

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica, difusa y generalmente irreversible, caracterizada por la sustitución del tejido hepático normal por fibrosis y nódulos de regeneración. Se estima que la cirrosis es la responsable de 800.000 muertes anuales en todo el mundo. En Europa y Estados Unidos tiene una prevalencia de alrededor de 250 casos anuales por cada 100.000 personas. En los varones la prevalencia es dos veces mayor que en las mujeres. En España se estima una prevalencia de entre el 1 y el 2% de la población, y es más frecuente en varones a partir de los 50 años. ⁽¹⁾

En el mundo occidental, es cierto que la causa más común de cirrosis es el alcoholismo, seguido de las hepatitis virales. No obstante, conviene recalcar que aproximadamente sólo un 12% de los pacientes alcohólicos evolucionan hasta desarrollar cirrosis. ⁽²⁾

La cirrosis hepática entendida como la fase final de la enfermedad hepática crónica, presenta dos etapas claramente diferenciadas en cuanto a su cuadro clínico y una marcada diferencia en la tasa de supervivencia. ⁽³⁾

Su historia natural, está caracterizada por una etapa inicial donde los pacientes se encuentran prácticamente asintomáticos (cirrosis compensada) y otra etapa más avanzada donde la mayoría de los pacientes presentan complicaciones clínicas secundarias a la hipertensión portal o a la insuficiencia hepática (cirrosis descompensada). La hipertensión portal es una complicación casi inevitable de la insuficiencia hepática y cirrosis, y participa en la mayoría de sus complicaciones incluyendo varices esofágicas y gástricas, sangrado variceal, gastropatía portal hipertensiva, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal, trombocitopenia, leucopenia, anemia, y encefalopatía ⁽¹⁾

Está demostrado que para el desarrollo de estas complicaciones el gradiente de presión porto-cava, evaluado mediante el gradiente de presión venosa hepático (HVPG), debe incrementarse por arriba de 10 mmHg y, superar los 12 mmHg para ocasionar sangrado por varices esofágicas. ^(2,3)

La prevalencia de varices esofágicas es aproximadamente 40% en pacientes asintomáticos compensados. El desarrollo de varices presenta una incidencia

de aproximadamente 6% por año. Esta incidencia casi se duplica en pacientes con un HVPG basal > 10 mm Hg, por lo que constituyen un grupo de alto riesgo. Estos pacientes también presentan mayor riesgo para presentar enfermedad descompensada con ascitis, hemorragia, ictericia y encefalopatía, así como, carcinoma hepatocelular. ⁽⁴⁾

En virtud de lo anteriormente señalado, existe un creciente interés para implementar intervenciones que reviertan la hipertensión portal, previniendo el desarrollo de complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, descompensación clínica y muerte. ⁽¹⁾

La hemorragia por varices esofágicas quizá representa la complicación más devastadora que se asocia con hipertensión portal en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, ocurriendo hasta en 30% de los pacientes durante el curso de su enfermedad. La hemorragia variceal se asocia con una morbilidad y mortalidad significativa ⁽⁵⁾

Al respecto se indica que el primer episodio de sangrado variceal está asociado con una mortalidad superior al 20%. Adicionalmente, se refiere que hasta 70% de los pacientes que sobreviven al primer episodio de hemorragia, tendrán un episodio de re-sangrado durante el transcurso del primer año. En la cirrosis hepática, la presión portal puede ser evaluada indirectamente a través del gradiente de presión venosa hepático ⁽⁶⁾

La determinación del gradiente de presión venosa hepático se realiza por cateterización de la vena hepática a través de una vía transyugular o femoral. Los valores ≥ 10 mmHg se asocian con el desarrollo de varices esofágicas y los valores ≥ 12 mmHg predisponen a complicaciones por hipertensión portal. La medición del gradiente de presión venosa hepático es un procedimiento invasivo, además de que no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios. A pesar de que durante años se le ha considerado como el estándar de oro para estimar la presión portal, en investigaciones recientes algunos autores expertos en la materia revisaron numerosos estudios y reportaron que hasta 30% de los estudios tienen una deficiente calidad y presentan dificultad para interpretación de sus resultados. ⁽⁷⁻¹⁰⁾

Además, señalan diferencias en los valores reportados cuando el catéter se posicionó en diferentes venas hepáticas, atribuyéndose a la heterogeneidad de afectación sinusoidal. Los aspectos señalados son aún más relevantes cuando se requiere repetir el procedimiento para monitorizar la respuesta a un tratamiento. Por lo cual, existe un interés creciente para determinar de manera no-invasiva la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa e identificar los pacientes en riesgo para desarrollar complicaciones relacionadas con la hipertensión portal. Por otra parte, está demostrado que una reducción en la presión portal mediante bloqueadores beta protege contra episodios de sangrado o re-sangrado de varices esofágicas. ⁽¹¹⁾

El mal pronóstico de la hemorragia variceal, implica la necesidad de instaurar un tratamiento preventivo y eficaz para evitar el primer episodio de sangrado en el paciente cirrótico con várices. Las dos opciones terapéuticas disponibles en la actualidad son la ligadura endoscópica con bandas (LEB) y la terapia con fármacos betabloqueadores. ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾

En el año 1981, Lebrech y colaboradores realizaron el primer estudio clínico con el uso del propranolol en la prevención del sangrado variceal. Desde entonces, el uso de los betabloqueadores no cardiosselectivos (propranolol y nadolol) ha sido un área de gran interés para los hepatólogos en el tratamiento de la Hipertensión Portal. Estos fármacos reducen la presión portal al disminuir la frecuencia y el gasto cardíaco (efecto β_1) y al producir una vasoconstricción esplácnica reduciendo el flujo sanguíneo portal, el flujo sanguíneo porto colateral y la presión variceal (efecto β_2). ⁽¹⁶⁻²²⁾

En resultados de estudios hemodinámicos se refiere que, en algunos pacientes, el incremento en la resistencia a nivel de la circulación colateral de la porta es causa de la escasa respuesta que se observa ante la acción del propranolol. Sin embargo, se ha evidenciado que el carvedilol es más efectivo en comparación con el propranolol para disminuir la presión portal, en virtud de la reducción en la resistencia de la circulación colateral de la porta que se verifica con el bloqueo α_1 . ⁽⁴⁾

En los últimos años, se han publicado diversos estudios relacionados con el uso del carvedilol en el tratamiento de la Hipertensión Portal. Se trata de un betabloqueador no cardioselectivos, con ligera actividad adrenérgica intrínseca anti α_1 , capaz de producir mayor reducción de la presión venosa portal en pacientes con Cirrosis Hepática que el propanolol. La capacidad de este fármaco en reducir el Gradiente de Presión Venosa Hepática se debe tanto a su efecto β como a su actividad anti α_1 . La actividad α adrenérgica a nivel hepático, normalmente se relaciona con un incremento de la resistencia vascular intrahepática, por lo que el bloqueo de estos receptores, disminuye la resistencia vascular intrahepática y por consiguiente resulta en una reducción de la presión venosa portal. ⁽²³⁾

El carvedilol puede estar asociado a hipotensión y retención renal de sodio, por lo que debe ser usado con cuidado en pacientes con Cirrosis Hepática y Child - Pugh Clase C (daño hepático severo). Es conocido, que presenta actividad antioxidante y antiproliferativa y puede ser superior a la LEB en la prevención del primer sangrado variceal. Desde 1990 se han venido desarrollando cada 5 años, los Consensos Internacionales de Baveno (conocidas como “Conferencias de Baveno”), los cuales, entre otros aspectos, han establecido novedosas recomendaciones terapéuticas para la HTP ampliamente seguidas en todo el mundo⁽²⁴⁾.

La última edición de estas conferencias (Baveno VI), celebrada los días 10 y 11 de abril del 2015 en Italia, estableció nuevamente como fármacos de primera línea en la profilaxis primaria de la hemorragia variceal aguda, los betabloqueadores no cardioselectivos comunes (propanolol y nadolol), a los cuales se le agregaba por vez primera el carvedilol. ⁽²⁵⁾

En el Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, el sangramiento digestivo alto secundario a la ruptura de Várices Esofágicas es un motivo frecuente de ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos y una causa importante de muerte. En este centro asistencial, las serias limitaciones tecnológicas para la realización de las LEB o esclerosis de las várices esofágicas, así como, la no disponibilidad de los fármacos vasoactivos (terlipresina, somatostatina y octreótido) necesarios para el

tratamiento del sangramiento variceal, ha traído como consecuencia que el manejo de estos pacientes en la práctica clínica sea muy difícil.

Problema Científico: ¿Cómo caracterizar desde una perspectiva fármaco-epidemiológica a pacientes cirróticos con várices esofágicas tratados con carvedilol para la protección específica del sangrado variceal agudo, en la provincia Ciego de Ávila?

Justificación:

En Cuba y específicamente en la provincia Ciego de Ávila no existen estudios sobre la utilización del carvedilol para prevenir el sangrado variceal agudo en pacientes cirróticos.

Novedad:

Recientemente ha sido aprobado el carvedilol como nuevo fármaco empleado en la profilaxis primaria del sangrado variceal agudo. Con la presente investigación, se pretende caracterizar desde la perspectiva fármaco-epidemiológica, a todos aquellos pacientes cirróticos con várices esofágicas tratados con este nuevo fármaco, tema que por primera vez será abordado en la provincia Ciego de Ávila y donde los resultados finales podrán ser utilizados de base para el diseño de otros estudios relacionados con el empleo de este medicamento en los pacientes cirróticos.

OBJETIVOS:**General:**

Caracterizar desde la perspectiva fármaco-epidemiológica a pacientes cirróticos con várices esofágicas tratados con carvedilol para la protección específica del sangrado variceal en el Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila durante el período comprendido desde el 1ro de junio del 2016 al 1ro de junio del 2019.

Específicos:

1. Caracterizar los pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas según:
 - sexo
 - grupos de edades.
2. Identificar los principales agentes etiológicos presentes en los pacientes.
3. Determinar la dosis máxima del carvedilol tolerada por los pacientes cirróticos con várices esofágicas.
4. Identificar los principales efectos adversos relacionados con el uso del carvedilol en la prevención del primer sangrado variceal agudo.
5. Determinar los principales factores de riesgo asociados al sangramiento variceal agudo en los pacientes tratados con el carvedilol.

MARCO TEÓRICO

La cirrosis es el evento final común de diversas enfermedades hepáticas crónicas. Se caracteriza por fibrosis progresiva del parénquima hepático, aparición de nódulos de regeneración y colapso de lobulillos hepáticos. Finalmente se produce aumento de la resistencia vascular intrahepática a nivel sinusoidal, con incremento de la presión portal. ⁽²⁶⁾

La hipertensión portal condiciona vasodilatación arteriolar esplácnica y disminución del volumen sanguíneo central, con activación de sistemas vasoactivos endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormona antidiurética[ADH] y sistema nervioso simpático) con objeto de restablecer una volemia efectiva. Se desarrollan, además, cortocircuitos porto-sistémicos secundarios a la hipertensión portal, de los que las varices esofágicas son el más relevante. ⁽²⁷⁾

En el año de 1906, Gilbert y Villaret acuñaron por primera vez el término de hipertensión portal. Estos autores indicaron la existencia de una importante asociación entre la presencia de ascitis y la cirrosis hepática. Por su parte, Banti (1923) había postulado que el desarrollo de esplenomegalia conducía a episodios de sangrado gastrointestinal, anemia, hepatomegalia, cirrosis y ascitis; sin embargo, en 1928 y en 1931 se demostró que la presencia de esplenomegalia era consecuencia de una elevación en la presión del sistema porta. ^(2,3, 28)

En 1903, Vidal realizó la primera desviación porto-cava en el ser humano, y las desviaciones porto-sistémicas fueron re-introducidas por Wipple en 1945. Mediante estas intervenciones, se obtenía un buen control de la hemorragia, pero se aceleraba el desarrollo de insuficiencia hepática. En el año de 1939 se introdujo un método menos invasivo que consistía en la aplicación de escleroterapia en las várices esofágicas, que fue desarrollado por Crafoord y Frenckner. ⁽²⁹⁾

Las derivaciones selectivas se introdujeron en los años 60. El desarrollo del endoscopio flexible hacia los años 70 posibilitó refinar el tratamiento a base de escleroterapia. En los años 80 se consiguió la realización del trasplante

hepático. Asimismo, en los años 80 se introdujo el tratamiento farmacológico para reducir la hipertensión portal. En los años 90 se implementó el tratamiento de várices esofágicas mediante aplicación de ligaduras. De manera relativamente reciente, las técnicas de radiología intervencionista pueden utilizarse para la colocación de derivaciones porto-cava intrahepáticas con objeto de descomprimir la hipertensión portal. Las varices esofágicas se desarrollan cuando el gradiente de presión venosa hepático (GPVH) es superior a 10 mmHg, es decir, cuando existe hipertensión portal clínicamente significativa. Sólo aparece riesgo de sangrado cuando el gradiente de presión venosa hepático es superior a 12 mmHg. ⁽²⁸⁾

El curso clínico de la cirrosis, que usualmente se identifica como forma compensada o descompensada, ha sido recientemente caracterizado en cuatro estadios pronósticos. El estadio 1 se caracteriza por ausencia de várices esofágicas y ascitis, con una mortalidad anual del 1%; el estadio 2 se caracteriza por presencia de varices esofágicas sin ascitis y se asocia con una mortalidad anual del 3 – 4%; el estadio 3 se caracteriza por la presencia de ascitis con o sin varices esofágicas y tiene una mortalidad anual del 20%. Finalmente, el estadio 4 se caracteriza por hemorragia de varices esofágicas, con o sin ascitis y tiene una mortalidad anual del 57%. Cabe señalar que en este estadio casi la mitad de la mortalidad ocurre en las primeras seis semanas después del primer episodio de sangrado. ⁽³⁰⁾

En virtud de la importante mortalidad asociada con la hemorragia por varices esofágicas y, que éstas se presentan en la mayoría de pacientes cirróticos, numerosos ensayos clínicos han concentrado sus esfuerzos para reducir la presión portal y, se identifican tres principales estrategias. ⁽³¹⁾

La primera estrategia o “profilaxis pre-primaria” tiene como objetivo evitar la aparición de varices esofágicas en pacientes con cirrosis, que se desarrollan con una frecuencia anual de 5 - 10%. Puesto que el principal determinante para la formación de varices esofágicas es el grado de hipertensión portal, se refiere que un tratamiento encaminado a disminuir el gradiente de presión venosa hepático podría tener un efecto protector. ⁽³²⁾

El riesgo para desarrollar várices esofágicas en un lapso de 4 años en pacientes con gradiente de presión venosa hepática mayor de 10 mmHg, es el doble en comparación con pacientes cuyo gradiente de presión venosa hepática es inferior de 10 mmHg. Al respecto, Groszmann en su investigación comparó la frecuencia anual para presentar várices esofágicas entre pacientes con cirrosis sin várices que recibieron tratamiento con timolol (bloqueador beta adrenérgico no selectivo), y pacientes manejados con placebo. Los autores indicaron que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos. Pero en pacientes en los que el gradiente de presión venosa hepática se redujo 10% o más con respecto al valor basal, la frecuencia de aparición de varices fue menor. Esta reducción fue más frecuente en el grupo tratado con timolol. Sin embargo, se carece de estudios que verifiquen estos resultados, por lo que actualmente no se recomienda utilizar bloqueadores beta en pacientes sin varices esofágicas. En estos pacientes se debe realizar seguimiento endoscópico cada 2 - 3 años. ⁽³³⁻³⁶⁾

La segunda estrategia, denominada “profilaxis primaria” tiene como objetivo evitar un primer episodio de hemorragia en pacientes con várices esofagogástricas. Se refiere, que el riesgo de que ocurra hemorragia por varices esofágicas depende de tres variables:

Presencia de “signos rojos” evidenciados por endoscopia, que corresponde a la visualización endoscópica de estrías color rojo en la pared varicosa indicativo de importante fragilidad y, por lo tanto, de alto riesgo de sangrado.

Tamaño de las várices, determinado por endoscopia.

Grado de insuficiencia hepática de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh.

La variable con mayor importancia para el riesgo de hemorragia es la dimensión de las várices, que usualmente se clasifican en grandes o pequeñas según sean mayores o menores de 5 mm. En pacientes con cirrosis avanzada (Child-Pugh C), las varices grandes y aquellas pequeñas con “signos rojos” son las que tienen mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes son candidatos para recibir profilaxis primaria. ⁽³⁵⁾

Los fármacos bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos, propranolol y nadolol, reducen el riesgo del primer episodio por hemorragia variceal desde 5% - 24% en dos años, y la mortalidad de 27% - 23%. Además, al reducir la presión portal, se disminuye también el riesgo para desarrollar otras complicaciones como la ascitis. Está demostrado que el riesgo de hemorragia prácticamente desaparece cuando se alcanzan valores del gradiente de presión venosa hepático menores a 12 mmHg, aunque disminuye drásticamente cuando se reduce 20% respecto su valor basal. Recientemente se ha comprobado que una disminución del 10% respecto al valor basal del gradiente de presión venosa hepático, también condiciona un importante descenso en el riesgo para el primer episodio de hemorragia. La dosis de estos fármacos debe ajustarse en cada paciente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada. ^(35, 36)

Los principales efectos adversos de los agentes beta bloqueadores son la astenia y la disnea de esfuerzo. Si bien la frecuencia de efectos adversos es mayor con tratamiento farmacológico que con el endoscópico, estos son más leves y usualmente responden a la disminución de la dosis o la supresión del fármaco. ⁽³⁶⁾

Ligadura endoscópica con bandas

La ligadura endoscópica con bandas constituye el tratamiento endoscópico de elección. En un reciente estudio de meta-análisis 17 sobre ensayos clínicos controlados, se demostró mayor eficacia de la ligadura endoscópica con bandas respecto al tratamiento con bloqueadores beta en la prevención del primer episodio de hemorragia variceal. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad. Algunos autores recomiendan que estos resultados deban ser interpretados con cautela, puesto que cuando se excluyeron del análisis los estudios con deficiente calidad metodológica, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos. ⁽²¹⁾

La ligadura endoscópica con bandas tiene como principal complicación el sangrado por escaras, que ocasionalmente puede ser grave. Además, en un

ensayo clínico publicado en el año 2009 se comparó la eficacia del carvedilol en dosis de 12.5 mg al día con respecto a la ligadura endoscópica con bandas en la profilaxis primaria de la hemorragia variceal en donde se refiere que el carvedilol fue más eficaz en la prevención del primer sangrado, aunque no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad. Sin embargo, los autores indicaron que se deben realizar estudios adicionales para confirmar sus resultados. ⁽²¹⁾

La tercera estrategia o “profilaxis secundaria” tiene por objetivo evitar episodios de resangrado variceal, que ocurren con una frecuencia de 65% a los dos años, siendo máximo el riesgo durante las primeras seis semanas posteriores al sangrado inicial. Adicionalmente, se refiere que el riesgo es mayor en pacientes con puntuaciones elevadas de Child-Pugh y con gradiente de presión venosa hepático > 20 mmHg. Esta estrategia comprende la administración de agentes beta bloqueadores no selectivos solos o en combinación con ligadura endoscópica con bandas. La evidencia actual favorece la combinación de ambas modalidades terapéuticas. ⁽³⁷⁾

Al respecto, en un metaanálisis reciente se demostró que la terapia combinada es mejor que cada uno de los tratamientos por separado para prevención de episodios de re-sangrado, aunque no encuentran diferencias en la mortalidad. Se emplea el mismo esquema terapéutico que en la profilaxis primaria, iniciando el tratamiento con un agente bloqueador beta inmediatamente después que se suspenden los fármacos vasoactivos. En caso de que exista intolerancia o contraindicación para tratamiento bloqueador beta, se realizará profilaxis secundaria únicamente con ligadura endoscópica con bandas. ⁽³⁸⁾

Deben utilizarse fármacos bloqueadores beta en las dosis máximas toleradas por el paciente. La adición de nitritos al tratamiento médico (5 mononitrato de isosorbide en dosis de 20 mg dos veces al día con descanso nocturno) puede mejorar la eficacia de los agentes bloqueadores beta, pero usualmente es mal tolerado. Cuando el tratamiento médico reduce el gradiente de presión venosa hepático por debajo de 12 mmHg o en más de 20% respecto al basal, se refiere que el riesgo de re-sangrado disminuye del 54% a 18%. Con tratamiento aislado mediante ligadura endoscópica con bandas, se ve una reducción en la frecuencia de re-sangrado aproximadamente del 50%. ^(31, 38).

Se deben realizar sesiones para ligadura una o dos veces por mes hasta erradicación de las varices esofágicas. Asimismo, deben efectuarse controles endoscópicos cada seis meses. ⁽²¹⁾

Por otra parte, algunas técnicas invasivas como la derivación porto-sistémica transyugular y la devascularización quirúrgica, usualmente se reservan para casos refractarios al tratamiento.

En la actualidad se ha demostrado la efectividad del carvedilol en el tratamiento del sangrado variceal el cual es un agente farmacológico bloqueador beta no cardioselectivos de tercera generación, con débiles acciones bloqueadoras α_1 y, a dosis elevada bloquea los canales de calcio. Se ha reportado que tiene propiedades anti-oxidantes y algunos efectos benéficos sobre la función mitocondrial. ⁽³⁹⁾

En relación con otras acciones reportadas, en un ensayo clínico, Bakris y otros autores demostraron que el carvedilol fue significativamente superior al metoprolol, cuando se administró para mejorar la sensibilidad a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico. ⁽¹⁷⁾

Se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral, detectándose concentraciones pico entre 25 – 120 minutos. Tiene una vida media de 6 – 8 horas. El carvedilol atraviesa por un importante metabolismo de primer paso en el hígado, mediante reacciones de oxidación y conjugación, excretándose en la bilis en forma de conjugados glucurónidos. Estos conjugados son metabolitos activos, por lo que puede afectarse la eficacia de su acción farmacológica en pacientes que tiene colestasis. Por otra parte, el carvedilol se une en cantidad importante con proteínas plasmáticas, por lo que en pacientes con cirrosis avanzada puede incrementarse su biodisponibilidad. La potencia del carvedilol es dos a cuatro veces mayor respecto al propranolol, particularmente en sus acciones bloqueadoras sobre receptores β . Sus propiedades bloqueadoras α son menos potentes en comparación con el labetalol. El carvedilol bloquea los receptores β_1 ocasionando disminución del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo a nivel esplácnico. Al bloquear receptores

β_2 , promueve vasoconstricción esplácnica mediada por los receptores α_1 . Se postula que las acciones bloqueadoras α del carvedilol reducen la resistencia intrahepática, probablemente a través de las células hepáticas con forma de estrella que recubren los sinusoides hepáticos. ⁽³⁹⁾

En una investigación, Tripathi señaló la importancia de que el efecto neto del antagonismo α_1 en presencia de bloqueo β no selectivo origine disminución en la presión portal. Estudios con modelos animales utilizando roedores a los que se les colocó una ligadura en el conducto biliar, demostraron que el carvedilol reduce la resistencia a nivel de la circulación colateral de la vena porta y la vasodilatación de origen endotelial sobre la circulación esplácnica, debido a menor expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa. ⁽³⁷⁾

La acción que ejerce el carvedilol sobre la circulación esplácnica probablemente refleja una interacción dinámica entre la vasoconstricción mediada por receptores α y la vasodilatación de origen endotelial, siendo el resultado neto una vasoconstricción esplácnica. ⁽⁴⁰⁾ Se sabe que en algunos pacientes, el incremento en la resistencia a nivel de la circulación colateral de la porta es causa de la escasa respuesta que se observa a la acción del propranolol. Por lo anterior, se plantea que el carvedilol es más efectivo en comparación con el propranolol para disminuir la presión portal, en virtud de la reducción en la resistencia de la circulación colateral de la vena porta que se verifica mediante el bloqueo α_1 . ⁽³⁹⁾

En una revisión reciente de la literatura especializada, Tripathi y Hayes encontraron un total de 10 estudios publicados sobre efectos hemodinámicos del carvedilol, comprendiendo 168 pacientes evaluados. De estos estudios, únicamente cuatro son ensayos clínicos controlados. La dosis de carvedilol que usualmente se utiliza oscila entre 10 a 31 mg administrados por vía oral. ⁽³⁷⁾

En todos los estudios se determina la presión portal a partir del gradiente de presión venosa hepática. Este gradiente predice con buena exactitud la presión portal en pacientes con hipertensión portal sinusoidal como en la hepatitis alcohólica y la hepatitis C, pero subestima la presión en caso de hipertensión portal presinusoidal como en la cirrosis biliar primaria. Se considera que un

gradiente de presión venosa hepática menor de 12 mmHg o una reducción del 20% respecto su cifra basal, se asocia con un riesgo bajo de hemorragia por várices esofágicas. ⁽³⁰⁾

Forrest y otros autores evaluaron los efectos hemodinámicos del carvedilol en 16 pacientes a quienes se administraron 25 mg de carvedilol. Reportaron una reducción significativa en el gradiente de presión venosa hepático de 16.7 ± 0.9 a 13.9 ± 1.0 mmHg hacia los 60 minutos después de haber administrado el fármaco. Se registró una reducción mayor al 10% en el gradiente de presión venosa hepático en 81% de los pacientes, acompañándose con disminución significativa en la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y, particularmente en la presión arterial media. Un paciente con ascitis presentó hipotensión arterial de 56/28 hacia los 105 minutos después de administrar el carvedilol. ⁽²⁰⁾

Por otra parte, algunos autores reportan reducciones en el gradiente de presión venosa hepático entre 21 a 32%, cuando administraron a sus pacientes dosis similares del carvedilol. ⁽⁴⁰⁾

Bañares realizó un ensayo clínico en el que incluyeron 35 pacientes con edad promedio de 54 años y diagnóstico de cirrosis hepática e hipertensión portal, con objeto de comparar los efectos hemodinámicos del carvedilol (n=14), propranolol (n=14) y placebo (n=7). En su estudio realizaron determinaciones basales del gradiente de presión venosa hepático a los 60 minutos después de administrar el fármaco. Los autores refirieron que el carvedilol a dosis de 25 mg redujo significativamente el gradiente de presión venosa hepático de 19.5 ± 1.3 a 15.4 ± 1 mmHg ($p < 0.001$). La disminución de este parámetro fue similar en pacientes clase Child A y pacientes clase Child B/C. El carvedilol ocasionó reducción significativa en la frecuencia cardiaca ($10.5 \pm 2.3\%$, $p = 0.001$), en el gasto cardiaco ($9.5 \pm 2.7\%$, $p = 0.01$) y en la presión arterial media ($9.9 \pm 3.1\%$, $p = 0.01$). De los pacientes a los que se administró carvedilol, siete tenían ascitis y en ningún caso se evidenció deterioro en el funcionamiento renal. La reducción en el gradiente de presión venosa hepático fue significativamente superior con el carvedilol en comparación con propranolol (20.4 ± 2 vs $12.7 \pm$

2%, $p < 0.05$) que se administró a dosis inicial de 0.15 mg/Kg por vía intravenosa, seguido por infusión continua de 0.2 mg/Kg. ⁽²⁴⁾

Bruha e investigadores evaluaron de manera prospectiva los parámetros hemodinámicos en 36 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, cuya edad promedio fue de 55 años, de los que 24 fueron tratados mediante profilaxis primaria y 12 con profilaxis secundaria para sangrado por varices esofágicas. A los pacientes se les administró carvedilol (12.5 mg cada 12 horas) durante 30 días. El carvedilol redujo significativamente el gradiente de presión venosa hepático de 17.7 ± 3.8 a 14.9 ± 4.8 mmHg ($p < 0.001$), observando respuesta completa en 15 pacientes (42%). No se encontró correlación entre las modificaciones en el gradiente de presión venosa hepático con la puntuación Child-Pugh. ($p > 0.05$). Los autores realizaron un análisis multivariante indicando sus resultados que la presencia de ascitis constituyó el único factor que puede predecir la respuesta al tratamiento ($p = 0.049$). En dos pacientes fue necesario reducir la dosis del carvedilol a 6.25 mg cada 12 horas debido a sensación de malestar y fatiga. No se registraron efectos adversos de importancia que requirieran discontinuar el tratamiento. ⁽²⁵⁾

Hipótesis: Algunas variables fármaco-epidemiológicas pudieran influir en el uso del carvedilol para la protección específica del sangrado variceal agudo, en pacientes con cirrosis hepática seguidos en la Consulta Especial de Hepatología en el Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo de series de casos, con el objetivo de caracterizar desde la perspectiva fármaco-epidemiológica, a pacientes con cirrosis hepática y várices esofágicas tratados con el carvedilol para la profilaxis primaria del sangrado variceal agudo, los cuales acudieron a la Consulta Especial de Hepatología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila durante el período comprendido desde el 1ro de junio del 2016 al 1ro de junio del 2019.

Universo y muestra.

El universo de estudio estuvo conformado por la totalidad de los pacientes cirróticos que fueron remitidos a la Consulta Especial de Hepatología del Servicio de Gastroenterología durante el período de estudio que fueron un total de 100. La muestra se seleccionó de forma no probabilística e intencional quedando constituida por 40 pacientes los cuales cumplieron los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con cirrosis hepática diagnosticada por laparoscopia, biopsia hepática o ecografía abdominal y que presentaron várices esofágicas al momento de realización de la endoscopia digestiva superior (EDS), los cuales estuvieron de acuerdo en la participación de la investigación firmando el consentimiento informado. (Anexo 1)

Criterios de salida:

1. Pacientes que presenten efectos adversos severos al uso del carvedilol y se vean obligados a interrumpir el tratamiento durante el estudio.
2. Pacientes que de forma voluntaria no deseen continuar en la investigación.
3. Pacientes que se ausenten a la consulta de hepatología en más de dos ocasiones consecutivas.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes cirróticos que presenten alguna contraindicación al uso del carvedilol (asma bronquial, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, bloqueo aurículo-ventricular, insuficiencia vascular periférica severa).
2. Pacientes cirróticos que presenten alguna contraindicación para la realización de la endoscopia digestiva superior.

Métodos:

Del nivel teórico:

- **Histórico - lógico:** Se concreta al estudiar los antecedentes históricos referentes el uso del Carvedilol en el tratamiento del sangrado variceal, la situación actual de la problemática en cuestión, su evolución en el tiempo y su vigencia.
- **Análisis y síntesis:** Permite efectuar un análisis sobre la dimensión del problema objeto de estudio, para lograr a partir del análisis de situaciones concretas la síntesis de la información y aplicarla a la metodología propuesta.
- **Inducción – deducción:** Está presente en el abordaje del problema en estudio, partiendo de la problemática general existente para particularizarla en el ámbito local, de manera que se perfeccionen los tratamientos para el sangrado variceal en pacientes con cirrosis.
- **Enfoque sistémico:** Permite el establecimiento de relaciones entre la información obtenida y las variables seleccionadas.

Del nivel empírico:

- Planillas de recolección de la información tanto para caracterizar la muestra como para la información relacionada con las diferentes variables.
- Revisión documental para informarnos adecuadamente sobre los antecedentes patológicos personales y los tratamientos anteriores.

Obtención de la información:

A todo paciente que quedó incluido en la investigación y previa aplicación del consentimiento informado, se le puso tratamiento con carvedilol, comenzando con una dosis baja de 6.25 mg al día, la cual se incrementó de forma progresiva cada 3 o 4 días en dependencia de la tolerabilidad de cada paciente. La dosis media a utilizar fue 12.5 mg al día y la dosis máxima de 25 mg al día. Los pacientes fueron evaluados y seguidos en la Consulta Especial de Hepatología. Los datos para el estudio fueron recogidos de las historias clínicas de los pacientes (fuente secundaria de obtención de la información) y las variables de interés se incluyó en un modelo (base de datos) diseñado a partir de los objetivos de la investigación. (Anexo 2)

Operacionalización y conceptualización de las variables

Variables	Tipos	Escala de clasificación	Definición	Indicador
Grupos de edad	Cuantitativa continua	≤ 20 años 21-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61 y más años	Según edad en años cumplidos	Porcentaje de pacientes según edad
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Sexo biológico	Porcentaje de pacientes según sexo
Agentes etiológicos	Cualitativa nominal politómica	Infección crónica virus hepatitis C. Alcoholismo. Infección crónica virus B. Esteatohepatitis no alcohólica. Criptogenética	Antecedentes con etiología demostrada por exámenes complementarios	Porcentaje de pacientes según agentes etiológicos
Dosis máxima tolerada del carvedilol	Cuantitativa discreta	Dosis inicial: 6.25 mg/día. Dosis intermedia: 12.5 mg/día. Dosis máxima: 25 mg/día	Cantidad máxima de medicamento el miligramos tolerada por el paciente	Promedio y desviación estándar de la dosis máxima tolerada

Efectos adversos atribuibles al carvedilol	Cualitativa nominal politómica	Hipotensión sintomática. Bradicardia. Broncoespasmo Friedad en extremidades. Fenómeno de Raynaud. Fatiga. Insomnio. Depresión	Síntomas y signos padecidos por los pacientes atribuidos al uso del carvedilol	Porcentaje de pacientes según efectos adversos
Factores de riesgo asociados al sangramiento variceal agudo	Cualitativa nominal politómica	*Severidad de la cirrosis. **Tamaño de las várices. Signos rojos sobre superficie de la vârice.	Factores que favorecieron el sangrado variceal agudo	Porcentaje de pacientes con sangrado agudo según factores de riesgos.

*** Severidad de la Cirrosis Hepática. Clasificación de CHILD-PUGH.**

CRITERIOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS.	PUNTOS		
	1	2	3
❖ Encefalopatía	ausente	ligera a moderada (Grado 1 ó 2)	Severa (Grado 3 ó 4)
❖ Ascitis	ausente	Ligera o moderada	Severa ó Refractaria.
❖ Bilirrubina (µmol/L)	< 35	35 - 52.5	> 52.5
❖ Albúmina (g/l)	> 35	35 - 28	< 28
❖ T. de Protrombina:			
Seg. Prolongados	< 4	4 - 6	> 6
I. N. R	<1.7	1.7 - 2.3	>2.3

5 - 6 puntos (afectación hepática ligera).

7 - 9 puntos (afectación hepática moderada).

10 - 15 puntos (afectación hepática severa).

**** Tamaño de las várices esofágicas (Clasificación a dos tamaños):**

- ❖ Pequeñas: Várices menores de 5 mm de diámetro.
- ❖ Grandes: Várices mayores de 5 mm de diámetro.

Variables independientes:

Las variables que se considerarán en el estudio son: edad, sexo, factores etiológicos, dosis máxima del carvedilol, eventos adversos y factores de riesgo asociados al sangrado variceal agudo.

Recolección y procesamiento de la información:

Los datos fueron recogidos, ordenados y analizados en cuadros y gráficos estadísticos. Se utilizaron los porcentajes como medida de resumen de la información para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas que fue utilizados el promedio y la desviación estándar. Se realizó un informe final según la metodología para los trabajos de terminación de residencia.

Procedimientos éticos:

En el desarrollo de esta investigación se mantuvo como premisa, respetar los principios bioéticos que van implícitos en los estudios con seres humanos contemplados en la Declaración Helsinki. La información se obtuvo a través de preguntas y de un formulario de recogida de observación que se llenó a partir de los datos consignados en la historia clínica del paciente.

Se explicó el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad, se insistió en el carácter confidencial de los datos y el manejo anónimo de los participantes, con el uso de códigos de identificación. La autonomía se mantuvo desde la decisión individual de participar o no en la investigación, por lo que se leyó, en presencia del investigador, la información necesaria y oportuna sobre el estudio, para posteriormente ambos firmar el acta de consentimiento informado. Se siguieron los principios de Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia.

RESULTADOS Y DISCUSION

Título: Carvedilol en la profilaxis primaria del sangrado variceal agudo en la cirrosis hepática

Tabla 1. Pacientes según grupos edad y sexo. Ciego de Ávila 2019.

Edad (años)	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	F	%	F	%	F	%
38 a 47	-	-	5	12,5	5	12,5
48 a 57	2	5	5	12,5	7	17,5
58 a 67	3	7,5	17	42,5	20	50
68 y mas	6	15	2	5	8	20
total	11	27,5	29	72,5	40	100

Fuente: historia clínica y ficha de recogida de datos

En la tabla 1 se evidencia que el grupo de edad más afectado con el diagnóstico de cirrosis hepática fue entre los 58 a 67 años con 20 pacientes para un 50%, seguido de pacientes con 68 y más (8 pacientes) representando un 20%. Al observar el sexo, existe predominio en el sexo masculino, encontrando 29 pacientes (72,5%). Esto coincide con toda la literatura revisada donde se expresa que la cirrosis hepática es una enfermedad de pacientes mayores y del sexo masculino, aunque en los últimos años se ha visto un incremento en el sexo femenino fundamentalmente asociado a la diabetes mellitus y a la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

En estudio realizado por Bruha y colaboradores determinaron la prevalencia en pacientes cuya edad promedio fue de 55 años de edad. En la investigación de M.C Itzel los pacientes estuvieron comprendidos entre 37a 84 años con una media de 58. Stanley reportó un predominio de cirrosis hepática en Reino Unido. En todos los estudios anteriormente mencionados el sexo más afectado fue el masculino. ^(23, 25, 41)

En otros estudios realizador por Hasnain donde determinaron la prevalencia de pacientes en cuya edad promedio fue de 48 años y que el sexo más afectado fue el masculino. ⁽⁴⁵⁾

Tabla 2. Pacientes según agente etiológico.

Agentes etiológicos	F	%
Alcoholismo	25	62,5
Infección crónica por virus de la hepatitis B	1	2,5
Criptogenética	14	35
Total	40	100

Fuente: historia clínica y ficha de recogida de datos

En la tabla 2 se muestra que a pesar que son múltiples los agentes etiológicos de la cirrosis hepática, en esta investigación se pudieron determinar tres, la etiología que predominó en estos pacientes con cirrosis hepática fue el alcoholismo, estando afectados 25 pacientes (62,5%), luego ocupa un número importante la Criptogenética o indeterminada (14 pacientes, 35%), esto puede ser explicado por la deficiencia de medios diagnósticos en el centro en el que se efectúa el estudio existiendo entidades que se pueden escapar. Resultados similares al de este trabajo se evidenciaron en toda la bibliografía revisada, donde sigue ocupando un lugar cimerio en la etiología de la cirrosis hepática el hábito de consumir bebidas alcohólicas. La Tesis Doctoral de Ángela Puentes Sánchez realizada en Santander, con pacientes, se evidenció que la causa de cirrosis que con mayor frecuencia prevaleció fue el alcoholismo seguida por la Esteatosis Hepática.⁽⁴²⁾ Según Stuart McPherson y otros autores evidenciaron que desde 1970 en reino unido ha producido un aumento de las hepatopatías principalmente relacionadas con el consumo excesivo de alcohol. La British Society of Gastroenterology aprobó un conjunto de cuidados para el tratamiento de los pacientes con cirrosis descompensada de causa alcohólica. ⁽⁴⁴⁾

En otros estudios realizados por Zeeshan y autores la principal etiología que prevaleció en pacientes cirróticos fue las enfermedades autoinmunes del hígado estando afectado un 30,4%, seguido de la Esteatohepatitis no alcohólica y la Infección crónica del virus de la hepatitis B. ⁽⁴⁶⁾

Tabla 3. Pacientes según dosis máxima de carvedilol tolerada.

Dosis	F	%
6,25 mg/día	32	80
12,5 mg/día	8	20
25 mg/día	0	0

Fuente: historia clínica y ficha de recogida de datos

En la tabla 3 se pone de manifiesto que la dosis de carvedilol más tolerada fue de 6,25mg ya que, en la mayoría de los pacientes, no se logró un incremento en la dosis del medicamento por presentarse efectos indeseables al mismo y en ninguno de los pacientes se logra alcanzar la dosis máxima de 25mg/día.

Al indagar en la literatura se encontró que la mayoría de los pacientes no toleraba la dosis máxima de 25 mg diarios, pero difieren de este estudio ya que la dosis mejor tolerada fue 12,5 mg al día. Ejemplo de ello es Stanley y sus colaboradores que realizaron una investigación en 17 pacientes y la dosis de carvedilol que toleraron fue de 12,5 mg/día por encima de la dosis de 6,25mg. En estudios realizados por Maribel Lizarrabal Garcias se evidenció que la dosis mejor tolerada de los pacientes fue de 12,5mg-25mg/día y solo en un pequeño por ciento de pacientes descompensados dosis menores o de 6,25mg. ^(23, 43)

En estudios realizados por la Sección de Gastroenterología y Universidades de Pakistán fueron asignados para la investigación 82 pacientes y dosis de carvedilol de 12,5mg/día que se requirió el cese de la terapia al no ser tolerada por los mismo. ⁽⁴⁵⁾

Tabla 4. Paciente según los efectos adversos relacionados con el uso carvedilol.

Efectos adversos (n=40)	F	%
Hipotensión sintomática	18	45
Bradicardia	5	12,5
Calambres	2	5
Fatiga	4	10
Estreñimiento	1	2,5
Mareos	3	7,5

Fuentes: historia y ficha de recogida de datos.

En la tabla 4 se observa que son varios los efectos adversos clínicos que presentaron los pacientes medicados, teniendo en cuenta que algunos pacientes tuvieron asociados varios de ellos, prevaleció la hipotensión sintomática con 18 casos, significando un 45% y la bradicardia con 5 casos (12,5%). Los otros efectos adversos fueron menos encontrados y hubo pacientes que no presentaron ningún efecto a la dosis de medicamento, esto generalmente sucedió al intentar incrementar la dosis, porque se mantuvieron con el 6,25 mg/día y no fue necesario en ningún caso suspender el tratamiento. Resultados similares se evidenciaron en estudios de anteriores, donde fueron encontrados los mismos efectos adversos, solo que a dosis mayores que las de esta investigación. Stanley en su estudio con 17 pacientes encontró como efecto principal la hipotensión seguidos de mareos y fatigas. ⁽²³⁾

Otros estudios que se realizaron por Sección de Gastroenterología y Universidades de Pakistán con 82 pacientes se encontró como efecto principal la hipotensión, por lo que fue necesario en un 2,4% que requirió el cese de la terapia, seguido de náuseas transitorias y la disnea que se resolvieron espontáneamente. ⁽⁴⁵⁾

Otros estudios que se realizaron por Zeeshan y autores los principales eventos adversos fueron la hipotensión que algunos pacientes se requirió el cese de la terapia, y otros como fatiga, disnea modera, cefalea, impotencia temporal y vértigo que fueron resueltos sin eliminar el tratamiento. ⁽⁴⁶⁾

Tabla 5. Pacientes con factores de riesgo asociados al sangramiento variceal agudo tratados con el carvedilol.

Factores de riesgo	F	%
Signos rojos en su superficie	-	-
Tamaño de la v�rice	12	30
Severidad de la cirrosis (Child-Pugh)	4	10

Fuentes: historia clínica y ficha de recogida de datos

En la tabla 5 se muestran los factores de riesgo asociados al sangramiento por várices, donde tuvo mayor incidencia el tamaño de la v rice, observándose en 12 pacientes para un 30%, siendo las de mayor tamaño más propensas al sangrado, pero se debe tener en cuenta que los pacientes tuvieron asociación entre estos factores y no se evidenció signos rojos en las superficies variceal en ningún paciente.

Estos resultados difieren de la mayor parte de los estudios revisados donde se le confirió mayor importancia a la severidad de la cirrosis clasificada por Child-Pugh, ejemplo en la investigación efectuada por M.C Itzel encontrando mayor proporción en paciente en Clase b seguidos por pacientes en Clase c. ⁽⁴¹⁾

Otro ejemplo de ello es Shah Ha, donde el puntaje de Child – Pugh fue un promedio de un 8,5 %. ⁽⁴⁵⁾

CONCLUSIONES

El grupo de edad que predominó fue entre los 58-67 años y el sexo masculino. El agente etiológico con mayor incidencia en pacientes cirróticos que acudieron a la consulta de Hepatología de Ciego de Ávila fue el alcoholismo. La dosis de carvedilol mejor tolerada por la mayoría de los casos fue de 6,25 mg/día. Los efectos adversos más desarrollados fueron la hipotensión sintomática y la bradicardia, que desaparecieron al disminuir dosis y no hubo que suspender el medicamento. El factor de riesgo mayormente asociado al sangrado variceal fue el tamaño de la várice, mientras mayor tamaño, mayor riesgo.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios similares con muestras aleatorias y más grandes, por un periodo de seguimiento mayor para poder sugerirlo como medicamento de primera línea en el tratamiento de estos.
- Tomar en cuenta los factores de riesgo identificados en el estudio y valorar la realización de estudios endoscópicos a todos los pacientes con cirrosis hepática.
- Realizar programas dirigidos a la educación de los pacientes con esta enfermedad para mejorar el conocimiento de la misma, adherencias al tratamiento y disminuir la morbilidad y mortalidad.

Anexo 1

Consentimiento Informado

Nombre completo:		No. Expediente:
Nombre del médico que informa:		
Dosis del Carvedilol:	Vía de administración: Oral.	
Usted presenta una enfermedad del hígado con una repercusión que consiste en aumento en la presión de la sangre que atraviesa por su hígado y que requiere tratamiento con diversos medicamentos. Como se le ha explicado esta complicación puede condicionar crecimiento de las venas de su esófago (varices) con posibilidad de sangrado graves.		
Para su tratamiento se administrarán medicamentos que actúan disminuyendo la presión de la sangre en su hígado. Uno de estos medicamentos es el carvedilol, como se le explico detalladamente. La administración de este tratamiento implica el seguimiento de un protocolo estricto para controlar los posibles efectos secundarios y brindarles todo el bienestar posible.		
Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que le está informando para ampliar la información si usted desea.		
Declaración del paciente: • Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y sé que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.		
Fecha y firma que informa	Fecha y firma del paciente.	
En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma.	En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma.	

Anexo 2

PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Nombre y apellidos_____.

Edad_____.

Sexo_____.

HC_____.

CI_____.

Hábitos tóxicos:

Fuma Sí____ No____

Café Sí____ No____

Bebidas alcohólicas Sí____ No____

A: P: P:

Factores etiológicos de la cirrosis:

- Infección crónica por el virus de la hepatitis C Sí____ NO____.

- Alcoholismo Sí ____ NO ____.

- Infección crónica por el virus de la hepatitis B Sí ____ NO ____.

- Esteatohepatitis no alcohólica Sí ____ NO ____.

- Cirrosis Biliar Primaria (C.B.P) Sí ____ NO ____.

- Otras Sí ____ NO ____.

- Criptogenética Sí ____ NO ____.

Dosis del carvedilol utilizadas en la profilaxis primaria del sangrado variceal:

- 1) - Dosis inicial _____ Fecha _____.
- 2) - Dosis media _____ Fecha _____.
- 3) - Dosis máxima _____ Fecha _____.

Principales efectos adversos relacionados con el uso del carvedilol:

- Hipotensión sintomática.
- Bradicardia.
- Broncoespasmo.
- Frialdad en extremidades.
- Fenómeno de Raynaud.
- Fatiga.
- Insomnio.
- Depresión.
- Otras:

Principales factores de riesgos asociados al sangrado variceal agudo:

1)- Tamaño de las várices:

- Pequeñas.
- Grandes.

2)- Grado de afectación hepática según Clasificación de Child-Pugh:

- ___ Afectación hepática ligera (5 a 6 puntos).
- Afectación hepática moderada (7 a 9 puntos).
- Afectación hepática severa (10 a 15 puntos).

3)- Presencia de signos rojos sobre la superficie las varices esofágicas:

- Sí.
- NO.