad hemodinámica. (25)	Sí o no	Categórica	Nominal
Infección		Signos clínicos de inflamación secundaria a proceso infeccioso.	Sí o no	Categórica	Nominal
Localización	Peritonitis Espontanea	Signos clínicos o confirmación de inflamación del peritoneo sin haberse realizado paracentesis.	Presenta o no presenta	Categórica	Nominal
infecciones	Otras Infecciones	Signos clínicos o confirmación de otro proceso infeccioso diferente a peritonitis espontanea.	Presenta o no presenta	Categórica	Nominal
Mortalidad		Número de fallecimientos de una población	Sí o no	Categórica	Nominal
Mortalidad	Mortalidad secundaria a choque hipovolémico	Número de fallecimientos de una población secundario a choque hipovolémico	Presenta o no presenta	Categórica	Nominal
	Mortalidad secundaria a proceso infeccioso	Número de fallecimientos de una población secundario a proceso infeccioso	Presenta o no presenta	Categórica	Nominal
	Mortalidad secundaria a falla hepática	Número de fallecimientos de una población secundaria a falla hepática	Presenta o no presenta	Categórica	Nominal

4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de información

Se utilizó la boleta de recolección de datos, la cual se inició a usar desde el ingreso del paciente y en el seguimiento del mismo. (anexo 1)

4.9 Procedimiento para recolección de información

El proceso de captación de pacientes se inició desde su ingreso hospitalario, desde la sala de urgencias de medicina interna. A los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión se les realizó aleatorización simple entre profilaxis antibiótica con ceftriaxona 1 g cada 24 h (grupo de estudio) y sin antimicrobiano (grupo control). Luego se le dio seguimiento y se fueron llenando las boletas de recolección de datos con las variables ya mencionadas.

4.10 Procedimiento para garantizar los aspectos éticos de la investigación

El estudio fue realizado acorde los acuerdos de la Declaración de Helsinki, las guías de Buenas Prácticas Clínicas y regulaciones locales. Antes de ser incluidos a los pacientes en el estudio se les explicó en qué consistía, para luego firmar el consentimiento informado. Los pacientes no son expuestos a ningún tipo de riesgo por lo que no se ve comprometida la ética médica en esta investigación.

4.11 Procedimiento de Análisis de información

Las variables categóricas se presentaron en frecuencias y porcentaje, y se analizaron por medio de *Chi* cuadrado de homogeneidad. Se comprobó la normalidad de las variables numéricas por medio de Kolmogorov-Smirnov, por lo cual los modelos estadísticos son para pruebas paramétricas. Los datos numéricos se mostraron con medidas de tendencia central (media, mediana y moda), y se compararon por medio de *Student* de muestras independientes. El objetivo estadístico fue comparar grupos. En nivel relacional se realizó un análisis bivariado, que luego se elevó a explicativo con el análisis multivariado. A continuación se aplicó una regresión logística en nivel predictivo y se ponderó esta predicción con *R* cuadrado de Cox y Snell y Nagelkerke. Se consideró una *p* estadísticamente significativa cuando el valor era <0.05 . En análisis se hizo en software estadístico PSPP 0.8.3.

V. RESULTADOS

En total se incluyeron a 33 pacientes; 12 (36.4%) mujeres y 21 (63.6%) hombres; con una media de edad de 53.85 años (53.76 para el grupo con profilaxis y 53.94 del grupo control), con una desviación estándar de 8.125; el 48.5% y 42.4% residen y proceden de Guatemala, Guatemala respectivamente; solamente el 3% era trabajador activo; 72.7 % eran catalogados como Child C; y la principal causa de la hepatopatía crónica fue el alcoholismo (69.7%). Luego de la aleatorización simple quedaron distribuidos 51.5% con profilaxis antibiótica y el resto sin antimicrobiano. Ambos grupos son de características homogéneas y cuentan con homocedasticidad. (Tabla 1)

Dentro de las complicaciones 21.2 % presentaron resangrado y 27.3% se infectaron (9.1% peritonitis espontánea y 18.2% otro tipo de infecciones). La mortalidad total fue del 21.2%. Específicamente las complicaciones se comportaron así: (Tabla 1)

- Resangrado: 7 pacientes, dentro de los cuales 2 corresponden al grupo con profilaxis.
- Infecciones: 9 pacientes, 6 corresponden al grupo sin antibiótico, dentro de los cuales 3 casos fueron peritonitis espontánea.
- Mortalidad: 7 pacientes fallecieron, 4 por choque hipovolémico (50% dentro del grupo con cobertura antibiótica), 3 por complicaciones infecciosas (66.7% en el grupo con profilaxis).

La regresión logística multivariada para la variable *Resangrado* (Tabla 2), donde se comparó el grupo con complicaciones de resangrado contra el grupo sin eventos hemorrágicos obtuvo los siguientes resultados: (tabla 2)

- Edad media de grupo con resangrado de 51.14 vs 54.58 de grupo sin eventos hemorrágicos
- Dentro de las causas de cirrosis, la que mayor tuvo complicaciones de esta índole fue el grupo de cirrosis alcohólica con un 21.7%.
- La profilaxis antibiótica estuvo presente en 6.1% de los casos con hemorragias posteriores, y ausente en 15.2% de pacientes sin resangrado. Así mismo dentro del

grupo sin resangrado 45.5% tuvieron antibiótico y a 33.3% no le fue administrado. Estas diferencias no tuvieron significancia estadística (p 0.17).

- De los pacientes infectados, 6.1% resangraron vs 21.2% no.
- Fallecieron 9.1% del grupo resangrado y 69.7 del grupo contrario.

El resangrado predice con una *R cuadrada de Cox y Snell* de 57.9% y *Nagelkerke* de 89.9% la mortalidad de un paciente, sin hacer una diferencia la profilaxis antibiótica. (Tabla 2)

La regresión logística multivariada para la variable *Infección* (Tabla 3), donde se comparó el grupo con complicaciones infecciosas vs el grupo sin eventos infeccioso, obtuvo los siguientes resultados: (tabla 3)

- La media de la edad fue de 52.22 y 54.46 para infectados y no infectados respectivamente.
- Masculinos 18.2% con complicaciones infecciosas y 45.5% sin las mismas; y femeninas 9.1% y 27.3% correspondientemente.
- La clasificación Child C fue la que más presentó procesos infecciosos con un 18.2%, así como la cirrosis alcohólica como factor desencadenante dentro de este mismo grupo (34.8%)
- La profilaxis antibiótica fue administrada en 9.1% de los que se infectaron, y en 18.2% con esta misma complicación no se administró profilaxis. Dentro de los que no tuvieron eventos infecciosos 42.4% tuvieron profilaxis vs 30.3% no.
- La mortalidad estuvo presente en 12.1% de los infectados y el 9.1 de los no infectados.

Las complicaciones infecciosas predicen con una *R cuadrada de Cox y Snell* de 46.3% y *Nagelkerke* de 67.1% la mortalidad de un paciente, sin hacer una diferencia la profilaxis antibiótica. (Tabla 3)

La regresión logística multivariada para la variable *Mortalidad* (Tabla 4), donde se comparó el grupo que falleció vs los vivos, obtuvo los siguientes resultados: (tabla 4)

- La estratificación de Child que mayor tuvo mortalidad fue la C (18.18%), en comparación con B (3.03%), sin embargo sin significancia estadística.
- Los pacientes con profilaxis antibiótica tuvieron una mortalidad de 12.12% en contra de los que no tuvieron cobertura con una mortalidad de 9.09%, con una p en 0.201.

- La variable resangrado mostró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos de estudio, con una p menor de 0.05.
- El desarrollo de procesos infeccioso hizo una diferencia entre ambos grupos, con una p de 0.035. Dentro del nivel predictivo con una *R cuadrada de Cox y Snell* de 43.6% y Nagelkerke de 67.7%.

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS				
Variable		Profilaxis Antibiótica		p
		Si	No	
	Edad	53.76	53.94	0.75
	<i>Media (DS)</i>	(8.46)	(8.03)	
Sexo <i>f (%)</i>	Femenino	5 (41.7)	7 (58.3)	0.392
	Masculino	12 (57.1)	9 (42.9)	
Residencia <i>f (%)</i>	Chimaltenango	2 (50)	2 (50)	0.397
	Guatemala	10 (62.5)	6 (37.5)	
	Huehuetenango	0 (0)	1 (100)	
	Jutiapa	1 (33.3)	2 (66.7)	
	Quetzaltenango	0 (0)	1 (100)	
	Sacatepéquez	2 (50)	2 (50)	
	Santa Rosa	2 (100)	0 (0)	
	Sololá	0 (0)	1 (100)	
Procedencia <i>f (%)</i>	Alta Verapaz	0 (0)	1 (100)	0.490
	Baja Verapaz	1 (100)	0 (0)	
	Chimaltenango	2 (50)	2 (50)	
	Guatemala	9 (64.3)	5 (35.7)	
	Huehuetenango	0 (0)	1 (100)	
	Jutiapa	1 (33.3)	2 (66.7)	
	Quetzaltenango	0 (0)	1 (100)	
	Sacatepéquez	2 (50)	2(50)	
	San Marcos	0 (0)	1 (100)	
	Santa Rosa	2 (100)	0 (0)	
	Sololá	0 (0)	1 (100)	
Ocupación <i>f (%)</i>	Trabajador	1 (100)	0 (0)	0.325
	Jub / Pens	16 (50)	16 (50)	
Child Pug <i>f (%)</i>	A	0 (0)	0 (0)	0.201
	B	3 (33.3)	6 (66.7)	
	C	14 (58.3)	10 (41.7)	

Causa Cirrosis <i>f (%)</i>	Alcohólica Infecciosa Otros	11 (47.8) 3(75) 3(50)	12 (25.2) 1 (25) 3 (50)	0.602
Resangrado <i>f (%)</i>	Si No	2(28.6) 15 (57.7)	5 (71.4) 11 (42.3)	0.171
Infecciones <i>f (%)</i>	Infectado No Infectado	3 (33.3) 14 (58.3)	6 (66.7) 10 (41.7)	0.201
Localización Infecciones <i>f (%)</i>	Peritonitis Esp Otra localización No infección	0 (0) 3 (50) 14 (58.3)	3 (100) 3 (50) 10 (41.7)	0.162
Mortalidad <i>f (%)</i>	Fallecido Vivo	4 (57.1) 13 (50)	3 (42.9) 13 (50)	0.737
Mortalidad específica <i>f (%)</i>	Choque Hipov Infección Vivo	2 (50) 2 (66.7) 13 (50)	2 (50) 1 (33.3) 13 (50)	0.859

DS: desviación estándar; Jub / Pens: jubilado / pensionado; Peritonitis Esp: peritonitis espontanea; Choque Hipov: choque hipovolémico

Tabla 2

VARIABLE RESANGRADO			
Variable	Resangrado	No Resangrado	p
Edad <i>media</i> (DS)	51.14 (7.904)	54.58 (8.179)	0.313
Child Pug <i>f</i> (%)			
B	3 (9.1)	6 (18.2)	0.297
C	4 (12.1)	20 (60.6)	
Cirrosis – OH <i>f</i> (%)	5 (21.7)	18 (78.3)	0.165
Cirrosis – infeccioso <i>f</i> (%)	2 (50)	2 (50)	0.911
Cirrosis – otras causas <i>f</i> (%)	0 (0)	6 (100)	0.133
Profilaxis ATB <i>f</i> (%)			
Sí	2 (6.1)	15 (45.5)	0.171
No	5 (15.2)	11 (33.3)	
Total infectados <i>f</i> (%)			
Infectados	2 (6.1)	7 (21.2)	0.931
No infectados	5 (15.2)	19 (57.6)	
Peritonitis Espontanea <i>f</i> (%)	0	3 (100)	0.512
Otras infecciones <i>f</i> (%)	2 (33.3)	4 (66.7)	0.346
No infecciones <i>f</i> (%)	5 (20.8)	19 (79.6)	0.422
Mortalidad Total <i>f</i> (%)			
Vivo	4 (12.1)	23 (69.7)	0.009
Fallecido	3 (9.1)	3 (9.1)	
Mortalidad – Choque hipovolémico <i>f</i> (%)	4 (100)	0 (0)	0.000
Mortalidad – Infeccioso	0 (0)	3 (100)	0.000
<i>R</i> cuadro de Cox y Snell de 57.9% y Nagelkerke de 89.9%.			

Tabla 3

VARIABLE INFECTADOS			
Variable	Infectados	No infectados	p
Edad <i>media</i> (DS)	52.22 (6.370)	54.46 (8.748)	0.475
Sexo <i>f</i> (%)			
Masculino	6 (18.2)	15 (45.5)	0.825
Femenino	3 (9.1)	9 (27.3)	
Child Pug <i>f</i> (%)			
B	3 (9.1)	6 (18.2)	0.632
C	6 (18.2)	18 (54.5)	
Cirrosis – OH <i>f</i> (%)	8 (34.8)	15 (65.2)	0.287
Cirrosis – infeccioso <i>f</i> (%)	0 (0)	4 (100)	0.142
Cirrosis – otras causas <i>f</i> (%)	1 (16.7)	5 (83.3)	0.191
Profilaxis ATB <i>f</i> (%)			
Sí	3 (9.1)	14 (42.4)	0.201
No	6 (18.2)	10 (30.3)	
Mortalidad Total <i>f</i> (%)			
Vivo	5 (15.2)	21 (63.6)	0.046
Fallecido	4 (12.1)	3 (9.1)	
Mortalidad–Choque hipovolémico <i>f</i> (%)	1 (25)	3 (75)	0.012
Mortalidad – Infeccioso <i>f</i> (%)	3 (100)	0 (0)	0.913
<i>R</i> cuadro de Cox y Snell de 46.3% y Nagelkerke de 67.1%.			

Tabla 4			
VARIABLE MORTALIDAD			
Variable	Fallecido	Vivo	p
Child Pug <i>f (%)</i>			
B	1 (3.03)	8 (24.24)	0.225
C	6 (18.18)	18 (54.54)	
Profilaxis ATB <i>f (%)</i>			
Sí	4 (12.12)	13 (39.39)	0.201
No	3 (9.09)	13 (39.39)	
Resangrado <i>f (%)</i>			
Sí	4 (12.12)	3 (9.09)	0.046
No	3 (9.09)	23 (69.67)	
Total infectados <i>f (%)</i>			
Sí	4 (12.12)	5 (15.15)	0.035
No	3 (9.09)	21 (63.63)	
Peritonitis Espontanea <i>f (%)</i>	1 (3.33)	2 (66.67)	0.999
Otras infecciones <i>f (%)</i>	3 (50)	3 (50)	0.999
No infecciones <i>f (%)</i>	3 (12.5)	21 (87.5)	0.998
<i>R cuadro de Cox y Snell de 43.6% y Nagelkerke de 67.7%.</i>			

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La hemorragia variceal aguda es la complicación más temida de la hipertensión portal, con altas tasas de morbimortalidad. El manejo de esta complicación se ha optimizado en los últimos años. El abordaje terapéutico tiene que ser multidisciplinario. Las recomendaciones actuales indican combinación de terapia farmacológica y endoscópica como terapéutica inicial. Está indicado desde el uso de medicamentos vasoactivos, y luego de estabilización, la ligación variceal endoscópica. (26) La profilaxis antibiótica es parte integral del manejo, y esta mencionada en las guías actuales, sin embargo solo contamos con hipótesis del porque está la asociación ‘‘sangrado – infecciones’’. Una de ellas es que las endotoxinas bacterianas causan aumento de la presión portal. En el ámbito práctico no se aplica de manera rutinaria, Cheung en el 2006 demostró que menos de la mitad de los gastroenterólogos encuestados aplican esta profilaxis.

En el presente estudio se analizaron a 33 pacientes con una distribución normal, con predominio masculino con una media de 53.85 años, la mayoría viven y proceden de la capital. Cabe mencionar que la predilección del género masculino se puede ver sesgada por el hecho que la mayor población afiliada pertenece a este grupo poblacional. Tomando en cuenta la distribución geográfica del Hospital General de Enfermedades (zona 9 Guatemala, Guatemala), es esperado que la mayoría de pacientes provengan de esta capital, a pesar de ser un centro de referencia nacional.

Para ser incluidos en el estudio se tenía que tener sospecha o ser conocidos por hipertensión portal, y consultar por hemorragia gastro intestinal superior. Toda la muestra estaba en etapa Child avanzada, por lo cual concordando con **Garcia-Tsao** (4) son en estas fases donde se presenta principalmente las várices esofágicas. También se ve reflejado en que casi la totalidad de los pacientes no eran laboralmente activos, por el mismo desgaste que conlleva la patología.

Ginés (11) reporta que las principales causas de hepatopatía crónica es la hepatitis C y el alcoholismo, en este estudio el predominio fue importantemente el alcoholismo (69.7%).

Luego del análisis multivariado no se encontró diferencia en eventos de resangrado, infecciones ni mortalidad entre ninguno de los grupos. Llama la atención que a pesar de

haber evidencia y ser incluido como parte del manejo integral en las guías internacionales de hemorragia variceal aguda, no demostró relevancia estadísticamente significativa. Se siguió el modelo de variables de estudios internacionales, sin embargo considero que no se tomaron en cuenta otros factores importantes como niveles de plaquetas, síndrome hepatorenal, riesgos cardiovasculares, etc. que pudieron haber hecho función de variables intervinientes.

Dentro del análisis predictivo se determinó que el resangrado e iniciar con cualquier proceso infeccioso aumentan el riesgo de mortalidad, con ponderación de *R cuadrada de Cox y Snell* de 43.6% y Nagelkerke de 67.7%. Lo anterior clínicamente se puede asumir pero se logró ponderar y cuantificar este riesgo de manera objetiva.

6.1 Conclusiones

- No hay diferencia entre grupos en eventos de resangrado ni desarrollo de infecciones con profilaxis antibiótica.
- Epidemiológicamente los pacientes con cirrosis pertenecen al género masculino, tienen una media de 53.85 años, proceden y residen en Guatemala, Guatemala, no son laboralmente activos, son catalogados como Child C, y su hepatopatía crónica es secundaria a alcoholismo
- No hay diferencia entre grupos en mortalidad con profilaxis antibiótica.

6.2 Recomendaciones

- Ampliar el estudio a nivel multicéntrico en todos los hospitales del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social que atiendan este tipo de patologías, ya que al aumentar la muestra aumenta el poder de la investigación.

- Utilizar profilaxis antibiótica en pacientes con hemorragia variceal aguda, a pesar que en este análisis no demostró diferencia, no cuenta con el poder estadístico para contradecir las guías internacionales.
- Usar como factores predictivos el resangrado y cualquier proceso infeccioso, para poder iniciar tempranamente maniobras terapéuticas específicas.
- Crear políticas de prevención primaria y secundaria de alcoholismo, ya que esta fue la causa más prevalente de hepatopatía crónica.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Euriko Torrazza-Perez NC. Bleeding Esophageal Varices. The New England Journal of Medicine. 2010;; p. e13.
2. Ala I. Sharrara ea. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. The New England Journal of Medicine. 2001 agosto 30; 345(9): p. 669-681.
3. Rome Jutabha ea. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. In Scott L. Friedman ea. CURRENT Diagnosis & Treatment in GASTROENTEROLOGY.: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. p. 53-69.
4. Garcia-Tsao G. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. The New England Journal of Medicine. 2010;; p. 823-32.
5. Garcia-Tsao ea. Prevention and Managment of Gastroesophageal varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. ; 2007.
6. Cheung Jea. Acute managment and secondary prophylaxis. Gastroenterology. 2006; 20(8).
7. Arun J. Portal Hypertension: Pathobiology, Evaluation, and Treatment. The New England Journal of Medicine. 2005;; p. 2626.
8. Gastroenterología GPdlOMd. Várices esofágicas. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2008.
9. Thomas K. Caracterización del Curso Clínico en Pacientes con Cirrosis Atendidos en la Consulta Externa de Gastroenterología. Guatemala;; 2014.
10. Lozano B. Diagnóstico, tratamiento y complicaciones de la hemorragia gastrointesgtinal superior Guatemala; 2000.
11. Ginès P. Management of Cirrhosis and Ascites. The New England Journal of Medicine. 2004 Abril 15;; p. 1646-1654.
12. Sandeep M. Beta-Blockers to Prevent Esophageal Varices —. The new England Journal of Medicine. 2005 noviemnre 24;; p. 2288-2290.
13. J. Roberto Ea. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal. The New England Journal of Medicine. 2005;; p. 2254-2261.
14. Pérez FJM. Manejo de la hemorragia digestiva alta en Urgencias. Emergencias. 2002;; p. S19-S27.

15. Thalheimer Ua. Infection, coagulatio, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*. 2005;; p. 556-563.
16. Cándido Villanueva JMea. ENDOSCOPIC LIGATION COMPARED WITH COMBINED TREATMENT WITH NADOLOL AND ISOSORBIDE MONONITRATE TO PREVENT RECURRENT VARICEAL BLEEDING. *The New England Journal of Medicine*. 2001 agosto 30; 345(9): p. 647-655.
17. Villena EZ. Várices esofagogástricas. *Acta Médica Peruana*. 2007; 24(1).
18. Guidelines WGOP. Tratamiento de las várices esofágicas. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines. 2007;; p. 1-12.
19. Goulis J. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal beeding. Is there any role for antibiotic prophylaxis in thecirrhotic patient? *Annals of Gastroenteroogy*. 2001;; p. 205-2011.
20. Yeong Yeh Lee ea. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with varicel bleeding. *World Journal of Hepatology*. 2014 febrero 21.
21. Soares-Weiser K BMTKRL. Evidencia fiable. Decisiones informadas. *Mejor Salud*. [Online].; 2010. Available from: <http://summaries.cochrane.org/es/CD002907/profilaxis-antibiotica-para-pacientes-cirroticos-con-hemorragia-digestiva>.
22. Cocconi Aurora MWJN. Prevención y Tratamiento de la Hemorragia Digestiva Alta de Origen Variceal en Adultos. *Guía de Práctica Clínica*. 2009;; p. 1-25.
23. J. Díaz Ferrer RRCBMDEZ. Cefazolina vs. Ciprofloxacino en la profilaxis de infecciones en pacientes cirróticos con sangrado digestivo. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2011;; p. 1.
24. Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Jornual of Hepatology*. 2015;; p. 743-752.
25. Sarin Sea. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatology*. 2011;; p. 607-624.
26. Augustin Sea. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspective. *World Journal of Hepatology*. 2010 julio 27;; p. 261-274.

VIII. ANEXOS

1. Boleta de Recolección de Datos

1. Nombre			
2. Sexo	M	F	
3. Afiliación:			
4. Edad (años)			
5. Residencia			
6. Procedencia			
7. Ocupación	Trabajador	Jubilado / Pensionado	
8. Clasificación Child Pug			
	A	B	C
9. Causas Cirrosis			
	Alcohólica	Infecciosa	Otras
10. Resangrado	SI	No	
11. Datos clínicos de proceso infeccioso			
	SI, ¿cuál?		
	Peritonitis Espontanea	No	
	Otras infecciones		
12. Mortalidad	Si, ¿causa?		
	Choque Hipovolémico		No
	Secundario a causa infecciosa		
	Falla Hepática Aguda		

PERMISO DE AUTOR

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR SECUNDARIO A VÁRICES ESOFÁGICAS**, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial