

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO ORREGO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en  
pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal en el  
Hospital Belén MINSA Trujillo período 2010 – 2014.**

**Tesis para optar el Título de Médico Cirujano**

**AUTOR:**

**Carlo Francisco Sosa Palacios**

**ASESOR:**

**Dr. Miguel Ángel Ibañez Reluz**

**Trujillo – Perú**

**2015**

## **MIEMBROS DEL JURADO**

---

Dr. Virgilio Salinas Rodríguez

Presidente

---

Dr. José Chiroque Ramos

Secretario

---

Dr. Willy Plasencia Angulo

Vocal

## **Asesor**

Dr. Miguel Ángel Ibañez Reluz

## **Dedicatoria**

Dedicada a mi madre, a mi padre, a mi hermana y a mis tías quienes han permitido cada logro en mi vida, el camino no ha sido fácil pero llegar a la meta es algo que quiero compartir con todos ustedes.

## **Agradecimiento**

A Dios quien nos da la sabiduría y la fuerza; a mi guía espiritual Dr. Carlos Durand Hernandez quien me sostiene en este largo caminar y guía mis pasos; a mi madre, a mi padre, a mi hermana y a mis tías quienes siempre están a mi lado en todo momento dándome su apoyo y aliento. Este logro es también vuestro.

## TABLA DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES

PORTADA

PAGINA DE DEDICATORIA

PAGINA DE AGRADECIMIENTOS

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN .....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	19
DISCUSION .....	27
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	33
Anexos.....	37

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en cirróticos con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo, analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 105 cirróticos con HDA variceal según criterios de inclusión y exclusión establecidos distribuidos en dos grupos: fallecidos y sobrevivientes.

**Resultados:** La frecuencia de trombocitopenia en los pacientes con HDA variceal fallecidos y sobrevivientes fue de 40% y 17% respectivamente. El odds ratio de trombocitopenia en relación a mortalidad fue de 3.2 ( $p < 0.05$ ). Los promedios de recuento plaquetario en el grupo con y sin mortalidad fueron de 96540 y 114360 respectivamente ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** La trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva alta variceal. El promedio de recuento plaquetario de los pacientes con HDA variceal fallecidos es significativamente menor que el promedio de los pacientes sobrevivientes.

**Palabras Clave:** Trombocitopenia, pronóstico, mortalidad, hemorragia digestiva.

## ABSTRACT

**Objective:** Determine if thrombocytopenia is prognostic factor to mortality in cirrhotic with variceal digestive hemorrhage at Trujillo Belen Hospital.

**Methods:** Was conducted a analitic, observational, retrospective, cases and controls investigation. The study population was conformed for 105 cirrhotic with variceal digestive hemorrhage inclusion and exclusion criteries distributed in 2 groups: with or without mortality.

**Results:** The frequency of thrombocytopenia between with and without mortality were 40% y 17% respectively. Thrombocytopenia odds ratio related to mortality in cirrhotic with variceal digestive hemorrhage was 3.2 ( $p < 0.05$ ). The averages of plaquetary count in the group with and without mortality were 96540 y 114360 respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Thrombocytopenia is prognostic factor to mortality in cirrhotic with variceal digestive hemorrhage The average of plaquetary count in cirrhotic with variceal digestive hemorrhage is significatively minor than death patients.

**Keywords:** Thrombocytopenia, prognostic factor mortality, variceal digestive hemorrhage



## I. INTRODUCCION

### 1.1 Marco teórico:

La cirrosis hepática (CH) es el estadio final de muchas enfermedades crónicas que afectan el hígado y sus principales complicaciones están relacionadas con la insuficiencia hepática, la hipertensión portal y el carcinoma hepatocelular. El sangrado digestivo por rotura de várices esofágicas o gástricas, representa una de las complicaciones más temidas de la hipertensión portal, por asociarse con una alta mortalidad<sup>1,2</sup>.

En las últimas décadas, el desarrollo en la evaluación y tratamiento de la hipertensión portal se ha traducido en una mejoría del pronóstico de la CH y de la mortalidad por sangrado. La endoscopia del tracto digestivo superior es el método de elección para diagnosticar y evaluar la presencia de las várices y es un proceder que debe realizarse de manera rutinaria en todos los pacientes cirróticos<sup>3,4</sup>.

Estudios endoscópicos muestran que la prevalencia de várices esofágicas en la CH es del 60 % aproximadamente, mientras que la posibilidad de desarrollarlas en el seguimiento puede llegar a alcanzar el 83 % de los casos. Tanto la prevalencia como la incidencia de várices varían en función de la gravedad de la hepatopatía. Por ser la endoscopia un proceder invasivo, múltiples trabajos hacen referencia a factores predictivos que puedan identificar a pacientes con várices antes de realizar la endoscopia e incluso el riesgo de que las mismas presente rotura y sangrado; pero hasta el momento sigue catalogado como un tema controvertido<sup>5,6</sup>.

Las varices esófago gástricas son colaterales porto sistémicas que se forman como resultado directo de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis. Constituyen la complicación de mayor relevancia clínica de la cirrosis ya que su ruptura lleva a la hemorragia variceal, la complicación letal más común de la cirrosis. Las varices esofagogástricas se encuentran presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes cirróticos al momento del diagnóstico y su presencia se correlaciona en forma directa con la severidad de la enfermedad hepática<sup>7,8</sup>.

La hemorragia por rotura de varices esofágicas es una complicación frecuente y grave de los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal. Aproximadamente un 40-50 % de pacientes con cirrosis presentan varices esofágicas en el momento del diagnóstico de su enfermedad y entre los que no las presentan se estima una incidencia anual de desarrollo de varices esofágicas de un 5%<sup>9,10</sup>.

A pesar de que cerca del 40% de las hemorragias variceales ceden en forma espontánea y de los avances terapéuticos desarrollados en los últimos años, su mortalidad asciende a más del 20%. La recidiva se produce en el 30-40% de los pacientes en las primeras 6 semanas y el 40% de estos episodios ocurren en los primeros 5 días (recidiva precoz)<sup>11,12</sup>.

Una vez establecida la hipertensión portal, se desarrollan shunts porto-sistémicos, en un intento de descomprimir el sistema portal. En el hombre estas comunicaciones se producen entre la vena coronaria estomáquica y las venas gástricas cortas; entre las venas intercostales, esofágicas y la vena ácigos; entre la vena hemorroidal superior y las hemorroidales media e inferior; entre el plexo paraumbilical y las venas de órganos abdominales en contacto con la pared abdominal anterior o con el retroperitoneo; y conexiones hacia la vena renal izquierda provenientes de venas esplénicas, adrenales y espermáticas<sup>13,14</sup>.

La dilatación inicial de las colaterales esofágicas depende de un umbral de presión portal, por debajo del cual no se desarrollan varices. En efecto, las varices no se

desarrollan hasta que el gradiente porto-sistémico no aumenta a 10 mm Hg. También influiría el volumen del flujo sanguíneo a través de las colaterales gastroesofágicas y factores anatómicos locales. Posteriormente, la dilatación progresiva dependería de las propiedades intrínsecas de la pared variceal y del tejido de soporte que las rodea<sup>15,16</sup>.

Aunque no se conocen completamente los mecanismos que determinan la hemorragia por varices esofágicas, hay indicios de que ocurre como consecuencia de un aumento de la tensión de la pared varicosa, determinada por los diferentes factores recogidos en la ley de Laplace, según la cual depende de forma directamente proporcional de la presión transmural y del radio del vaso, y de forma inversamente proporcional del grosor de su pared<sup>17,18</sup>.

En los pacientes con hipertensión portal intrahepática, especialmente en los etilistas crónicos, la hemorragia variceal raramente ocurre si el gradiente porto-sistémico es inferior a 11-12 mm Hg. También se ha demostrado que este valor es el límite por debajo del cual no se producen varices. Sin embargo, los pacientes con presión portal superior a este valor no desarrollan varices de manera inexorable. Por lo tanto, dicho gradiente de presión es necesario pero no suficiente para la producción de varices, y para su eventual ruptura. Cuando la tensión varicosa es muy elevada, sólo se puede evitar la rotura si un tejido de soporte competente alrededor de la variz protege su pared de nuevas distensiones<sup>19,20</sup>.

Debe considerarse que la tensión de la pared varicosa aumenta de forma desproporcionada con los incrementos de la presión transmural, debido a que estos incrementos inducen también un aumento del radio vascular y un adelgazamiento de la pared. Una vez que ocurre la rotura de la variz, la magnitud de la hemorragia está en relación con distintos factores, como la presión transmural, el área del orificio en la pared vascular y la alteración de la hemostasia. Ninguno de estos factores es estático y pueden modificarse por la propia hemorragia o por el tratamiento<sup>21,22,23</sup>.

La Hipertensión portal lleva hacia la esplenomegalia con hiperplasia de las células del sistema retículo endotelial, las cuales cubren los sinusoides. El tiempo prolongado de tránsito de la sangre y el incremento de presión producen desintegración celular, pudiendo desencadenar sangrados en la pulpa roja con depósitos de siderina adyacentes al tejido engrosado de colágeno. Por otro lado se ha asociado la hipertensión venosa esplénica a la hipertensión portal y ésta puede acompañarse de hiperesplenismo, traducido en leucopenia, trombocitopenia y anemia<sup>24,25</sup>.

Los pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia por varices, sin tratamiento, presentan un riesgo muy elevado de resangrado (65%) y de muerte (alrededor del 30%) en 1-2 años. Al ser tan alta la incidencia de resangrado todos los pacientes son susceptibles de profilaxis secundaria, por lo que la búsqueda de indicadores de alto riesgo es menos relevante en este caso que en el del primer episodio de hemorragia<sup>26,27</sup>.

Los principales determinantes del pronóstico son la gravedad de la enfermedad hepática, la ausencia de control de la hemorragia y la recidiva hemorrágica precoz. Entre los factores de riesgo de recidiva hemorrágica precoz se encuentran: el estadio de Child, el sangrado activo durante la endoscopia inicial, la insuficiencia renal y el valor del gradiente de presión venosa hepática. Aquellos pacientes con un gradiente superior a 20 mmHg en las primeras 48 horas de la hemorragia presentan un riesgo 5 veces mayor de fracaso en el control de la hemorragia, de recidiva hemorrágica precoz y de muerte al año<sup>28,29</sup>.

Se declaran entre estos factores pronósticos, la disminución del conteo de plaquetas, la esplenomegalia, la ascitis, el aumento del diámetro de la vena porta, la presencia de hipoalbuminemia, la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y el estadio avanzado de insuficiencia hepática evaluado a través de la clasificación de Child-Pugh-Turcotte. Resulta de interés por tanto la identificación de las variables clínicas, hematológicas, bioquímicas y ecográficas aplicables en la práctica clínica diaria y que pudieran advertirnos sobre el pronóstico en pacientes con hemorragia digestiva por

várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática independientemente de la etiología de la misma<sup>30,31,32</sup>.

## **1.2.Antecedentes:**

**Sharma M, et al** (India-2010); desarrollaron una investigación con el objetivo de determinar las condiciones asociadas mortalidad en pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva variceal, encontrando que de los 101 pacientes evaluados 46 tenían varices esofágicas largas definidas como aquellas de grados 3 y 4 en la valoración endoscópica correspondiente siendo las que presentan mayor riesgo potencia de sangrado; siendo las condiciones asociadas de significancia estadística con desenlaces adversos en estos pacientes: la presencia de bazo palpable ( $p=0.009$ ), recuento de plaquetas disminuido ( $p<0.002$ ), recuento leucocitario ( $p<0.004$ ) y diámetro hepático ecográfico ( $p<0.031$ ). En el análisis multivariado 2 de estos parámetros: recuento plaquetario y bazo palpable fueron encontrados como factores pronósticos<sup>33</sup>.

**Ezz H, et al** (Arabia; 2011); llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar las variables relacionadas con evolución fatal en pacientes cirróticos atendidos por hemorragia digestiva variceal por medio de un estudio de casos y controles retrospectivas haciendo énfasis en parámetros del hemograma en 120 individuos observando que existió una asociación significativa entre los niveles disminuidos de plaquetas y la mortalidad intrahospitalaria tomando como punto de corte de referencia el valor menor de 130 000 ( $p<0.05$ ); esta asociación también fue verificada para el recuento leucocitario aunque con menor intensidad<sup>34</sup>.

**Cerqueira R, et al** (Brasil, 2012); llevaron a cabo una investigación con el objeto de precisar los factores asociados a mortalidad en pacientes con hemorragia digestiva variceal a través de un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se

incluyeron a 102 pacientes con un promedio de edad de 55 años observando que la mortalidad intrahospitalaria fue de 19%; encontrando que en el análisis multivariado el tener menos de 100 000 plaquetas resulto una condición pronostica para desenlace fatal ( $p=0.014$ ;  $OR=3.6$ ;  $IC\ 95\% : 1.2-10.3$ ) siendo la frecuencia de pacientes con plaquetas menor a 100 000 de 44% en el grupo de fallecidos y de solo 18% en el grupo de sobrevivientes y en el análisis multivariado la significancia de esta variable se mantuvo ( $p=0.031$ ;  $OR=3.4$ ;  $95\% CI: 1.1-10.6$ )<sup>35</sup>.

**Charif I, et al** (Marruecos, 2013); llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar las condiciones asociadas a mortalidad en pacientes cirróticos con diagnóstico de hemorragia digestiva variceal por medio de un estudio retrospectivo de casos y controles en el cual se incluyeron a 251 pacientes con una edad promedio de 51 años de los cuales 23% presento episodios de resangrado y el 12% presentó mortalidad intrahospitalaria y dentro de los factores pronósticos observados se registró que le recuento plaquetario estuvo significativamente disminuido en el grupo de pacientes fallecidos que en el de sobrevivientes; siendo los promedios de 105 000 y 135 000 respectivamente ( $p<0.05$ )<sup>36</sup>.

**Khairy H, et al** (Turquía, 2014); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de precisar las variables asociadas a mortalidad en pacientes cirróticos descompensados con hemorragia digestiva variceal por medio de un estudio de casos y controles prospectivo en 93 pacientes en quienes la frecuencia de mortalidad intrahospitalaria fue de 14% y dentro de las condiciones asociadas con este desenlace se registró que el promedio del recuento plaquetario en el grupo de fallecidos fue significativamente inferior en el grupo de fallecidos en relación al grupo de sobrevivientes: 119 000 en comparación con 128 000 respectivamente ( $p<0.05$ )<sup>37</sup>.

### **1.3. Justificación**

La hemorragia digestiva variceal es una complicación frecuente y con una gran mortalidad de los pacientes con cirrosis. En las últimas dos décadas los avances en los tratamientos farmacológicos y endoscópicos han disminuido su mortalidad sin embargo la mortalidad en las primeras 6 semanas parece estar relacionada más con el grado de la enfermedad hepática que con la gravedad del sangrado. Los cambios en la historia natural de la cirrosis hacen necesaria una revisión de los factores predictores de hemorragia digestiva variceal por hipertensión portal; con esta premisa pretendemos desarrollar un estudio con la finalidad de evaluar los marcadores de esta complicación tomando en cuenta la existencia de un esquema profiláctico aplicable a este grupo de pacientes con la finalidad de evitar el desarrollo de tan letal complicación; tomando en cuenta por otro lado la escasez de publicaciones al respecto en la literatura local y nacional; siendo estos los motivos que nos incentivan a planteamos la siguiente interrogante.

### **1.4 Planteamiento del problema**

¿Es la Trombocitopenia factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo?

### **1.5. Hipótesis:**

**Nula:** La Trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo.

**Alternativa:** La Trombocitopenia no es factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo.

## **1.6. Objetivos:**

### GENERAL:

Determinar si la Trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo.

### ESPECIFICOS:

Precisar la frecuencia de trombocitopenia en los pacientes cirróticos con hemorragia variceal fallecidos.

Señalar la frecuencia de trombocitopenia en los pacientes cirróticos con hemorragia variceal sobrevivientes.

Comparar la frecuencia de trombocitopenia entre los pacientes cirróticos con hemorragia variceal fallecidos y sobrevivientes.

Contrastar el promedio del recuento plaquetario entre los pacientes cirróticos con hemorragia variceal fallecidos y sobrevivientes.



## **II: MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1 Material:**

**Población diana:** La población del presente trabajo de investigación está conformada por todos los pacientes diagnosticados con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 - 2014.

**Población de estudio:** La población del presente trabajo de investigación está conformada por todos los pacientes diagnosticados con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 – 2014 y que cumplan los siguientes criterios de selección.

#### **Criterios de selección:**

##### **Criterios de inclusión (Casos):**

Pacientes con hemorragia digestiva variceal fallecidos; mayores de 15 años; de ambos sexos y con historia clínica completa.

##### **Criterios de inclusión (Controles):**

Pacientes con hemorragia digestiva variceal sobrevivientes; mayores de 15 años; de ambos sexos y con historia clínica completa.

##### **Criterios de exclusión:**

Pacientes con aplasia medular; con trombocitosis; con comorbilidades crónicas: insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, endocrinopatías, tuberculosis, infección por virus de inmunodeficiencia adquirida y esplenectomizados.

## 2.2. Muestra:

**Unidad de Análisis:** Cada uno de los pacientes diagnosticados con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 – 2014 y que cumplan los siguientes criterios de selección.

**Unidad de Muestreo:** Cada uno de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 – 2014 y que cumplan los siguientes criterios de selección.

### Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio<sup>18</sup>.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P ( 1 - P ) ( r + 1 )}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$p_1$  = Proporción de casos que presentan el factor de riesgo.

$p_2$  = Proporción de controles que presentan el factor de riesgo.

$r$  = Razón de número de controles por caso

$n$  = Número de casos

$d$  = Valor nulo de las diferencias en proporciones =  $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$  para  $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$  para  $\beta = 0.20$

$$P_1 = 0.44^{35}$$

$$P_2 = 0.18^{35}$$

$$R = 1$$

**Cerqueira R, et al** en el Brasil en el 2012 observaron que la frecuencia de recuento plaquetario inferior a 100 000 fue de 44% en el grupo de casos y de solo 18% en el grupo de controles.

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 35$$

CASOS: (HDA fallecidos) = 35 pacientes

CONTROLES: (HDA sobrevivientes) = 70 pacientes

### 2.3. Diseño específico:

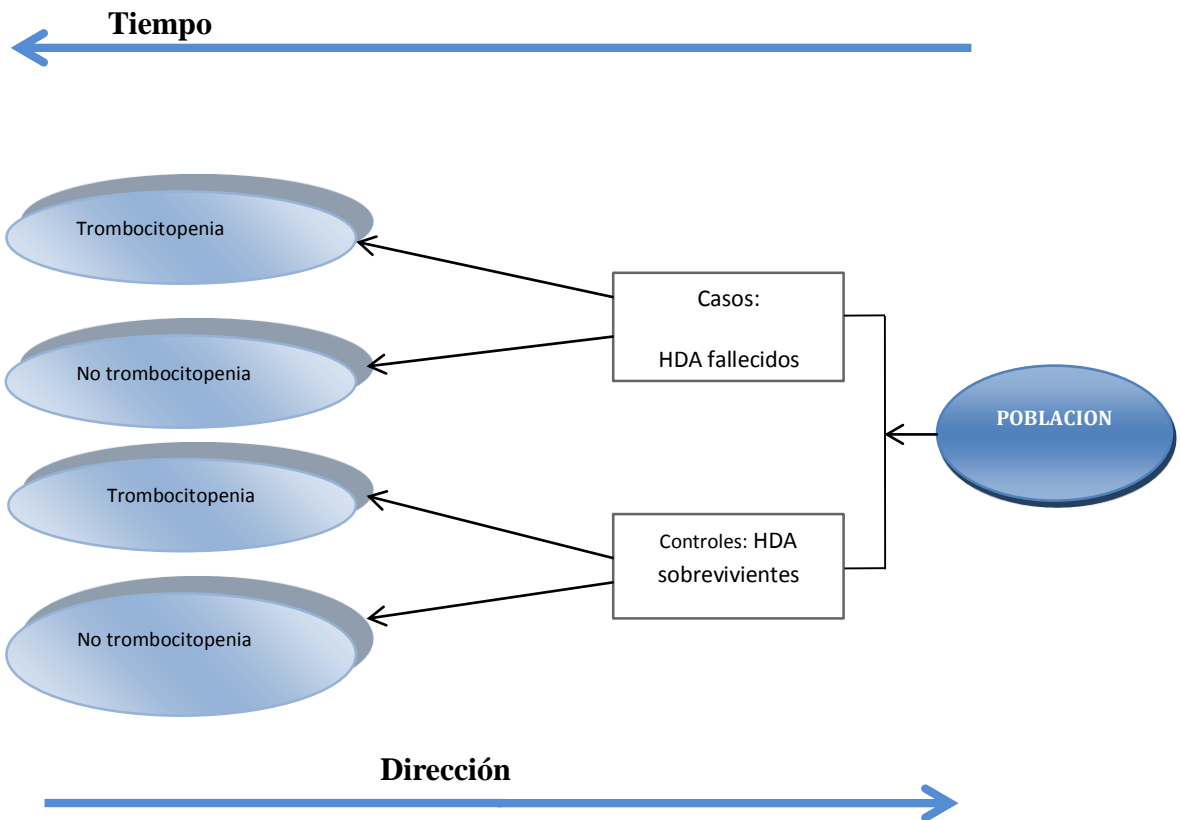
P	G1	X1
	G2	X1

P: Población

G1: Pacientes con cirrosis descompensada fallecidos

G2: Pacientes con cirrosis descompensada sobrevivientes

X1: Mortalidad intrahospitalaria



#### 2.4. Variables y escalas de medición:

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>INDICES</b>
<b>DEPENDIENTE:</b>				
<b>Mortalidad en HDA variceal</b>	Cualitativa	Nominal	Valoración clínica	Si-No
<b>INDEPENDIENTE:</b>				
<b>Trombocitopenia</b>	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si - No
<b>INTERVINIENTE</b>				
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Masculino - Femenino
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discreta	H. clínica	Años

## 2.5. Definiciones operacionales:

**Cirrosis hepática:** Se tomó en cuenta la valoración del especialista tras integrar los criterios clínicos, analíticos e imagenológicos que sean compatibles con este diagnóstico.

**Mortalidad intrahospitalaria:** Se determinó con el fallecimiento del paciente cirrótico con hemorragia digestiva variceal hasta el momento de su alta hospitalaria.

**Plaquetopenia:** Corresponde a valores de plaquetas por debajo de 100 000/ mm; para lo cual se tomara en cuenta el menor recuento plaquetario registrado durante la estancia hospitalaria del paciente<sup>16</sup>.

## 2.6 Proceso de captación de información:

Se solicitó la autorización para la ejecución del proyecto en el ámbito sanitario referido, una vez obtenido el permiso correspondiente del responsable del establecimiento de Salud del Hospital Belén de Trujillo; se ingresaron al estudio, paciente con hemorragia digestiva variceal atendidos en este Hospital en el periodo 2010-2014 que cumplieron los criterios de selección correspondientes.

Se realizó la captación de los pacientes a cada grupo de estudio por medio de muestreo aleatorio simple.

Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar el tamaño muestral requerido.

## **2.7. Análisis e interpretación de la información:**

El registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS 22 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

### **Estadística Descriptiva:**

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas.

### **Estadística Analítica:**

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ) para variables cualitativas y la prueba t de student para las variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

### **Estadígrafo de estudio:**

Dado que fue un estudio que evaluó la asociación entre 2 variables a través de un diseño de casos y controles; se obtuvo el odds ratio (OR) que ofreció la trombocitopenia en relación al desarrollo de mortalidad en pacientes con HDA.

Se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

		MORTALIDAD EN HDA	
		SI	NO
TROMBOCITOPENIA	<=100 000	a	B
	>100 000	c	D

**Odds ratio:**  $a \times d / c \times b$

### 2.8 . Aspectos éticos:

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23)<sup>39</sup> y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)<sup>40</sup>.



### III.- RESULTADOS

**Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**

<b>Características</b>	<b>HDA fallecidos (n=35)</b>	<b>HDA sobrevivientes (n=70)</b>	<b>Significancia</b>
<b>Sociodemográficas</b>			
<b>Edad:</b>			
- Promedio	61.2	58.9	T student: 0.88 p>0.05
- Rango	(48-78)	(45– 76)	
<b>Sexo</b>			
-Masculino	20(57%)	37(52%)	Chi cuadrado: 1.46 p>0.05
-Femenino	15(43%)	33(48%)	
<b>Procedencia</b>			
-Urbano	32(91%)	61 (87%)	Chi cuadrado: 2.14 p>0.05
-Rural	3(9%)	9(13%)	
<b>Estadio Child pugh</b>			
-Clase A	1(3%)	4(6%)	Chi cuadrado: 3.24 p>0.05
-Clase B	14(40%)	35(50%)	
-Clase C	20(57%)	31(44%)	

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2015.

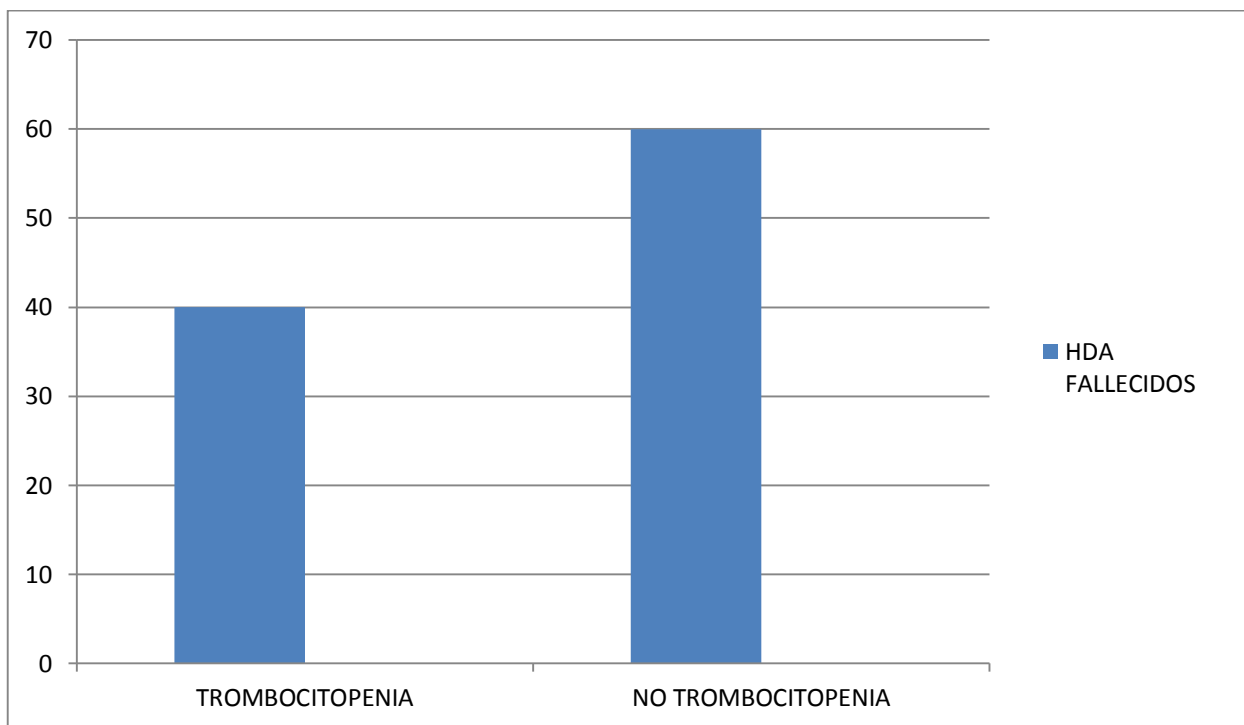
**Tabla N° 02: Frecuencia trombocitopenia en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal fallecidos en el Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**

<b>HDA variceal</b>	<b>Trombocitopenia</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Fallecidos</b>	14 (40%)	21 (60%)	<b>35 (100%)</b>

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2015

La frecuencia de trombocitopenia en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal fallecidos fue de  $14/35 = 40\%$

**Gráfico N° 01: Frecuencia trombocitopenia en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal fallecidos en el Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**



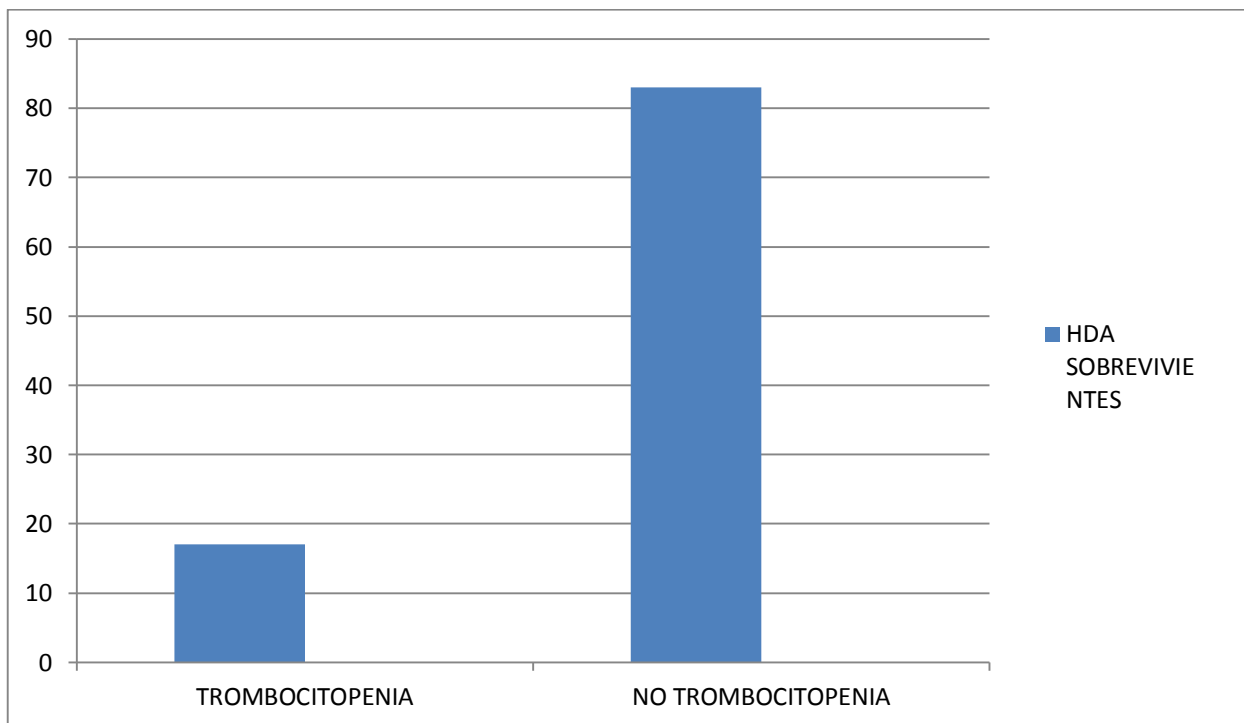
**Tabla N° 03: Frecuencia trombocitopenia en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal sobrevivientes en el Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**

<b>HDA variceal</b>	<b>Trombocitopenia</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Sobrevivientes</b>	12 (17%)	58 (83%)	<b>70 (100%)</b>

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2015

La frecuencia de trombocitopenia en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal sobrevivientes fue de  $12/70 = 17\%$

**Gráfico N° 02: Frecuencia trombocitopenia en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal sobrevivientes en el Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**



**Tabla N° 04: Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en cirróticos con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**

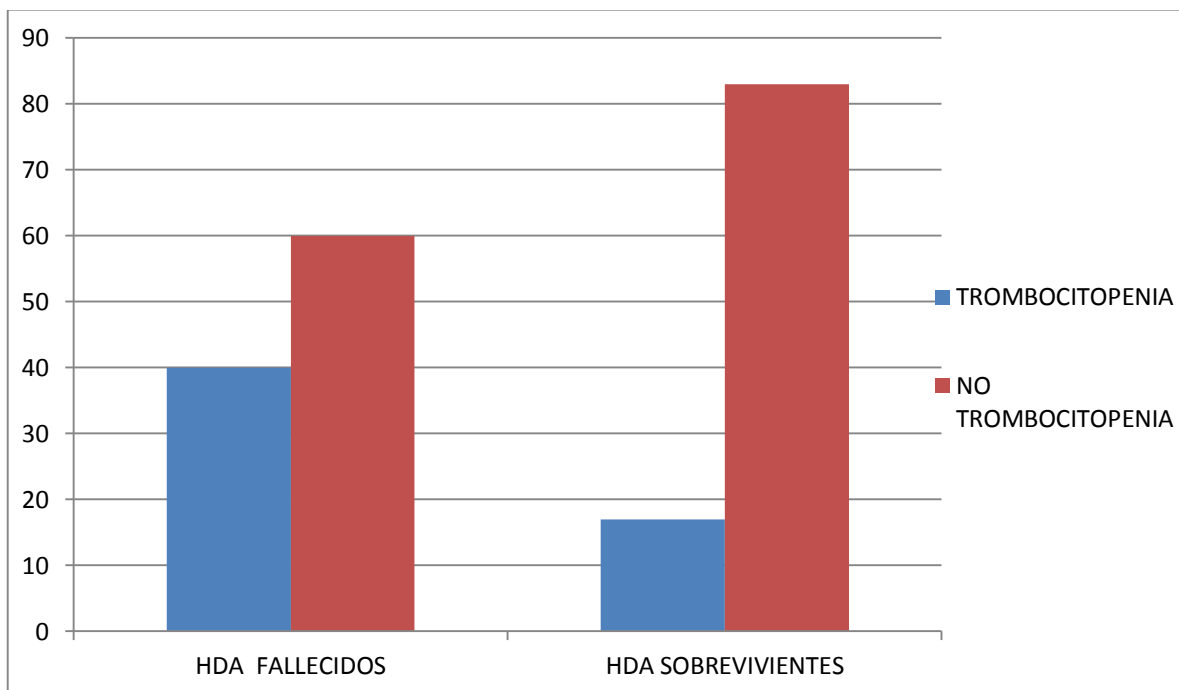
Trombocitopenia	HDA variceal		Total
	Fallecidos	Sobrevivientes	
<b>Si</b>	14 (40%)	12(17%)	<b>26</b>
<b>No</b>	21(60%)	58(83%)	<b>79</b>
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>70</b>	<b>105</b>

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2015

- Chi cuadrado: 6.4
- $p < 0.05$ .
- Odds ratio: 3.2
- Intervalo de confianza al 95%: (1.26 – 6.18)

En el análisis se observa que trombocitopenia expresa riesgo para mortalidad en HDA variceal a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio  $> 1$ ; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95%  $> 1$  y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de  $p$  es inferior al 5%; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta variable es factor de riesgo para mortalidad en HDA variceal.

**Gráfico N° 03: Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en cirróticos con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**



La frecuencia de trombocitopenia en el grupo con HDA variceal fallecidos fue de 40% mientras que en el grupo con HDA variceal sobrevivientes fue de 17%.

**Tabla N° 05: Comparación de promedios de recuento plaquetario entre pacientes con HDA variceal fallecidos y sobrevivientes Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**

Trombocitopenia	HDA variceal		T de student	P
	Fallecidos (n=35)	Sobrevivientes (n=70)		
<b>Promedio</b>	96 540	114 360	<b>2.88</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Desviación estandar</b>	8 460	11 650		

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2015



#### **IV.- DISCUSION:**

En la presente investigación la totalidad de la muestra estudiada como correspondía a un estudio de casos y controles fue dividida en 2 grupos según el desenlace patológico es decir: 35 cirróticos con hemorragia digestiva alta variceal y 70 cirróticos sobrevivientes para conseguir esto se realizó la verificación en el expediente clínico del paciente respecto de su condición al alta hospitalaria siendo esta alteración la variable dependiente y respecto a la condición de pronóstico esta se constituyó en la variable independiente y correspondió a una alteración hematológica fue definida tomando en cuenta la revisión del hemograma automatizado conteniendo el recuento plaquetario más bajo de toda la estancia hospitalaria del paciente.

En la tabla N° 1 se analizan ciertas variables intervinientes como la edad respecto a ella se observa una distribución uniforme en ambos grupos; lo que se pone de manifiesto al observar los promedios (61.2 y 58.9 años) con una diferencia de poco más de un año siendo los rangos de valores idénticos; un situación similar se verifica en relación a la condición de genero al predominar el sexo masculino en el 57% y 52% de casos y controles; lo mismo en relación a procedencia la cual fue urbana en el 91% y 88% de los grupos con una diferencia no significativa; esto caracteriza una condición de uniformidad entre los grupos y representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos.

En la tabla N° 2 observamos la distribución de cirróticos con hemorragia sobrevivientes que desarrollaron trombocitopenia encontrando que de los 35 pacientes el 40% la presento. En la tabla N° 3 se describe la distribución de los cirróticos sobrevivientes encontrando que la variable independiente se presentó solo en el 17% de controles. Esta diferencia expresa una tendencia general en la muestra que nos da una idea de la presencia del factor en estudio en ambos grupos.

En la tabla N° 4 se confrontan las distribuciones de los pacientes para verificar la asociación para trombocitopenia, en primer término con el estadígrafo odds ratio de 3.2; traduce que aquellos cirróticos con hemorragia digestiva variceal y

trombocitopenia tienen tres veces más riesgo de fallecer. Esta asociación muestral fue verificada a través de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ( $p < 0.05$ ) con lo cual se puede concluir en que el recuento plaquetario menor a 100 000 es pronóstico de mortalidad en este contexto patológico específico.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de **Ezz H, et al** en Arabia en el 2011 quienes precisaron variables relacionadas con evolución fatal en cirróticos con hemorragia digestiva variceal en un estudio de casos y controles retrospectivos en 120 individuos observando que existió una asociación significativa entre los niveles disminuidos de plaquetas y la mortalidad intrahospitalaria tomando como punto de corte de referencia el valor menor de 130 000 ( $p < 0.05$ )<sup>34</sup>.

En este caso el referente se desarrolla en una población de características muy diferentes a la nuestra por ser un país oriental desarrollado, siendo una publicación reciente y que considera un tamaño muestral similar en donde se aplica un diseño común al nuestro y en relación a las variables de interés se verifica coincidencia en relación a nuestros hallazgos al reconocer la utilidad de la trombocitopenia en el pronóstico para estos pacientes.

Precisamos las conclusiones a las que llegó **Cerqueira R, et al** en Brasil, en el 2012 quienes precisaron factores asociados a mortalidad en pacientes con hemorragia digestiva variceal en un estudio de casos y controles retrospectivo en 102 pacientes observando que en el análisis multivariado el tener menos de 100 000 plaquetas resultó una condición pronóstica para desenlace fatal ( $p = 0.014$ ;  $OR = 3.6$ ;  $IC\ 95\% : 1.2-10.3$ ) siendo la frecuencia de pacientes con plaquetas menor a 100 000 de 44% en el grupo de fallecidos y de solo 18% en el grupo de sobrevivientes<sup>35</sup>.

En este caso el estudio en mención se corresponde con un contexto poblacional más cercano al tratarse de un país sudamericano, a través de una revisión actual que toma en cuenta un análisis de casos y controles y con un punto de corte idéntico para definir la condición pronóstica, comprometiendo a un tamaño muestral idéntico;

reconoce la asociación observada en nuestro análisis en relación al valor pronostico de trombocitopenia.

En la tabla N° 5 se comparan los promedios recuento plaquetario entre los grupos con y sin mortalidad; observando la tendencia muestral de que el grupo de fallecidos tiene recuento promedio significativamente menor que el grupo de sobrevivientes y a través de la prueba t de student se verifica que esta tendencia se proyectara a nivel poblacional, y este es un análisis adicional que guarda sentido con la asociación verificada anteriormente.

Consideramos también las tendencias descritas por **Charif I, et al** en Marruecos, en el 2013 quienes precisaron condiciones asociadas a mortalidad en pacientes cirróticos con diagnóstico de hemorragia digestiva variceal en estudio retrospectivo de casos y controles en 251 pacientes y dentro de los factores pronósticos observados se registró que el recuento plaquetario estuvo significativamente disminuido en el grupo de pacientes fallecidos que en el de sobrevivientes; siendo los promedios de 105 000 y 135 000 respectivamente ( $p < 0.05$ )<sup>36</sup>.

En este caso el estudio de la referencia se lleva a cabo en una realidad poblacional con características sociodemográficas y sanitarias distintas, si bien es una publicación contemporánea y que desarrolla una estrategia de análisis común y en un tamaño muestral algo superior; reconoce la tendencia significativa hacia la plaquetopenia en el grupo de pacientes fallecidos, lo cual es coincidente con lo observado en nuestra valoración de comparación de promedios.

Describimos también los hallazgos encontrados por **Khairy H, et al** en Turquía en el 2014 quienes precisaron las variables asociadas a mortalidad en pacientes cirróticos descompensados con hemorragia digestiva variceal en un estudio de casos y controles prospectivo en 93 pacientes y dentro de las condiciones asociadas con mortalidad se registró que el promedio del recuento plaquetario en el grupo de fallecidos fue significativamente inferior en relación al grupo de sobrevivientes: 119 000 en comparación con 128 000 respectivamente ( $p < 0.05$ )<sup>37</sup>.

En este caso la valoración del estudio resulta relevante por tratarse del estudio más reciente de los observados en la revisión; si bien el contexto poblacional dista mucho del nuestro pero el tamaño muestral es muy cercano y el diseño utilizado es el mismo y en cuanto a la comparación de promedios de recuento plaquetario se verifica el hallazgo común al reconocer la tendencia significativa hacia la trombocitopenia en el grupo de pacientes cirróticos fallecidos.

## **V.CONCLUSIONES**

1.-La frecuencia de trombocitopenia en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal fallecidos fue 40%

2.-La frecuencia de trombocitopenia en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal sobrevivientes fue 17%

3.-La trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva alta variceal.

4.-El promedio de recuento plaquetario de los pacientes con HDA variceal fallecidos es significativamente menor que el promedio de los pacientes sobrevivientes.

## **VI. SUGERENCIAS**

1. La asociación entre las variables en estudio debieran ser tomadas en cuenta como base para desarrollar estrategias preventivas que minimicen la aparición de esta complicación letal en la población de cirróticos.
2. Tomando en cuenta que la trombocitopenia en el pacientes cirrótico es una característica potencialmente controlable sería conveniente considerar a la trombocitopenia como un objetivo terapéutico de interés en el paciente cirrótico con HDA variceal para intentar reducir la letalidad en este contexto patológico.
3. Dada la importancia de precisar las asociaciones definidas en la presente investigación; se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y conocer el comportamiento de la tendencia del riesgo expresado por estas variables en el tiempo con mayor precisión.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1.-Velasquez H. Hemorragia digestiva por várices esófago - gástricas. Acta méd. peruana, sep./dic. 2011; 23 (3):156-161.
- 2.-Yoza M. Tratamiento de la hemorragia digestiva según los niveles de atención. Acta méd. peruana, sep./dic. 2011; 23 (3):180-183.
- 3.-Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. J Hepatol. 2003;38 (4):266-72.
- 4.-Garcia Tsao G.: Portal hypertension. Curr Opin Gastroenterol 21:313-2005 Villanueva C, Aracil C, Balanzó J.Tratamiento del episodio agudo de hemorragia digestiva varicosa Gastroenterol Hepatol. 2012;29(1):49-56.
- 5.-Gainsborg-Rivas I. Assessment of MELD Score and Child Pugh Prognostic Indicators in Patients Presenting Gastrointestinal Bleeding due to Portal Hypertension.Gac Med Bol 2011; 34 (1): 16-19.
- 6.- Sempere, L. et al. Valoración del pronóstico a corto y largo plazo de pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva por hipertensión portal. Rev. esp. enferm. dig. [online]. 2009; 4 (10): 236-248.
- 7.-Piqueras B, Bañares R. Factores predictivos de mortalidad de la hemorragia digestiva por varices esofágicas en pacientes ancianos.Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 51-55.
- 8.-O'Shea R, Dasarathy S, McCullough A. Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. Hepatology. 2010;51:307-28.
- 9.-Runyon B. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology. 2009;49:2087-107.
- 10.-De Franchis R, Baveno V. Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010;53:762-8.

- 11.-Schiff E, Sorrel M, Maddrey W. Diseases of the liver (9th edition). Lippincott-Williams & Wilkins. Philadelphia, 2009:559-95.
- 12.-Solís J, Muñoz M. Hipertensión Portal. Atlas de diagnóstico diferencial laparoscópico. Ed. Arán, 2008. Cap.:17, 189p.
- 13.-Montoro M, García J. Implicaciones de la hipertensión portal en las descompensaciones de la cirrosis hepática. Manual de emergencias en Gastroenterología y Hepatología. Ed. Jarpyo Editores, S.A, 2010. Cap.: 40, 293p.
- 14.-Lefton H, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. Med Clin North Am. 2010;93:787-99.
- 15.-Gines P, Cardenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. Diseases of the Kidney and Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2011:2179-2205.
- 16.-Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2011;56:1310-1318.
- 17.-European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010;53:397-417.
- 18.-Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996;23:164-176.
- 19.-Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. J Hepatol 2010;52:605-613.
- 20.-Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. Gut 2011;60:702-709.
- 21.-Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al.; for ADQI Workgroup. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. Crit Care 2012;16:R23.
- 22.-Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. Gut 2013;62:131-137.



- 23.-Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488-496.
- 24.-Cardenas A, Gines P. A patient with cirrhosis and increasing creatinine level: what is it and what to do? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1287-1291.
- 25.-Verna EC, Brown RS, Farrand E, Pichardo EM, Forster CS, Sola-Del Valle DA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012;57: 2362-2370.
- 26.-Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rod\_es J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2011; 362:1819-1827.
- 27.-Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56(suppl 1):S1-S12.
- 28.-Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jim\_enez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2010;41: 1282-1289.
- 29.-Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, García-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;113:579-586.
- 30.-Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;94:1493-1502.
- 31.-Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-1181.
- 32.-Cardenas A, Gin\_es P, Uriz J, Bessa X, Salmer\_on JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2011;34:671-676.
- 33.-Sharma S, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(11):1909-15.

- 34.-Ezz H, Yousry E, Ameen A. Cytopenia As A Predictor Of Oesophageal Varices In Patients With Liver Cirrhosis. Report and Opinion 2011;2(7): 45-49.
- 35.-Cerqueira R, Andrade L, Correia M. Risk factors for in-hospital mortality in cirrhotic patients with oesophageal variceal bleeding. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 ;24(5):551-7.
- 36.-Charif I, Saada K, Mellouki I. Predictors of early rebleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. Open Journal of Gastroenterology, 2013, 3 (6): 317-321
- 37.-Khairy H, Mohamed A, Hamdy S. Outcomes and predictors of in-hospital mortality among cirrhotic patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding in upper Egypt. Turk J Gastroenterol 2014; 25: 707-713
- 38.-Kleinbaum D. Statistics in the health sciences: Survival analysis. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
- 39.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
- 40.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú:20 de julio de 2011.

**ANEXOS:**

**ANEXO N° 01**

Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal en el Hospital Belén de Trujillo.

**PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS**

Fecha..... N°.....

**I. DATOS GENERALES:**

1.1. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_

1.2. Edad: \_\_\_\_\_

1.3. Sexo: \_\_\_\_\_

**II. DATOS DE VARIABLE DEPENDIENTE:**

Mortalidad intrahospitalaria: Si ( ) No ( )

Estancia hospitalaria en días: \_\_\_\_\_

**III. DATOS DE VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Recuento plaquetario: \_\_\_\_\_

Si: ( ) No: ( )

**IV.-CLASE FUNCIONAL:**

Puntaje de escala de Child Pugh: \_\_\_\_\_

Clase: A ( ) B ( ) C ( )

**ANEXO N° 02**

**ESCALA DE CHILD PUGH:**

PARAMETROS	1 punto	2 puntos	3 puntos
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina mg/dl	< o = a 2	2-3	➤ 3
Albumina g/dl	➤ 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina (segundos sobre el control)	1-3	4-6	➤ 6
INR	< 1.8	1.8 – 2.3	➤ 2.3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

**Clase A:** 5 y 6 puntos.

**Clase B:** 7 a 9 puntos.

**Clase C:** 10 a 15 puntos(11).