

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**ÍNDICE CHILD PUGH + LACTATO COMO PREDICTOR DE MUERTE EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA**

AUTOR: Nicole Paola García García

ASESOR: Dr. Humberto Mariños Llajaruna

Trujillo – Perú

2018

JURADO

DR. OVIDIO VILLENA MOSQUEIRA
PRESIDENTE

DR. CESAR MORALES RODRÍGUEZ
SECRETARIO

DRA. SANDRA REYES AROCA
VOCAL

DEDICATORIA

*Este trabajo y todo lo que representó esta
dedicado a Dios y mi familia, por cada
palabra de apoyo otorgada y por forjar en mí,
a una persona dedicada y de metas.
A mis abuelos, especialmente a Arístides por
confiar en mí siempre.*

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores, el Dr. Humberto Mariños y Dr. José Caballero por cada minuto dedicado para hacer de esta investigación un trabajo de calidad.

A mi madre y hermanas por ser mi piedra angular en cada uno de los momentos tomados para la realización de este estudio. A mi padre por ser mi ejemplo de perseverancia.

A mis amigas Alina, Brenda y Sophia por sus palabras de apoyo y por reforzar en mi la perseverancia. A un gran amigo por haberme regalado palabras de aliento y el libro que me ayudó a resolver cada una de las disyuntivas presentadas a medida que avanzaba en esta investigación.

PRESENTACIÓN

Cumpliendo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada: "ÍNDICE CHILD PUGH + LACTATO COMO PREDICTOR DE MUERTE EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA", la cual tiene como finalidad determinar valor pronóstico del índice Child Pugh + Lactato respecto a la mortalidad en pacientes con este diagnóstico y, de esta manera, precisar otra prueba diagnóstica para predecir el pronóstico de esta patología de forma no invasiva, simple y accesible; con la finalidad de distribuir apropiadamente a los pacientes en el ámbito hospitalario idóneo según su riesgo de mortalidad.

Por lo que, someto a evaluación del Jurado la presente Tesis para optar el Título de Médico Cirujano.

RESUMEN

Objetivo: Delimitar si el Índice Child Pugh + Lactato tiene una sensibilidad mayor al 80% como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo, 2012 – 2017.

Material y Método: Se llevó a cabo un estudio de prueba diagnóstica, retrospectivo y observacional en una población de 121 pacientes diagnosticados con cirrosis hepática y hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo Enero 2012 – Enero 2017. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud diagnóstica; así como el punto de corte de dicho índice. Se aplicó el test de Chi cuadrado, T- Student y Área bajo la curva.

Resultados: De los 121 pacientes incluidos en el estudio, fallecieron un total de 40 (33%) y sobrevivieron 81 (67%). El punto de corte del índice Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática fue ≥ 11 puntos; con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 87,5%, 49,4%, 46,1% y 88,9% respectivamente. La exactitud diagnóstica del mismo fue de 70,5%. El promedio del índice Child Pugh + Lactato fue mayor en el grupo de pacientes cirróticos fallecidos, este presentó significancia estadística ($p=0.002$).

Conclusiones: El Índice Child Pugh + Lactato no posee valor como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática.

Palabras Clave: Cirrosis, Índice Child Pugh + Lactato, mortalidad.

ABSTRACT

Objective: Delimit if the Child Pugh + Lactate Index has a greater sensitivity to 80% as a predictor of death in patients with liver cirrhosis hospitalized in the Gastroenterology service of the Regional Teaching Hospital of Trujillo, 2012 - 2017.

Material and Method: A retrospective and observational diagnostic test study was carried out in a population of 121 patients diagnosed with liver cirrhosis and hospitalized in the Gastroenterology service of the Regional Teaching Hospital of Trujillo during the period January 2012 - January 2017. Sensitivity was calculated, specificity, predictive values, diagnostic accuracy; as well as the cutoff point of said index. The Chi-square, T-Student and Area under the curve test were applied.

Results: Of the 88 patients included in the study, a total of 40 (33%) died and 81 survived (67%). The best cut-off point of the Child Pugh + Lactate index as a predictor of death in patients with liver cirrhosis was ≥ 11 points; with a sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of 87,5%, 49,4%, 46,1% and 88,9% respectively. The diagnostic accuracy of the same was 70,5%. The Child Pugh + Lactate index was higher in the group of deceased cirrhotic patients, it did present statistical significance ($p= 0.002$).

Conclusions: The Child Pugh + Lactate Index has no value as a predictor of death in patients with liver cirrhosis.

Keywords: Cirrhosis, Child Pugh + Lactate Index, mortality.

ÍNDICE

	Página
PORTADA	1
PRESENTACIÓN.....	2
JURADO.....	3
DEDICATORIA.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INDICE.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	32
RECOMENDACIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	34
ANEXOS.....	37

I INTRODUCCIÓN

I.1 Marco Teórico

La cirrosis hepática es un problema de salud pública debido a su elevada prevalencia alrededor del mundo, siendo motivo frecuente de ingreso hospitalario y de discapacidad. Esta patología tiene una de las más numerosas tasas de mortalidad y morbilidad sobre todo en países desarrollados, llegando a ser la 14^o causa de muerte alrededor del mundo y ocasionando 1.03 millones de muertes anuales; asimismo se encuentra en el sexto lugar dentro de la lista de causas principales de años de vida perdidos por ubicación en el 2013.^{1, 2, 3} En nuestro país, la cirrosis y otras enfermedades crónicas hepáticas originaron el 3.5% del total de defunciones entre los años 2007 – 2011, sobre todo en pacientes mayores de 65 años y a predominio del sexo masculino (4.1%), llegando a ocupar el 7^o lugar. En La Libertad, la mortalidad debido a la cirrosis es del 3.2%; siendo los departamentos con mayor incidencia Tacna, Piura y Loreto.⁴

La cirrosis hepática es un estado complejo con diferentes manifestaciones clínicas y cuyo pronóstico depende de su etiología y del grado de distorsión de la arquitectura hepática. Es un trastorno crónico que se caracteriza por un proceso inflamatorio con activación y desarrollo de las células estrelladas, acompañado además de fibrogénesis, angiogénesis y extensión de lesiones nodulares a nivel parenquimal; produciendo no sólo cambios microvasculares sino también el aumento de vasoconstrictores, que agravan la disfunción endotelial y que, añadido al aumento del tono vascular hepático originan la hipertensión portal.^{5, 6} Igualmente, el crecimiento permanente de la presión portal induce la aparición de una amplia trama de vasos colaterales que buscan descomprimir el sistema desviando parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica. Por consiguiente, se infiere que la elevación de la presión portal se debe al incremento del flujo portal, resistencia vascular intrahepática o una combinación de ambos.⁷ La activación, fundamentalmente de las células estrelladas juega un papel central en este proceso mediante la expresión y secreción de factores proangiogénicos como fibrinógenos.⁸

Dentro de su etiopatogenia, la asociación a los virus de la hepatitis; sobre todo la hepatitis C, el consumo de alcohol y la enfermedad no alcohólica suelen ser las causas más frecuentes en países en desarrollo; otros orígenes de lesión crónica con evolución a cirrosis son las autoinmunes, la cirrosis biliar primaria y hemocromatosis.⁹ El 30 – 50% de estos pacientes presentan infecciones durante su hospitalización, dentro de estas, las más comunes son la peritonitis bacteriana espontánea, infección de vías urinarias, neumonía, y celulitis; las cuales se asocian a mayor mortalidad debido a la pobre reacción de defensa en la actividad fagocitaria y una respuesta inflamatoria sistémica más intensa en comparación a pacientes sin cirrosis; lo que supone un mayor riesgo para desarrollar descompensaciones incluso llegar a la muerte.^{10,11}

Muchas hepatopatías crónicas incluyendo la cirrosis, se caracterizan por periodos de deterioro y mejoría transitoria; en general el rango de progresión puede ser lento y alcanzar una supervivencia a los 5 años de hasta un 90%, particularmente en fases tempranas; disminuyendo significativamente después de la descompensación clínica a un 50 %.^{12, 13, 14} D`Amico, después de seguir a 1155 cirróticos por 6 años encontró que el 63% de estos se descompensaron y la sobrevivencia de los mismos a los 6 años fue del 21%, a diferencia del 54% en compensados.¹⁵

Actualmente existen nuevos scores con mayor valor al momento de determinar la mortalidad en estos pacientes; uno de ellos es la suma del valor del lactato al puntaje de la escala de Child Pugh (CP). En una revisión sistemática realizado por Peng. Y, et al. para comparar la capacidad discriminativa del CP versus el puntaje MELD, se encontró que la primera posee una mejor capacidad discriminativa y simplicidad de cálculo para predecir la probabilidad de desarrollar algunas complicaciones en estos pacientes.^{3, 13} El tejido hepático tiene una gran capacidad para convertir lactato a piruvato, en consecuencia el deterioro de la función hepática provoca el aumento de este marcador, hallándose que su ascenso permanente está vinculado con el desarrollo de falla multiorgánica y una mortalidad tan alta como el 89%.^{16, 17, 18} Mediante un estudio en busca de un modelo pronóstico para pacientes con cirrosis admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos, Theocharidou. E, et al hallaron

que la incorporación de parámetros como el sodio sérico y niveles de lactato son altamente predictores del resultado en el contexto del deterioro agudo de la enfermedad hepática crónica. Además, dentro de las diferencias entre los sobrevivientes y fallecidos se hallan niveles de lactato arterial de 1.7 mmol/L vs 3.28 mmol/L, por ende, los niveles de lactato resultaron ser un predictor independiente de mortalidad tanto en el análisis uni o multivariado. (OR: 1.250 y 1.145 respectivamente).¹⁹

Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento para predecir la mortalidad en estos pacientes se han llevado a cabo en zonas geográficas, sistemas de salud y económicos, disponibilidad de recursos, etiología hepática, servicio hospitalario y complicaciones muy diferentes a nuestra realidad; proporcionando una visión general. Por ello, mediante el presente estudio se busca determinar la utilidad y precisión de este puntaje, al ser un índice de mediano costo y tener alta disponibilidad en la mayoría de hospitales del estado, adquiriéndose de manera más breve, cómoda y módica que los tradicionales, ayudando al médico en la elección de decisiones con el objetivo de disminuir mortalidad y gastos hospitalarios.²⁰

I.2 Antecedentes

Carrillo. E, et al ²¹ en una investigación clínica de tipo cohorte no concurrente sobre la relación entre la clasificación Child Pugh (CP) + Lactato y la mortalidad en cirróticos internados en la unidad de terapia intensiva (UCI), en dónde se incluyeron 28 casos; se valoró si había asociación entre la tasa de defunciones y el puntaje de esta clasificación mayor a 14 encontrándose una r : 0.708; que indicó una fuerte relación entre estas dos variables. Además, en la población estudiada, un score mayor a 14 se asoció a una mortalidad de 87.5%, por ende, la probabilidad de fallecimiento de un paciente que ingrese a UCI con este puntaje es del 21.42% y de sobrevivida de un 3.57%, deduciéndose que un punto de corte mayor a 14 de esta combinación alcanza una sensibilidad de 78% y especificidad del 98% como predictor de mortalidad.

Campbell. J, et al ²² realizaron un estudio donde se incluyeron 84 pacientes del conjunto de datos de la UCI del Glasgow Royal Infirmary junto a 115 pacientes obtenidos de dos UCIs en Londres, en los cuales se halló que uno de los predictores significativos de mortalidad fue los niveles de Lactato arterial ($p < 0.001$) resultando tasas de mortalidad para UCI y hospitalización de 30% - 46% respectivamente para la base de datos en Glasgow y 37% - 46% para Londres. Además, se encontró que el CP + Lactato fue el único puntaje en alcanzar un nivel de utilidad alto (AUC: 0.83), con una sensibilidad de 72% y especificidad de 84% para los datos de Gasglow, a diferencia de un AUC: 0.75, sensibilidad: 79% y especificidad: 63% para Londres. Así mismo, su valor radica en la facilidad de su cálculo y poder realizarse a la cabecera del paciente usando criterios simples de calificar, siendo una herramienta válida para predecir mortalidad en estos pacientes.

Emerson. P, et al ²³ realizaron un estudio sobre la utilidad de sistemas de puntuación en cirróticos críticamente enfermos, admitidos en una unidad de cuidados intensivos general en un periodo de investigación de 12 meses y en donde se analizaron 8 scores en una muestra de 62 pacientes. En donde se halló que los niveles de lactato arterial es un predictor independiente de mortalidad y que sumado al puntaje final de la clasificación de Child Pugh (AUC: 0.86, CI 95%: 0.75 – 0.97, S: 78%, E: 90%), mejora su capacidad discriminativa; además de ser simple, rápido y fácil de calcular al lado de la cama del paciente, convirtiéndose en una herramienta útil.

I.3 Justificación

La cirrosis hepática es uno de los motivos principales de hospitalización en nuestra realidad sanitaria y, por ende, su alto impacto en la tasa de mortalidad origina una importancia social que conlleva a la investigación de nuevos scores para predecir de manera temprana las complicaciones y el pronóstico en estos pacientes; de una manera sencilla, rápida, no invasiva y económica; con el fin de realizar una distribución idónea de estos pacientes en el ámbito hospitalario según su riesgo de mortalidad. Es por ello, que se ha tomado en cuenta evidencia reciente que acredita la utilidad del Índice Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en cirrosis

hepática y considerando, además, que dichos estudios son novedosos y que en nuestro medio aún no han sido realizados es que nos planteamos la presente investigación.

I.4 Problema

¿Tiene el Índice Child Pugh + Lactato una sensibilidad mayor al 80% como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el servicio Gastroenterología en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2012 – 2017?

I.5 Hipótesis

Hipótesis Nula (H0):

El Índice Child Pugh + Lactato no posee una sensibilidad mayor al 80% como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el servicio Gastroenterología en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2012 – 2017.

Hipótesis Alterna (H1):

El Índice Child Pugh + Lactato posee una sensibilidad mayor al 80% como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el servicio Gastroenterología en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2012 – 2017.

I.6 Objetivos

Objetivo General

- Delimitar si el Índice Child Pugh + Lactato tiene una sensibilidad mayor al 80% como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo, 2012 – 2017.

Objetivos Específicos

- Comparar las características sociodemográficas y scores pronóstico entre los pacientes con cirrosis hepática fallecidos y sobrevivientes.

- Delimitar la sensibilidad y especificidad del Índice de Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática.
- Delimitar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del Índice de Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática.
- Delimitar la exactitud diagnóstica del Índice de Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática.
- Delimitar el punto de corte del Índice de Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática.

II MATERIAL Y MÉTODOS

II.1 Poblaciones

Población Diana o Universo:

Las historias clínicas de pacientes diagnosticados con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo Enero 2012 – Enero del 2017.

Población de Estudio:

Las historias clínicas de pacientes diagnosticados con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo Enero 2012 – Enero del 2017 y que cumplieron los siguientes criterios de selección.

II.2 Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cirrosis hepática según la sociedad japonesa de Gastroenterología²⁴ y hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo.
- Que el motivo de ingreso hospitalario sea complicaciones propias de la enfermedad como lo son: ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía hepática o peritonitis bacteriana espontánea.
- Pacientes con cirrosis hepática que cuenten con perfil hepático, escala Child Pugh y niveles séricos de lactato a la admisión.
- Pacientes, que además presenten comorbilidades como Diabetes Mellitus e hipertensión arterial compensadas.
- Pacientes de ambos géneros

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otras patologías infecciosas o criterios de sepsis confirmados.
- Pacientes con síndrome hepatorenal y/o falla renal confirmados clínicamente o por medio de exámenes auxiliares.
- Pacientes con uso de fármacos como antiretrovirales, antidepresivos, anticonvulsivantes, estatinas o agonistas $\beta - 2$.
- Pacientes con comorbilidades como Epilepsias, neoplasias o trastornos mieloproliferativos, enfermedades pulmonares y traumatismos de cualquier etiología.

II.3 Muestra

Tipo de Análisis: Aleatorio Simple

Unidad de Análisis:

Es cada paciente diagnosticado con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio Gastroenterología de Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo Enero 2012 - Enero 2017 y que cumplan los criterios de selección correspondientes.

Unidad de Muestreo:

Es cada una de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo Enero 2012 - Enero 2017 y que cumplan los criterios de selección correspondientes.

Tamaño Muestral:

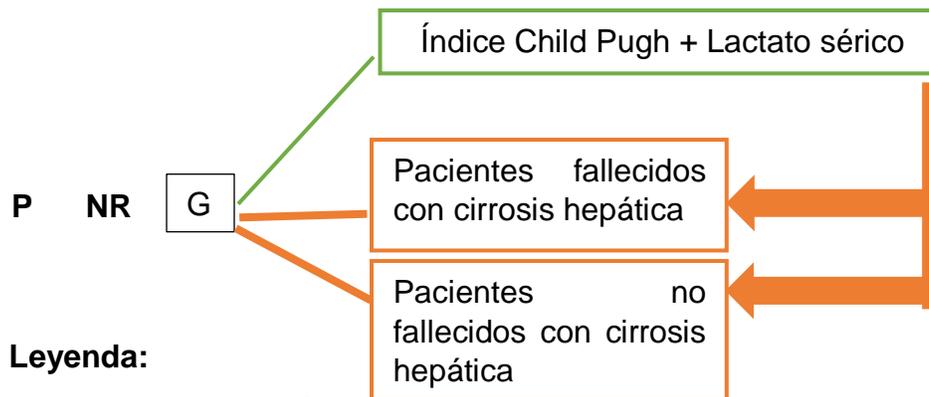
Con el fin de obtener mayor validez en este estudio se consideró todos los pacientes con diagnóstico clínico, histopatológico o de imagen de cirrosis hepática, hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre Enero 2012– Enero

2017; aproximadamente 553 pacientes. Sin embargo, considerando los criterios de selección el tamaño de muestra final incluyo 121 historias clínicas.

II.4 Diseño del Estudio:

El presente estudio correspondió a un diseño observacional, retrospectivo, de pruebas diagnósticas.

Diseño Específico:



Leyenda:

- P : Población
- NR : No randomización
- G : Pacientes con Diagnóstico de Cirrosis Hepática

		Cirrosis Hepática	
		+	-
CHP+L	+	A	b
	-	C	d

Sensibilidad: $a / a+c$

Especificidad: $d / b+d$

VPP: $a / a+b$

VPN: $d / c+d$

II.5 Variables y Operacionalización de Variables

VARIABLE DEPENDIENTE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
MUERTE	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si-No
<u>INDEPENDIENTE</u>				
INDICE CHILD PUGH – LACTATO	Cuantitativa	De Intervalo	Historia clínica	Score
<u>COVARIABLES</u>				
EDAD	Cuantitativa	Ordinal	Historia clínica	Años
GENERO	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Femenino – Masculino
TIEMPO DE ENFERMEDAD	Cuantitativa	Ordinal	Historia clínica	< 1 año 1 – 5 años > 5 años Al Alta
ETIOLOGIA DE CIRROSIS HEPATICA	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Alcohólica Viral No Alcohólica Desconocida Otras
HIPERTENSION ARTERIAL	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si – No

DIABETES MELLITUS	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si – No
--------------------------	-------------	---------	------------------	---------

Muerte: Es la detención invariable de funciones vitales respiratorias, cardiovasculares y neurológicas, demostrado por un electrocardiograma u otro tipo de monitor cardíaco que confirme la ausencia de actividad eléctrica cardíaca.²⁵

Índice Child Pugh + Lactato: Es la puntuación global de la clasificación Child Pugh al cual se suma el valor del Lactato sérico obtenido en el análisis de gases arteriales, en donde su valor mínimo es 5.3 y un máximo de 16.3; este último limitado por el rango fisiológico del lactato sérico.^{23, 26} (Anexo 1)

Edad: Espacio de tiempo en años a partir del nacimiento de un individuo.

Género: Grupo de rasgos que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculino y femenino.

Tiempo de Enfermedad: Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico hasta el momento del estudio.

Etiología de Cirrosis Hepática: Las principales causas de cirrosis son la infección crónica por el virus C de la hepatitis y el consumo crónico excesivo de alcohol. Otras causas frecuentes son: la esteatohepatitis no alcohólica, la infección crónica por el virus B, autoinmune, la cirrosis biliar primaria o la hemocromatosis.⁷

Hipertensión Arterial: Definida como una PAS \geq 140 mmHg o una PAD \geq 90 mmHg.²⁷

Diabetes Mellitus: Diagnosticada en base a los criterios de glucosa en plasma, ya sea el ayuno glucosa plasmática (FPG) o el plasma de 2 h valor de glucosa (PG 2-h) durante una dosis oral de 75 g prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT), o criterios A1C.²⁸

II.6 Procedimientos

Se presentó el proyecto de investigación al director del Hospital Regional Docente de Trujillo, y se solicitó la autorización para su ejecución en el ámbito sanitario antes mencionado. Al momento de la obtención del permiso correspondiente, se solicitó a los departamentos de Estadística y Gastroenterología, los datos correspondientes

de los pacientes cirróticos hospitalizados en dicho servicio durante el periodo Enero 2012 – Enero 2017 y se acudió a Archivos en donde se realizó la revisión de las historias clínicas y la recolección de datos.

II.7 Técnica e Instrumento de Recolección de Datos

1. Se realizó la captación de los pacientes a cada grupo de estudio a través de muestreo aleatorio simple.
2. Se acudió al archivo de historias clínicas para acceder a las mismas con las cuales se verificó el cumplimiento de los criterios de selección y se recolectó la información necesaria para la identificación de las variables de interés en nuestro estudio, en cada uno de los pacientes.
3. Se recogieron los datos correspondientes a las variables estudiadas, las mismas que se incluyeron en la hoja de recolección de datos (Anexo 2), respetando los principios universales de ética en la investigación médica.
4. Se continuó con la recolección de datos hasta tener un tamaño muestral adecuado.
5. Luego, dichos datos fueron vaciados en una hoja de toma de datos, en Excel.
6. Los datos obtenidos desde la hoja de Excel fueron procesados en una hoja del programa de estadística Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 23.0 Año 2015.

II.8 Procesamiento y Análisis Estadístico

El registro de datos que se encontrarán establecidos en los documentos de recopilación será procesado empleando el programa de estadística Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 23.0 Año 2015; los que luego serán

mostrados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de transcendencia.

Estadística Descriptiva:

Los datos adquiridos se expondrán en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos.

Estadística Analítica:

Se usará el test de Chi cuadrado de Mantel Haenszel para instaurar la correlación entre las variables independiente y dependiente y el T- Student para la comparación de 2 medias aritméticas para la variable independiente. Las asociaciones serán estimadas significativas si la posibilidad de error es menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de Estudio:

Se realizó el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica de ambas variables, además de determinar el área bajo la curva de dicho índice como predictor de muerte en cirróticos.

II.9 Consideraciones Éticas

La investigación contará con la aprobación del comité de Investigación y Ética del Hospital Regional Docente de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Al ser una investigación de pruebas diagnósticas, en el cual se recaudará datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)²⁹ y la ley general de salud (Titulo cuarto: artículos 117 y 120)³⁰.

Los principios éticos que tomamos en cuenta fueron:

Intimidad y confidencialidad: La información extraída de las historias clínicas solo fueron empleadas para fines de investigación; por lo que se eliminarán las hojas de recolección de datos luego de haber completado la revisión del presente informe, con los resultados obtenidos a partir de los mismos.

III RESULTADOS

Tabla Nº1: Distribución de pacientes según características sociodemográficas y muerte.

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS	FALLECIDOS (N = 40)	SOBREVIVIENTES (N = 81)	P*
EDAD (AÑOS)	63,73 ± 9,48	65,16 ± 11,22	0,488
SEXO (M/T)	21 (52,50 %)	38 (46,91 %)	0,563
PROCEDENCIA (U/T)	28 (70 %)	44 (54,32 %)	0,098
TIEMPO DE ENFERMEDAD	8 ± 2,81	3,27 ± 2,55	0,0001
ETIOLOGIA	26 (65 %)	48 (59,26 %)	0,479
HIPERTENSION ARTERIAL	13 (32,50 %)	11 (13,58 %)	0,014
DIABETES MELLITUS	15 (37,50%)	10 (12,35 %)	0,001
OTRAS	3 (7,50 %)	9 (11,11%)	0,532

* X² Test de Fisher, T-Student

Tabla N°2: Distribución de pacientes según scores pronóstico y muerte.

SCORES PRONOSTICOS		FALLECIDOS (N = 40)	SOBREVIVIENTES (N = 81)	P*
PUNTAJE PUGH	CHILD	9,93 ± 1,79	9,47 ± 1,89	0,207
NIVEL DE LACTATO		3,02 ± 1,31	2 ± 1,39	0,0001
INDICE CHILD PUGH + LACTATO		13 ± 1,91	11,47 ± 2,59	0,002

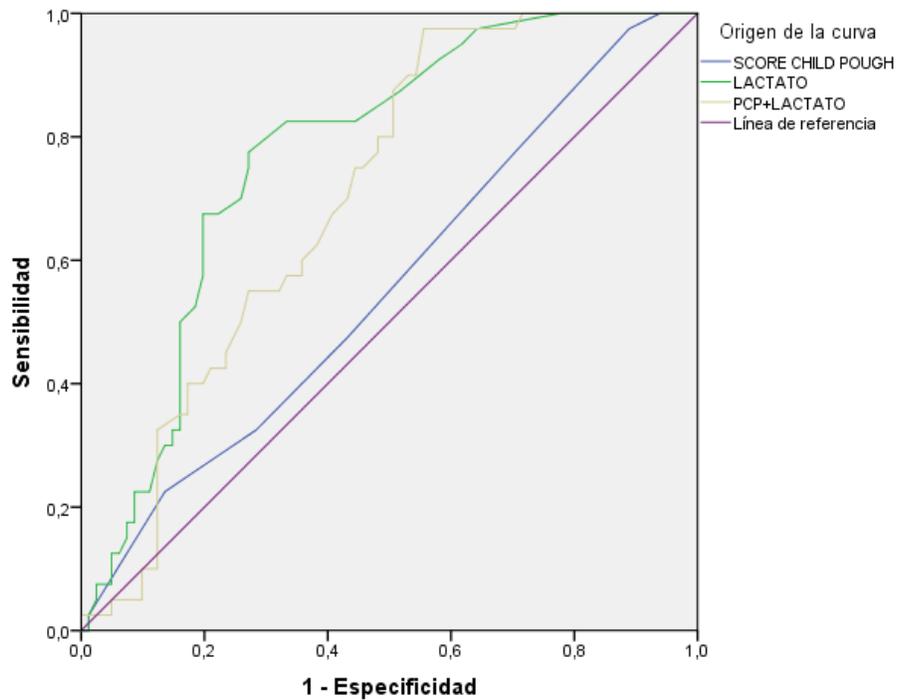
Fuente: Hospital Regional Docente de Trujillo – Archivos de Historias Clínicas: 2012 - 2017

Tabla N°3: Punto de corte del Índice Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática

INDICE CHILD PUGH + LACTATO	FALLECIDOS	SOBREVIVIENTES	TOTAL
≥ 11 PUNTOS	35	41	76
< 11 PUNTOS	5	40	45
TOTAL	40	81	121

- P = 0,0001
- Sensibilidad: 87,5 %
- Especificidad: 49,4 %
- Valor Predictivo Positivo: 46,1%
- Valor Predictivo Negativo: 88,9 %

GRAFICO N°1: Curva ROC del Índice Child Pugh + Lactato ≥ 11 puntos como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática.



- ✓ AREA BAJO LA CURVA DEL SCORE CHILD PUGH = 0.558
- ✓ AREA BAJO LA CURVA DEL LACTATO = 0.773
- ✓ AREA BAJO LA CURVA DEL INDICE CHILD PUGH + LACTATO ≥ 11 puntos = 0.705

IV DISCUSIÓN

La tasa de mortalidad originada por la cirrosis hepática ha ido en aumento a nivel mundial, llegando a ocasionar el 1.03 millones de muertes al año y ocupando el 7° lugar en nuestro país.^{3,4} Actualmente existen ocho herramientas que son utilizadas con frecuencia al momento de predecir mortalidad en estos pacientes; sin embargo, los mismos poseen una serie de limitaciones que han provocado disyuntivas con respecto a su capacidad discriminativa. Esto ha permitido la construcción de nuevos puntajes como el Índice Child Pugh + Lactato que según estudios recientes posee mayor exactitud diagnóstica como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática.

Respecto a la distribución de los pacientes cirróticos según sus características sociodemográficas, los datos demostrados en la presente coinciden con los estudios realizados a nivel mundial y con nuestros antecedentes, en donde el sexo masculino tuvo mayor incidencia en el grupo de fallecidos (52,5%), lo que se justificaría por el elevado consumo de alcohol y mayor asociación a los virus de las hepatitis, ambas principales etiologías de la cirrosis a nivel global. Además, el promedio de edad en los pacientes fallecidos fue de $63,73 \pm 9,48$ años, lo que se asemeja al promedio encontrado en los estudios realizados por **Carrillo. ER, et al** en el 2016, el cual fue de 62,93 años. Sin embargo, se puede observar que dicho promedio es menor en los pacientes fallecidos que en el grupo de sobrevivientes, hecho que podría deberse a que las etiologías y el inicio de la injuria sobre el parénquima hepático actualmente se están haciendo más frecuentes en grupos etarios cada vez menores. Con respecto a la etiología con mayor incidencia encontrada en nuestro estudio, se halló que la desconocida o criptogénica fue mayor en ambos grupos (65% y 59,26%), superando al consumo excesivo de alcohol y las causas víricas; probablemente debido a que nuestros pacientes presentaron marcadores virales negativos, no tenían antecedentes de obesidad mórbida de larga duración, no se determinó las causas inmunológicas por medio de marcadores o no se contó con biopsia hepática. Estos resultados contradicen a los hallados por **Valenzuela. V et al** y **Gómez. N et al**, en donde la causa alcohólica sigue ocupando

el primer lugar (44% y 36,5% respectivamente).^{12,13} En relación al tiempo de enfermedad en nuestra investigación se encontró que el promedio en el grupo de fallecidos fue de $8 \pm 2,81$ años y con un valor de $p < 0.05$, lo que significa que a mayor tiempo de enfermedad mayor riesgo de presentar complicaciones y fallecer; coincidente con la bibliografía en general; que nos indica que el tiempo transcurrido entre el inicio de la injuria o exposición al agente causal y la aparición de las complicaciones propias de la enfermedad es aproximadamente de 5 a 10 años. Así, por ejemplo, con un valor de presión portal por encima de 10 mmHg; el tiempo promedio para el desarrollo de varices y / o sangrado es de aproximadamente 4 años.³¹

Cabe resaltar que, dentro de las comorbilidades encontradas en nuestro estudio, la hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron las más influyentes en los fallecidos (32,5% y 37,5 %) y presentaron significancia estadística; con un $p < 0.05$, teniendo semejanza a los resultados encontrados en la investigación realizada por **Hernández. A et al**, en cuya población la proporción de diabetes fue del 22,2%; concluyendo que la asociación entre estas dos variables agrava el pronóstico y predisponer a estos pacientes a las infecciones. Además, de ser el hígado responsable del metabolismo de los carbohidratos y el balance de los niveles de la glucosa sanguínea.³² En otro estudio llevado a cabo por **Prieto. E et al**; se encontró que también, la proporción de hipertensión arterial y diabetes mellitus en el total de cirróticos fue del 29,3% y 30% respectivamente; asimismo, en la investigación realizada por **Chang et al** sobre la epidemiología y la evolución clínica de la cirrosis hepática en Singapur se halló que la hipertensión arterial estuvo presente en un 42,9% y la diabetes mellitus en un 34,6%; ambas con mayor incidencia en el grupo con etiología desconocida o criptogénica y la no alcohólica.^{33,34}

Calculamos los promedios según los scores pronóstico de mortalidad en ambos grupos y se verificó la significancia de los mismos. Se encontró que, de estos tres scores, los que tenían significancia estadística fueron los niveles de lactato y el Puntaje Child Pugh + Lactato ($p = 0.0001$ y $p = 0.002$ respectivamente), además de que el promedio de lactato en el grupo de fallecidos fue mayor ($3,02 \pm 1,31$); lo que concuerda con el promedio encontrado en nuestros antecedentes, siendo este 5

mmo/L aproximadamente. Sin embargo, este promedio mayor en nuestros antecedentes se debió a que dentro de sus criterios de exclusión no se tomaron en cuenta otros procesos infecciosos distintos a las complicaciones propias de la enfermedad, como lo son sepsis, neumonía o infección del tracto urinario a la admisión; otro motivo sería que el servicio en donde se realizaron ambos estudios fue en la Unidad de Cuidados Intensivos; que supone mayores comorbilidades y complicaciones que podrían reflejarse en dichos resultados. Asimismo, que nuestros datos de laboratorio fueron tomados a la admisión y eran acompañados de clínica poco específica; haciéndose más elevados a medida que esta era más precisa.

Se determinó el punto de corte del Índice Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en la población estudiada, el cual fue ≥ 11 puntos; debido a que la frecuencia de mortalidad a partir de este puntaje era mayor. Además, con este punto de corte se encontró una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 49,4%; a diferencia de la investigación realizada por **Carrillo ER, et al** en donde un Índice Child Pugh + Lactato >14 tuvo una fuerte dependencia con la mortalidad en sujetos con cirrosis hepática admitidos en la UCI, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 98%.²¹ Este punto de corte mayor se podría sustentar por los niveles de lactato más elevados en los pacientes admitidos en este servicio; además que el puntaje Child Pugh es mayor en los mismos, por la presencia de mayores complicaciones, dentro de estas, el shock séptico.

Igualmente se determinó el área bajo la curva (ROC) de nuestro score en estudio comparándolo con el ROC del lactato y el puntaje Child Pugh; siendo el lactato el que posee mayor área como predictor de muerte independiente en estos pacientes (ROC = 0.773), hallazgo semejante al encontrado por **Tas. A et al**; en donde el ROC de un lactato $\geq 2,75$ mmo/L fue de 0.942, el cual si tuvo valor como predictor.³⁵ En el caso de nuestro score en estudio, este posee una ROC de 0.705; propio de una capacidad discriminativa reducida. A diferencia de nuestros hallazgos, los encontrados por **Emerson P, et al** y **Campbell J, et al** demuestran que la incorporación de los valores de lactato sérico al puntaje de Child Pugh mejora la

capacidad discriminativa de este último score, con un área bajo la curva de 0.86 y 0.83 respectivamente. Esto probablemente se deba a que en ambas investigaciones la población de estudio fue mucho mayor y la proporción de fallecidos con respecto a los sobrevivientes era más adecuada; el porcentaje de muertos en el primer estudio fue del 31%, en el segundo del 35% y finalmente en nuestro estudio fue del 33%; lo que explicaría las diferencias en los resultados.^{22,23}

V CONCLUSIONES

- Se encontró significancia estadística en relación al tiempo de enfermedad y el tipo de comorbilidad entre los pacientes fallecidos; siendo el promedio del tiempo de enfermedad de $8 \pm 2,81$ años y las comorbilidades más frecuentes, la hipertensión arterial y diabetes mellitus.
- El punto de corte del Índice Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática en nuestra población de estudio fue de ≥ 11 puntos, el cual obtuvo una sensibilidad del 87.5%, una especificidad del 49.4%, valor predictivo positivo de 46.1% y negativo del 88.9%.
- El Índice Child Pugh + Lactato ≥ 11 puntos no posee valor como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática en el servicio de hospitalización, con un área bajo la curva de 0.705.
- El promedio del puntaje del Índice Child Pugh + Lactato fue mayor ($13 \pm 1,31$) en el grupo de pacientes fallecidos, además este presentó significancia estadística ($p < 0.05$).

VI RECOMENDACIONES

1. Que se realicen nuevos estudios multicéntricos, sobre todo con mayor tamaño muestral con el fin de corroborar o rechazar la asociación predictiva de significancia relacionada para este índice en este tipo de patología.
2. La presente investigación sea sustento para que trabajos posteriores sean prospectivos para que de esta manera los factores que puedan alterar su veracidad sean eliminados.
3. Mi investigación estimule a mi masa médica a la importancia de la creación de nuevos scores en el servicio de hospitalización para determinar el pronóstico de mortalidad en estos pacientes.

VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385: 117 – 171
2. Wang. H, Dwyer – Lindgren. L, Lofgren. K, et al. Age – specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2071 – 2094
3. Peng. Y, et al. Child–Pugh versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*. 2016; 95(8): 1 – 29
4. Ministerio de Salud. Mortalidad General en el Perú 2007 – 2011. Biblioteca Central del Ministerio de Salud. 2013: 1 – 89
5. Tsochatzis. E, Bosch. J, Burroughs. A. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2014; 383: 1749 – 1761
6. Hytioglou. P, et al. Beyond “Cirrhosis”: a proposal from the International Liver Pathology study Group. *Am J Clin Pathol*. 2012; 137: 5 – 9
7. Rincón. D, Bañares. R. Cirrosis Hepática. *Medicine*. 2016; 12(11): 597 – 605
8. Boghdadi. I, et al. Angiogenesis in Liver Cirrhosis. *Menoufia Medical Journal*. 2017; 30(1): 1 – 5
9. Wen-Ce. Z, Quan-Bao. Z, Qiao. L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7312-7324
10. Lee-Guan. L, et al. Risk factors for mortality in cirrhotic patients with sepsis. *Hepatol Int*. 2011; 5: 800 – 807
11. Fernández. J, et al. Evaluación y tratamiento del paciente cirrótico crítico. *Gastroenterol Hepatol*. 2015: 1 – 20
12. Valenzuela. V, et al. Comparación del valor pronóstico de Mortalidad de Score Child Pugh y los modelos pronósticos de enfermedad hepática crónica en pacientes con cirrosis descompensada del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima – Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. 2015; 35(4): 307 – 31
13. Gómez. N, Camacho. J, Roque. L, Martínez. A, Roque. M, Porben. N. Factores clínicos y bioquímicos predictores de supervivencia al año en

pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. *Medciego*. 2016; 22(3): 43 – 55

14. Puertas. N. Valor de hiperlactacidemia como pronóstico de Mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada en el Hospital Belén de Trujillo. Universidad Privada Antenor Orrego. 2016
15. Calzadilla. L, Vilar. E, Lincheta. L. Modelos Pronósticos para la cirrosis hepática. *Revista Cubana de Medicina*. 2011; 50(2): 190 – 201
16. Basile-Filho. A, et al. The use of perioperative serial blood Lactate levels, the Apache II and the postoperative Meld as predictors of early mortality after liver transplantation. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2011; 26(6): 1 – 6
17. Medina. C. Valor de la depuración precoz de Lactato sérico como predictor de Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con Shock séptico atendidos en el Hospital Belén de Trujillo. Universidad Privada Antenor Orrego. 2014
18. Londoño. J, et al. Lactato sérico en urgencias como factor pronostico en pacientes con sepsis sin hipotensión. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141(6): 246 – 251
19. Theocharidou et al. The Royal Free Hospital Score: A Calibrated Prognostic Model for Patients With Cirrhosis Admitted to Intensive Care Unit. Comparison With Current Models and CLIF-SOFA Score. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109:554–562
20. Marwan. G. Improving Outcomes in Critical Care of Patients With Cirrhosis and Organ Failure: Herding Runaway Horses and Securing the Barn Door. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 13(7): 1361 - 1363
21. Carrillo ER et al. Correlación entre la clasificación Child-Pugh lactato y la mortalidad en pacientes cirróticos internados en la unidad de terapia intensiva. *Med Crit*. 2016; 30(5): 310-314
22. Campbell et al. Validation and analysis of prognostic scoring systems for critically ill patients with cirrhosis admitted to ICU. *Critical Care*. 2015; 19(364): 1 – 9
23. Emerson et al. The utility of scoring systems in critically ill cirrhotic patients admitted to a general ICU. *Journal of Critical Care*. 2014; 29(6): 1 – 21
24. Fukui. H, Saito. H, Ueno.Y, Uto. H, Obara. K, Sakaida. I. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016; 51:629–650

25. Vial. F, Varas. P. La muerte desde la perspectiva neurológica. Algunas consideraciones. *Rev. Medicina y Humanidades*. 2014; 6(1): 4 – 17
26. Dueñas. C, Ortíz. G, Mendoza. R, Montes. L. El papel del lactato en cuidado intensivo. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*. 2016; 31(1): 13-22
27. Mancia. G, Fagard. R, Narkiewicz. K, Redon J, Zanchetti. A, Bohm. M. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(10): 1 – 64
28. Riddle et al. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. American Diabetes Association. 2018; 41(1): 13 – 25
29. 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 1989
30. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2012.
31. D'Amico. G. Natural History and Stages of Cirrhosis. En: de Franchis. R, Dell'Era. A. (Eds) *Variceal Hemorrhage*. New York: Springer; 2014. 15- 28
32. Hernández. A, Sánchez. J, Pereira. M, Umpierrez. I. Diabetes mellitus como complicación de la cirrosis hepática. Hospital Territorial Docente Mario Muñoz Monroy. 2003-2013. *Rev. Med. Electrón*. 2014; 36(3): 267 - 272
33. Prieto. E, Sánchez. S, Prieto. R, Rojas. E, González. L, Mendivelso. F. Características clínicas y descompensación en pacientes con cirrosis hepática atendidos en dos centros de hepatología en la ciudad de Bogotá D.C., 2010-2014. *Rev Col Gastroenterol*. 2016; 31(1): 1 - 8
34. Chang. P, et al. Epidemiology of Liver Cirrhosis in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2015; 44(6): 218-225
35. Tas. A, Akbal. E, Beyazit. Y, Kocak. E. Serum lactate level predict mortality in elderly patients with cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2012; 124: 520 -525

VIII ANEXOS

ANEXO 1

The Child-Turcotte-Pugh + Lactate score (CTP+L)

Variable	1 point	2 points	3 points
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 34	34-50	> 50
Albumin (g/l)	> 35	28 -35	< 28
INR (or PT ratio)	< 1.7	1.71 -2.30	>2.3
Ascites	None	Mild	Severe
Hepatic Encephalopathy	None	Grade I / II	Grade III / IV
Serum arterial lactate	Addition to overall score gained from above categories		

The overall CTP score is calculated according to the five criteria above. THE CTP + L score is calculated via the addition to this score of the serum arterial lactate level in **mmol/l**. Once done, any units associated are removed, to give an overall, continuous score.

Índice Child Pugh + Lactato

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Índice Child Pugh + Lactato como predictor de muerte en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Trujillo

FECHA: _____

Nº: _____

I. DATOS GENERALES

1.1 Número de Historia Clínica: _____

1.2 Edad: _____ años

1.3 Género: Femenino ()

Masculino ()

1.4 Procedencia: Rural ()

Urbano ()

1.5 Tiempo de Enfermedad:

1.6 Etiología de Cirrosis Hepática:

Alcohólica () Viral () No alcohólica () Desconocida () Otras ()

1.7 Comorbilidades:

Sin comorbilidades () Diabetes Mellitus () Hipertensión Arterial ()

Otras ()

II. EXAMENES AUXILIARES

2.1 Puntaje Child Pugh: _____

2.2 Niveles de Lactato Sérico: _____

2.3 Puntaje Child Pugh - Lactato: _____

III. CONDICIONES DEL ALTA

FALLECIDO ()

VIVO ()

