



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**NIVEL DE GLOBULINAS SÉRICAS COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO HOSPITALARIO EN EL HOSPITAL
GENERAL XOCO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR ALDO ALFONSO SCHERLING OCAMPO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Roberto Espinosa Soriano

ASESOR DE TESIS

Dr. Gerardo Sánchez Hernández

- 2010 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**NIVEL DE GLOBULINAS SÉRICAS COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO HOSPITALARIO EN EL HOSPITAL
GENERAL XOCO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR ALDO ALFONSO SCHERLING OCAMPO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

VoBo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

VoBo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación, SSDF.

**NIVEL DE GLOBULINAS SÉRICAS COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO HOSPITALARIO EN EL HOSPITAL
GENERAL XOCO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR ALDO ALFONSO SCHERLING OCAMPO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

VoBo.

Dr. Roberto Espinosa Soriano

Director de Tesis
Médico Adscrito de Medicina Interna
Hospital General de Xoco, SSDF.

VoBo.

Dr. Gerardo Sánchez Hernández

Asesor de Tesis
Médico Adscrito de Medicina Interna
Hospital General de Xoco, SSDF.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres y hermanos, así como a los amigos, quienes nunca dejan de compartir mis sueños.

A mis maestros, por alentarme en mis ambiciones.

Informe Final

Resumen.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes	7
Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	9
Pregunta de investigación.....	9
Justificación.....	9
Hipótesis.....	10
Objetivo.....	10
Material y métodos.....	10
Aspectos metodológicos.....	11
Diseño.....	11
Definición de variables.....	11
Selección de la muestra.....	12
Tipo de muestreo.....	12
Cálculo del tamaño de la muestra.....	12
Procedimientos.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	14
Conclusiones.....	15
Recomendaciones.....	15
Referencias bibliográficas.....	15
Anexos.....	17
Carta de consentimiento informado.....	17

RESUMEN

Aún con los marcadores pronósticos actuales (ie. albúmina, ascitis, encefalopatía hepática), así como la puntuación del MELD, la clasificación de Child-Pugh, hiperferritinemia, el pronóstico hospitalario a corto plazo en los pacientes con insuficiencia hepática crónica es incierto pese al correcto uso de estos métodos y mediciones. Las globulinas séricas, comúnmente elevadas en los pacientes con insuficiencia hepática crónica e hipertensión portal subsecuente de manera compensadora, en ocasiones se encuentran sin dicho incremento en esta población. En el reciente estudio se postuló que la ausencia de elevación compensatoria de las globulinas séricas se asociaría con un mayor riesgo de mortalidad y mayor estancia intrahospitalaria durante el internamiento de los pacientes en insuficiencia hepática crónica. *MATERIAL Y MÉTODOS:* se llevó a cabo un estudio transversal analítico en el que se tomaron en cuenta a pacientes internados en el Hospital General de Xoco con criterios para insuficiencia hepática crónica durante 2007-2009, sin importar el diagnóstico de ingreso. Se utilizó el análisis de riesgo relativo, además de la *RESULTADOS:* se incluyeron un total de 56 pacientes, 12 (21%) de ellos fallecieron y el resto (n=44) fueron egresados por mejoría. En cada grupo, 6 pacientes (50%) de los pacientes finados presentaron globulinas séricas sin elevación compensatoria (<3.5g/dL); siendo en el grupo de egreso por mejoría 18 pacientes (40%) quienes mostraron dicha falta en elevación compensatoria. Se encontró un riesgo relativo (RR) de 1.22 (IC 95%, 0.62-2.38) de mortalidad entre los pacientes con globulinas menores de 3.5g/dL. Evaluando también mortalidad, una puntuación de MELD ≥ 21 puntos y una clasificación de Child-Pugh C, mostraron RR de 4 (IC 95%, 1.21-13.21) y 1.46 (IC 95%, 1.19-1.79), respectivamente. En lo que respecta a la estancia intrahospitalaria prolongada se presentó un RR de 0.94 (IC 95, 0.36-2.44) para pacientes con globulinas séricas menores de 3.5g/dL, no siendo representativa tampoco la puntuación MELD elevada ni una mayor severidad de insuficiencia hepática por Child-Pugh. Como evento adicional se observó un RR de 3.87 (IC 95%, 1.5-9.95) para sangrado de tubo digestivo alto (STDA) entre los pacientes con ausencia de elevación compensadora de globulinas séricas. Además, hubo un RR de 0.42 (IC 95%, 0.25-0.69) para la presentación de STDA como diagnóstico de ingreso en el grupo que sí presentó cifras de globulinas séricas iguales o mayores de 3.5g/dL. *DISCUSIÓN:* no se encontró asociación de riesgo entre la falta de aumento compensatorio de las globulinas séricas y nuestros marcadores de evolución desfavorable. No obstante, en lo que concierne a la mortalidad, la calificación de MELD y la clasificación de Child-Pugh sí demostraron asociación estadísticamente significativa. Mostrándose, sin embargo, una asociación para diagnóstico de ingreso por STDA y globulinas séricas menores de 3.5g/dL. *CONCLUSIONES:* Pese a que las globulinas séricas no influyeron en una evolución desfavorable, es necesario establecer su papel dentro del subgrupo de pacientes con sangrado de tubo digestivo alto, así como el pronóstico adicional que confiere a las calificaciones de MELD y Child-Pugh.

Introducción

Antecedentes

La insuficiencia hepática es una causa importante de mortalidad en pacientes con vida laboral activa. En este padecimiento, la etiología más común del mismo es el consumo de bebidas etílicas (siendo el consumo mínimo diario de 20-40g de alcohol absoluto en mujeres, y 40-80g en hombres, por 10-20 años) como riesgo para desarrollo de insuficiencia hepática crónica. La prevalencia en México de consumo de bebidas etílicas es de 58.1% (77% en hombres y 44.6% en mujeres), según la Encuesta Nacional de Adicciones¹. Por otra parte, ya como diagnóstico de alcoholismo, la prevalencia del mismo es de 15-30% en los pacientes hospitalizados.

Por reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sólo en los países desarrollados, falleces al año 200,000 personas por cirrosis hepática. En México, la cirrosis hepática es la sexta causa de mortalidad general y la tercera en hombres de 15 a 64 años de edad, después de los accidentes y los homicidios. Presentando una elevada tasa de mortalidad (20.3 defunciones por 100,000 habitantes)³. Por otro lado, los servicios actuales de salud en México no cuentan con el insumo necesario para otorgar trasplantes hepáticos a la población meritoria del mismo. Siendo los pacientes de más bajos recursos socioeconómicos, quienes se encuentran en mayor riesgo de insuficiencia hepática por etilismo. Debido a lo anterior, son innegables los estragos que a nivel nacional provoca la insuficiencia hepática crónica.

En la evaluación de pronóstico y de severidad de la enfermedad hepática crónica se han utilizado diferentes sistemas, entre los que destacan la clasificación de Child-Pugh y recientemente el sistema MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*), cuya fórmula es:

$$3.8 \times \log_e(\text{bilirrubina [mg/dL]}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.6 \times \log_e(\text{creatinina [mg/dL]})$$

La clasificación de Child-Pugh considera variables clínicas y de laboratorio para estratificar pacientes con mayor o menor riesgo de mortalidad. El sistema MELD, por su parte, utiliza solo tres variables de laboratorio que se consideran objetivas y altamente predictivas de pronóstico a corto plazo: bilirrubina (mg/dL), creatinina (mg/dL) y tiempo de protrombina. Este índice intenta predecir el riesgo de mortalidad a 3 y 12 meses sin trasplante hepático, y el puntaje asignado puede ir entre 6 y 40 puntos. Siendo de 6 puntos el puntaje para el paciente con mejor función hepática (mejor sobrevida) y 40 puntos al paciente más grave, quien tiene un 71% de riesgo de mortalidad a los 3 meses.

Además de estos sistemas un poco complejos para evaluar el pronóstico de insuficiencia hepática de cualquier etiología, Li y colaboradores encontraron que las variables edad, bilirrubina, tiempo de protrombina, albúmina, α -fetoproteína, el tamaño del hígado y las complicaciones presentadas por hepatitis viral crónica tuvieron peso estadísticamente significativo en el pronóstico de la misma¹⁴.

Por otro lado, el puntaje MELD y la clasificación de Child-Pugh también se han utilizado para predecir mortalidad en post-trasplantados de hígado¹⁰. De acuerdo con Boin y colaboradores, mortalidad de dichos pacientes. Se agregaron además a estas puntuaciones los requerimientos de glóbulos rojos, depuración de creatinina del receptor, y edad del donante mayor o igual a 50.

Así mismo, se ha usado el puntaje MELD para determinar el pronóstico de los pacientes sometidos a plasmaféresis por falla hepática fulminante, correlacionándose adecuadamente con la predicción de mortalidad¹¹. Además de presentar mayor especificidad (81% vs 48%), según Seth y cols., que el índice de Maddrey para valorar el pronóstico en hepatitis alcohólica¹⁶.

Sin embargo, la escala de MELD no es de utilidad óptima en todas las etiologías de la insuficiencia hepática crónica. Siendo inferior al *End-Stage Liver Disease* (ESLD), así como el índice de Rotterdam, para predecir el pronóstico en los pacientes con Budd-Chiari¹³. Así como carecer de utilidad en la predicción de mortalidad en los pacientes sometidos a MARS (*Molecular Absorbents Recirculating System*)¹⁵.

En el trabajo comentado de Boin y cols. También se demostró que la hiponatremia predecía el pronóstico en los pacientes post-transplantados. Junto con el autor anteriormente mencionado, Cai y su equipo de trabajo, incorporaron el sodio sérico al puntaje MELD para medir su validez en concordancia estadística para predecir el pronóstico en los pacientes con hepatitis B crónica severa. Ellos midieron la mortalidad a tres meses y, creando las escalas MELD-Na y DeltaMELD-Na, encontraron una elevada sensibilidad para la mortalidad en pacientes con hepatitis B crónica severa⁶.

Otra escala que se ha intentado utilizar y validar para el pronóstico en insuficiencia hepática de etiología viral es el *Scoring Model of Severe Viral Hepatitis* (SMSVH). No obstante, Zhou y colaboradores no encontraron superioridad de la misma para predecir el pronóstico de los pacientes con hepatitis viral severa a los 6 meses¹².

Además de las puntuaciones anteriormente señaladas para predecir el pronóstico de la cirrosis hepática, en la literatura mundial se han realizado numerosos intentos para lograr una mejor evaluación de los pacientes con cirrosis hepática, así como beneficiar a los pacientes postransplantados de hígado y reconocer a quienes presentan mayor riesgo de complicaciones.

Entre ellos, Ladero y colaboradores midieron la ferritina sérica en pacientes con hepatitis C. Mostrando que la hiperferritinemia se asociaba con pobre respuesta a la primera línea de manejo para pacientes con esta enfermedad, en comparación a quienes presentaron una respuesta sostenida. Así mismo, cuando hay una respuesta adecuada al manejo también disminuyen los niveles de ferritina en respuesta sostenida, siendo menos notoria dicha disminución en quienes tienen recaídas⁴.

Por otro lado, Tksazemic-Zajac y colaboradores midieron la globulina Gc, la cual es una glucoproteína multifuncional (llamada también proteína de unión a vitamina D) siendo su función principal la unión a la vitamina D y actina, demostrando que las bajas concentraciones de la misma son un factor pronóstico ominoso en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, por sobredosis de acetaminofén, trauma múltiple, falla orgánica múltiple (FOM), o sepsis⁷. Este autor utilizó la Gc globulina como factor pronóstico en insuficiencia hepática aguda, sin embargo, Antoniades y colaboradores observaron que los pacientes con cirrosis hepática y niveles bajos de Gc globulina libre de actina eran quienes se encontraban más inestables. También se observó disminución de esta globulina en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) y cirrosis, así como en intoxicados por acetaminofén con mal pronóstico, encontrando –junto con Tkazemic- que

predecía el riesgo de FOM. Utilizando como argumento que la globulina Gc previene la formación de microtrombos en la circulación, lo cual explicaría las complicaciones como CID y FOM en estos pacientes⁸.

Junto con la Gc globulina, la IgM monomérica se ha utilizado en pacientes con insuficiencia hepática de una etiología en particular. Debido a que esta inmunoglobulina se presenta en lupus eritematosos sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), Fakunle y cols. intentaron utilizarla como método de detección de cirrosis biliar primaria como causa de insuficiencia hepática crónica, correlacionando estadísticamente para la misma¹⁷.

Tanto la Gc globulina como la IgM monomérica forman parte del parámetro paraclínico de las globulinas séricas. Las globulinas séricas, las cuales se encuentran compuestas por globulinas alfa 1 y 2, beta, además de las gamma globulinas (éstas últimas representando los anticuerpos). Dentro de la patogenia de la cirrosis, debido a la baja depuración de antígenos procedentes de la luz intestinal por un sistema porta comprometido, hay un incremento en las globulinas séricas totales en estos pacientes. No obstante, este incremento compensador no siempre se encuentra presente en estos enfermos, probablemente debido a factores agregados (vg. desnutrición, inmunosupresión agregada por otra patología). Debido a que las globulinas séricas son un parámetro fácil de medir (y que todos los centros hospitalarios de la red de la Secretaría de Salud del Distrito Federal poseen la capacidad de medición de las globulinas séricas en cada uno de sus componentes), se propone la ausencia de elevación compensadora de globulinas séricas como predictor de mortalidad o estancia prolongada en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

Planteamiento del problema

Aún con los marcadores pronósticos actuales (ie. albúmina, ascitis, encefalopatía hepática, trastornos de los tiempos de coagulación e hiperbilirrubinemia), así como la puntuación del MELD, la clasificación de Child-Pugh, hiperferritinemia, el pronóstico hospitalario a corto plazo en los pacientes con insuficiencia hepática crónica es incierto pese al correcto uso de estos métodos y mediciones.

Además, las mediciones más novedosas señaladas en el marco teórico de este trabajo no se encuentran al alcance en la totalidad de los centros hospitalarios de segundo nivel de la SSDF. Las cuales serían útiles en la predicción del pronóstico en los pacientes con insuficiencia hepática crónica internados en estos centros.

Pregunta de investigación

¿Podrá la medición de los niveles séricos de globulinas agregar utilidad para la valoración del pronóstico hospitalario en los pacientes con insuficiencia hepática crónica?

Justificación

Los pacientes con insuficiencia hepática crónica presentan complicaciones en el transcurso de su enfermedad (vg. hemorragia de tubo digestivo alto por várices esofágicas, encefalopatía hepática) que ponen en peligro su vida y repercuten en el pronóstico, ya

malo a mediano plazo. Es necesario contar con un método útil y sencillo para determinar el pronóstico a corto plazo en los pacientes con insuficiencia hepática de la red hospitalaria de la SSDF y adoptar así las medidas necesarias para evitar un desenlace no deseado.

Hipótesis

Hipótesis alterna:

La ausencia de elevación (tomando en cuenta cualquier nivel mayor o igual a 3.5g/dL, el cual es el límite normal superior en el laboratorio del hospital) compensatoria de las globulinas séricas (tomando en cuenta cualquier nivel mayor o igual a 3.5g/dL, el cual es el límite normal superior en el laboratorio del hospital) se asocia con mayor riesgo de mortalidad y mayor estancia intrahospitalaria en pacientes con insuficiencia hepática crónica en su internamiento.

Hipótesis nula:

La ausencia de elevación compensatoria de las globulinas séricas no tiene asociación para mayor riesgo de mortalidad y mayor estancia intrahospitalaria en pacientes con insuficiencia hepática crónica en su internamiento.

Objetivos

a) General:

- Estimar la asociación entre los niveles séricos de globulinas no incrementados compensatoriamente y el pronóstico desfavorable en pacientes con insuficiencia hepática crónica internados en el Hospital General Xoco.

b) Específicos:

- Determinar la asociación entre los niveles séricos de globulinas no incrementados compensatoriamente con la mortalidad.
- Determinar la asociación entre los niveles séricos de globulinas no incrementados compensatoriamente con una estancia intrahospitalaria prolongada.
- Descartar el probable efecto confusor de variables como hipoalbuminemia, puntaje MELD, insuficiencia renal aguda y puntuación Child-Pugh para el pronóstico desfavorable.

Material y métodos

Diseño o tipo de estudio: se llevó a cabo un estudio transversal analítico. Pacientes: se tomaron en cuenta a los pacientes ingresados en el Hospital General de "Xoco" con el diagnóstico de insuficiencia hepática crónica al momento de ingreso, como antecedente

personal patológico o hallazgo en el transcurso de la hospitalización, comprendiendo el periodo del 2007-2009.

Aspectos metodológicos

Estadística analítica: Para comparar variables cuantitativas no paramétricas se utilizó U de Mann-Whitney, mientras que las variables cualitativas se compararon mediante χ^2 . Se consideró la significancia estadística cuando $p \leq 0.05$. De acuerdo a nuestro objetivo, se estimó la asociación entre variables mediante análisis de riesgo relativo, utilizando cuadros de contingencia. Adicionalmente a nuestros objetivos, se determinó la correlación entre globulina sérica y estancia hospitalaria mediante la prueba de correlación de Spearman.

Definición de las variables

VARIABLE índice/ indicador	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	FUENTE (forma genérica)
Severidad de la insuficiencia hepática	IND	Evaluación cualitativa en base a la calificación descrita por Child-Pugh-Turcotte	Cualit. Ordinal	<p><u>* Bilirrubina sérica total:</u> <2mg/dl = 1 punto 2-3mg/dl = 2 puntos > 3 mg/dl = 3 puntos</p> <p><u>* Albúmina sérica:</u> >3.5 mg/dl = 1 punto 3.5-2.8 mg/d = 2 puntos < 2.8mg/dl = 3 puntos</p> <p><u>* Prolongación del TP (INR):</u> <4 seg.(<1.7) = 1 punto 4-6 seg.(1.7-2.3) = 2 puntos > 6 seg. (> 2.3) = 3 puntos</p> <p><u>* Ascitis:</u> ausente clínicamente = 1 punto. controlada con tratamiento médico = 2 puntos severa o refractaria = 3puntos</p> <p><u>* Encefalopatía:</u> Sin encefalopatía = 1 punto Encefalopatía G I-II = 2 puntos Encefalopatía G III-IV = 3 puntos</p> <p>Calificación A = 5-6 puntos Calificación B = 7-9 puntos Calificación C = 10-15puntos</p>	Datos del expediente clínico
Niveles séricos de globulinas	IND	Determinación de niveles séricos de globulinas elevados (medido en g/dl), de acuerdo a un punto de corte.	Cualit	mayor o igual a 3.5 menor de 3.5	Expediente clínico
Niveles séricos de albúmina	IND	Determinación de niveles séricos de albúmina disminuidos (medido en	Cualit	mayor o igual a 2.8 menor de 2.8	Expediente clínico

			g/dl), de acuerdo a un punto de corte			
Días de estancia intrahospitalaria	DEP	Tiempo de estancia prolongada (medido en días), de acuerdo a un punto de corte.	Cualit	mayor o igual a 3 menor de 3	Expediente clínico	
Mortalidad	DEP	Presencia o ausencia de la variable "fallecimiento".	Cuant Nomin	presente ausente	Expediente clínico	
Puntuación MELD	IND	Calificación de MELD en resultado numérico, además de calificación elevada de acuerdo a un punto de corte	Cualit. y Cuant	mayor o igual a 21 menor de 21	Expediente clínico	
Insuficiencia renal aguda	IND	Determinación de niveles séricos de creatinina elevados (medido en mg/dl), de acuerdo a un punto de corte.	Cualit	mayor o igual a 1.5 menor de 1.5	Expediente clínico	

IND=variable independiente; DEP=variable dependiente

Selección de la muestra

- Criterios de inclusión: pacientes con insuficiencia hepática crónica de etiología etílica, con internamiento en el servicio de Medicina Interna, sin distinción de motivo, internados entre 2007-2009 en el Hospital General Xoco.
- Criterios de exclusión: eventos de hepatitis por alcohol, viral o de cualquier otra etiología, en el que no existan datos clínicos, de laboratorio ni de gabinete que avalen la presencia de insuficiencia hepática crónica ya establecida.
- Criterios de eliminación: egreso voluntario del paciente.

Tipo de muestreo:

Se utilizó un tipo de muestreo determinístico, de manera intencional. Del tamaño de la muestra determinado se ingresaron a los pacientes quienes presentaron desenlace fatal dentro de un grupo; por el contrario, en el otro grupo se encontraron los pacientes quienes fueron egresados por mejoría. Se escogió la muestra a partir de pacientes con insuficiencia hepática crónica por etiología etílica, ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco. Se valoró el expediente clínico para evidencia la insuficiencia hepática crónica por medio de estudios paraclínicos y de gabinete. Además de corroborarse por exploración físicas la presencia de estigmas de insuficiencia hepática crónica.

Cálculo del tamaño de la muestra

Se utilizó el cálculo de proporciones para una población finita proporcionado en el manual de la SSDF.

$$n = \frac{NZ^2 PQ}{d^2(N - 1) + Z^2 PQ}$$

Donde:

N= 96 sujetos internados con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica de etiología etílica en el Hospital General Xoco en 2007-2008. El registro lo obtuve de la libreta de ticomán (en la que se indicaba los ingresos por dicho diagnóstico a ese hospital, sólo traslapé dicho dato a xoco para cálculo de la n).

Z= valor de Z crítica es de 1.96.

P= 2% es la proporción de cirrosis hepática a nivel mundial (OMS).

Q= 98% de la población no presenta el padecimiento.

d= intervalo de confianza de 5.

Sustituyendo:

n= 22.7 pacientes.

Procedimiento para el análisis estadístico.

Estadística descriptiva: Para la descripción estadística de los resultados se utilizó la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas.

Estadística analítica: Para comparar variables cuantitativas no paramétricas se utilizó U de Mann-Whitney, mientras que las variables cualitativas se compararon mediante χ^2 . Se consideró la significancia estadística cuando $p \leq 0.05$. De acuerdo a nuestro objetivo, se estimó la asociación entre variables mediante análisis de riesgo relativo, utilizando cuadros de contingencia. Adicionalmente a nuestros objetivos, se determinó la correlación entre globulina sérica y estancia hospitalaria mediante la prueba de correlación de Spearman.

Resultados

Se incluyeron un total de 56 pacientes, cuyas características se muestran en la tabla 1.

TABLA 1. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO

	Muerte	Sobrevida	P
Población n (%)	12 (21)	44 (79)	
Género (H : M)	12 : 0	38 : 6	0.40
Edad (años)	47 ± 9.5	47.7 ± 11	0.96
Globulina <3.5 n (%)	6 (50)	18 (40)	0.80
Motivo de ingreso n (%)			
STDA	7 (59)	23 (52)	0.92
EH	2 (16)	12 (27)	0.70
RH	3 (25)	6 (14)	0.61
Otras	0 (0)	3 (7)	0.84
Albúmina sérica (g/dL)	2.12 ± 0.72	2.23 ± 0.70	0.33
Globulinas séricas (g/dL)	3.61 ± 1.34	3.86 ± 1.31	0.37
Globulinas corte >3.5 (g/dL)	3.8 ± 1.10	4.63 ± 1.04	0.33
MELD	19.45 ± 8.77	19.03 ± 8.6	0.04

Child-Pugh n (%)			
A	0 (0)	2 (5)	0.88
B	0 (0)	9 (20)	0.20
C	12 (100)	33 (75)	0.12
IRA n (%)	7 (58)	17 (38)	0.31

En variables cualitativas utilizamos Chi cuadrada y en las cuantitativas U de Mann-Whitney.

Abreviaturas: STDA (sangrado de tubo digestivo alto), EH (encefalopatía hepática), RH (retención hídrica), DE (desviación estándar), MELD (Model of End-Stage Liver Disease). Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm DE

Mortalidad

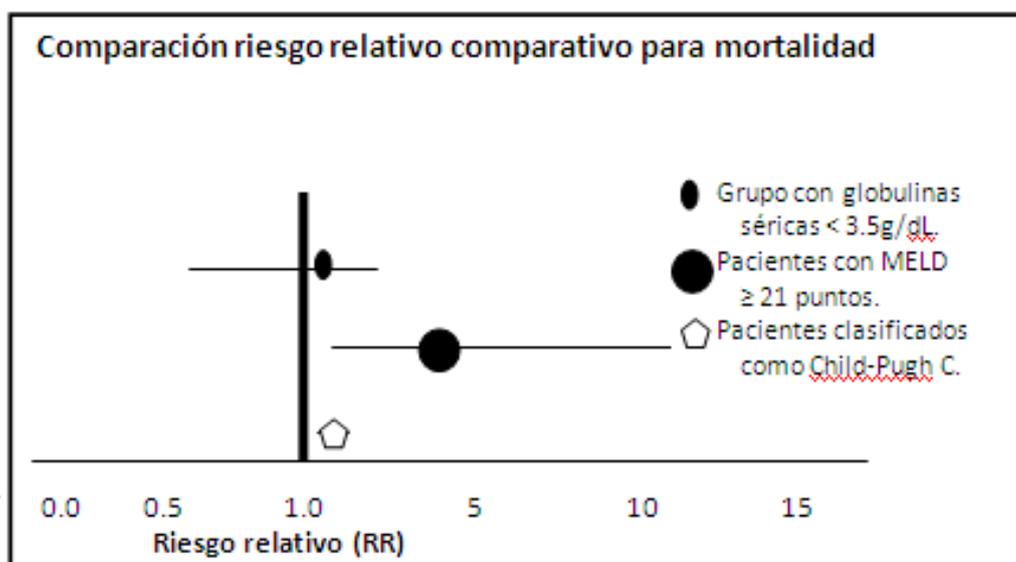
Se observó un total de 12 defunciones, contra 44 pacientes quienes fueron egresados por mejoría. No se encontró relación entre globulinas menores de 3.5 g/dl y mortalidad, de acuerdo al riesgo relativo (RR= 1.22; IC 95%, 0.62-2.38). coloqué el RR de mortalidad y estancia intrahospitalaria aunque no hubiese logrado significancia debido a que era parte de mis objetivos generales.

Estancia intrahospitalaria

Para una estancia intrahospitalaria prolongada (>3 días), los pacientes sin elevación compensatoria de las globulinas séricas (24 sujetos, 43%) presentaron un RR de 0.94 (IC 95%, 0.36-2.44).

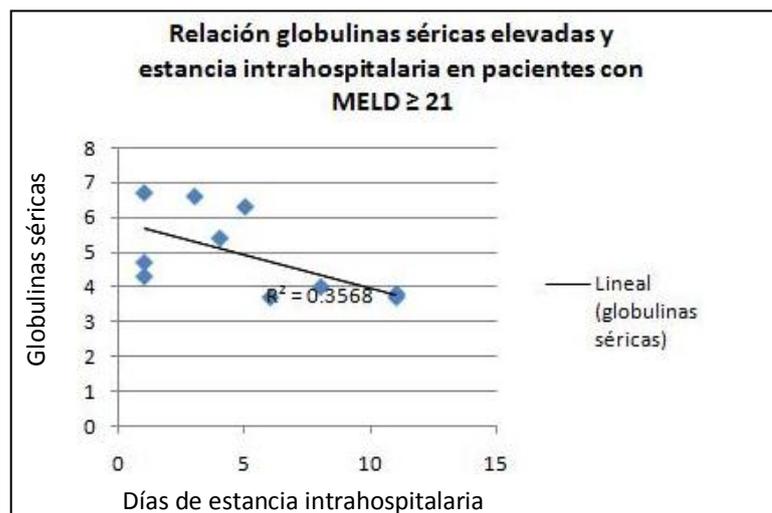
Efecto de otras variables

De acuerdo a nuestros objetivos, analizamos el efecto de variables adicionales a las hipotetizadas. Respecto a la mortalidad, la calificación de MELD \geq 21 (24 sujetos, 43%) mostró una asociación de (RR= 4; IC95% 1.21 - 13.21). Respecto a la calificación de Child-Pugh estadio C (48 pacientes, 86%), se encontró un RR para mortalidad de 1.46 (IC 95%, 1.19-1.79), mientras que los demás estadios (A y B) no mostraron una asociación significativa. Finalmente, la hipoalbuminemia (43 pacientes, 84%) y la creatinina sérica elevada (24 pacientes, 43%) mostraron RR de 1.07 (IC 95%, 0.79-1.45) y 1.64 (IC 95%, 0.92-2.94) para mortalidad, respectivamente (ver gráfica 1). Los coloqué estos datos debido a que los menciono en los objetivos específicos para mostrar ausencia de interferencia de estas variables en el pronóstico de los pacientes, en caso de que se hubiese visto afcción de pronóstico por la cifra de globulinas.



Gráfica 1. Comparación riesgo relativo (RR) para mortalidad en grupo de pacientes con globulinas séricas menores a 3.5g/dL, grupo de pacientes con puntuación MELD mayor o igual a 21, y, por último, enfermos clasificados como Child-Pugh C.

Respecto a la estancia intrahospitalaria prolongada en pacientes que mostraron mejoría, la calificación de MELD elevada (15 pacientes, 34%) y la calificación de Child-Pugh C (34 sujetos, 75%) e hiperazoemia al ingreso (17 pacientes, 39%) mostraron RR de 0.75 (IC 95%, 0.28-2.00), 1.47 (IC 95%, 0.70 - 2.8) y 0.61 (IC 95%, 0.28-1.33); respectivamente. No obstante, la población específica con MELD elevado además de globulinas ≥ 3.5 g/dL (10 pacientes, 23%) mostró una correlación inversa con los días de estancia hospitalaria para la mejoría ($\rho = -0.69$, $p=0.045$) (véase Gráfica 2).



Gráfica 2. Se muestra la correlación entre la cifra de globulinas séricas elevadas y la estancia intrahospitalaria (días) en pacientes con puntuación de MELD ≥ 21 . $R^2 =$ tendencia.

Análisis de eventos adicionales (STDA)

Adicionalmente se estudió la asociación de la ausencia de elevación compensatoria de las globulinas séricas, como factor de riesgo de STDA, encontrando un RR de 3.87 (IC 95%, 1.5-9.95). De manera interesante, la elevación compensatoria de globulinas séricas mostró un RR de 0.42 (IC 95%, 0.25-0.69) para la presencia de STDA.

Discusión

La población estudiada es heterogénea en cuanto a su distribución de mortalidad y

calificación de MELD, y no presenta diferencias respecto a las demás características, inclusive en el nivel de globulinas séricas. Es necesario considerar esta distribución de grupos para hacer una interpretación cuidadosa de los demás resultados encontrados. Respecto a nuestros objetivos iniciales, no encontramos asociación de riesgo entre el aumento compensatorio de globulinas séricas y nuestros marcadores de evolución desfavorable (estancia intrahospitalaria prolongada y mortalidad), aún buscando la asociación en diferentes subgrupos como los pacientes con STDA. Sin embargo, un posible efecto del tamaño de la muestra o de la distribución de los grupos comparados, no se puede descartar.

Al evaluar la relación de otras variables, como la calificación de MELD (que desde el análisis inicial mostró diferencias), Child-Pugh e hiperazoemia, con la mortalidad, se encontró que las dos primeras mostraron asociación estadísticamente significativa. El comportamiento de los pacientes con MELD>21 fue particularmente interesante, ya que el subgrupo de pacientes con respuesta de elevación de globulinas mostró una adecuada correlación con una menor estancia intrahospitalaria en pacientes que mejoraron. Así mismo, las la respuesta de globulinas séricas no mostró relación con la mortalidad, pero si se comportó como un factor protector para la presencia de STDA, y su falta de elevación fue un factor de riesgo.

En general estos resultados sugieren que existe una asociación entre las calificaciones de MELD y Child-Pugh con un mal pronóstico hospitalario, mientras que la respuesta de elevación de globulinas séricas: 1) puede ser un factor confusor en general, 2) es una variable adicional, asociada a buena evolución en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada, o bien 3) su ausencia se asocia a la presencia de STDA.

Existe poca literatura del papel de las globulinas como factor pronóstico. En un estudio de pacientes con padecimientos hemato-oncológicos se encontró una asociación con el subtipo de globulina IgM, mientras que no existen estudios de globulinas en general¹⁸ sin embargo, existe otro estudio donde los suplementos probióticos no afectan la relación A:G¹⁹ lo que sugiere que nuestros resultados quizá no se modifique de acuerdo al estado nutricional de cada paciente, por lo que será necesario investigar que factores pueden ser capaz de modificar la respuesta de globulinas, así como su relación con un buen pronóstico.

Mientras que otras variables como azotemia e hipoalbuminemia severa no presentaron una asociación significativa.

Conclusiones

Las variables de calificación de MELD y Child-Pugh elevadas mostraron asociación con una evolución desfavorable, mientras que no hubo asociación entre la respuesta de globulinas séricas con la mortalidad ni la estancia intrahospitalaria prolongada; sin embargo, la presencia o ausencia de respuesta de globulinas séricas se comportó como factor protector o de riesgo; respectivamente, para la presencia de sangrado de tubo digestivo alto.

Recomendaciones

Pese a que las globulinas séricas no influyeron en una evolución desfavorable, es necesario establecer su papel dentro del subgrupo de pacientes con sangrado de tubo digestivo alto, así como el pronóstico adicional que confiere a las calificaciones de MELD y Child-Pugh.

Referencias bibliográficas

1. Cruz Morales-García JI, Fernández-Gárate I, Tudón-Garcés H, Escobedo de Peña J, Zárate-Aguilar A, Madrazo-Navarro M. Prevalencia de consumo riesgoso y dañino de alcohol en derecho-habientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública Méx* 2002; Vol. 44(2): 113-121.
2. Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz JC et al. Transplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones (Documento de consenso). *Rev Méd Chile* 2008; 136: 793-804.
3. Campollo O, Valencia-Salinas JJ, Berumen-Arellano A, Pérez-Aranda MA, Panduro-Cerda, Segura-Ortega J. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. *Salud Pública Méx* vol. 39 n.3 Cuernavaca. May/June 1997.
4. Ladero JM, López-Alonso G, Devesa MJ, Cuenca F, Ortega L, Agreda M, et al. Oscillations in serum ferritin associated with antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig* 2009 101; (1): 31-40.
5. Boin Ide F, Leonardi MI, Udo EY, Sevá-Pereira T, Stucchi RS, Leonardi LS. The application of MELD score in patients submitted to liver transplantation: a retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term. *Arg Gastroenterol*. 2008; 45 (4): 275-83.
6. Cai CJ, Chen HA, Lu MQ, Chen GH. Model of end-stage liver disease-sodium predicts prognosis in patients with chronic severe hepatitis B. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Oct 20; 121 (20): 2065-9.
7. Tkaszemic-Zajac M, Mroczko B, Kutahowska A, Szmitkowski M. The significance of Gc-globulin in clinical practice. *Posyepy Hig Med Dows (Online)*. 2008 Nov 7; 62: 625-31.
8. Antoniades CG, Berry PA, Bruce M, Cross TJ, Portal AJ, Hussain MJ, et al. Actin-free Gc-globulin: a rapidly assesor biomarker of organ dysfunction in cute liver failure and cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007 Sep; 13 (9): 1254-61.
9. García-Compean D, Jaquez-Quintana JO, González-González JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2009 January 21; 15 (3): 280-288.
10. Austin MT, Polouse BK, Ray WA, Arbogast PG, Feurer ID, Pinson CW. Model of end-stage liver disease: did the new allocation policy affect waiting list mortality? *Arch Surg*. 2007 Nov; 142 (11): 1079-85.
11. Yu JW, Wang GQ, Zhao YH, Sun LI, Wang SQ, Li SC. The MELD scoring system for predicting prognosis in patients with severe hepatitis after plasma exchange treatment. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*.
12. Zhou L, Dong PL, Ding HG. Comparison scoring model of severe viral hepatitis and model of end stage liver disease for the prognosis of patients with liver failure in China. *World J Gastroenterol*. 2007 Jun 7; 13 (21): 2999-3002.
13. Murad SD, Kim WR, de Groen PC, Kamath PS, Malinchoc M, Valla DC, Janssen HL. Can the model for end-stage liver disease be used to predict the prognosis in patients with Budd-Chiari syndrome? *Liver Transpl*. 2007 Jun; 13 (6): 867-74.
14. Li XM, Ma L, Yang YB, Shi ZJ, Zhou SS. Analyses of prognostic indices of chronic liver failure caused by hepatitis virus. *World J Gastroenterol*. 2005 May 14; 11 (18): 2841-3.
15. WU Ching-Hong, TIAN Geng-shan, XU Xiao-yuan, YU Yan-yan and LU Hai-Ring. Assessment of prognosis and curative effect in patients with chronic severe liver

- hepatitis using the model for end-stage liver disease scores. *Chin Med J* 2006; 119 (2): 148-150.
16. Seth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2002; 2. Epub 2002, Jan 22.
 17. Fakunle YM, Aranquibel F, de Villiers D, Thomas HC, Sherlock S. Monomeric (7S) IgM in chronic liver disease. *Clin Exp Immunol.* 1979 Nov; 28 (2): 204-10.
 18. Kardum-Skelin I, Planinc-Peraica A, Ostojić Kolonić S, Radić-Kristo D, Milas M, Vrhovac R, Sustercić D, Minigo H, Jaksić B. *Acta Med Croatica.* 2008 Oct;62(4):351-64.
 19. Zhou X, Tian Z, Wang Y, Li W. Effect of treatment with probiotics as water additives on tilapia (*Oreochromis niloticus*) growth performance and immune response.. *Fish Physiol Biochem.* 2009 Apr 11.