



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

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

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**“HIPOALBÚMINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA HEMORRAGIA
DE TUBO DIGESTIVO ALTO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
HEPÁTICA CHILD B”**

ESTUDIO TRANSVERSAL ANALÍTICO

PRESENTA
DR. MALDONADO LÓPEZ CARLOS DE JESÚS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. NAYELI GABRIELA JIMÉNEZ SAAB
DR. GERARDO SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

2012



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.

**“HIPOALBÚMINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA HEMORRAGIA
DE TUBO DIGESTIVO ALTO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
HEPÁTICA CHILD B”**

Autor: Dr. Maldonado López Carlos de Jesús

Vo. Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo

Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**“HIPOALBÚMINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA HEMORRAGIA
DE TUBO DIGESTIVO ALTO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
HEPÁTICA CHILD B”**

Autor: Dr. Maldonado López Carlos de Jesús

Vo. Bo.
Dra. Nayeli Gabriela Jiménez Saab

Director de tesis
Profesor adjunto al curso de especialización en Medicina Interna del Hospital
General Ticomán

Vo. Bo.
Dr. Gerardo Sánchez Hernández

Director de tesis
Profesor asociado al curso de especialización en Medicina Interna del Hospital
General Ticomán

Agradezco principalmente a toda mi familia
que me ha apoyado incondicionalmente para
alcanzar el sueño de convertirme en especialista

A mis seres queridos que siempre han estado
en momentos difíciles y por supuesto en los buenos

A la Universidad Nacional Autónoma de México
Por abrir sus puertas y permitir alcanzar este logro.

A la Secretaría de Salud del Distrito Federal
Donde hice el curso de especialización

Al Dr. José Juan Lozano Nuevo por su interés
Constante de formar buenos especialistas

INDICE

Resumen	7
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación.....	14
Justificación	14
Hipótesis	15
Objetivos	15
Metodología	16
Tamaño de la muestra	18
Análisis estadístico	18
Resultados	19
Discusión	21
Conclusiones	22
Anexos	23
Bibliografía	26

RESUMEN

Hipoalbuminemia como factor de riesgo para hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática Child B

OBJETIVO: determinar si existe asociación entre los niveles de albúmina sérica y la hemorragia de tubo digestivo alto por varices gastroesofágicas en pacientes con insuficiencia hepática Child B.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática Child B de cualquier etiología. En uno de los 2 grupos, que además presentaran hemorragia de tubo digestivo alto. Se registro edad, genero, causa de la insuficiencia hepática; se tomó muestras sanguíneas para determinación de biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y tiempos de coagulación. Para el análisis estadístico se utilizó la media, porcentajes, desviación estándar, t de student, X^2 , prueba exacta de Fisher y correlación de Spearman.

RESULTADOS: Se incluyó un total de 30 pacientes, 15 en cada grupo. La albúmina en el grupo de hemorragia tuvo una media 2.6 ± 0.68 mg/dl, en el otro grupo fue de 2.7 ± 0.83 mg/dl ($p= 0.29$). En el 100% de los pacientes la etiología de insuficiencia hepática fue etilismo. En el grupo de pacientes con hemorragia de tubo digestivo, el 26.6% presentaron varices esofágicas DaGradi II, el 46.6% varices esofágicas DaGradi III, el 20% varices esofágicas DaGradi IV y el 6.6% varices esofágicas DaGradi V. La razón de momios entre los pacientes que presentaron o no hemorragia, y concentración de albúmina sérica < 3 mg/dl fue de 1.3 ($p= 1$).

CONCLUSIONES: En pacientes con insuficiencia hepática Child B, la hipoalbuminemia no es un factor de riesgo para hemorragia. Variables como la ascitis, concentraciones de creatinina, hemoglobina tampoco se asociaron con la hemorragia.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia hepática, hipoalbuminemia, hemorragia de tubo digestivo alto, escala de DaGradi.

ANTECEDENTES.

La insuficiencia hepática es una de las causas más comunes de muerte en los Estados Unidos, con predominio en hombres, el 40% de los pacientes con cirrosis hepática no desarrolla síntomas. Hay diferentes mecanismos, ya sea únicos o multifactoriales que conducen a cirrosis, siendo el abuso de alcohol la causa más común, hepatitis C crónica y obesidad. El hígado grado no alcohólico, ha aumentado como causa de lesión hepática. Dentro de los factores están la obesidad, diabetes, hipertriglicéridemia, pérdida de peso importante.

El 80% de los casos de cirrosis se puede prevenir al eliminar el abuso de alcohol. La mortalidad es mayor en este tipo de pacientes que en otras formas de cirrosis.

El hígado mantiene la homeostasis metabólica al procesar aminoácidos, carbohidratos, lípidos, vitaminas, metabolizar colesterol y toxinas, producir factores de coagulación, almacenar glucógeno. La lesión al parénquima está asociada con inflamación crónica de las células (hepatitis), la cirrosis se refiere a una condición progresiva, fibrosis difusa nodular que altera la arquitectura normal del hígado

Cuando está afectado entre el 80-90% del parénquima hepático se manifiesta clínicamente. Si las complicaciones de la cirrosis ocurren, se relacionan con deterioro en la función hepática o alteración aguda y de la reorganización del parénquima hepático.

La cirrosis frecuentemente es una enfermedad silenciosa, la mayoría de los pacientes es asintomático hasta que ocurre una descompensación. La cantidad y la duración del consumo de alcohol es un factor importante en el diagnóstico temprano de cirrosis. Otros factores de riesgo incluyen infección de hepatitis B y C, historia de transfusión e historia familiar o personal de enfermedad autoinmune o enfermedad hepática.

Cuando los pacientes se encuentran en estadios tempranos y compensados puede manifestarse como anorexia, pérdida de peso, fatiga e incluso osteoporosis, esta última por malabsorción de vitamina C y deficiencia de calcio. La descompensación de la enfermedad puede resultar en ascitis, peritonitis bacteriana, encefalopatía, sangrado variceal por hipertensión portal.

La mayoría de los pacientes con cirrosis severa tienen ascitis y estigmas adicionales de cirrosis en la exploración física. Las arañas vasculares son lesiones que usualmente se encuentran en el tronco, cara y extremidades superiores. Los pacientes con arañas vasculares numerosas tienen un riesgo incrementado para hemorragia variceal.

Las pruebas de función hepática pueden no correlacionarse exactamente con la función hepática, cuando una anomalía hepática se sospecha o identifica se deben realizar un panel viral, biometría hemática completa con plaquetas y tiempo de protrombina.

Dentro de los estudios de laboratorio que se utilizan esta el ultrasonido y se recomienda el uso de ultrasonograma doppler en donde el flujo puede estar significativamente disminuido en la circulación portal. La tomografía computada y la resonancia magnética pueden demostrar nodularidad y atrofia lobar y cambios hipertróficos, así como también ascitis y varices. Aunque se usa raramente la angiografía por resonancia magnética puede evaluarse los cambios hipertensivos portales incluyendo el volumen del flujo y dirección. ⁽⁶⁾

Dentro de las principales complicaciones de la cirrosis encontramos ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, hipertensión portal, sangrado variceal y síndrome hepatorenal.

La ascitis se define como la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. El 85% de los pacientes con ascitis tiene cirrosis. El gradiente albumina sérica/ascitis es un factor pronóstico útil en la presión portal, si es de 1.1 g/dl o mayor hay una alta probabilidad de hipertensión portal.

La encefalopatía hepática representa una disminución reversible en las funciones neuropsiquiátricas causadas por enfermedad aguda o crónica, ocurriendo predominantemente en pacientes con hipertensión portal⁽⁷⁾. Causado por cortocircuitos portosistémicos venosos, con o sin enfermedad hepática. Pacientes con encefalopatía hepática frecuentemente presentan alteración en su estado mental llegando hasta el coma profundo. Es una complicación de la cirrosis avanzada, tienen otras manifestaciones de enfermedad hepática terminal tal como ascitis, ictericia o sangrado gastrointestinal variceal. ⁽²⁾

El sangrado gastrointestinal es uno de los problemas más comunes en toda la medicina y en gastroenterología. Puede estar acompañado por varias presentaciones clínicas. La más frecuente más común de sangrado gastrointestinal es el originado en el tracto gastrointestinal superior. Causas comunes e importantes de sangrado gastrointestinal pueden ser anomalías en el esófago, estómago e intestino delgado. ⁽⁵⁾

El sangrado resulta en aproximadamente 300,000 hospitalizaciones anuales en los Estados Unidos, el sangrado del tracto superior es aproximadamente 5 veces más frecuente que del tracto inferior ⁽³⁾. Es una de las complicaciones más temidas de la hipertensión portal. Aunque el pronóstico ha mejorado en las últimas décadas, la mortalidad continúa siendo alta. Aunque la mayoría del sangrado hipertensivo portal resulta de la ruptura de una varice esofágica distal, el sangrado de otras fuentes como varices gástricas, gastropatía portal hipertensiva y varices ectópicas puede conducir a un sangrado clínicamente significativo ⁽⁴⁾.

El sangrado gastrointestinal abarca un amplio escenario de presentaciones clínicas. El espectro es diverso por los múltiples tipos de lesión que pueden causar el sangrado. El sangrado varía ampliamente pudiendo ser masivo o trivial, ser clínicamente aparente u oculto. El sangrado gastrointestinal se manifiesta en una o más de los siguientes escenarios clínicos: 1) sangrado del tracto digestivo superior, 2) sangrado de tracto

digestivo inferior, 3) sangrado oculto, 4) sangrado clínicamente obvio pero sitio desconocido⁽³⁾.

Se manifiesta en una o más formas. La hematemesis, melena, o hematoquecia son las manifestaciones comunes. La hematemesis se define como vomito de sangre y puede ser causado por sangrado gastrointestinal alto de esófago, estomago o intestino delgado. La melena se define como evacuaciones negras, fétidas, pastosas, esto es por la degradación de la sangre en el colon proximal (y es típico de un sangrado del tracto gastrointestinal superior), se requieren por lo menos 50 ml de sangre para que sea clínicamente evidente. La hematoquecia se refiere a evacuaciones rojo vinosas. Los pacientes con hipertensión portal se recomienda un hematocrito no mayor a 27-28%⁽³⁾. La inestabilidad hemodinámica relacionada con la hipovolemia es la presentación más común de sangrado variceal agudo. El reemplazo de volumen al 100% puede conducir a un incremento de la presión portal, y si la transfusión sanguínea es rápida para corregir la presión, aumenta el riesgo de sangrado, por lo que el objetivo de la hemoglobina es entre 9 y 10 g/dl⁽⁴⁾.

Las varices gástricas son raras pero importante fuente de sangrado en pacientes con hipertensión portal. Las varices esofágicas pueden ser clasificadas en varices gastroesofágicas o varices gástricas aisladas. Las varices gastroesofágicas se clasifican en tipo 1 (continuidad de varices esofágicas y extensión 2-5 cm por debajo de la unión gastroesofágica), o tipo 2 (varices esofágicas que se extienden en el fondo). Las varices gástricas aisladas que se localizan en el fondo son las tipo 1, y las que se encuentra en el cuerpo y antro son las tipo 2⁽⁴⁾.

Independientemente de la etiología de la cirrosis, el desarrollo de hipertensión portal es casi universal y resulta de un incremento en la resistencia del flujo portal secundaria a la cicatrización y compresión de los sinusoides hepáticos. Cuando la presión excede cierto umbral, esto resulta en el desarrollo de varices. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis desarrolla varices, la mayoría en el tercio distal a 2 a 5 cm. La hemorragia variceal se define como sangrado de las varices esofágicas o gástricas al momento de la endoscopia o la presencia de varices esofágicas grandes con sangre en el estomago sin otra fuente reconocible de sangrado. El rango de sangrado variceal es aproximadamente 10 a 30 por ciento por año. Por lo que se recomienda evaluación endoscópica del tracto superior, sino se observan varices se debe repetir la endoscopia a los 3 años. Si se encuentran pequeñas, repetir al año. La profilaxis primaria del sangrado variceal es reducir el gradiente de presión portal, el flujo sanguíneo de la ácidos y presión variceal. Las metas del tratamiento de sangrado variceal activo incluyen resucitación hemodinámica, tratamiento del sangrado activo, prevención del resangrado. Después del cese del sangrado activo, las seis semanas siguientes tienen una alta incidencia de sangrado recurrente, el mayor riesgo está dentro de las primeras 48 a 72 hr, con más del 50% de los episodios ocurren dentro de los primeros 3 días. Dentro de los factores de riesgo de resangrado incluyen edad mayor de 60 años, falla renal, varices grandes, sangrado inicial severo⁽⁷⁾, sangrado activo en la endoscopia inicial, severidad de la hemorragia inicial,

grado de descompensación hepática, presencia de encefalopatía, hipertensión portal severa. Recientes estudios han identificado ciertas variables no endoscópicas que pueden predecir la presencia de varices (o varices grandes). Entre las variables se incluyen trombocitopenia, esplenomegalia, diámetro de la vena porta por ultrasonografía, insuficiencia hepática Child C^(4,13).

La hipertensión portal es una de las principales características de la cirrosis, es definida como un gradiente de presión portal que excede 5 mm Hg, las colaterales portosistémicas descomprimen la circulación portal y aumentan las varices. El manejo exitoso de la hipertensión y sus complicaciones requiere el conocimiento de la fisiopatología.

La hipertensión portal es un incremento patológico del gradiente de presión venoso portal entre la vena porta y la vena cava inferior, ocasionando cambios en la resistencia portal junto con cambios en el flujo portal, como lo define la ley de Ohm

$$P \text{ (presión)} = Q \text{ (flujo sanguíneo)} \times R \text{ (resistencia)}$$

El mecanismo del incremento de la presión portal depende del sitio y la causa de la hipertensión portal. El evento inicial es un incremento en la resistencia al flujo externo del lecho venoso portal. Esto resulta en un componente que distorsiona el lecho vascular intrahepático rompiendo la arquitectura y los componentes hemodinámicos al ocasionar una vasodilatación intrahepática. Una disminución en la producción del vasodilatador óxido nítrico en combinación con un incremento en la producción del vasoconstrictor endotelina 1, es el principal contribuidor al incremento dinámico en las resistencias vasculares hepáticas.

La cirrosis se asocia con un estado de circulación hiperdinámica caracterizado por vasodilatación periférica y esplénica, reducción de la presión arterial media e incremento en el gasto cardíaco.

La hipertensión portal causada por cirrosis persiste y progresa debido a 1) resistencia obstructiva prominente dentro del hígado, 2) resistencia dentro de las colaterales y 3) incremento continuo en el flujo dentro de las venas portales. Esta hipertensión conduce a la formación de colaterales que descomprimen la circulación portal al regresar la sangre al corazón vía circulación venosa sistémica. Los principales sitios colaterales son: recto, ombligo, retroperitoneo, esófago distal y estómago proximal.

Las siguientes cuatro zonas de drenaje venoso están involucradas en la formación de varices gastroesofágicas:

- La zona gástrica esta 2 a 3 centímetros debajo de la unión gastroesofágicas, donde las venas se reúnen en la parte terminal superior del cardias del estomago, drenando en las venas gástricas cortas e izquierdas, y después a las venas esplénica y portal respectivamente.

- La zona pálida que esta 2 a 3 cm proximales a la zona gástrica en la parte baja del esófago, donde las venas se comunican con las venas extrínsecas en el esófago distal.
- La zona perforante en donde las venas de la submucosas del esófago se conectan con venas periesofágicas, las cuales drenan en el sistema ácidos y posteriormente en la circulación sistémica.
- La zona troncal esta aproximadamente 10 centímetros de longitud y está localizado proximalmente a la zona perforante del esófago.

Las varices se forman solo cuando la gradiente de presión de la vena hepática excede 10 mmHg y sangran cuando el gradiente de presión de la vena hepática excede 12 mm hg. Aunque no todos los pacientes que presentan sangrado tienen más de 12 mm Hg. Otros factores que se incluyen es la tensión de la pared, definida por la modificación de Frank de la ley de Laplace:

$T = (P \text{ varices} - P \text{ luz esofágica}) \times (\text{radio de la varice}) / \text{grosor de la pared}$

La endoscopia del tracto gastrointestinal superior es el método diagnóstico más comúnmente utilizado. Las varices gástricas están clasificadas por la localización, las cuales se correlacionan con el riesgo de hemorragia. Las varices que presentan continuidad con el esófago en la curvatura mayor son llamadas varices gastroesofágicas tipo 1 y 2.

Se ha utilizado el ultrasonido endoscópico para identificar el riesgo de sangrado al evaluar el área de sección transversa de las varices. El tamaño y el flujo de la vena gástrica izquierda, vena ácidos, colaterales paraesofágicas, los cambios posteriores a la terapia endoscopia, y la recurrencia de varices esofágicas después del ligarlas.

Las varices nuevas se desarrollan en 5-15% de los pacientes con cirrosis. La mayoría de los pacientes con cirrosis desarrollan varices, pero solo un tercio presentan sangrado variceal. El 40 a 50 % remiten espontáneamente. Los factores de riesgo para sangrado incluyen varices de mediano y gran calibre o varices pequeñas en pacientes con insuficiencia hepática Child C. Recientes datos muestran que una cuenta plaquetaria mayor a 150000 tiene un alto valor predictivo negativo para la presencia de varices esofágicas de alto riesgo. Los pacientes con insuficiencia hepática Child B o C con varices en cualquier grado o insuficiencia hepática Child A con varices de medianas o grandes deben ser considerada para profilaxis primara de hemorragia variceal⁽⁹⁾.

En un estudio retrospectivo se demostró que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con cirrosis y sangrado variceal disminuyó de 43% a 15% con el uso combinado de terapia farmacología y endoscópica y un periodo corto de profilaxis con antibiótico⁽⁷⁾.

La coagulopatía severa está asociada con sangrado. También es útil como herramienta pronostico para insuficiencia hepática aguda y como

indicador dinámico de la función hepática. La significancia clínica de los desordenes de coagulación en insuficiencia hepática aguda requiere considerarse dos situaciones: sangrado espontáneo y sangrado iatrogénico después de procedimiento invasivos. La hipertensión portal se puede presentar en la insuficiencia hepática aguda por el colapso de los sinusoides hepáticos, el sangrado de varices esofágicas no ocurre ⁽¹⁾.

La clasificación de Child-Turcotte-Pugh originalmente se hizo para estratificar el riesgo de los pacientes bajo cirugía de cortocircuitos, es un sistema útil para evaluar la severidad de la enfermedad hepática en pacientes con cirrosis hepática. Esta clasificación también se correlaciona con frecuencia en las complicaciones postoperatorias incluyendo falla renal, encefalopatía hepática, hemorragia, infección, ascitis, empeoramiento de la falla hepática ⁽⁷⁾.

Un metanálisis reciente mostró que por cada 1 g/dl que disminuye la albumina sérica se incrementa la morbilidad y mortalidad en 89 y 137 % respectivamente. En un estudio de riesgo quirúrgico de la Administración Nacional de Veteranos encontró que la concentración de albumina sérica preoperatoria es un fuerte predictor de mortalidad y morbilidad quirúrgica.

La albumina consiste en 585 aminoácidos que son de peso molecular relativamente bajo, contribuye a la presión oncótica plasmática en un 75-80% a pesar de representar solo el 50% de la concentración de proteínas plasmáticas totales.

Se sintetiza en los hepatocitos por los polisomas unidos al retículo endoplásmico como preproalbúmina, subsecuentemente se remueven 18 aminoácidos para formar la proalbúmina. La albúmina se forma cuando se quitan 6 aminoácidos de la proalbúmina en el aparato de Golgi. El factor primario que regula la síntesis es la presión osmótica y la osmolaridad del espacio extravascular dentro del hígado. Otros factores que regulan la síntesis son la disponibilidad de algunos aminoácidos esenciales y hormonas.

La albúmina no se almacena en el hígado, es inmediatamente excretada al sistema linfático hepático o los sinusoides. Tiene una vida media de aproximadamente 16 horas, circulando desde el espacio intravascular a través de la pared de los capilares al espacio intersticial, regresando posteriormente al espacio intravascular a través del sistema linfático. En adultos sanos el porcentaje de albúmina intravascular que escapa al espacio intersticial o índice de escape transcápilar (IET) es 4-5% por hora y esto va a depender de la permeabilidad capilar, reclutamiento capilar y presión hidrostática. La vida media total de degradación de la albumina es de 17 a 20 días.

El flujo de líquido a través de la membrana capilar J_v se describe por la ecuación de Starling:

$$J_v = L_p [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

Donde L_p es el coeficiente de permeabilidad hidráulica de la pared capilar, P_c es la presión hidrostática capilar, P_i es la presión hidrostática intersticial, σ es el coeficiente de reflexión oncótica, π_c es la presión osmótica

capilar y π es la presión osmótica intersticial. L_p refleja la permeabilidad de la membrana al agua y pequeños solutos y es afectada por la conductancia de la pared capilar y el movimiento fácil del líquido en el espacio intersticial. σ es una medida de permeabilidad a las proteínas, con un valor de 1 indica que la membrana es impermeable a las proteínas y un valor de 0 indica que la membrana es permeable a las proteínas.

La albúmina es el principal determinante de la presión oncótica coloide en pacientes normales, sin embargo en pacientes críticos la correlación entre la concentración de la albúmina sérica y la presión oncótica coloide es baja.

Las causas de hipoalbuminemia se pueden dividir en 4 categorías: disminución en la síntesis, catabolismo incrementado, incremento en la pérdida, y alteración en la distribución.

La hipoalbuminemia en pacientes críticos está relacionada comúnmente con un incremento en la permeabilidad capilar y alteración en la distribución. En pacientes con sepsis mediciones directas de la permeabilidad de la albumina muestra que el índice de escape transcapilar esta incrementada en un 300%, relacionado con liberación de citocinas. En pacientes posoperados se encontró un aumento de 100% en 7 horas posteriores a cirugía cardíaca⁽⁸⁾.

En la literatura no se ha encontrado un estudio donde se asocie la hipoalbuminemia con el riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática Child B.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes con insuficiencia hepática y hemorragia de tubo digestivo alto se han identificado algunos factores de riesgo tanto clínicos como de gabinete. Entre ellos encontramos la insuficiencia hepática Child C, que se ha presentado con una razón de momios de 3⁽¹⁰⁾. En cambio en pacientes con insuficiencia hepática Child B, donde la hemorragia de tubo digestivo alto es infrecuente, no se tiene factores asociados identificados para presentar la hemorragia de tubo digestivo alto. La albúmina es uno de los principales factores que contribuyen a la presión oncótica, por lo que su desbalance podría ser un factor de riesgo para hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática Child B.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes con insuficiencia hepática las cifras de la albúmina sérica igual o menor a 3 g/dl está asociado en un incremento en la hemorragia gastrointestinal superior secundario a varices gastroesofágicas?

JUSTIFICACIÓN.

Se han encontrado factores asociados para la presencia de hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática entre los que están la edad mayor a 60 años, falla renal, varices grandes, sangrado inicial severo, de sangrado activo en la endoscopia inicial, severidad de la hemorragia

inicial, grado de descompensación hepática, presencia de encefalopatía, hipertensión portal severa, el tamaño de las varices, algunos otros mencionan incluso la trombocitopenia.

Estudios clínicos han encontrado que la hipoalbuminemia está asociada con incremento en la morbilidad y mortalidad general de los pacientes, incluyendo aquellos que se van a someter a evento quirúrgico o en pacientes con sepsis. Los pacientes con insuficiencia hepática cursan con hipoalbuminemia ya que esta se produce en los hepatocitos.

Dentro de la progresión de la insuficiencia hepática encontramos que los pacientes a finalmente presentan hipertensión portal, paralelamente también encontramos disminución de la albúmina sérica. La hipoalbuminemia puede estar presente independientemente del grado de insuficiencia hepática. Al encontrar una disminución de la misma, hay una relación directa con disminución de la presión oncótica.

El propósito de este estudio es determinar si existe correlación en las cifras de albúmina para favorecer la aparición de hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática Child B.

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula

“No existe asociación entre los niveles de albúmina sérica iguales o menores a 3 mg/dl y la hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática Child B”

Hipótesis alterna

“Existe asociación entre los niveles de albúmina sérica iguales o menores a 3 mg/dl y la hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática Child B”

OBJETIVOS.

General:

- Determinar si existe asociación entre los niveles de albúmina sérica y la frecuencia de hemorragia de tubo digestivo alto por varices gastroesofágicas en pacientes con insuficiencia hepática Child B

Específicos:

- Evaluar la frecuencia de hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática Child B secundario a varices gastroesofágicas

- Determinar factores asociados para hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática Child B
- Investigar el porcentaje de presentación del grado de varices esofágicas de acuerdo a la clasificación de DaGradi

METODOLOGÍA.

Tipo de estudio: Transversal analítico

Definición de las variables y forma de medición:

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Albúmina sérica	Cuantitativa continua	Independiente	g/dl
Hemorragia de tubo digestivo alto	Cualitativa	Dependiente	Presente Ausente
Clasificación Child Pugh	Ordinal	Dependiente	puntaje 0-15

POBLACIÓN.

Todos los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática Child B de cualquier etiología, con hemorragia y por alguna otra causa, que se ingresen al servicio de Medicina Interna de los hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

PROCEDIMIENTO.

A todos los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática Child B se les tomarán muestras sanguíneas para determinación de biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación.

En caso que sean pacientes además con hemorragia de tubo digestivo alto, una vez que sus condiciones lo permitan se hará endoscopia para determinar el origen de la hemorragia y en caso de tener varices esofágicas, clasificarlas.

A los pacientes que se incluyeron en el estudio se registro su edad, genero, causa de la insuficiencia hepática⁽¹⁵⁾; se les tomó muestras sanguíneas para determinación de biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y tiempos de coagulación, de acuerdo a las medidas de higiene y seguridad establecidas^(15,16). En el grupo de casos una vez que sus condiciones lo permitían se le realizó endoscopia. Todos los pacientes fueron informados del procedimiento y firmaron el consentimiento informado.

Para clasificar la insuficiencia hepática se utilizó la escala de Child-Pugh, que la divide en A si tiene puntaje igual o menor de 6, B si el puntaje es de 7-9, y C si es de 10 a 15. Dentro de la escala se tiene las variables de encefalopatía hepática (ausente, leve o avanzada), albúmina (>3.5 mg/dl, 3.5-3 mg/dl y < 3 mg/dl), bilirrubinas totales (>3 mg/dl, 3-2 mg/dl, < 2 mg/dl) tiempo de protrombina en segundos prolongados (0-4 segundos, 4-6 segundos, >6 segundos) o en INR (<1.7, 1.7-2.3, >2.3), y ascitis (ausente, mínima, avanzada). Para clasificar las varices esofágicas se utilizó la escala de DaGradi⁽¹¹⁾, la cual es la siguiente:

Grado I: de 1 a 2 mm de diámetro, con forma sigmoidea o recta,

Grado II: similar a la anterior pero vaso visible sin ocluir el flujo sanguíneo,

Grado III: de 3 a 4 mm de diámetro de forma tortuosa o recta,

Grado IV: de 4 a 5 mm de diámetro, tortuosas, frecuentemente enrollada, se ve en todos los cuadrantes del esófago,

Grado V: mide más de 5 mm de diámetro, empaquetadas estrechamente, en forma de uva, cubiertas por mucosa delgada y arrugada, cubiertas con puntos de color aframbuezado y telangiectasias.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN CASOS.

- Pacientes mayores de 20 años
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática Child B de cualquier etiología
- Hemorragia de tubo digestivo alto

CRITERIOS DE INCLUSIÓN CONTROLES.

- Pacientes mayores de 20 años
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática Child B de cualquier etiología

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN CASOS.

- Hemorragia incoercible durante el procedimiento endoscópico

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN CASOS.

- Paciente no acepte la endoscopia
- Decisión del paciente de abandonar el estudio

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN CONTROLES.

- Decisión del paciente de abandonar el estudio

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN CASOS.

- No contar con endoscopia en pacientes con hemorragia
- No tener determinación de albúmina sérica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN CONTROLES.

- No tener determinación de albúmina sérica

Tipo de muestreo:

Por cuota

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Fórmula:

$$n = \frac{z^2 pq}{B^2}$$

Donde:

$$Z^2 = 1.96$$

$$p = 0.1$$

$$q = 0.9$$

$$B = 0.15$$

$$N = \frac{(1.96)^2(0.1)(0.9)}{(0.15)^2} = \frac{3.84(0.09)}{0.0225} = \frac{0.345}{0.0225} = 15$$

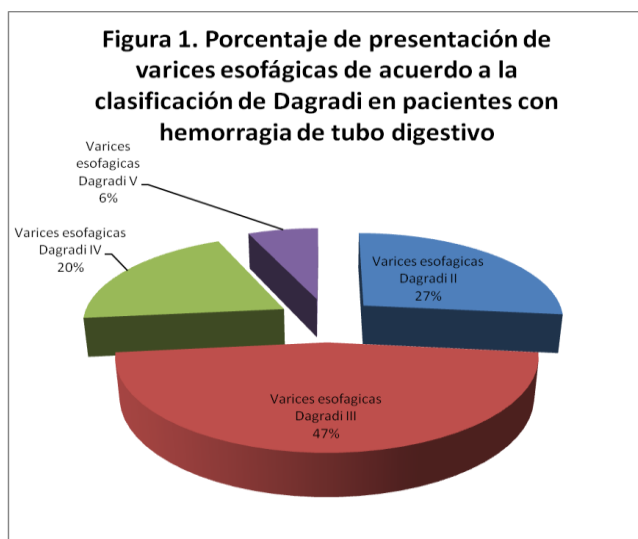
Por lo que se incluyeron 15 pacientes en cada grupo estudiado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de los datos se utilizó la media, porcentajes, desviación estándar. La comparación de medias se hizo a través de t de student, asociación entre variables cualitativas la X^2 . La asociación entre la presencia de hemorragia de tubo digestivo e hipoalbuminemia se uso prueba exacta de Fisher. Para la correlación entre la concentración de albúmina y el grado de Varice esofágica se utilizo correlación de Spearman. Los datos se ingresaron en hoja de cálculo de Excel y el programa estadístico SPSS versión 12.

RESULTADOS.

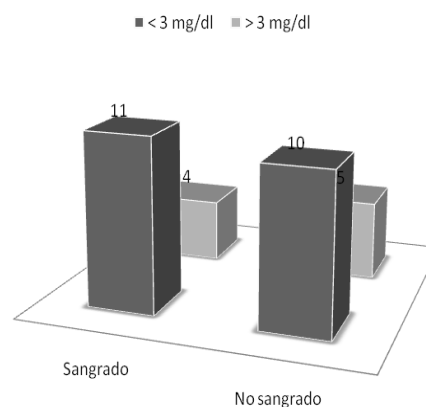
Se incluyeron a 30 pacientes, siendo en cada grupo 15. En el grupo de los pacientes que presentó hemorragia la media de edad fue de 49.8 ± 6.95 años, el 80 % (12 pacientes) del género masculino y 20% (3 pacientes) del género femenino; en comparación con el grupo control donde la media de edad fue de 52 ± 8.88 años, el 93.3% (14 pacientes) del género masculino y 6.6% (1 paciente) del género femenino ($p= 0.23$). El 100% de los pacientes tuvieron insuficiencia hepática secundaria a etilismo crónico. La albúmina en el grupo de hemorragia tuvo una media 2.6 ± 0.68 mg/dl, en el otro grupo fue de 2.7 ± 0.83 mg/dl ($p= 0.29$). En el grupo de los pacientes con hemorragia de tubo digestivo, el 26.6% (4 pacientes) presentaron varices esofágicas DaGradi II, el 46.6% (7 pacientes) varices esofágicas DaGradi III, el 20% (3 pacientes) varices esofágicas DaGradi IV y el 6.6% (1 paciente) varices esofágicas DaGradi V (figura 1).



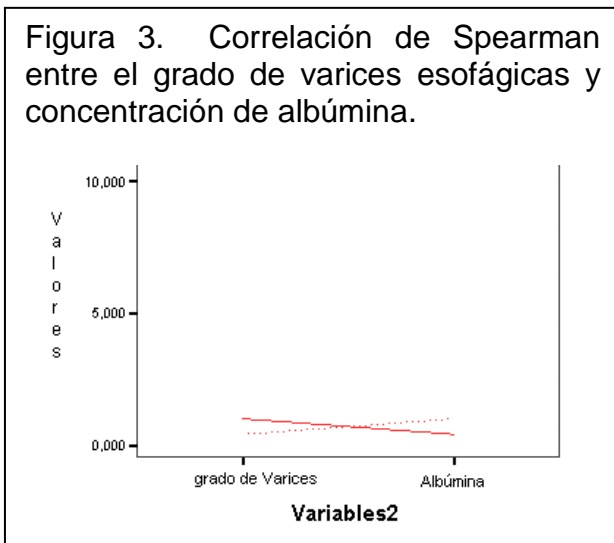
Se calculó razón de momios entre los pacientes que presentaron o no hemorragia, y concentración de albúmina sérica < 3 mg/dl siendo de 1.3 ($p= 1$, figura 2). Se buscó correlación entre las concentraciones de albúmina sérica y el grado de varice esofágica en la escala de DaGradi encontrando $\rho= 0.13$ (figura 3).

En el grupo con hemorragia, el 66.6% (10 pacientes) no tuvieron ascitis, el 20% (3 pacientes) ascitis mínima y el 13.3% (2 pacientes) ascitis avanzada. En el grupo control el 80% (12) pacientes sin ascitis, 6.6% (1 paciente) ascitis leve y el 13.3% (2 pacientes) con ascitis avanzada ($p= 0.62$, figura 4 y 5). Las concentraciones de bilirrubinas fueron más elevadas en los pacientes sin hemorragia con una media de 2.11 ± 0.87

Figura 2. Número de pacientes con sangrado vs sin sangrado y concentraciones de albumina



mg/dl vs 1.6 ± 0.9 mg/dl sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p=0.08$).



No se encontraron diferencias en el INR en los pacientes con hemorragia con media 1.32 ± 0.29 vs 1.28 ± 0.21 en los pacientes control ($p=0.35$). Se encontró diferencia entre las concentraciones de hemoglobina, en el grupo con hemorragia con una media de 8.93 ± 3.6 g/dl vs 10.8 ± 3.7 g/dl no siendo significativo ($p=0.087$). El recuento plaquetario mostró diferencia significativa con una

media en el grupo de hemorragia de $122,526.6 \pm 67,564.8 \times \text{mm}^3$ vs $185,573.3 \pm 123,464.15 \times \text{mm}^3$ en el grupo control ($p=0.048$, ver tabla 1). El resto de los parámetros analizados no fueron significativos.

Tabla 1. Datos obtenidos en los grupos de hemorragia de tubo digestivo y sin hemorragia de tubo digestivo.

Variable	Con hemorragia	Sin hemorragia	p
Edad*	49,86	52	0,23
Bilirrubina‡	1,66	2,11	0,086
Albúmina£	2,64	2,79	0,295
INR	1,32	1,28	0,35
TP♦	17,85	17,47	0,36
TGOα	140,8	114,2	0,39
TGPα	84,53	45,46	0,19
FAα	124,75	125,26	0,49
GGTα	168,33	126,8	0,24
Hb£	8,93	10,82	0,087
Hto†	27,11	32,36	0,09
VCM±	85,28	85,48	0,48
MHCH¶	32,21	32,36	0,45
Plaquetas°	122526,667	185573,333	0,048
Glucosa‡	125,6	120,5	0,39
Creatinina‡	1,61	1,23	0,284
BUN‡	29,52	20,54	0,141
Urea‡	68,15	42,37	0,091

*Edad en años

‡ BUN (nitrógeno ureico sanguíneo), concentraciones expresadas en mg/dl

♦ TP (Tiempo de protrombina) en segundos

α TGO (transaminasa glutámico oxalacética), TGP (transaminasa glutámico pirúvica), FA (fosfatasa alcalina), GGT (gamaglutamiltranspeptidasa), expresada en concentración en UI/L

£ Hb (hemoglobina), valores en g/dl

† Hto (hematocrito) expresado en porcentaje

¶ MHCH (concentración media de hemoglobina corpuscular) determinada en pg/dl

± VCM (volumen corpuscular medio) expresado en fentolitros

° Por milímetro cúbico

Figura 4. Porcentaje de presentación del grado de ascitis en pacientes con hemorragia de tubo digestivo

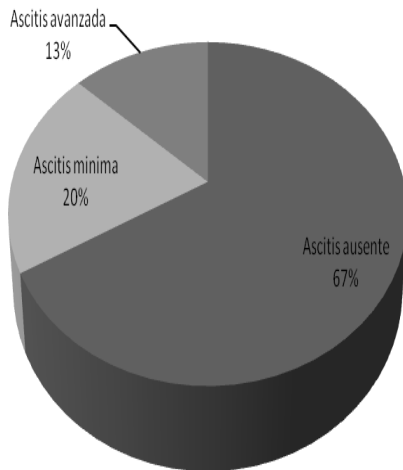
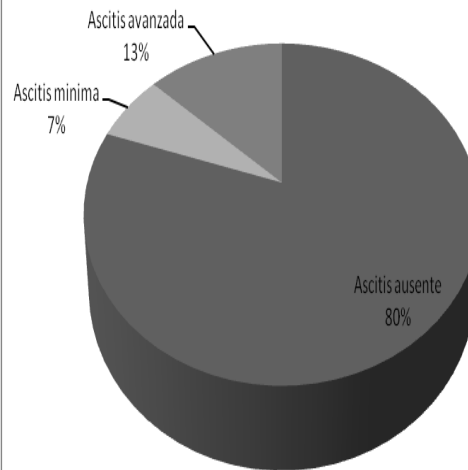


Figura 5. Porcentaje de presentación del grado de ascitis en pacientes sin hemorragia de tubo digestivo



DISCUSIÓN.

Existen distintos parámetros clínicos utilizados como factores de riesgo para hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática. Los analizados en el presente trabajo revelan que no existe asociación entre la concentración de albúmina sérica y la presencia de la hemorragia. Se realizó correlación de Spearman entre la albúmina y la escala de DaGradi, siendo el resultado $\rho = 0.13$, lo cual indica que no hay correlación. En el grupo con hemorragia la mayor presentación del grado de varice esofágica fue DaGradi III, siendo el 47%

En los resultados que encontramos, un factor que si se asocia a hemorragia de tubo digestivo alto y es estadísticamente significativo es la presencia de trombocitopenia, como lo reportado por Atif Azam et al⁽⁴⁾. La presencia de ascitis que en otros estudios se ha propuesto como factor de riesgo independiente para mortalidad, en el presente estudio no tuvo asociación con el riesgo de hemorragia⁽¹²⁾.

A pesar que se encuentra diferencia en las concentraciones de hemoglobina no es significativa, aunado a que no hay variación importante en el hematocrito. Situación similar que ocurre con la creatinina que es más elevada en los pacientes con hemorragia.

Las limitaciones que presenta el actual estudio son que el 100% de los pacientes tuvieron insuficiencia hepática secundaria a etilismo crónico, por lo que los resultados aquí expresados solo se podrían aplicar para esta población. Para determinar la prevalencia real del grado de varice esofágica según la

escala de DaGradi en pacientes con insuficiencia hepática Child B se necesitaría que en los pacientes sin hemorragia se hiciera endoscopia. Realizar un estudio donde se comparen los pacientes con insuficiencia hepática Child B y C, sería una forma de encontrar diferencia que nos ayuden a entender mejor la presencia de hemorragia en este grupo poblacional.

Un dato que es importante destacar, cuando se realizó análisis estadístico con punto de cohorte de albúmina sérica de 2.3 g/dl o menor, fue un factor de protección para la hemorragia de tubo digestivo alto, con p 0.03, lo que nos sugiere que entre los pacientes con insuficiencia hepática Child B a menor concentración de albúmina sérica menor riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto.

CONCLUSIONES.

En los pacientes con insuficiencia hepática Child B, la presencia de hipoalbuminemia no es un factor de riesgo para hemorragia. De acuerdo a los resultados obtenidos tampoco variables como la ascitis, concentraciones de creatinina, hemoglobina se asociaron con la hemorragia. Por lo que se debe buscar otros factores que puedan asociarse con la hemorragia de tubo digestivo alto.

ANEXOS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo:

HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CHILD B

Investigador principal: Dr. Maldonado López Carlos de Jesús

Nombre _____ del _____ paciente:

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Existen diferentes factores de riesgo asociados a la presencia de hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática con varices gastroesofágicas. Por lo que se determinará si la disminución en las cifras de albúmina es factor de riesgo para que se presente el sangrado

OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

Determinar si existe asociación entre los niveles de albúmina sérica y la frecuencia de hemorragia de tubo digestivo alto por varices gastroesofágicas en pacientes con insuficiencia hepática Child B

Evaluar la frecuencia de hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática secundario a varices gastroesofágicas, de acuerdo a la severidad de la insuficiencia hepática

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Con este estudio ayudará a determinar factores de riesgo que predisponen a la hemorragia de tubo digestivo alto en los pacientes con insuficiencia hepática Child B

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, así como toma de muestras sanguíneas, realización de endoscopia para determinar la presencia

de varices esofágicas y en caso de presentar la hemorragia identificar el origen y en su caso dar tratamiento a la misma.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Existen algunos riesgo relacionados con la realización de la endoscopia, desde los más leves hasta los más graves e incluso la muerte. Dentro de los efectos adversos encontramos reacción alérgica al uso de xilocaina, hipotensión durante el procedimiento endoscópico, hemorragia gastrointestinal incoercible, choque hipovolémico, e incluso la muerte (sin embargo esta última es muy rara ya que es un procedimiento seguro)

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo deseé, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del participante o responsable

Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

Fecha

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

BIBLIOGRAFÍA.

1. Munoz S., Stravitz R.T., Gabriel D. A. Coagulopathy of Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis* 13 (2009) 95–107
2. Munoz S. J. Hepatic Encephalopathy. *Med Clin N Am* 92 (2008) 795–812
3. Don C. Rockey. Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 34 (2005) 581–588
4. Atif Zaman M., Naga C. Bleeding Caused by Portal Hypertension. *Gastroenterol Clin N Am* 34 (2005) 623–642.
5. Don C. Rockey. Gastroenterology Clinic of North America. *Gastroenterol Clin N Am* 34 (2005) xi–xiii
6. Heidelbaugh J. J. and Sherbondy M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *Am Fam Physician* 2006;74:756-62,781.
7. Heidelbaugh J. J. and Sherbondy M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part II. Complications and Treatment. *Am Fam Physician* 2006;74:767-76.
8. Uhing M. R. The albumin controversy. *Clin Perinatol* 31 (2004) 475– 488
9. Toubia N., Sanyal A. J. Portal Hypertension and Variceal Hemorrhage. *Med Clin N Am* 92 (2008) 551–574.
10. Akiyoshi N, Shijo H., Iida T. et al. The natural history and prognostic factors in patients with cirrhosis and gastric fundal varices without prior bleeding. *Hepatology Research* 17 (2000) 145-155.
11. Coelho-Prabhu N., Kamath P. S. Current Staging and Diagnosis of Gastroesophageal Varices. *Clin Liver Dis* 14 (2010) 195-208.
12. Chiu, P. W. Y., Enders K. W. Predicting Poor Outcome from Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterol Clin N Am* 38 (2009) 215-230.
13. Albillos A., Peñas B., Zamora J. Role of Endoscopy in Primary Prophylaxis for Esophageal Variceal Bleeding. *Clin Liver Dis* 14 (2010) 231-250.
14. Fauci, Kasper, Braunwald et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 2008.17a edición. Mc Graw Hill.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998. Del expediente clínico
16. Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.