UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONÓMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL GENERAL "DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO"

T É S I S

"ÍNDICE NÚMERO DE PLAQUETAS/DIÁMETRO MAYOR DEL BAZO COMO METODO DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE LA PRESENCIA DE VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DR DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO ISSSTE"

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. ARAM LÓPEZ ROMERO

ASESORES DE TÉSIS:

DR. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO

MÉXICO, D.F. JUNIO 2014

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TÉSIS

_____

DR. JUAN CARLOS PAREDES PALMA
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO"

_____

DR. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO
ASESOR DE TÉSIS
PROFESOR TITULAR Y JEFE DE SERVICIO MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL "DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO"

_____

DR. JAIME GARCIA CHAVEZ
ASESOR DE TÉSIS
PROFESOR ADJUNTO Y JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL "DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO"

_____

DR. MARIO GASTÓN COLINABARRANCO Y GONZÁLEZ
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL "DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO"

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN……4

II. JUSTIFICACION……..……9

III. PLANTEAMIENTO DELROBLEMA……9

IV. OBJETIVOS……10

V. HIPÓTESIS……..10

Objetivo general……...10
Objetivos específicos..……10

VI. MATERIAL Y MÉTODOS……..10

Población de estudio…….....11
Análisis estadístico…….....11
Definición de variables……..12
Recursos……12

VII. METODOLOGÍA……..13

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS…….....14

IX. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD……..14

X. ANÁLSIS ESTADÍSTICO……..14

XI. RESULTADOS……....16

Cuadros y gráficas……17

XII. DISCUSIÓN……..21

XIII. CONCLUSIONES……22

ANEXOS……....23

BIBLIOGRAFÍA……...27

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la OMS, la Insuficiencia Hepática Crónica O Cirrosis Hepática, la define como un proceso difuso caracterizado por fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal como una consecuencia de un gran número de padecimientos inflamatorios crónicos que afectan al hígado.[1, 2]

Los aspectos epidemiológicos de la cirrosis hepática se caracterizan por una diferencia marcada entre géneros, grupos étnicos y regiones geográficas. En países occidentales las principales causas de cirrosis hepática se relaciona con el consumo excesivo de alcohol, la infección por los virus C y B, hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria y probablemente las hepatopatías metabólicas[3, 4].

En gran medida, el padecimiento afecta a la población en edad productiva, por lo que es considerado un problema de salud pública y de prioridad nacional, por la prevalencia en la morbilidad y mortalidad reportadas en México[3]. En México, los estados con mayor incidencia de cirrosis hepática son: Hidalgo, Estado de México, Puebla, Tlaxcala y Distrito Federal[5]. No se cuenta con suficiente información epidemiológica acerca de esta enfermedad en la población mexicana, y la que existe se encuentra habitualmente fragmentada.[6]

En México la cuarta causa de defunciones la constituye la enfermedad hepática secundaria a Cirrosis Hepática y fue motivo de 28,904 decesos durante 2012[7].

La cirrosis hepática es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. Su historia natural se caracteriza por una fase asintomática, denominada cirrosis compensada, de duración variable. En esta fase los pacientes pueden llegar a tener hipertensión portal y varices esofágicas[8, 9]. A medida que la enfermedad progresa con el desarrollo de mayor hipertensión portal y mayor deterioro de la función hepática aparecen las complicaciones de la denominada cirrosis descompensada; como ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática, ictericia o peritonitis bacteriana espontánea, etc., importantes para la determinación de la sobrevida, que en pacientes compensados es de 12 años aproximadamente; mientras que para descompensados es solamente de dos años[9].

Confines del presente trabajo se consideran las siguientes premisas para establecer el diagnóstico de insuficiencia hepática:
A. Diagnóstico clínico de cirrosis, en base a la asociación de signos clínicos, signos ecográficos, y evidencia bioquímica de enfermedad hepática crónica.
A.1. Signos clínicos: al menos uno de los siguientes: ictericia, telangiectasias, nodularidad hepática, esplenomegalia, ascitis, caput medusae, síndrome de Cruveilhier Baumgarten, eritema palmar, leuconiquia, osteoartropatía hipertrófica, hipocratismo digital, contractura de Dupuytren, ginecomastia, hipogonadismo, asterixis, fetor hepático.

A.2. Signos ecográficos, al menos uno de los siguientes: nodularidad del hígado, hiperecogenecidad del hígado, atrofia del lóbulo derecho del hígado, hipertrofia del lóbulo izquierdo del hígado y especialmente en el lóbulo caudado[10, 11], diámetro de vena porta mayor de 12 mm[12].
A.3. Evidencia bioquímica: al menos uno de los siguientes: aumento de bilirrubinas, aumento de TGO y TGP, disminución de albúmina, inversión de la relación albúmina/globulina, trastornos de coagulación como tiempo de protombina prolongado e INR aumentado[13].

Respecto de la fisiopatología de la Hipertensión portal es necesario mencionar que la presión venosa portal (P) es el producto de la resistencia vascular (R) y el flujo de sangre (Q) en el lecho portal (ley de Ohm). En la cirrosis, tanto la resistencia vascular intrahepática y flujo portal se incrementan[14].

La hipertensión portal en la actualidad se define como el aumento en el gradiente de presión portosistémica en cualquier segmento del sistema venoso portal. Si bien la hipertensión portal puede resultar de alteraciones prehepáticas (trombosis de la vena porta o la vena esplénica),alteraciones posthepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o por causas intrahepáticas no-cirróticas (esquistosomiasis, síndrome de obstrucción sinusoidal), es la cirrosis hepática la causa más común de hipertensión portal y, por lo tanto, es la más ampliamente investigada[15]. Por tanto la clasificación de hipertensión puede considerarse primaria, secundaria respecto a la etiología y en aguda, subaguda y crónica respecto al tiempo de evolución.

La hipertensión portal se desarrolla progresivamente en el curso natural de la enfermedad hepática crónica y es el factor pronóstico principal de la misma[11, 12]. Se define por un aumento del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) por encima de valores normales (1-5 mm Hg) y se considera clínicamente significativa por encima de 10 mm Hg[16, 17], valor a partir del cual se desarrollan las complicaciones de la hipertensión portal y la aparición de varices esofagogástricas[17]. La hemorragia digestiva y ascitis ocurren cuando el GPVH está por encima de 12 mm Hg. En cirrosis descompensada, un GPVH por encima de 20 mm Hg es un importante predictor de un mal pronóstico de la hemorragia por varices y del desarrollo de ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorrenal[18].

El aumento en la resistencia es tanto estructural (distorsión de la arquitectura vascular hepática por fibrosis y nódulos regenerativos)como dinámico (con contracción de miofibroblastos, activación de células estelares lo que ocasiona incremento en el tono vascular debido a disfunción endotelial y disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico e incremento en la actividad de vasoconstrictores endógenos como la endotelina, estímulo alfa adrenérgico, angiotensina, entre otros)[19, 20]. Este incremento de la presión es el factor inicial que conduce a la apertura de canales vasculares embrionarios preexistentes, y adicionalmente, parecería

existir unaexpresión incrementada de factores angiogénicos en la vasculatura esplácnica, como la expresión de VEGF[20, 21, 22, 23].

Cuando el GPVH se incrementa de manera significativa, se desarrollan vasos colaterales en sitios de comunicación entre las circulaciones portal y sistémica[24]. Este proceso es modulado como se mencionó por factores angiogénicos[25, 26]. Concomitantemente, el flujo venoso portal incrementado como resultado de la vasodilatación esplácnica e incremento del gasto cardiaco mantiene e incrementa la hipertensiónportal[27].

La prevalencia de varices en los pacientes cirróticos es muy alta y su presencia y tamaño se correlacionan con la etiología, duración y gravedad de la cirrosis[28].Estudios de prevalencia han estimado en un 55% (límites:0-80%) el porcentaje de pacientes que presentan varices en el momento del diagnóstico de cirrosis; con una incidencia anual, en aquellos que no las tenían en el estudio inicial, del 5 al 9%[29].

Tanto la prevalencia como la incidencia de varices varían considerablemente en función de la gravedad de la hepatopatía. Cuando se efectúa el diagnóstico de cirrosis existen varices en el 40%de los pacientes con cirrosis compensada y en el 60% de los pacientes con cirrosis descompensada[30, 31, 32].En aquellos cirróticos sin várices en su primera endoscopia la incidencia anual de VE es del 5 al 10%[32].

La hemorragia por varices esófago-gástricas es una de las principales complicaciones de la hipertensión portal por cirrosis que aparece en el 25-35% de los pacientes cirróticos y es la responsable del 70-90% de los episodios hemorrágicos que estos presentan[33,34]. Alrededor del 15-20% de los episodios hemorrágicos iniciales pueden ser mortales, oscilando del 0% en los pacientes del grupo A de Child al 30%en los pacientes Child C[35]. Aproximadamente el 60% de los supervivientes presentarán una recidiva hemorrágica posterior si no se aplican tratamientos preventivos eficaces[36, 37, 38, 39]. El30 a 40% de las recidivas hemorrágicas ocurren tras las primeras 6 semanas del episodio hemorrágico inicial. Además, tras un primer episodio hemorrágico la probabilidad de supervivencia al año se reduce aproximadamente al 50%[36, 37, 38, 39, 40].Por lo antes descrito es fundamental establecer el diagnóstico de varices esofágicas como factor de riesgo de hemorragia, al tiempo que se convierte en un factor pronóstico de sobrevida.

La endoscopia digestiva alta es considerada el patrón de oro para la identificación de várices esofágicas y gástricas; y es esencial para el manejo endoscópico de la hemorragia por varices esofágicas[17.] Las guías de práctica médica hasta el momento no describen métodos que sustituyan a la endoscopia para determinar la presencia de varices esofágicas, así como el tamaño de las mismas[41]. Sin embargo esta última es una técnica invasiva, costosa y frecuentemente percibida como no placentera por los pacientes; por esta razón ha conllevado al interés de desarrollar predictores no invasivos para la presencia de VE[42]. Así mismo, el

acceso a la endoscopia es limitada en ciertas condiciones. En un momento una proporción variable de pacientes no tendrá varices, y la prevalencia de éstas es del 24-80%[43].

Puesto que existen tratamientos eficaces para prevenir el sangrado por varices, y que los médicos y los pacientes son reticentes al uso de exploraciones invasivas[34,44], en los últimos años se ha intensificado el esfuerzo por hallar métodos alternativos para predecir la existencia de hipertensión portal significativa y de varices esófago-gástricas.
Para ser realmente útiles, tales métodos deben tener un valor predictivo negativo muy elevado, de forma que permitan evitar endoscopias innecesarias al tiempo que dejen sin diagnosticar un número mínimo de pacientes con varices (con riesgo de hemorragia y susceptibles de tratamiento preventivo)[45].

Los principales signos clínicos que sugieren la presencia de hipertensión portal son: esplenomegalia, circulación colateral a nivel de la pared abdominal, ascitis, edemas de extremidades inferiores, y presencia de más de 5 arañas vasculares. Pueden coexistir hipotensión y taquicardia que indican la existencia de circulación hiperdinámica. Excepto la presencia de ascitis, ninguno de estos signos es suficientemente sensible y específico para el diagnóstico no invasivo de Hipertensión Portal Clínicamente Significativa (HPCS), y ninguno lo es para la presencia de varices.

En el 30-90% de los pacientes con cirrosis hepática existe esplenomegalia y es un signo de sospecha, aunque no de certeza, de hipertensión portal. La ecografía es el método diagnóstico para la valoración del tamaño esplénico. El tamaño del bazo tiene, además, valor pronóstico en la cirrosis hepática. Se ha demostrado que los pacientes con grado funcional A de Child-Pugh que presentan un diámetro bipolar mayor de 145 mm tienen una menor supervivencia. Además, los enfermos en los que el bazo aumenta su diámetro anualmente al menos 1 cm tienen un mayor riesgo de desarrollo y progresión del tamaño de las varices así como de descompensaciones debidas a la hipertensión portal[46].

Los datos de laboratorio también pueden sugerir la existencia de hipertensión portal y varices; en un estudio prospectivo recientemente publicado[44] la albúmina sérica, el INR y las ALT fueron predictores independientes de la presencia de HPCS en pacientes con cirrosis compensada. Asimismo, la albúmina y la existencia de arañas vasculares se asociaron independientemente a la presencia de varices de cualquier grado o de varices grandes.
Otro parámetro de laboratorio muy frecuentemente asociado a la presencia de varices es la plaquetopenia[33,47,48-56].

La trombocitopenia es una alteración común en pacientes cirróticos. Se reporta con una frecuencia entre 30-64% de este grupo de pacientes[57]. La cifra generalmente es mayor de 30,000 plaquetas mm3 y no se asocia de manera

frecuente con sangrados espontáneos. Se acepta que la causa de esta disminución de las cifras plaquetarias en los pacientes con cirrosis es debido a la esplenomegalia, la cual a su vez, en este grupo de pacientes es secundaria a hipertensión portal. A pesar de esta disminución en la cuenta periférica de plaquetas, la cifra total puede ser incluso normal y encontrarse hasta en 90% del total secuestradas en el bazo, se sabe que a pesar de ello, estas plaquetas son capaces de participar de manera activa en el proceso de hemostasia[58].

En pacientes con cirrosis compensada una cifra de plaquetas inferior a 150.000/mm^3se asocia de manera independiente a la presencia de varices en la endoscopia. Más recientemente, Giannini et al.[50]han propuesto que el índice recuento de plaquetas/diámetro bipolar del bazo en mm, medido por ecografía (Platelet/spleen ratio o PSR) es un buen indicador de la presencia de varices. Giannini et al. mostraron que un valor de este índice por encima de 909 tenía un valor predictivo negativo del 100% para la presencia de varices[50], lo que la definiría como una prueba de screening perfecta, que permitiría ahorrar un 40% de las endoscopias. Este índice ha sido validado en una muestra multicéntrica que incluyó 3 hospitales en Europa y uno en EE. UU., sumando un total de 218 pacientes[59]. De nuevo, en este estudio el índice funcionó bien, con un valor predictivo negativo del 87%, por lo que actualmente está considerado como el mejor marcador no invasivo de la presencia de varices[60]. Desgraciadamente este índice funciona peor en los pacientes compensados (sensibilidad y especificidad del 78,9 y 72,6% respectivamente), que es la población en la que el test sería más útil.

II. JUSTIFICACION

En México no se cuenta con información suficiente para determinar el uso de marcadores no invasivos como predictores de la presencia de Varices Esofágicas; los estudios hasta hoy realizados se corresponden con población europea, por lo que se plantea el desarrollo de la presente investigación para establecer la validación del índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo (I NP/DMB) menor que 909 en población mexicana como un indicador de la presencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática, a través de la determinación de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo respectivamente, que otorgan validez a un test diagnóstico.

Para ser realmente útiles, tales métodos deben tener un valor predictivo negativo muy elevado, de forma que permitan evitar endoscopias innecesarias al tiempo que dejen sin diagnosticar un número mínimo de pacientes con varices (con riesgo de hemorragia y susceptibles de tratamiento preventivo).

Realizar un estudio prospectivo y específico para la valoración del Índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo (I NP/DMB) en población mexicana es el principal sustento para la realización de la presente investigación; con la consecuente generación de una base de datos que aporte la información suficiente, para su posterior aplicación en la determinación de parámetros como medidas no invasivas en el diagnóstico, prevención primaria y en su defecto prevención secundaria de pacientes con hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas.

La morbimortalidad asociada a los eventos de hemorragia por Varices Esofágicas determina la necesidad de contar con predictores de la presencia de estas últimas para iniciar de forma temprana la aplicación de medidas de prevención primaria y en su defecto de prevención secundaria.
Puesto que existen tratamientos eficaces para prevenir el sangrado por varices, y que los médicos y los pacientes son reticentes al uso de exploraciones invasivas, en los últimos años se ha intensificado el esfuerzo por hallar métodos alternativos para predecir la existencia de hipertensión portal significativa y de varices esófago-gástricas.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la cuarta causa de defunciones la constituye la enfermedad hepática crónica, siendo la hemorragia por varices esofágicas (VE) una de las principales complicaciones de dicha enfermedad; misma que se desarrolla tras la instalación de hipertensión portal; y que aparece en el 25-35% de los pacientes cirróticos, siendo la responsable del 70-90% de los episodios hemorrágicos que estos presentan. Alrededor del 15-20% de los episodios hemorrágicos iniciales pueden

ser mortales, oscilando del 0% en los pacientes del grupo A de Child al 30% en los pacientes Child C. Por esta razón, la identificación de la presencia de várices esofágicas es una parte fundamental del trabajo de diagnóstico en pacientes con cirrosis, y es también un marcador pronóstico de la enfermedad.

El patrón de oro para el diagnóstico de varices esofágicas es la endoscopía digestiva alta, la cual debe realizarse una vez que el diagnóstico de cirrosis y la sospecha de hipertensión portal han sido establecidos; sin embargo, es una técnica invasiva, costosa y frecuentemente percibida como no placentera por los pacientes; lo que ha propiciado el desarrollo de predictores no invasivos de la presencia de varices esofágicas, uno de estos es el Índice Número de Plaquetas/Diámetro Mayor del Bazo, hasta el momento se ha evaluado en población europea y anglosajona, por lo que determinar el valor diagnóstico de dicho test en población mexicana debe determinarse por parte del equipo médico.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL
Aplicar el índice Número de plaquetas/Diámetro Mayor del Bazo con punto de corte ≤ 909 como un método diagnóstico no invasivo para predecir la presencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática del Servicio de Medicina Interna de un Hospital General.

OBJETIVOS ESPECIFICOS
Calcular la Sensibilidad del Índice NP/DMB.
Calcular la Especificidad del Índice NP/DMB.
Conocer el Valor Predictivo Positivo del Índice NP/DMB.
Conocer el Valor Predictivo Negativo del Índice NP/DMB.
Calcular la Razón de Probabilidades Positivo del Índice NP/DMB.
Calcular la Razón de Probabilidades Negativo del Índice NP/DMB.
Establecer dos grupos de comparación con VE y sin VE en relación al Índice NP/DMB.

V. HIPOTESIS

El índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo con punto de corte menor de 909 evaluado en población mexicana alcanza una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, para ser considerado en el diagnóstico de varices esofágicas de pacientes con hipertensión portal.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: Transversal, observacional, descriptivo.
MUESTRA: Tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia n=61
MÉTODOS: Se realizará estadística descriptiva (Tablas de frecuencia, medidas de resumen estadístico, Tablas de contingencia)
Con los datos obtenidos, se calculará el índice P/DMB y utilizando el programa SPSS v. 20.0 se realizará el análisis de los mismos.

Se realizará estadística descriptiva (Tablas de frecuencia, medidas de resumen estadístico, Tablas de contingencia)
Con los datos obtenidos, se calculará el índice P/DMB y utilizando el programa SPSS v. 20.0 se realizará el análisis de los mismos.
Se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de probabilidades positiva (RP+) y razón de probabilidades negativa (RP-) del índice P/DMB
Se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de probabilidades positiva (RP+) y razón de probabilidades negativa (RP-) del índice P/DMB.

Población de estudio

Criterios de inclusión.

Pacientes con el diagnostico de hepatopatía, insuficiencia hepática, cirrosis hepática que cumplan con los criterios descritos en el marco teórico, mayores de 18 años en hospitalización; a quienes se les haya realizado una endoscopia digestiva alta (durante hospitalización actual), una ecografía abdominal (medición del diámetro mayor del bazo en milímetros) y un conteo del número de plaquetas (número de plaquetas/mm).

Criterios de exclusión.

Pacientes que no aceptan ingresar a protocolo de estudio. Pacientes hemodinámicamente inestables, que presenten sangrado gastrointestinal activo, pacientes que hayan recibido tratamiento para Varices Esofágicas (quirúrgico, endoscópico o farmacológico).

Criterios de eliminación.

Pacientes que en el curso del estudio presenten datos de descompensación y gravedad. Pacientes que se egresen por alta voluntaria

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIAS
Sexo	Característica orgánica Masculino y Femenino, según sus características reproductivas	Independiente Accesoria	Nominal	Hombre (1) Mujer (2)
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Independiente Accesoria	Escalar	Años de edad
Plaquetas	Fragmento citoplasmático del megacariocito	Independiente	Escalar	mm3
Diámetro Mayor del Bazo	Longitud del eje mayor del bazo	Independiente	Escalar	mm
Varices Esofágicas	Canales vasculares que conectan la circulación venosa portal y la circulación venosa sistémica.	Dependiente	Nominal	Presentes/Ausentes

RECURSOS

Humanos:

NOMBRE	CARGO	FUNCIÓN EN LA INVESTIGACION
López Romero Aram	Investigador principal	Revisión bibliográfica, elaboración de protocolo, desarrollo de la Investigación, integración de la Información, análisis y presentación de los resultados.
Dr. González de la Cruz	Radiólogo	Realización de Ultrasonido abdominal
Dr. Ángeles Acosta J. Luis	Radiólogo	Realización de Ultrasonido abdominal
Dr. Ramírez Amezcua F.	Gastroenterólogo	Realización de Endoscopia Digestiva
Dr. Gómez Pérez S.	Gastroenterólogo	Realización de Endoscopia Digestiva

Materiales:

- 1 Ultrasonógrafo Phillips Endvisor HD con transductor de 3.5 MHz
- 1 Coulter LH750, por cálculo de impedancia.
- 1 Panendoscopio Olympus Exera CLE 145

- 1 computadora
- 1 impresora
- Expediente clínico
- papel, lápices, fotocopias etc.

Financiamiento:

- No se requiere
- Los gastos fueron absorbidos por los investigadores.

VII. METODOLOGÍA

El estudio se llevará a cabo en el Hospital General Darío Fernández Fierro perteneciente al ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado).Se captarán pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna procedentes del servicio de urgencias o del servicio de consulta externa, se realizarán la historia clínica y las determinaciones de laboratorio para establecer pacientes que cumplan criterios de enfermedad hepática e hipertensión portal, posteriormente se les realizará un ultrasonido para caracterizar los cambios hepáticos y el diámetro del bazo, finalmente se les realizará una endoscopia digestiva alta para determinar la presencia de varices esofágicas.
Se consideraron el total de hospitalizaciones al año en el servicio de medicina interna que fue de 1745;y de las cuales 172correspondieron al diagnóstico de insuficiencia hepática crónica, para el cálculo de la muestra (SIMEF 2012).
Posterior a la autorización del comité de ética del hospital y del registro del protocolo, se elegirá una muestra de 61 pacientes durante el periodo comprendido del 1° de Noviembre de 2013 al 30 de Mayo de 2014, que cumplan con los criterios de selección y den su consentimiento informado para la realización del mismo. Calendario de actividades:

ACTIVIDADES	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
REVISION DE LA LITERATURA										
ELABORACION DE PROTOCOLO										
ADQUISISCION DE MATERIAL										
TRABAJO DE RECOLECCION										
ANALISIS DE INFORMACION										
REDACCION										

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a lo establecido en la NOM-004SSA-12 se mantendrá la confidencialidad en el manejo del Expediente Clínico.
Se realiza el estudio de acuerdo a lo estipulado en el capítulo único del título quinto de la ley general de salud sobre investigación para la salud.
Asimismo, conforme a lo estipulado como requisitos para la investigación en seres humanos en la última versión de la declaración de Helsinki 2013, las pautas CIOMS OMS, las buenas prácticas clínicas y el informe Belmont; se realizará el procedimiento de consentimiento informado (anexos) para dar todos los detalles del proyecto al sujeto y conforme a su autonomía y a la información brindada en el proceso de consentimiento informado, de esta manera y quedando como responsable el investigador principal de supervisar y en su caso aplicar el proceso.

IX. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Las condiciones de la Investigación se encuentran en apego a Materia de Bioseguridad para el paciente e investigadores bajo las normas y procedimientos contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.
Se cuenta con las instalaciones y equipo de laboratorio de acuerdo a las normas técnicas que al efecto emita la Secretaria, que garantizan la contención física idónea para el manejo seguro de muestras sanguíneas.
Se cuenta con un manual de procedimientos de laboratorio.
El personal está capacitado para la manipulación, transporte, utilización de descontaminación y eliminación de desechos de acuerdo a la NOM-087ECOL-SSA2002.
Se cuenta con vigilancia médica del personal que participe en la investigación.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el siguiente análisis estadístico se utilizaron las siguientes herramientas:
El programa estadístico SPSS en su versión 20.0
Los paquetes estadísticos ofrecidos en
http://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php1.http://www.mey.cl/html/samplesize.html
http://www.med.unne.edu.ar/biblioteca/calculos/calculadora.htm

La fase descriptiva se realizará a través dela elaboración de tablas de frecuencia, medidas de resumen estadístico, Tablas de contingencia, la información obtenida se representará en cuadros de resumen y gráficas
Con los datos obtenidos durante la fase analítica se calculará el índice NP/DMB y utilizando el programa SPSS v. 20.0 se realizará el análisis de los mismos a través del test T de student. Se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo

positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de probabilidades positiva (RP+) y razón de probabilidades negativa (RP-) del índice P/DMB

Procedimiento

Base de datos

SEXO M / F	EDAD años	NUMERO DE PLAQUETAS mm3	DIAMETRO DEL BAZO (DMB) mm	INDICE NP/DMB	VARICES ESOFAGICAS PRESENTES / AUSENTES
MASCULINO	59	54000	154	415.3846154	PRESENTES
FEMENINO	62	70000	126	755.9395248	AUSENTES
MASCULINO	75	81000	120	817.3562059	AUSENTES
FEMENINO	70	105000	157	1080.246914	AUSENTES
FEMENINO	67	73000	150	450.617284	PRESENTES
FEMENINO	86	54000	78	1056.751468	AUSENTES
MASCULINO	57	151000	170	1864.197531	AUSENTES
MASCULINO	67	86000	178	537.5	PRESENTES
FEMENINO	63	78000	100	513.1578947	PRESENTES
MASCULINO	63	163000	157	1481.818182	AUSENTES
MASCULINO	58	126000	161	792.4528302	PRESENTES
FEMENINO	85	22000	89	183.3333333	AUSENTES
FEMENINO	85	38000	91	233.1288344	PRESENTES
MASCULINO	72	84000	91	494.1176471	PRESENTES
MASCULINO	67	117000	98	914.0625	AUSENTES
FEMENINO	31	190000	151	1397.058824	AUSENTES
FEMENINO	65	218000	147	1863.247863	AUSENTES
FEMENINO	62	276000	83	3407.407407	AUSENTES
MASCULINO	75	97000	12	655.4054054	PRESENTES
FEMENINO	65	341000	119	2525.925926	AUSENTES
MASCULINO	81	176000	80	1725.490196	AUSENTES
FEMENINO	88	52000	102	371.4285714	PRESENTES
MASCULINO	67	75000	153	487.012987	PRESENTES
FEMENINO	67	70000	92.1	555.5555556	PRESENTES
MASCULINO	62	65000	132	541.6666667	PRESENTES
FEMENINO	83	70000	80	445.8598726	PRESENTES
FEMENINO	83	55000	86	366.6666667	PRESENTES
FEMENINO	71	172000	143	2205.128205	AUSENTES
FEMENINO	64	77000	147	452.9411765	PRESENTES
MASCULINO	64	85000	154	477.5280899	PRESENTES
FEMENINO	67	113000	145	1130	AUSENTES
FEMENINO	46	98000	154	624.2038217	PRESENTES
MASCULINO	30	171000	126	1062.111801	AUSENTES
MASCULINO	78	461000	120	5179.775281	AUSENTES
MASCULINO	74	100000	157	1098.901099	AUSENTES
MASCULINO	81	256000	150	2813.186813	AUSENTES
MASCULINO	72	263000	78	2683.673469	AUSENTES
MASCULINO	73	190000	170	1258.278146	PRESENTES
MASCULINO	47	107000	178	727.8911565	PRESENTES
MASCULINO	57	76000	100	915.6626506	AUSENTES
FEMENINO	64	299000	157	24916.66667	AUSENTES

MASCULINO	64	176000	161	1478.991597	PRESENTES
MASCULINO	52	194000	89	2425	AUSENTES
MASCULINO	67	191000	91	1872.54902	AUSENTES
MASCULINO	57	83000	91	542.4836601	PRESENTES
FEMENINO	58	115000	98	1248.64278	AUSENTES
FEMENINO	57	42000	151	318.1818182	PRESENTES
MASCULINO	72	244000	147	3050	AUSENTES
MASCULINO	53	21000	83	244.1860465	AUSENTES
MASCULINO	58	107000	12	748.2517483	AUSENTES
MASCULINO	53	33000	119	224.4897959	PRESENTES
FEMENINO	70	118000	80	766.2337662	AUSENTES
MASCULINO	55	26000	102	179.3103448	PRESENTES

Con base en la información asentada en la base de datos se realizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión. Medidas para las variables continuas y desviación estándar. Para las variables dicotómicas o nominales se utilizaron frecuencias simples y relativas.
Se graficaron las principales variables para establecer las características demográficas.
Se realizó estadística inferencial/bivariada, con T de Student para las variables continuas.
Con los datos obtenidos se elaboró una curva ROC(curva operador receptor/ Receiver Operating Characteristic) para determinar los puntos de corte con las mejores sensibilidades y especificidades de los parámetros.

XI. RESULTADOS

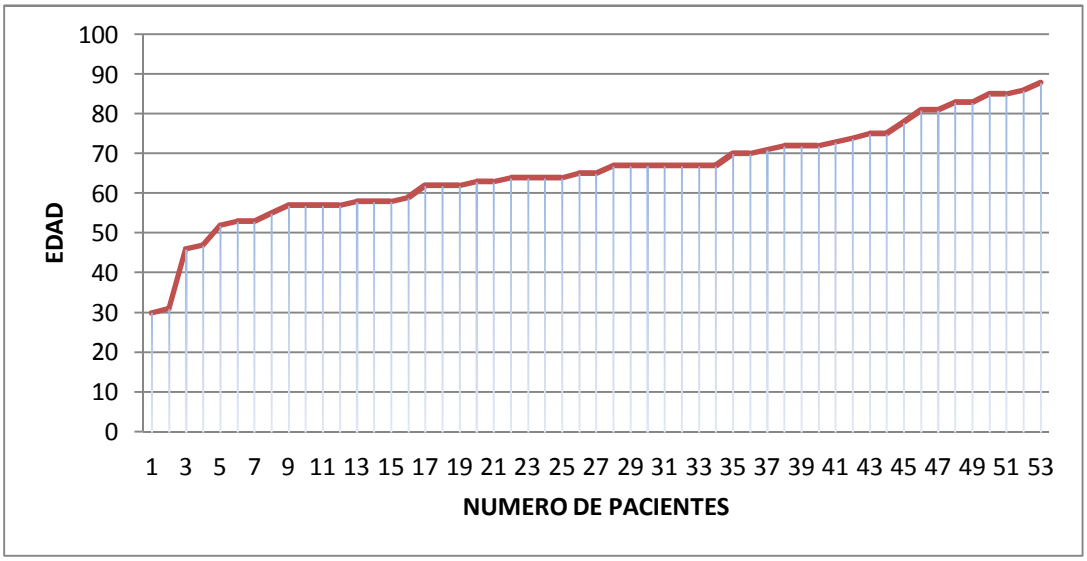
Entre los meses de Noviembre de 2013 y Mayo de 2014 se incluyeron 94 pacientes con el diagnóstico de Hepatopatía crónica, de éstos 41 pacientes no reunieron los criterios establecidos para el estudio, se incluyeron con el hepatopatía crónica 53 pacientes; cuyas características demográficas, etiología y la distribución de pacientes según el grado de várices se detallan en la **Tabla 1**.
La relación hombre: mujer fue 1.2:1. La edad promedio es 65,45 años (Rango entre 30 y 88 años); así mismo, se evidenció que las causas más frecuentes de cirrosis fueron: consumo crónico de alcohol (35,8%), viral (16,9%) 3 pacientes con hepatitis B crónica (5.6%) y 6 con hepatitis C crónica (11.3%); autoinmune (0%), otras causas incluyendo cirrosis cardiaca, alteraciones valvulares del corazón y otras (20.7%), y causa no determinada (26,4%). Se observó también, que los hombres presentaban la mayoría de casos de cirrosis alcohólica (94,7%) y las mujeres la mayoría de casos de cirrosis de otra etiología (81,8%). De los 53 pacientes incluidos, 24 (45,3%) tuvieron várices esofágicas.

Tabla 1 Principales características clínicas y de laboratorio de la muestra de estudio *n* (%)

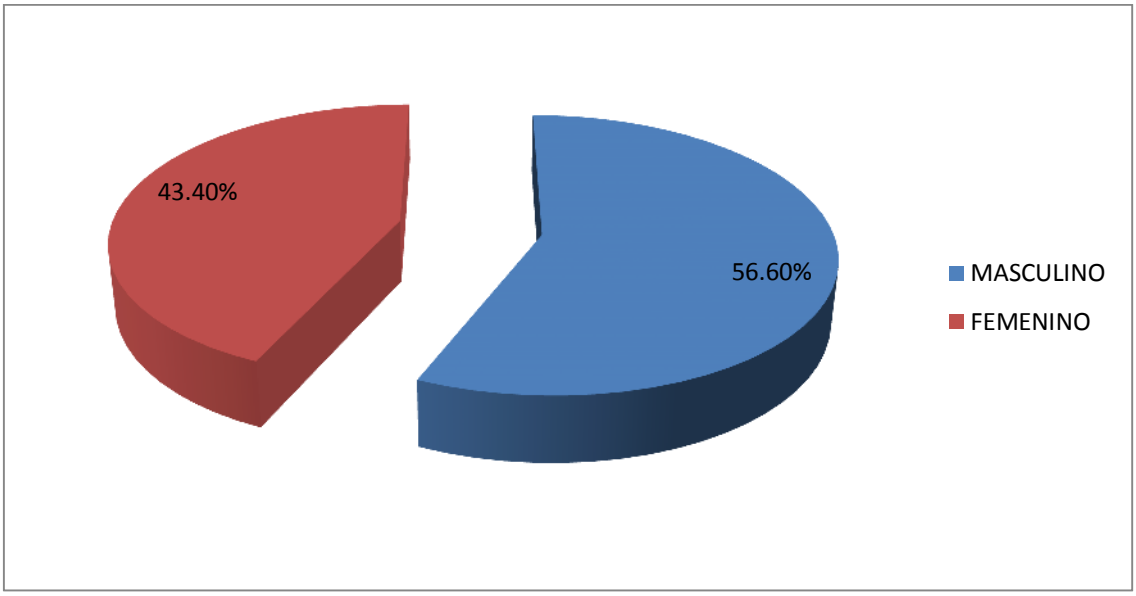
Características		Valor
Pacientes (*n*)		53 (100)
Edad		65.45 ± 12.2
Sexo		
Masculino		30 (56.6)
Femenino		23 (43.3)
Etiología de la cirrosis		
Alcoholismo		19 (35.8)
Viral		9 (16.9)
	VHB3 (5.6)	
	VHC6 (11.3)	
Autoinmune		0 (0)
Otras		11 (20.7)
Etiología no determinada		14 (26.4)

VHB=Virus Hepatitis B, VHC=Virus Hepatitis C

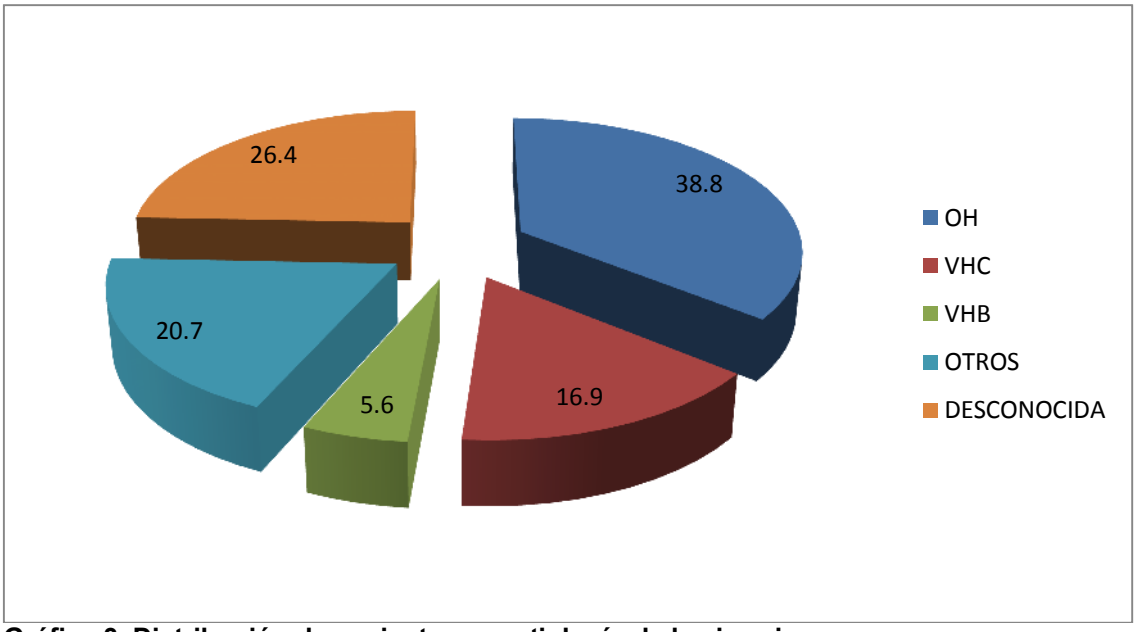
Así mismo se realizó una tabla comparando los promedios de los valores obtenidos de número de plaquetas, diámetro mayor del bazo y del índice NP/DMB en los pacientes con presencia de varices esofágicas (VE) y ausencia de VE mediante una prueba de T Student, no encontrándose diferencias significativas.
En el caso de plaquetas se encontró diferencias, aunque éstas no llegaron a alcanzar la significancia estadística. Del mismo modo se encuentran diferencias en el DMB, sin mayor significancia estadística **Tabla 2**.



Gráfica1. Distribución de la población estudiada con cirrosis por edad en años



Grafica 2. Distribución de pacientes con cirrosis por sexo.



Gráfica 3. Distribución de pacientes por etiología de la cirrosis.
OH=alcohol, VHC=Virus de la Hepatitis C, VHB=Virus de Hepatitis B

Tabla 2 Distribución de pacientes de acuerdo a la presencia de Varices Esofágicas

	VE Presentes	VE Ausentes	Valor de p[1]
Plaquetas/μL	80833 ± 39438	167758 ± 18454	0.0001
DMB (promedio mm)	149.58 + 15.47	97.29 ± 29.50	0.0001
Índice NP/DMB	547.67 + 294.65	2723.97 + 4844.81	0.023

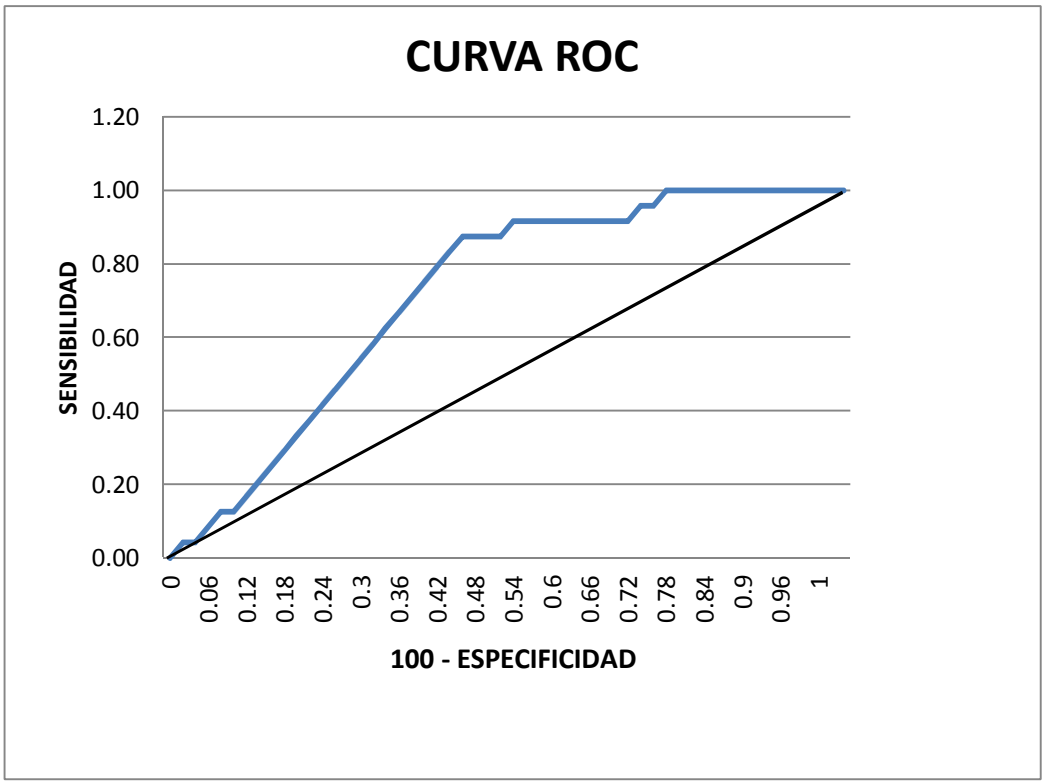
[1]Usando la prueba T de Student. VE=Varices Esofágicas, DMB=Diámetro Mayor del Bazo, NP/DMB=Índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo

Los resultados del estudio en referencia al test diagnóstico NP/DMB como predictor no invasivo de la presencia de varices esofágicas en pacientes con diagnóstico de cirrosis se muestran en la **Tabla 3**. La Sensibilidad fue del91.67% (95% IC: 72.96 %a98.73 %). Especificidad del82.76%(95% CI: 64.21 %a94.09 %), el Valor predictivo positivo del 81.48%(95% CI: 61.90 %a93.63 %)y el Valor predictivo negativo del92.31%(95% CI: 74.83 %a98.83 %); la Razón de probabilidades positivo de 5.32 (95% CI: 2.37a11.91)y la Razón de probabilidades negativo fue de 0.10(95% CI: 0.03a0.38). Cabe señalar en este momento respecto del tamaño de la muestra los valores expresados se ajustan para un nivel de confianza del 91.29%, (margen de error 9.71%) ya que se alcanzó un número de muestra n de 53 pacientes (requerido para un nivel de confianza de 95%; 61 pacientes), con lo cual los valores arriba mencionados son menores.

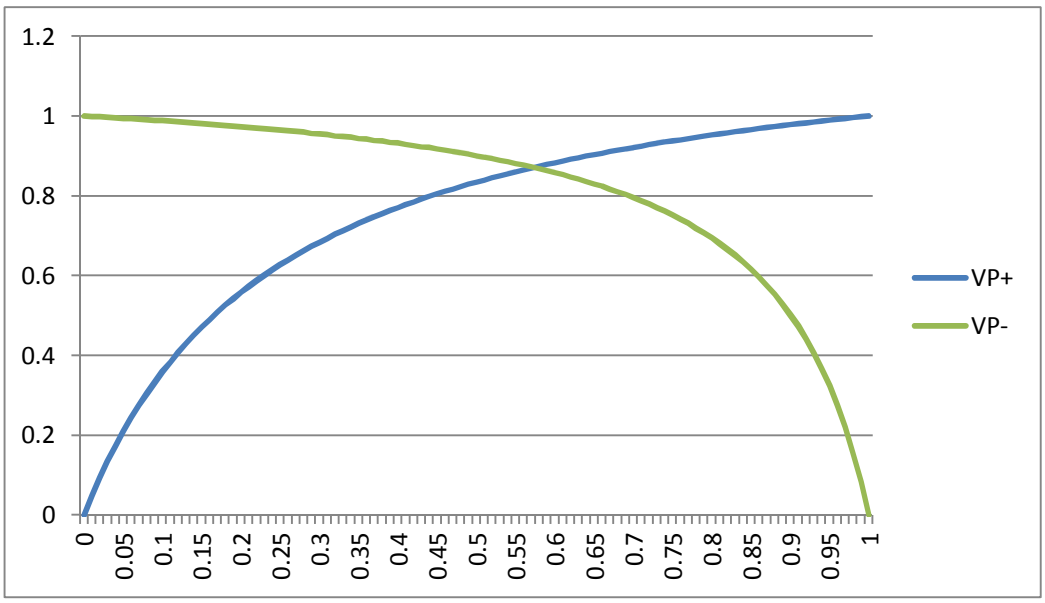
Tabla 3 Resultados de test diagnóstico índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo, usando el punto de corte < 909 para predecir varices esofágicas

	VE Presentes	VE Ausentes
Punto de corte del Índice≤909 vs > 909	24	29
Sensibilidad	91.67%	
Especificidad	82.76%	
Valor predictivo positivo	81.48%	
Valor predictivo negativo	92.13%	
Razón de probabilidades positivo	5.32	
Razón de probabilidades negativo	0.10	

VE=Varices Esofágicas. **Ver gráficas 4 y 5**



Gráfica 4 Curva de eficacia diagnóstica para el índice número de plaquetas / diámetro del bazo como predictor de la presencia de varices esofágicas.



Gráfica 5.Curva de eficacia diagnóstica del índice número de plaquetas /diámetro del bazo como predictor de la presencia de varices esofágicas VP +=valor predictivo positivo, VP-=valor predictivo negativo

XII. DISCUSIÓN

La importancia de la detección oportuna de varices esofágicas en pacientes cirróticos a través de un método no invasivo sigue siendo un reto para el médico, con el fin de no someterlos a la endoscopia, ya que se sigue considerando esta última como un procedimiento invasivo y costoso, que podría ser innecesaria en un grupo de pacientes diagnosticados de cirrosis[35, 44, 45]. Para que una prueba no invasiva pueda ser útil, es determinante el valor predictivo negativo de dicha prueba[46], ya que diagnosticar pacientes cirróticos sin várices esofágicas es un riesgo importante y determinante no solo en el tratamiento agudo o a largo plazo, sino en la morbimortalidad y pronóstico del paciente.

En los pacientes con cirrosis, las plaquetas se reducen en diferentes causa: la hipertensión portal (a través de hiperesplenismo), destrucción de las plaquetas anticuerpos (principalmente en la hepatitis viral), disminución de la producción trombopoyetina y efectos mielotóxicos de alcohol y virus de la hepatitis. En relación al índice número de plaquetas/diámetro del bazo, deberían considerarse estas variaciones para corregir el nivel estadístico de la trombocitopenia por otras causas que no son la hipertensión portal solamente, una vez establecida la esplenomegalia[46].

En el presente estudio se encontró que el 45.2% de los pacientes cirróticos tenían VE diagnosticada por endoscopia. Este resultado es similar a la gama de 24 a 80% que se describe en la literatura y nos recuerda que una parte significativa de los pacientes cirróticos son innecesariamente sometidos a este procedimiento[44]. Determinar cuáles de estos pacientes pueden ser diagnosticados mediante un test no invasivo para prevenir los riesgos y la incomodidad del procedimiento, así como reducir la carga al sistema de salud es la principal justificación del desarrollo de los métodos no invasivos de diagnóstico de varices esofágicas.

El índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo fue considerado el mejor predictor no invasivo de EV desarrollado. Este método utiliza dos parámetros fáciles de obtener, que son parte de la rutina de la asistencia de un paciente diagnosticado con cirrosis hepática; por lo tanto, el desarrollo de esta investigación no aumentaría los costos de su desarrollo[57, 58]. Además, el diámetro del bazo y el número de plaquetas no son variables predispuestos a errores de medición significativos; en nuestro laboratorio, por ejemplo, el coeficiente de variación biológica para el recuento de plaquetas es muy bajo, respetando los límites recomendados internacionalmente establecidos.

En el presente estudio encontramos que el método empleado a través del índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo se asocia con la presencia de VE en el análisis univariado, no mostró los valores predictivos positivos ni negativos, ni la sensibilidad y especificidad que hasta el momento se ha publicado en estudios realizados con población europea y estadounidense.

Estos resultados además sufrieron variaciones estadísticas al no alcanzar la muestra propuesta en la metodología de acuerdo con la población enunciada; por lo que no se apoya el uso de esta prueba de forma aislada, una vez que el riesgo de subdiagnosticar la presencia de VE podrían ser perjudicial. Los resultados son de gran importancia, una vez que fue realizado en población mexicana e

independiente del centro de su desarrollo, es sabido que el reporte de estudios previos puede sufrir sesgos estadísticos respecto al tipo de población atendida en las unidades de estudio. Al mostrar que los resultados del índice NP/DMB probablemente no se puede generalizar a otras poblaciones como las descritas hasta el momento en la literatura internacional, incluyendo el estudio multicéntrico por Giannini et al57, cabe la posibilidad de sesgo por la inclusión de un importante grupo de pacientes del centro en el que el índice hasta el momento se han investigado, el presente estudio considera una población más heterogénea al tratarse de un hospital general con características demográficas definidas.

XIII. CONCLUSIONES

El uso del índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo puede representar un método más eficaz y de bajo costo para identificar las várices esofágicas en pacientes con hipertensión portal. La herramienta ideal debe tener una alta sensibilidad y especificidad tan cerca como sea posible al 100% para obtener un perfil preciso de alta seguridad y para evitar la necesidad de endoscopia en pacientes sin varices esofágicas.

El índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo debe ser considerado cuando la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar várices esofágicas se encuentre presente al interrogatorio, la clínica y las alteraciones bioquímicas que caracterizan la cirrosis hepática.

Con los resultados obtenidos se puede concluir que el índice número de plaquetas/ diámetro mayor del bazo no puede sustituir a la endoscopia digestiva alta en el escrutinio de las várices esofágicas. Sin embargo, esta relación puede ser un método no invasivo útil para identificar pacientes con varices esofágicas y por lo tanto puede ayudar a reducir el número de endoscopias innecesarios, una vez establecidos puntos de corte y ajustes estadísticos para población mexicana.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número de registro del proyecto:
Yo,_____
____acepto participar en el estudio de investigación: **"INDICE NUMERO DE PLAQUETAS/DIAMETRO MAYOR DEL BAZO COMO METODO DIAGNOSTICO NO INVASIVO DE LA PRESENCIA DE VARICES ESOFAGICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO ISSSTE"**

Que tiene como objetivo: Aplicar el índice Número de plaquetas/Diámetro Mayor del Bazo con punto de corte ≤ 909 como un método diagnóstico no invasivo para predecir la presencia de VE en pacientes con cirrosis hepática del Servicio de Medicina Interna de un Hospital General.

Se me ha informado que mi participación en el estudio consiste en: responder preguntas acerca de mis hábitos y mis antecedentes médicos, al tiempo que se me realizan una serie de estudios de laboratorio y gabinete para la atención de mi enfermedad o enfermedades.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Ninguno.

He leído y comprendo la información relativa al estudio y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Entiendo que puedo retirarme del estudio en el momento en que lo desee.
Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

_____
_____
Firma del participante y/o de la persona responsable Fecha

_____ _____
Testigo 1 Nombre y Firma **Testigo 2** Nombre y Firma
Fecha_____ Fecha_____

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al (la) Sr(a). _____ La naturaleza y los propósitos de la investigación y los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado sus preguntas tanto como mi conocimiento me lo permite. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

_____ _____

Firma del investigador **Fecha**

Principales tipos de Investigación (Caiceo y Mardones)

Según la naturaleza de los objetivos en cuanto al nivel de conocimiento que se desea alcanzar:

- ***Investigación exploratoria***: es considerada como el primer acercamiento científico a un problema. Se utiliza cuando éste aún no ha sido abordado o no ha sido suficientemente estudiado y las condiciones existentes no son aún determinantes
- ***Investigación descriptiva***: se efectúa cuando se desea describir, en todos sus componentes principales, una realidad
- ***Investigación correlacional***: es aquel tipo de estudio que persigue medir el grado de relación existente entre dos o más conceptos o variables
- ***Investigación explicativa***: es aquella que tiene relación causal; no sólo persigue describir o acercarse a un problema, sino que intenta encontrar las causas del mismo. Existen diseños experimentales y no experimentales
- ***Diseños cuasiexperimentales***: se utilizan cuando no es posible asignar al azar los sujetos de los grupos de investigación que recibirán tratamiento experimental
- ***Diseños experimentales****:* se aplican experimentos "puros", entendiendo por tales los que reúnen tres requisitos fundamentales: 1) manipulación de una o más variables independientes; 2) medir el efecto de la variable independiente sobre la variable dependiente ; y 3) validación interna de la situación experimental
- ***Investigaciones no experimentales****:* se entiende por investigación no experimental cuando se realiza un estudio sin manipular deliberadamente las variables

Según la naturaleza de la información que se recoge para responder al problema de investigación:

- ***Investigación cuantitativa***: es aquella que utiliza predominantemente información de tipo cuantitativo directo. Dentro de la investigación cuantitativa se pueden observar:
  - Los diseños experimentales (véase más arriba);
  - La encuesta social: es la investigación cuantitativa de mayor uso en el ámbito de las ciencias sociales y consiste en aplicar una serie de técnicas específicas con el objeto de recoger, procesar y analizar características que se dan en personas de un grupo determinado;
  - Estudios cuantitativos con datos secundarios: los cuales, a diferencia de los dos anteriores, abordan análisis con utilización de datos ya existentes;
- ***Investigación cualitativa***: es aquella que persigue describir sucesos complejos en su medio natural, con información preferentemente cualitativa. Los principales tipos de investigación cualitativa son:
  - ***Investigación-acción***: es un tipo de investigación aplicada, destinada a encontrar soluciones a problemas que tenga un grupo, una comunidad, una organización. Los propios afectados participan en la misma;
  - ***Investigación participativa***: es un estudio que surge a partir de un problema que se origina en la misma comunidad, con el objeto de que en la búsqueda de la solución se mejore el nivel de vida de las personas involucradas. Dentro de la investigación participativa se pueden encontrar:

  1. Estudio de casos: es el estudio de sucesos que se hacen en uno o pocos grupos naturales.

2. Estudio etnográfico: es una investigación en la cual el investigador se inserta camuflado en una comunidad, grupo o institución, con el objeto de observar, con una pauta previamente elaborada.

BIBLIOGRAFIA

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J ClinPathol. 1978;31: 395-414
2. Guy de Bruyn, Edward AGraviss. A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. BMC Medical Informatics and Decision Making 2001; 1:6.
3. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure Part I. Diagnosis and evaluation. Am FamPhysician 2006; 74:756-762,781.
4. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Cirrosis Hepática. Asociación Mexicana de Hepatología. A. C. Informe preeliminar 2007.
5. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. MedClinnorth Am. 2009;93:787-99.
6. Héctor Orozco Zepeda. Rev Gastroenterol Mex. 2006;71:130-131.
7. Rodríguez H, Guerrero J, Jacobo J, Rodríguez M. Análisis de sobrevida en pacientes cirróticos (resumen). Rev Gastroenterol Mex 1993;58:330
8. INEGI. Instituto Nacional de Estadística y Geografía 2012.
9. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. Gut. 2004;53:744-9.
10. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. Journal of Hepatology. 2006; 44: 217–231
11. Bravo, A.A., S.G. Sheth, S. Chopra. Liver biopsy. N Engl J Med. 2001;344(7):495-500.
12. McCormick PA. The spleen, hypersplenism, and other relationships between the liver and spleen. En: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, et al, eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford University Press; 1999:787-95.
13. Berzigotti A, PiscagliaF.Ultrasound in Portal Hypertension. Part 1. Ultraschall in Med / Eur J Ultrasound 2011; 32:548-71.
14. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Caracteristicas Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. Rev Gastroenterol Perú. 2007;27(3):238-45.
15. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. N Engl J Med 2001;345:669–81
16. Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, et al. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. Semin Liver Dis. 2008;28:3–25.
17. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, García-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis. J Hepatol. 2006;44:111–7
18. deFranchis R, BavenoVFaculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the BavenoV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010;53:762–768.

19. García-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many(stages) where before there was one: In search of a pathophysiologicalclassification of cirrhosis. Hepatology. 2010;51:1445–9.
20. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. Hepatology. 2002;35:478–91.
21. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. J Hepatol. 2007;46:927–34.
22. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. Gastroenterology. 2004;126:886–94.
23. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. J Hepatol. 2005;43:98–103.
24. Angermayr B, Fernandez M, Mejias M, et al. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. Gut. 2007;56:560–4.
25. Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 2005;353:2254–61.
26. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, et al. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. Hepatology. 2009;49:1245–56.
27. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. Hepatology. 2007;46:1208–17.
28. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. Hepatology. 2006;43 2 Suppl 1:S121–31.
29. Cales P, Pascal JP. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis: comparison of intracenter and intercenter observer variability. Gastroenterology. 1990;99:1189.
30. D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. En: Groszmann RJ, Bosch J, editores. Portal Hypertension in the 21st Century. Dordrecht: Kluwer academic Publishers; 2004. p. 147---54
31. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. J Hepatol. 2008;48Suppl 1:S68–92.
32. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? Hepatology. 2001;33:333–8.

33. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatology. 1995;22:332–54.
34. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage [see comments]. Gastroenterology. 1990;99:1401–7.
35. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology. 2003;38:599–612
36. Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, Aracil C, Catalina MV, Garci A-P, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. J Hepatol. 2008;48:229–36
37. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. J Hepatol. 2008;48 Suppl.1:S68–92.
38. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. J Hepatol. 2008;48 Suppl.1:S68–92.
39. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med. 2010;362:823–32.
40. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology. 2007;46:922–38.
41. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. J Hepatol. 2004;40:823–30
42. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Am J Gastroenterol2007; 102: 2086-2102 [PMID: 17727436 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01481.x]
43. Madhotra R, Mulcahy H, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2002;34(1):81-85.
44. Pascal JP, Calès P, Desmorat H. Natural history of esophageal varices. In: Bosch J, Rodès J, editors. Recent advances in the pathophysiology and treatment of portal hypertension. Serono Symposia review no. 22. Rome, Italy: 1989: 127–142.
45. Arguedas MR, McGuire BM, Fallon MB, Abrams GA. The use of screening and preventive therapies for gastroesophageal varices in patients referred for evaluation of orthotopic liver transplantation. Am J Gastroenterol. 2001;96:833–7.
46. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. Hepatology. 2004;39:30–4.
47. Berzigotti a, Gilabert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 1159–67.

48. Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2004;39:204–10.
49. Fook-Hong N, Siu-Yin W, Ching-Hong L, Kwong-Ming L, Chi-Sing C. Prediction of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 1999;14:785–90.
50. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. Gut. 2003;52:1200–5.
51. Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. Dig Liver Dis. 2003;35:473–8.
52. Cottone M, D'Amico G, Maringhini A, Amuso M, Sciarrino E, Traina M, et al. Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices. J Ultrasound Med. 1986;5:189–92.
53. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis [see comments]. Am J Gastroenterol. 1999;94:3285–91.
54. Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. J Hepatol. 1999;31:867–73.
55. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. Am J Gastroenterol. 1999;94:3292–6.
56. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. J Clin Gastroenterol.2002;34:81–5
57. Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. Am J Gastroenterol. 2006;101:2511–9.
58. De Franchis R. Noninvasive diagnosis of esophageal varices: is it feasible? Am J Gastroenterol. 2006;101:2520–2.