



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

Título: “Evaluación de la utilidad de la escala de Newcastle para la predicción del desarrollo de varices gastroesofágicas en pacientes mexicanos con cirrosis biliar primaria”

TESIS QUE PRESENTA:

**DRA. RAQUEL PALOS CUÉLLAR
Servicio de Gastroenterología CMN SIGLO XXI**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

GASTROENTEROLOGÍA

**TUTORES:
DR. RICARDO SANDOVAL SALAS
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO**

CIUDAD DE MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
17 AGO 2016
DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD

DRA. DIANA GRACIELA MÉNEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI, IMSS

DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN GASTROENTEROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI, IMSS

DR. RICARDO SANDOVAL SALAS
MÉDICO ADSCRITO AL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN GASTROENTEROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI, IMSS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **01/06/2016**

DR. RICARDO SANDOVAL SALAS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Evaluación de la utilidad de la escala de Newcastle para la predicción del desarrollo de varices gastroesofágicas en pacientes mexicanos con cirrosis biliar primaria

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-84

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ricardo Sandoval Salas por su confianza y apoyo desinteresado, deseando que futuras generaciones continúen aprendiendo humanismo de la mano de su enseñanza

Al Dr. Aldo Ferreira Hermosillo por su ayuda brindada para el desarrollo de esta tesis, por su disposición.

A mis compañeros y amigos porque a su lado he aprendido el significado de la medicina, de la amistad y del apoyo incondicional.

A mi familia que es el motor de mi mundo, en especial a mis padres que han sido un ejemplo constante de trabajo, esfuerzo, y amor; a mis hermanos que son el mejor ejemplo de alegría y amor incondicional.

RESUMEN

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ESCALA DE “NEWCASTLE” PARA LA PREDICCIÓN DEL DESARROLLO DE VARICES GASTROESOFÁGICAS EN PACIENTES MEXICANOS CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Antecedentes: La cirrosis biliar primaria es una enfermedad hepática autoinmune caracterizada por colangitis destructiva crónica no supurativa, típicamente afectando a mujeres de mediana edad. Fatiga y prurito son los síntomas más prevalentes y tienen el mayor impacto en la calidad de vida. Usualmente la cirrosis biliar primaria tiene un curso lentamente progresivo y la cirrosis es la manifestación tardía en el curso de la enfermedad. La esperanza de vida de los pacientes afectados es menor comparada con la población general, pero de forma individual el curso de la enfermedad y la progresión varía enormemente. La habilidad para predecir de forma certera el resultado en pacientes con cirrosis biliar primaria es críticamente importante en el manejo clínico y un requisito esencial para el asesoramiento del paciente y otorga la oportunidad de realizar los procedimientos de diagnóstico y las intervenciones terapéuticas de forma oportuna. Las varices esofágicas puede ocurrir en un estadio temprano, haciendo difícil identificar el momento apropiado para iniciar la búsqueda con panendoscopia.

Objetivos: Se evaluó la utilidad de la escala de “Newcastle” para predecir el desarrollo de varices gastroesofágicas en pacientes mexicanos con cirrosis biliar primaria.

Material y métodos: Se realizó de un estudio de cohorte retrospectiva de los pacientes atendidos en la Clínica de Hígado del Hospital de Especialidades CMN SXXI, entre los períodos de Enero 2015 y Enero 2016. Se evaluó a los pacientes con cirrosis biliar primaria utilizando una hoja de recolección de datos, recopilando datos clínicos y bioquímicos que incluyeron: determinación de fosfatasa alcalina, albúmina sérica, plaquetas, tiempo de protrombina, INR, leucocitos, hemoglobina, hematocrito, gama glutamiltranspeptidasa. Una vez recopilados los datos, se procedió a calcular la escala de NewCastle en estos pacientes. Posteriormente se realizó endoscopia para determinar la presencia o ausencia de varices gastroesofágicas. Los pacientes fueron evaluados de forma regular en la consulta de la Clínica de Hígado en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades. Después de un año de seguimiento, se analizaron los datos iniciales y finales.

Análisis estadístico: Se describieron las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Para establecer normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilks. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de ji cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó U de Man Whitney o prueba de t. Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de Pearson o Spearman. Se determinará un punto de corte de la escala de NewCastle que sirva para predecir el desarrollo de varices gastroesofágicas, para lo cual se realizará una curva ROC (Receiver Operating Characteristics curve) y se identificó utilizando el índice de Youden, además se calculó el área bajo la curva de dicho punto de corte (AUC). Además se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la escala de NewCastle. Se utilizó una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Para el análisis de los datos utilizamos el paquete estadístico STATA versión 11.0.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes, 98% del sexo femenino, 71% presentaban enfermedades concomitantes, edad media del diagnóstico 49 años, no hubo diferencia de la presencia de varices esofágicas con el estadio en biopsia. La escala de Newcastle tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 60% a un corte de 99.69%, con un VPP de 75% y un VPN de 73%. Los parámetros significativamente ($P < 0.001$) asociados con la presencia de varices esofágicas fueron: albúmina, plaquetas, INR, colesterol, esplenomegalia, bazo, Child, Meld, escala de Newcastle.

Conclusiones: Se encontró que la escala de Newcastle tiene una sensibilidad y especificada limitada, continua siendo necesario evaluar múltiples parámetros para decidir el abordaje de los pacientes con CBP.

DATOS DEL ALUMNO	DATOS DEL ALUMNO
Autor	
Apeído paterno:	Palos
Apeído materno:	Cuéllar
Nombre (s):	Raquel
Telefono:	3311127029
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Número de cuenta:	514235617
Datos del asesor (es)	
Apeído paterno:	Sandoval
Apeído materno:	Salas
Nombre (s):	Ricardo
Apeído paterno:	Ferreira
Apeído materno:	Hermosillo
Nombre (s):	Aldo
Datos de la tesis	
Título:	Evaluación de la utilidad de la escala de Newcastle para la predicción del desarrollo de varices gastroesofágicas en pacientes mexicanos con cirrosis biliar primaria
Subtitulo:	
Número de páginas:	41
Año:	2016
Número de registro:	R-2016-3601-84

ÍNDICE

RESUMEN	4
1.- MARCO CONCEPTUAL	7
ANTECEDENTES	
1.1 Antecedentes generales	7
1.2 Antecedentes específicos	12
2.- JUSTIFICACIÓN	14
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
5.- HIPÓTESIS	15
6.- OBJETIVOS	16
6.1 Objetivo general	16
6.2 Objetivos específicos	16
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	16
7.1 Diseño del estudio	16
7.2 Ubicación espacio temporal	16
7.3 Estrategia de trabajo	17
7.4 Marco muestral	17
7.4.1 Población fuente	17
7.4.2 Sujetos del estudio	17
7.4.3 Criterios de selección	18
7.4.3.1 Criterios de inclusión	18
7.4.3.2 Criterios de exclusión	18
7.4.3.3 Criterios de eliminación	18
7.5 Diseño y tipo de muestreo	18
7.6 Tamaño de la muestra	18
7.7 Variables y escala de medición	19
7.8 Definición de variables	23
7.9 Métodos de recolección de datos	23
7.10 Técnica y procedimiento	23
7.11 Análisis de los datos	24
8.- LOGÍSTICA	24
8.1 Recursos humanos	24
8.2 Recursos materiales	25
8.3 Recursos financieros	25
8.4 Consideraciones éticas	25
9.- RESULTADOS	25
10.- DISCUSIÓN	33
11.- CONCLUSIONES	35
12.- REFERENCIAS	36
13.- ANEXOS	39
13.1 Escala de Newcastle	39
13.2 Hoja de recolección de datos	40
13.3 Consentimiento informado	41

1.- MARCO CONCEPTUAL

ANTECEDENTES

1.1 Antecedentes generales

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática autoinmune caracterizada por colangitis destructiva crónica no supurativa, típicamente afectando a mujeres de mediana edad. ¹

La enfermedad es relativamente rara con incidencias reportadas que van desde 0.33 a 5.8 por 100,000 personas/año y los índices de prevalencia de 1.91 a 40.2 por 100,000 personas/año. Fatiga o prurito son los síntomas más prevalentes y tienen el mayor impacto en la calidad de vida. Usualmente la CBP tiene un curso lentamente progresivo y la cirrosis es la manifestación tardía en el curso de la enfermedad. La esperanza de vida de los pacientes afectados es menor comparada con la población general, pero de forma individual el curso de la enfermedad y la progresión varía enormemente. ¹

La habilidad para predecir de forma certera el resultado en pacientes con CBP es críticamente importante en el manejo clínico y un requisito esencial para el asesoramiento del paciente y otorga la oportunidad de realizar los procedimientos de diagnóstico y las intervenciones terapéuticas de forma oportuna. ¹

La severidad histológica de la enfermedad en CBP está basada en los estadios histológicos de Scheuer y Ludwig ¹, ambos reconocen 4 estadios. Los estadios tempranos son asociados con pronóstico favorable. Los estadios tardíos, o fase cirrótica, es irreversible y clásicamente solo este estadio es asociado con un riesgo incrementado de descompensación hepática y desarrollo de hepatocarcinoma. Por lo tanto, la histología hepática es un fuerte factor pronóstico. ²

Una forma variante de CBP, la variante con ductopenia prematura, es caracterizada por una pérdida rápida, excesiva de conductos biliares en relación con la cantidad de fibrosis.

En individuos con este subtipo, la colestasis severa con ictericia progresiva e hipercolesterolemia marcada puede requerir trasplante hepático antes del desarrollo de la cirrosis. Varios hallazgos histológicos han sido descritos como importantes parámetros pronósticos de peor resultado en CBP, tal como colestasis central y periportal, necrosis de células periportales, y necrosis en sacabocados, hepatitis de interfase y ductopenia. ¹

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento en cirrosis biliar primaria son limitadas. El trasplante hepático es el único tratamiento curativo para CBP con excelente índice de supervivencia, pero es una opción solo para pacientes con estadio tardío de la enfermedad. El ácido ursodeoxicólico es el único tratamiento aprobado para la cirrosis biliar primaria. Existe una fuerte evidencia que apoya el uso de ácido ursodeoxicólico para retrasar la progresión de la CBP y actualmente permanece como la única terapia aprobada.

FACTORES PRONÓSTICOS

GÉNERO Y EDAD. Los pacientes masculinos tienen menos probabilidad de responder al tratamiento con ácido ursodeoxicólico y tienen un peor pronóstico. Otro hallazgo importante es la relación inversa entre la edad y la probabilidad de responder a la terapia.¹

PRESENCIA DE SÍNTOMAS. La mayoría de los estudios han reportado que los pacientes asintomáticos tienen estadios histológicos de enfermedad más tempranos, en adición a mejores niveles de enzimas hepáticas y menores niveles de bilirrubina y más altos niveles de albúmina. La vasta mayoría de pacientes asintomáticos (95%) seguidos por más de 20 años llegaron a ser sintomáticos.

FACTORES SEROLÓGICOS PRONÓSTICOS. Los anticuerpos antimitocondriales son altamente específicos para CBP y una piedra angular para el establecimiento del diagnóstico. Más del 95% de los pacientes tienen anticuerpos antimitocondriales positivos. Sin embargo, el estado de los anticuerpos antimitocondriales (positivos o negativos) no han mostrado correlación con el pronóstico. Aproximadamente la mitad de los pacientes

con CBP también tienen anticuerpos antinucleares positivos detectables en suero. En particular, los anticuerpos antimitocondriales contra antígenos: anti-Sp100 y anti-gp210 son altamente específicos de CBP.

FACTORES PRONÓSTICOS BIOQUÍMICOS. Desde el punto de vista diagnóstico el incremento en los valores de fosfatasa alcalina con o sin incremento en gama glutamiltranspeptidasa son ambos considerados como marcadores tempranos de colestasis. Ha sido conocido por varias décadas que los niveles de bilirrubina en suero es uno de los predictores más poderosos del pronóstico en CBP. Se ha demostrado en varios estudios un patrón de dos fases, una primera fase en la cual la bilirrubina sérica permanece estable por muchos años y una segunda fase de valores rápidamente incrementados, también llamada “fase de aceleración”. Mediciones repetidas de bilirrubina $>2\text{mg/dL}$, es un signo de enfermedad en estadio tardío. Un estudio francés mostró que los niveles de bilirrubina anormal persistentes son predictivos de fibrosis extensa, con un valor predictivo positivo de 90%. Los valores de bilirrubina sérica siguen siendo de utilidad pronóstica independientemente del tratamiento.

La albúmina sérica es otro importante y poderoso marcador bioquímico predictor de descompensación hepática. Niveles de albúmina sérica bajos y valores de bilirrubina altos han mostrado ser predictores independientes del desarrollo de cirrosis y mortalidad. Los valores de fosfatasa alcalina tienen valor pronóstico significativo e independiente en predicción de supervivencia sin trasplante hepático.

Angulo y colaboradores¹ fueron los primeros en reportar un impacto pronóstico de cambios en fosfatasa alcalina después del tratamiento con ácido ursodeoxicólico, mostrando que valores de fosfatasa alcalina >2 veces lo normal después de 6 meses de tratamiento predicen falla a tratamiento. Estudios recientes han demostrado claramente que la disminución cuantitativa en bilirrubina, albúmina, fosfatasa alcalina, amino aspartato transferasa, y gama glutamil transpeptidasa, a los 6 meses, al año y a los 2

años del tratamiento con ácido ursodeoxicólico, son predictores de mejoría de la supervivencia sin trasplante hepático. Estos criterios de respuesta bioquímica son útiles y ahora herramientas aceptadas para la estratificación y para identificar a los pacientes que tendrán necesidad de tratamientos adicionales. ¹

MODELOS DE PREDICCIÓN DE SOBREVIVENCIA SIN TRASPLANTE. Modelos de predicción matemática, han sido desarrollados para predecir la probabilidad de supervivencia usando hallazgos bioquímicos, clínicos y/o histológicos. La bilirrubina sérica y la edad son los principales componentes de casi todos los modelos propuestos. Roll y cols. ², mostraron que la edad al momento del diagnóstico, la presencia de hepatomegalia y el incremento en la bilirrubina sérica fueron todos independientemente asociados con la supervivencia. Otros estudios identificaron la bilirrubina, la hemorragia variceal, albúmina, edad y ascitis como predictores independientes de resultado.

Bonsel y cols. ², construyeron un modelo pronóstico incorporando 9 variables: bilirrubina, edad, albúmina, AgsHB (antígeno de superficie contra virus hepatitis B= AgsHB), complicaciones neurológicas, varices, ascitis, ictericia clínica, y prolongación de tiempos. Dos modelos validados son el modelo Europeo y el modelo de la clínica Mayo, el modelo Europeo fue publicado en 1985 por Christensen y cols. ², basado en datos de 248 pacientes, este modelo incluyó: edad al momento del diagnóstico, bilirrubina, albúmina, cirrosis, colestasis central y el uso de azatioprina. En 1993 este grupo publicó dos modelos dependientes en el tiempo; uno incluía solo variables bioquímicas y clínicas (bilirrubina, ascitis, albúmina, edad, hemorragia gastrointestinal) y una versión extendida, incluyendo inmunoglobulina M (IgM) y dos variables histológicas (colestasis central y cirrosis).

El modelo de la clínica Mayo es el más frecuentemente utilizado para predecir la probabilidad de supervivencia a corto plazo. Este modelo fue publicado en 1989 y se incluyeron: edad, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, y severidad del edema.

Una gran ventaja de este modelo fue que no requiere examen histológico hepático.

Un modelo adaptado fue propuesto en 1994 usando las mismas variables (INR en vez de TP) para predecir supervivencia corto plazo (<2 años) o tiempo hacia trasplante en cualquier momento durante el seguimiento.

Después de la introducción del ácido ursodeoxicólico en el tratamiento, el valor predictivo del modelo de la clínica Mayo es conflictivo, ya que puede sobreestimar el riesgo de muerte cuando es aplicado antes de iniciar el tratamiento. En sentido general el modelo de la clínica Mayo es una herramienta útil para estratificar pacientes para supervivencia y elegibilidad para ensayos clínicos. Un modelo simplificado del modelo de la clínica Mayo fue propuesto por Kim y cols.³, y esta disponible en internet, lo cual facilita su uso en la práctica clínica. Además, predictores más generales de función hepática son aplicados en CBP, tal como Model of End Stage Liver Disease (MELD) y Child Turcotte-Pugh. La puntuación de MELD está basada en la bilirrubina sérica, la creatinina sérica y el INR. Esta puntuación fue originalmente propuesta como marcador pronóstico para el resultado después de la colocación de una derivación portosistémica hepática transyugular (TIPSS)³

PREDICCIÓN DE CARCINOMA HEPATOCELULAR. El riesgo relativo de desarrollo de hepatocarcinoma es de 18.80% (IC 95%, 10-81-26.79) para pacientes con CBP comparado con la población general, lo cual hace al hepatocarcinoma el cáncer más prevalente en CBP. El resultado en pacientes con hepatocarcinoma es pobre. El hepatocarcinoma es menos frecuentemente visto en pacientes que inicialmente se presentan con estadios tempranos de la enfermedad. Jones y cols.⁴, siguieron a 667 pacientes con estadios tempranos (estadios I y II) y tardíos (estadios III y IV) de la enfermedad, de los 16 casos de hepatocarcinoma en este estudio todos tenían enfermedad avanzada (estadios III y IV). Varios estudios reportan hallazgos similares, sin embargo un estudio de Japón de 178 casos de hepatocarcinoma, describe casos en los

cuatro estadios histológicos, especialmente en hombres.⁵ El estadio histológico al momento del diagnóstico fue independientemente asociado con el desarrollo de hepatocarcinoma en mujeres, pero no en hombres. Estos hallazgos sugieren que mientras la cirrosis ocurre, el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma incrementa para mujeres, pero los hombres pueden estar en riesgo en cualquier estadio histológico de la enfermedad. Este estudio mostró una incidencia a 10 años de hepatocarcinoma de 6.5% y 2% en hombres y mujeres respectivamente ($p < 0.0001$)⁵. Otros estudios también han demostrado que en general los hombres desarrollan hepatocarcinoma con mayor probabilidad que las mujeres. Los estrógenos pueden tener un efecto protector sobre el desarrollo de hepatocarcinoma. El género masculino y la enfermedad avanzada son los factores de riesgo más frecuentemente reportados para hepatocarcinoma en CBP. Investigadores japoneses proponen un modelo predictor altamente exacto para predecir el desarrollo de hepatocarcinoma.⁶ Pacientes con edad mayor, sexo masculino, historia de transfusión sanguínea y cualquier signo de hipertensión portal o cirrosis.⁶ Recientemente un estudio de cohorte involucrando 4845 pacientes y 123 casos de hepatocarcinoma indicaron que la ausencia de respuesta bioquímica al ácido ursodeoxicólico es el mayor predictor de desarrollo de hepatocarcinoma.⁶

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La hipertensión portal en CBP, y las varices gastroesofágicas en particular, denotan mal pronóstico. La hemorragia variceal en CBP tiene una prevalencia reportada de alrededor del 30%. Notablemente, las varices gastroesofágicas, pueden desarrollarse en pacientes asintomáticos con CBP, puede ser el hallazgo de presentación precediendo a la ictericia, y puede preceder a la cirrosis.⁷ Las varices esofágicas pueden ocurrir en un estadio temprano, haciendo difícil identificar el momento apropiado para iniciar la búsqueda con panendoscopia.⁷

Las guías recientes recomiendan la búsqueda con panendoscopia en enfermedad avanzada (estadio IV), aunque es reconocido que la histología puede infraestimar la severidad de la enfermedad.⁸

La evidencia con respecto a la selección de pacientes y el momento de la búsqueda es contradictoria, especialmente en estadios tempranos de la enfermedad. La detección indiscriminada se asocia con un aumento de costo y riesgo para los pacientes, el apoyo al desarrollo de estudios validados, de formas más racionales para estratificar el riesgo de varices es necesario. Por lo tanto, los factores desencadenantes alternativos son necesarios para decidir cuándo es prudente la búsqueda de varices, independientemente de la histología. Varias herramientas no invasivas basadas en los parámetros de laboratorio solamente, o en combinación con imágenes, ayudan a identificar pacientes con cirrosis biliar primaria y varices gastroesofágicas que sea apropiado para la búsqueda por medio de panendoscopia.⁸

PREDICCIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL Y VARICES ESOFÁGICAS. Las varices esofágicas pueden desarrollarse en los estadios pre-cirróticos y cirróticos de la CBP. La supervivencia de pacientes que desarrollan varices esofágicas ha sido reportado como pobre. Patanwala y cols., reportaron una supervivencia a 5 años de 63% y 91% para pacientes con y sin varices esofágicas respectivamente. El pronóstico asociado con la presencia de varices esofágicas puede en parte reflejar el estadio avanzado de la enfermedad pero también puede estar relacionado con la mortalidad asociada con hemorragia variceal. Por lo tanto herramientas para diagnóstico oportuno de varices e inicio de tratamiento profiláctico son de obvia importancia clínica. Una puntuación de riesgo de Mayo >4.0 fue vista en 93% de los pacientes que desarrollaron varices esofágicas, mientras que en otro estudio identifico una puntuación >4.5 junto con plaquetas <140,000/mm³ como factores de riesgo independientes para el desarrollo de varices esofágicas. Las guías recientes de la AASLD (American Association for the Study

of the Liver Disease) en CBP recomienda búsqueda de varices esofágicas en pacientes con un conteo de plaquetas $<140,000/\text{mm}^3$ o una puntuación de Mayo >4.1 . Recientemente el modelo Newcastle para varices en CBP fue propuesto para predecir varices esofágicas, basado en un estudio retrospectivo incluyendo 330 pacientes con CBP. Este modelo fue validado externamente en dos cohortes independientes. Hipoalbuminemia, trombocitopenia, niveles de fosfatasa alcalina anormal y esplenomegalia fueron predictores independientes del desarrollo de varices. Un modelo adaptado fue propuesto excluyendo esplenomegalia para mejorar la utilidad en la práctica clínica y una calculadora en internet está disponible. Este modelo fue externamente validado en pacientes con cirrosis biliar primaria en Cambridge, Inglaterra y Toronto, Canadá. ¹

2. JUSTIFICACIÓN

Las varices gastroesofágicas pueden ocurrir en estadios tempranos de la CBP, haciendo difícil identificar el momento apropiado para iniciar la búsqueda con panendoscopia. La hipertensión portal en CBP y las varices esofágicas denotan pobre pronóstico. Casi la mitad de los pacientes con CBP que desarrollaron varices gastroesofágicas experimentaron hemorragia variceal con supervivencia del 63% y 43% después de 1 y 3 años, respectivamente. ⁹ La hemorragia variceal en CBP tiene una prevalencia reportada del 30%.⁹ Notablemente las varices gastroesofágicas pueden desarrollarse en pacientes asintomáticos con CBP, por lo anterior es importante determinar si el modelo de NewCastle recientemente desarrollado para predecir la presencia de varices esofágicas en pacientes con CBP puede ser aplicado en la población mexicana para así lograr determinar de forma certera el momento ideal para iniciar la búsqueda de varices gastroesofágicas en nuestros pacientes. Este estudio servirá para impactar de forma importante en los pacientes mexicanos con CBP ya que permitirá realizar cambios en el

abordaje diagnóstico y terapéutico así como en el pronóstico de nuestros pacientes, por lo anterior se iniciara la búsqueda de varices esofágicas de forma oportuna y se evitará la presencia de hemorragia variceal.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La habilidad para predecir de forma certera el resultado en pacientes con CBP es críticamente importante en el manejo clínico, un requisito esencial para el asesoramiento del paciente y otorga la oportunidad de realizar los procedimientos de diagnóstico y las intervenciones terapéuticas de forma oportuna. La puntuación de NewCastle que se realiza basándose en parámetros bioquímicos ha sido propuesta como un indicador de la presencia de varices gastroesofágicas en pacientes con CBP. Consideramos que puede ser una herramienta barata, no invasiva y validada que predice de forma certera la presencia de varices gastroesofágicas, no se ha aplicado a población mexicana y consideramos puede ser de utilidad para realizar el adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y correlaciones de la escala de NewCastle para la predicción del desarrollo de várices esofágicas en pacientes mexicanos con cirrosis biliar primaria?

5. HIPÓTESIS

Hipótesis: La escala de NewCastle es útil para predecir el desarrollo de várices esofágicas en pacientes mexicanos con cirrosis biliar primaria.

Hipótesis nula: La escala de NewCastle no es útil para predecir el desarrollo de várices esofágicas en pacientes mexicanos con cirrosis biliar primaria.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Conocer la utilidad de la escala de NewCastle para predecir el desarrollo de várices esofágicas en pacientes mexicanos con cirrosis biliar primaria.

6.2 Objetivos específicos

Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la correlación de la puntuación de NewCastle en pacientes con cirrosis biliar primaria y la presencia de varices gastroesofágicas de la clínica de hígado del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades "Centro Médico Nacional Siglo XXI" en un período comprendido de enero de 2015 a enero de 2016.

Evaluar características basales de los pacientes al momento del diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

Evaluar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de la puntuación de NewCastle para la detección de várices esofágicas.

Evaluar la incidencia de varices gastroesofágicas en pacientes con cirrosis biliar primaria.

Evaluar los cambios clínicos, bioquímicos y complicaciones durante el seguimiento de los pacientes con cirrosis biliar primaria.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva de los pacientes atendidos en la Clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades CMN SXXI, entre los periodos de Enero 2015 y Enero 2016.

7.2 Ubicación espaciotemporal

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de la Clínica de Hígado del servicio de

Gastroenterología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS con los pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria que asistieron a control médico por la consulta externa en el periodo comprendido entre enero 2015 y enero 2016 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

7.3 Estrategia de trabajo

Se evaluó a los pacientes con cirrosis biliar primaria utilizando una hoja de recolección de datos, recopilando datos clínicos y bioquímicos que incluyeron: edad, género, presentación clínica (sintomática o asintomática), determinación de fosfatasa alcalina, albúmina sérica, bilirrubina total, plaquetas, tiempo de protrombina, INR, leucocitos, hemoglobina, hematocrito, gama glutamiltranspeptidasa, tamaño del bazo medido por ultrasonido abdominal. Una vez recopilados los datos, se procedió a calcular la escala de NewCastle en estos pacientes. Posteriormente se realizó endoscopia para determinar la presencia o ausencia de varices gastroesofágicas. Ambos grupos fueron evaluados de forma regular en la consulta de la Clínica de Hígado en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades. Después de un año de seguimiento, se procedió a analizar los datos iniciales y finales.

7.4 Marco muestral

7.4.1 Población fuente

Pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI “Bernardo Sepúlveda” IMSS de la Clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología.

7.4.2 Sujetos de estudio:

Pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

7.4.3 Criterios de selección:

7.4.3.1 Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

Pacientes de ambos sexos.

Pacientes mayores de 18 años

Que aceptaron ser incluidos en el protocolo de estudio y firmaron el consentimiento informado.

7.4.3.2 Criterios de exclusión

Pacientes con cirrosis hepática descompensada.

Pacientes con embarazo o en lactancia.

Pacientes que durante el seguimiento perdieron derechohabencia.

7.4.3.3 Criterios de eliminación:

Pacientes que no tuvieron seguimiento.

Pacientes cuyo expediente no fue encontrado al momento de la recolección de la información.

Pacientes que no cumplieron con la determinación de los parámetros bioquímicos y la realización de panendoscopia.

7.5 Diseño y tipo de muestreo:

Se realizó muestreo por conveniencia, de forma que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria en el periodo de tiempo correspondiente.

7.6 Tamaño de la muestra:

Debido al diseño de este estudio, no se requiere calcular el tamaño de la muestra.

7.7 Variables y escala de medición

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece.	Se consideran sexo femenino, y sexo masculino	Masculino = 1 Femenino = 0
Peso	Cuantitativa Discreta	Razón	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto	Kg
Índice de masa corporal	Cuantitativa discreta	Razón	se determina según el peso del paciente en kilogramos, dividido entre la talla al cuadrado en metros	Se estandarizará en normal IMC: 19-24, sobrepeso IMC 25-29, obesidad mayor de 30.	Kg/metros cuadrados de superficie corporal
Cirrosis biliar primaria	Cualitativa	Ordinal	Presencia de criterios diagnósticos de cirrosis biliar primaria (dos de los siguientes: evidencia bioquímica de colestasis basado principalmente en elevación de fosfatasa alcalina, presencia de anticuerpos antimitocondriales, evidencia histología de colangitis destructiva no supurativa y destrucción de conductos biliares interlobulares)¹¹	Se determinará como presencia o ausencia de la enfermedad.	ESCALA DE SCHEUER, I,II,III,IV
GGT Gama glutamil transpeptidasa	Cuantitativa discreta	Razón	Es una enzima hepática, cataliza la transferencia de una porción de gamma glutamil de glutatión a un aceptor que puede ser un aminoácido, un péptido o una molécula de agua.	Concentración de gama glutamil transpeptidasa en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	mg/dl

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Fosfatasa alcalina	Cuantitativa Discreta	Razón	Es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleotidos, proteínas, y alcaloides.	Concentración de fosfatasa alcalina en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	U/L
Albúmina serica	Cuantitativa Discreta	Razón	Es la principal proteína de la sangre, es sintetizada en el hígado.	Concentración de bilirrubina en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	g/L
Leucocitos	Cuantitativa discreta	Razón	Son un grupo heterogéneo de Células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria.	Concentración de leucocitos en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	Cel/mm3
Hemoglobin a	Cuantitativa Discreta	Razón	Es una heteroproteína de la sangre, que transporta oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Concentración de hemoglobina en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	mg/dl
Plaquetas	Cuantitativa Discreta	Razón	Son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.	Concentración de plaquetas en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	X 10⁹
Presencia de varices esofagicas	Cualitativa Dicotomica	Nominal dicotómica	Presencia o no de varices gastroesofagicas durante la realización de panendoscopia.	Presencia o no de varices gastroesofagicas durante la realización de panendoscopia.	0 = no 1 = si
Uso de betabloque ador	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presencia de uso de beta bloqueadores como parte del tratamiento.	Se determinara la presencia de uso de beta bloqueadores como parte del tratamiento.	0 = no 1 = si

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Uso de acido ursodeoxicólico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presencia de uso de acido ursodeoxicólico como parte del tratamiento.	Se determinara la presencia de uso de acido ursodeoxicólico como parte del tratamiento.	0 = no 1 = si
Glucosa	Cuantitativa discreta	Razón	Es un monosacarido con formula molecular C6H12O6, Es la fuente primaria de síntesis de energia de las células, mediante su oxidación catabolica.	Concentración de glucosa en examen del paciente en el momento del diagnostico.	mg/dl
Colesterol	Cuantitativa discreta	Razón	Es un esteroles que se encuentra en tejidos corporales y plasma sanguíneo.	Concentración de colesterol en examen del paciente en el momento del diagnostico.	mg/dl
Triglicéridos	Cuantitativa discreta	Razón	Es un tipo de glicerido, que pertenece al grupo de los lípidos. Tienen como función suministrar energía o como almacén de energia.	Concentración de triglicéridos en examen del paciente en el momento del diagnostico.	mg/dl
Urea	Cuantitativa discreta	Razón	Es un compuesto químico cristalino e incoloro, es el principal producto del metabolismo de proteínas.	Concentración de urea en examen del paciente en el momento del diagnostico.	mg/dl
Creatinina	Cuantitativa discreta	Razón	Es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, Lo produce el cuerpo en una tasa constante, es el modo mas simple de monitorizar la función renal.	Concentración de creatinina en examen del paciente en el momento del diagnostico.	mg/dl
Aspartato aminotransferasa	Cuantitativa discreta	Razón	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en corazón, hígado, músculo, catalina la reacción de transferencia de un grupo amino	Concentración de aspartato amino transferasa en examen del paciente en el momento del diagnostico.	mg/dl

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Alanino amino-transferasa	Cuantitativa discreta	Razón	Es una enzima aminotransferasa con gran concentración en hígado y en menor medida riñones, corazón y musculo.	Concentración de alanino amino transferías en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	mg/dl
Tiempo de protrombina	Cuantitativa discreta	Razón	Evalúa la vía extrínseca de la coagulación sanguínea, Se usa para determinar la tendencia de la sangre a coagularse. es el tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición de factor tisular.	Resultado de tiempo de protrombina en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	segundos.
INR (internation al normalized ratio)	Cuantitativa discreta	Razón	Es una forma de estandarizar los valores obtenidos a través del tiempo de protrombina, Es la proporción del tiempo de protrombina del paciente a un control, elevado a la potencia del valor ISI (índice internacional de sensibilidad) para el sistema utilizado.	Resultado de INR en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	
Bilirrubina	Cuantitativa discreta	Razón	Es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina, se conjuga en el hígado, se almacena en la vesícula biliar.	Concentración de bilirrubina en examen del paciente en el momento del diagnóstico.	mg/dl
Esplenomegalia en ultrasonido	Cualitativa	Nominal dicotómica	presencia de bazo mayor a 12cm por medición en ultrasonido.	Se determinara la presencia o no de bazo mayor a 12cm por medición en ultrasonido.	0 = no 1 = si
Enfermedad concomitante	Cualitativa	Nominal dicotómica	presencia de una o más enfermedades además de la cirrosis biliar primaria.	Se determinara la presencia de una o más enfermedades además de la cirrosis biliar primaria.	0 = no 1 = si

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Escala de NewCastle	Cualitativa	Ordinal	<p>Realizada mediante la fórmula: $(\%Probabilidad) = 1/[1 + \exp^{-(9.186 + 0.001 * fosfatas\ alcalina\ in\ IU - 0.178 * albumina\ in\ g/L - 0.015 * plaquetas^9)}$ X10)</p>	<p>Realizada mediante la fórmula: $(\%Probabilidad) = 1/[1 + \exp^{-(9.186 + 0.001 * fosfatasa\ alcalina\ en\ UI - 0.178 * albúmina\ en\ g/L - 0.015 * plaquetas^9)}$ X10)</p>	

7.8 Definición de variables

Variable independiente: Presencia de varices gastro-esofágicas.

Variable dependiente: Puntuación de modelo NewCastle.

7.9 Métodos de recolección de datos:

Se registraron los parámetros clínicos y bioquímicos de todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria del CMN siglo XXI en una base de datos que se actualizó de forma constante. Una vez recopilada la información necesaria, se llevo a cabo la determinación de la puntuación de NewCastle y se realizó panendoscopia en búsqueda de la presencia de varices gastroesofágicas.

7.10 Técnica y procedimiento:

Se recabaron los datos clínicos y bioquímicos de cada paciente. Se citaron a los pacientes a consulta para valorar el estado general de salud.

Se tomaron los datos del paciente como son edad, peso, talla, antecedentes quirúrgicos, transfusionales, toxicomanías, enfermedades crónico degenerativas).

Se valoraron los resultados bioquímicos: fosfatasa alcalina, albúmina sérica, plaquetas,

glucosa, colesterol, triglicéridos, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, bilirrubinas, gama glutamiltranspeptidasa, creatinina, urea, hemoglobina, hematocrito, neutrófilos, tiempo de protrombina, INR). Además de la presencia de varices gastroesofágicas, esplenomegalia.

7.11 Análisis de datos:

Se describieron las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Para establecer normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilks. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de ji cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó U de Man Whitney o prueba de t. Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se utilizará la prueba de Pearson o Spearman. Se determinó un punto de corte de la escala de NewCastle que sirva para predecir el desarrollo de varices gastroesofágicas, para lo cual se realizó una curva ROC (Receiver Operating Characteristics curve) y se identificó utilizando el índice de Youden, además se calculó el área bajo la curva de dicho punto de corte (AUC). Además se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la escala de NewCastle. Se utilizó una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Para el análisis de los datos utilizamos el paquete estadístico STATA versión 11.0.

8. LOGÍSTICA

8.1 Recursos Humanos

Director de tesis: Dr. Ricardo Sandoval Salas

Investigador: Dra. Raquel Palos Cuéllar.

Asesor Metodológico: M. en C. Aldo Ferreira Hermosillo

Recursos Humanos: Personal propio de la institución (médicos adscritos y residente del servicio de gastroenterología). No se utilizará personal ajeno a la institución.

8.2 Recursos Materiales

Expedientes clínicos.

Material bibliográfico recopilado.

Hojas de recolección de datos.

Cuestionario.

Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico

8.3 Recursos Financieros

Recursos del Hospital de Especialidades CMN siglo XXI, IMSS, propios de la atención del paciente con esta patología, no se erogaron gastos extraordinarios.

Los propios del grupo de investigadores.

8.4 Consideraciones éticas

El presente protocolo se ajustó a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y a la Declaración de Helsinki de 1975, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983. Se respetó la confidencialidad de los participantes en el estudio. Debido a la naturaleza del estudio, se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes que fueron incluidos en el estudio.

9. RESULTADOS.

En este estudio se incluyeron a 100 pacientes con el diagnóstico de CBP del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI “Bernardo Sepúlveda ” IMSS de la Clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología de Enero del 2015 a Enero del 2016. Se realizó análisis de diferencia de porcentajes con la prueba de χ^2 , para el análisis de normalidad se utilizó la prueba de Shapiro Wilks, para el análisis de p para variables cuantitativas con distribución paramétrica se utilizó la prueba de t de Student y para no paramétricas se utilizó la prueba de U Mann-Whitney. La edad media de los pacientes en

el momento de la inclusión al estudio fue 56 años, 98% de los pacientes fueron del sexo femenino, presentaban enfermedades concomitantes el 71% de los pacientes, siendo las más comunes: Hipotiroidismo (26%), Síndrome de Sjögren (17%), Esclerosis sistémica (16%), Hipertensión arterial sistémica (12%), Diabetes mellitus (11%). La edad media al momento del diagnóstico de CBP fue 49 años. 73% de los pacientes tuvieron biopsia hepática, se encontraban en estadio 1 (7 pacientes), estadio 2 (36 pacientes), estadio 3 (12 pacientes), estadio 4 (12 pacientes). No hubo diferencia estadísticamente significativa en relación al estadio histológico y la presencia de várices esofágicas.

El 100% de los pacientes se encontraba en tratamiento con ácido ursodeoxicólico. Dentro de los parámetros que fueron evaluados se incluyó además una escala de Newcastle modificada por presencia de esplenomegalia, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en relación a la presencia de varices esofágicas en los siguientes factores: albúmina, nivel de plaquetas, leucocitos, INR, bilirrubina, colesterol, esplenomegalia, tamaño del bazo (cm), estadificación por Child Pugh, puntuación de Meld, la escala de Newcastle y la escala de Newcastle modificada por presencia de esplenomegalia. Llamando nuestra atención que aunque el valor de GGT no fue estadísticamente significativo, se encuentra limítrofe por lo que consideramos que tal vez aumentando el tamaño de muestra pudiera ser significativo. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes y análisis univariado de los factores asociados a la presencia de várices esofágicas.

Parámetro	Población general (n = 100)	Pacientes con várices esofágicas (n = 58)	Pacientes sin várices esofágicas (n = 42)	p
Edad, años (media ± DE)	56 ± 12	57 ± 12	55 ± 12	NS
Sexo Femenino, %	98	98	98	NS
Peso, kg (media ± DE)	59 ± 11	60 ± 10	58.8 ± 12	NS
Talla, m (media ± DE)	1.56 ± 0.06	1.55 ± 0.05	1.56 ± 0.07	NS
IMC, kg/m ² (mediana, RI)	23.6 (22.2 – 26.7)	23.9 (22.5 – 26.8)	23.2 (21.8 – 25.6)	NS
Peso por IMC, %				NS
Normal	66	59	76	
Sobrepeso	24	29	17	
Obesidad grado 1	10	12	7	
ASC, m ² (media ± DE)	1.59 ± 0.14	1.59 ± 0.12	1.57 ± 0.16	NS

Enfermedades concomitantes, %	71	67	76	NS
Artritis reumatoide, %	9	7	12	NS
Vitíligo, %	3	5	0	NS
Hipotiroidismo, %	26	22	31	NS
Sx Sjögren, %	17	16	19	NS
Esclerosis sistémica, %	16	14	19	NS
Diabetes Mellitus, %	11	12	10	NS
Hipertensión, %	12	16	7	NS
Sx CREST, %	4	3	5	NS
Depresión, %	2	2	2	NS
Edad al diagnóstico, años (media ± DE)	49 ± 12	50 ± 12	48 ± 11	NS
Biopsia, %	73	68	81	NS
Fases CBP (biopsia) +				NS
I	7	5	10	
II	36	31	43	
III	12	14	10	
IV	12	10	14	
Tratamiento, %				NS
AUDC	100	58	42	
Uso de betabloqueador, %	13	22	0	<0.001
GGT, mg/dl (mediana, RI)	133 (68 – 237)	116 (65 – 190)	170 (70 – 321)	NS (0.06 = limitrofe)
FA, mg/dl (mediana, RI)	257 (163 – 399)	232 (161 – 372)	290 (164 – 480)	NS
Albúmina, g/dl (media ± DE)	3.7 ± 0.7	3.5 ± 0.7	4.0 ± 0.5	<0.001
Leucocitos, x10 ³ (mediana, RI)	4.88 (3.8 – 6.23)	4.27 (3.5 – 5.3)	5.8 (4.4 – 6.9)	<0.001
Hemoglobina, g/dl (media ± DE)	12 ± 2.2	11.8 ± 2.2	12.3 ± 2.2	NS
Plaquetas, x10 ³ (mediana, RI)	170 (110 – 221)	127 (96 – 189)	212 (178 – 277)	<0.001
HTDA variceal, % (n)	22 (13)	22 (13)	0	<0.001
INR (media ± DE)	1.18 ± 0.55	1.3 ± 0.69	1.0 ± 0.15	0.005
Bilirrubina (mediana, RI)	1.18 (0.73 – 2.73)	1.57 (1 – 3)	0.84 (0.49 – 1.65)	0.001
Glucosa, mg/dl (mediana, RI)	90 (83 – 100)	91 (85 – 103)	90 (83 – 97)	NS
Colesterol, mg/dl (mediana, RI)	164 (125 – 209)	147 (106 – 188)	184 (152 – 224)	0.001
Triglicéridos, mg/dl (mediana, RI)	112 (90 – 170)	100 (90 – 154)	133 (92 – 186)	NS
Urea, mg/dl (mediana, RI)	30 (20 – 40)	29 (20 – 37)	32 (26 – 40)	NS
Creatinina, mg/dl (mediana, RI)	0.7 (0.6 – 0.87)	0.66 (0.57 – 0.90)	0.74 (0.6 – 0.81)	NS
Síntomas, %	82	86	76	NS
Prurito, %	54	52	57	NS
Astenia, %	78	83	71	NS
AST (mediana, RI)	42 (31 – 78)	47 (36 – 75)	40 (29 – 84)	NS

ALT (mediana, RI)	37 (24 – 60)	39 (24 – 63)	36 (25 – 64)	NS
TP (mediana, RI)	12.8 (12 – 14)	13.2 (12 – 14.4)	12.3 (11.7 – 12.9)	0.005
Esplenomegalia, %	51	71	24	<0.001
Bazo, cm (mediana, RI)	12 (9.8 – 13.4)	12.6 (11.1 – 13.9)	9.8 (8.6 – 12.1)	<0.001
Anticuerpos anti-mitocondriales, %	43	45	41	NS
NewCastle (mediana, RI)	99.8 (99.5 – 99.92)	99.9 (99.74 – 99.94)	99.6 (99.13 -99.82)	<0.001
NewCastle-esplenomegalia (mediana, RI)	99.0 (96.79 – 99.84)	99.81 (98.87 – 99.89)	96.87 (94 – 98.75)	<0.001
Child Pugh, %				<0.001
A	71	55	93	
B	21	33	5	
C	8	12	2	
Puntos de Child (mediana, RI)	5 (5-7)	6 (5 – 8)	5 (5 – 5)	<0.001
MELD, mediana (RI)	10 (7-14)	11 (8 – 16)	7 (6 – 11)	<0.001

NS = No significativo

+ La severidad histológica de la enfermedad en CBP está basada en los estadios histológicos de Scheuer y Ludwig ¹, ambos reconocen 4 estadios.

De los factores en los que se encontró significancia estadística se calculó Odd Ratio, realizando un análisis de regresión logística (Ver Tabla 2). Con lo cual logramos documentar que en nuestra población existe asociación significativa de albúmina, plaquetas, INR, Colesterol, TP, presencia de esplenomegalia, tamaño del bazo (cm), puntos en escala de Child Pugh, puntuación en escala MELD, Escala de Newcastle modificada por esplenomegalia.

Tabla 2. Análisis multivariado de parámetros significativamente asociados con la presencia de várices esofágicas en el análisis univariado.

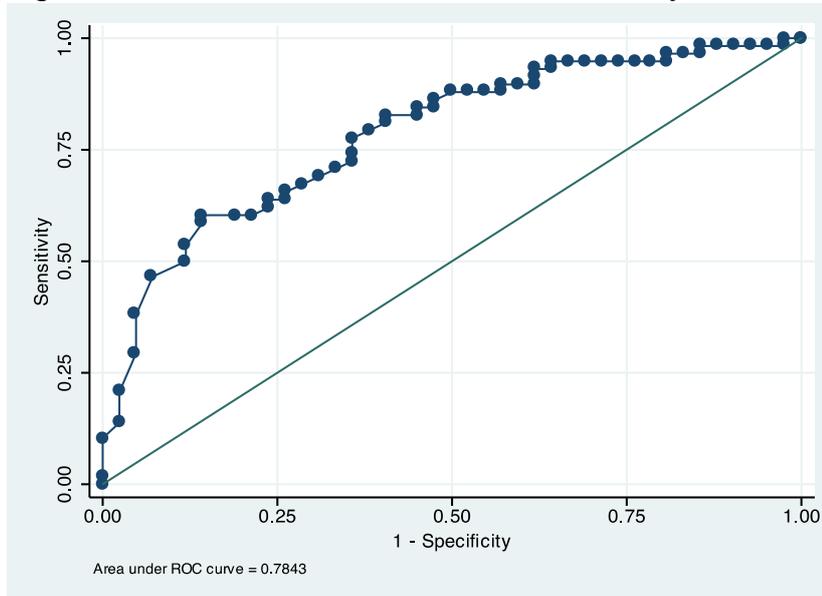
Parámetro	OR	IC 95%	p
Albúmina	0.199	0.08-0.46	<0.001
Plaquetas	0.98	0.97-0.99	<0.001
INR	79.58	3.72-1698	0.005
Colesterol	0.99	0.98-0.99	0.005
TP	1.34	1.04-1.73	0.023
Esplenomegalia	7.71	3.11-19.12	<0.001
Bazo (cm)	1.54	1.24-1.90	<0.001
Puntos de Child	2.08	1.37-3.14	0.001
MELD	1.17	1.06-1.29	0.002
Newcastle esplenomegalia	1.58	1.24-2.02	<0.001

Utilidad de Escala de Newcastle para la predicción de várices esofágicas.

Se analizó la utilidad de la escala de Newcastle para la predicción de várices esofágicas para lo cual se realizó curva ROC con lo cual encontramos un punto de corte de 99.69, con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 60%, con un valor predictivo positivo de 75% y un valor predictivo negativo de 73%; con un AUC de 0.78 (IC95% 0.69 – 0.87).

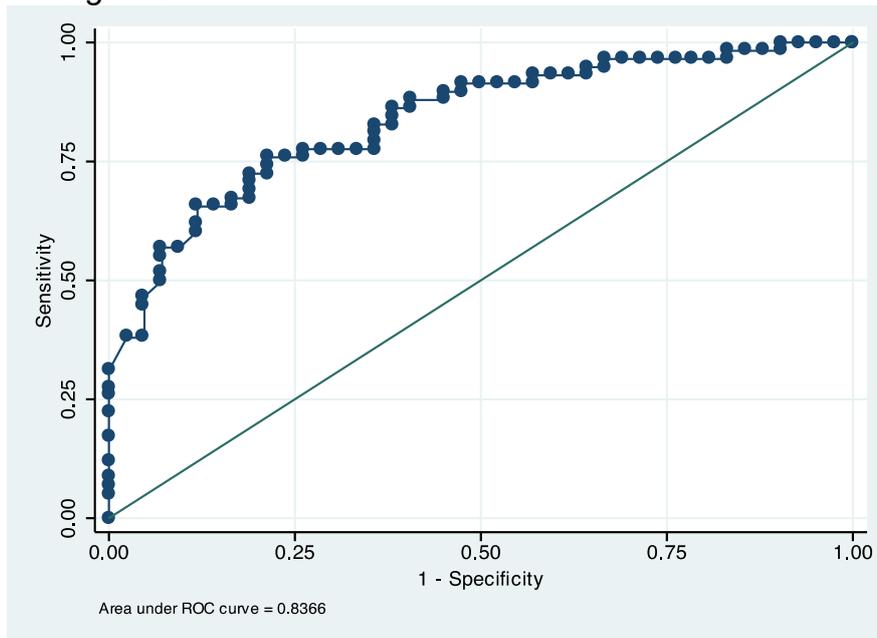
Ver figura 1.

Figura 1. Curva ROC de Escala de Newcastle y el desarrollo de várices esofágicas.



Se analizó la utilidad de la escala de Newcastle para la predicción de várices esofágicas modificada por presencia de esplenomegalia, para lo cual se realizó curva ROC con lo cual encontramos un punto de corte de 97.42, con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 60%, con un valor predictivo positivo de 76% y un valor predictivo negativo de 80%; con un AUC de 0.83 (IC95% 0.75 – 0.91). Ver figura 2.

Figura 2. Curva ROC de Escala de Newcastle modificada y el desarrollo de várices esofágicas.



Análisis por Child-Pugh.

Se realizó análisis estadístico por estadio de Child Pugh utilizando ANOVA con post hoc de Bonferroni (por ser más de dos grupos), (Ver tabla 3). Encontrando diferencia significativa entre los grupos de Child Pugh estadio A en comparación con Child Pugh estadio B, y Child Pugh C para la presencia de várices esofágicas. También logramos documentar diferencia significativa entre los grupos de Child Pugh estadio A en comparación con Child Pugh B y Child Pugh C para la presencia de esplenomegalia. No hubo diferencia clínicamente significativa para la presencia de síntomas en relación con la puntuación de Child Pugh.

Tabla 3. Análisis por estadio de Child Pugh.

Parámetro	Child A	Child B	Child C	p (A vs. B)	p (A vs. C)	p (B vs. C)
Várices esofágicas, %	45	91	88	<0.001	0.044	NS
Esplenomegalia, %	41	72	88	0.035	0.032	NS
Síntomas, %	76	95	100	NS	NS	NS

Análisis por MELD

Se realizó análisis estadístico por puntuación de MELD, se utilizó ANOVA, encontramos diferencia estadísticamente significativa entre la puntuación de la escala de MELD y la presencia de várices esofágicas, presencia de esplenomegalia, y presencia de síntomas entre el grupo de <9 puntos vs el grupo de 10-19 puntos, no es comparable el grupo de 30-39 PUNTOS porque su n = 1, (Ver tabla 4).

Tabla 4. Análisis por puntuación de escala MELD.

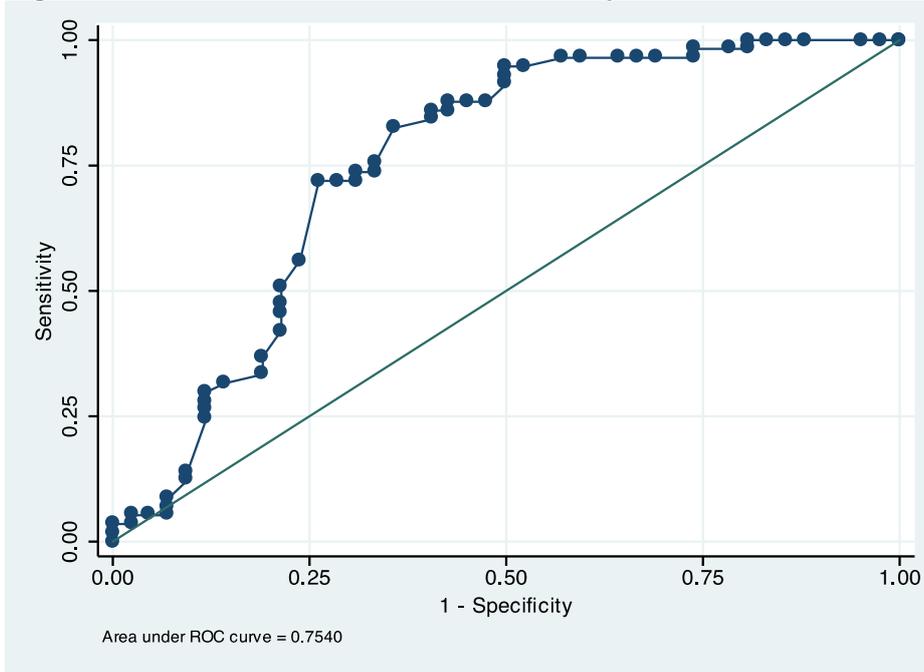
Parámetro	<9 puntos (n =49)	10-19 puntos (n= 42)	20-29 puntos (n =8)	30-39 puntos (n = 1)	p*
Várices esofágicas, %	43	71	75	100	0.017
Esplenomegalia, %	31	71	63	100	<0.001
Síntomas, %	69	95	88	100	0.004

* diferencias solamente entre el grupo de <9 vs. 10-19, resto no significativo

Análisis de tamaño del bazo (cm).

Se realizó curva ROC para valorar la relación del tamaño del bazo con el desarrollo de várices esofágicas, con lo cual obtuvimos que el tamaño del bazo es un predictor útil del desarrollo de várices esofágicas, determinamos que un bazo de 10.7cm tiene una sensibilidad del 86%, especificidad de 60%, porcentaje de clasificados correctamente 75%, AUC de 0.75 (IC 95% 0.64-0.85). Ver figura 3.

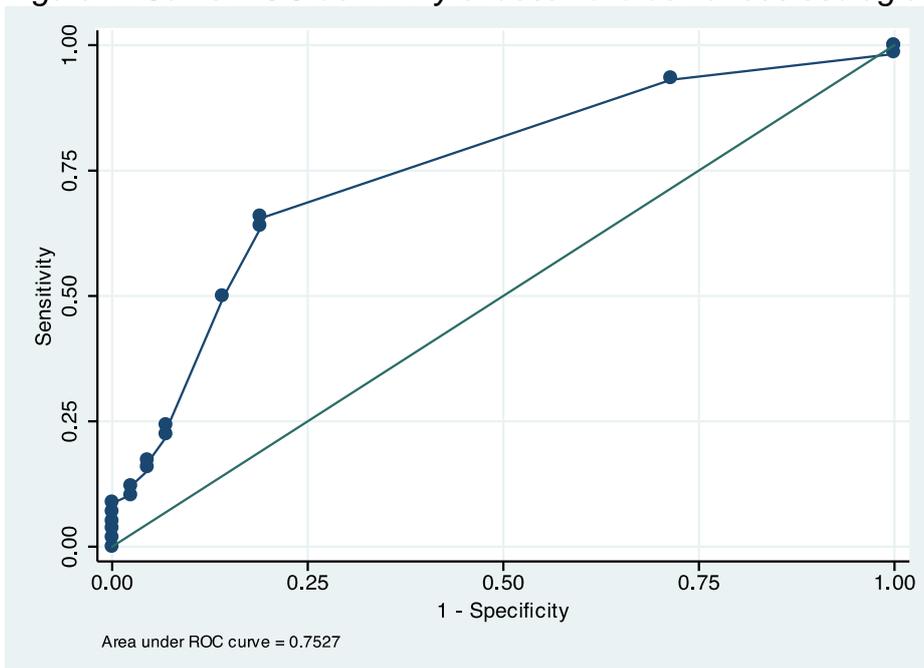
Figura 3. Curva ROC de tamaño del bazo y el desarrollo de várices esofágicas.



Análisis de INR.

Se realizó curva ROC para valorar la relación del INR con el desarrollo de várices esofágicas, con lo cual obtuvimos que el INR >1.06 tiene una sensibilidad de 66% con especificidad de 81% y porcentaje de correctos clasificados de 72%, con AUC de 0.75 (IC95% 0.65-0.84). Ver figura 4.

Figura 4. Curva ROC de INR y el desarrollo de várices esofágicas.



10. DISCUSIÓN.

El modelo Newcastle para várices en CBP fue propuesto para predecir várices esofágicas, basado en un estudio retrospectivo incluyendo 330 pacientes con CBP. Este modelo fue validado externamente en dos cohortes independientes.² En nuestro estudio logramos incluir 100 pacientes con diagnóstico de CBP en los cuales encontramos que la escala de Newcastle tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 60% con un valor predictivo positivo de 75% y un valor predictivo negativo de 73%; con un corte de 99.69. Ver figura 1. Y se realizó también la determinación de la escala de Newcastle modificada por presencia de esplenomegalia para la predicción de várices esofágicas en la cual encontramos un puntos de corte de 97.42, con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 60%, con un valor predictivo positivo de 76% y un valor predictivo negativo de 80%. Ver figura 2. Por lo anterior consideramos que aunque la escala de Newcastle y su versión modificada son una herramienta barata, no invasiva, y validada para la predicción de la presencia de várices esofágicas², en nuestra población encontramos una sensibilidad de 83 y 88% respectivamente; y especificidad de 60% en ambas escalas, consideramos que tienen una capacidad limitada como parte del escrutinio para detectar la presencia de várices esofágicas en pacientes con CBP, la especificidad de ambas escalas es baja por lo cual se podrán presentar falsos positivos. En este estudio encontramos que 98% de los pacientes fueron del sexo femenino y la edad media al momento del diagnóstico de CBP fue 49 años, lo cual coincide con la literatura que reporta una relación 9:1 (Mujer:hombre), y se reporta que la edad del diagnóstico es usualmente entre los 30 y los 60 años.⁶ El 82% de los pacientes se encontraban sintomáticos en el este estudio, lo cual es un porcentaje más alto que el reportado en la literatura mundial que es de 40%.⁶ El prurito lo presentaban el 54% de los pacientes, y astenia el 78% de los pacientes. Con presencia de enfermedades concomitantes en el 71% de los pacientes, siendo las más comunes: Hipotiroidismo

(26%), Síndrome de Sjögren (17%), Esclerosis sistémica (16%), Hipertensión arterial sistémica (12%), Diabetes mellitus (11%). Lo anterior contrasta con lo reportado previamente donde se menciona que el síndrome de Sjögren se presenta en 72-100% de los pacientes, hipotiroidismo en el 15 al 20% y esclerosis sistémica en el 15-19%,⁶ no siendo así para la presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica que se encontró en el 11 y 12% de nuestra población. 73% de los pacientes tuvieron biopsia hepática, se encontraban en estadio 1 (7 pacientes), estadio 2 (36 pacientes), estadio 3 (12 pacientes), estadio 4 (12 pacientes). No hubo diferencia estadísticamente significativa en relación al estadio histológico y la presencia de várices esofágicas. Estos resultados y los de estudios previos reiteran evidencia de que la hipertensión portal pre-sinusoidal secundaria a hiperplasia nodular regenerativa o la presencia de fleboesclerosis pueden jugar un papel en el desarrollo de várices esofágicas en pacientes con CBP.⁷

El 100% de los pacientes se encontraba en tratamiento con ácido ursodeoxicólico. Dentro de los parámetros que fueron evaluados encontramos una diferencia estadísticamente significativa en relación a la presencia de varices esofágicas en los siguientes factores: albúmina, nivel de plaquetas, leucocitos, INR, bilirrubina, colesterol, esplenomegalia, tamaño del bazo (cm), estadificación por Child Pugh, puntuación de Meld, la escala de Newcastle y la escala de Newcastle modificada por presencia de esplenomegalia. Llamando nuestra atención que aunque el valor de GGT no fue estadísticamente significativo, se encuentra limítrofe por lo que consideramos que tal vez aumentando el tamaño de muestra pudiera ser significativo. En el análisis multivariado se documentaron p significativas y se encontraron como factores protectores para el desarrollo de varices en nuestra población: la albúmina, las plaquetas y el colesterol. Y como factores de riesgo para el desarrollo de varices: el INR, la presencia de esplenomegalia, y en menor medida la puntuación de Child Pugh, la escala de Newcastle modificada, y el tamaño del bazo. Por lo anterior se valoró la relación del tamaño del bazo con el desarrollo de várices

esofágicas, con lo cual obtuvimos que el tamaño del bazo es un predictor útil del desarrollo de várices esofágicas, determinamos que un bazo de 10.7cm tiene una sensibilidad del 86%, especificidad de 60%. Ver figura 3. En estudios previos se ha encontrado que la presencia o ausencia de esplenomegalia en el ultrasonido ha mostrado ser el predictor individual más importante de la presencia de várices esofágicas incrementando el riesgo hasta 6 veces. ⁷

Además encontramos diferencia estadísticamente significativa entre la puntuación de la escala de MELD y la presencia de várices esofágicas, presencia de esplenomegalia, y presencia de síntomas entre el grupo de <9 puntos vs el grupo de 10-19 puntos, no fue comparable el grupo de 30-39 PUNTOS porque su n = 1, (Ver tabla 4). Consideramos que en pacientes con CBP con una puntuación de MELD < 9 es menos probable la presencia de várices esofágicas. Se valoró también la relación del INR con el desarrollo de várices esofágicas, con lo cual obtuvimos que el INR >1.06 tiene una sensibilidad de 66% con especificidad de 81%. Ver figura 4. Y también encontramos que es un factor de riesgo para el desarrollo de varices esofágicas con un OR de 79 que fue el más alto de todos los parámetros que evaluamos en el estudio. Lo cual es indicativo de la importancia de la evaluación de la función de síntesis hepática. ⁸

11. CONCLUSIONES.

En conclusión, las varices esofágicas son comunes en los pacientes con CBP, incluso en estadios tempranos de la enfermedad, y tienen efecto sustancial en la sobrevida independientemente de la presencia de sangrado.¹⁰ La escala de Newcastle aunque es una herramienta simple, universalmente disponible y validada, en nuestra población encontramos una sensibilidad y especificidad limitada. La importancia de usar estrategias efectivas para identificar la presencia de várices esofágicas en pacientes con diagnóstico de CBP en estadios tempranos para realizar las intervenciones apropiadas, radica en que

se ha demostrado que mas del 10% de los pacientes con várices esofágicas tienen estadios tempranos de CBP, y que la sobrevida en pacientes con varices esofágicas es menor. Debido a que en este estudio logramos identificar factores protectores y factores de riesgo para la presencia de varices esofágicas en los parámetros bioquímicos evaluados de forma rutinaria en los pacientes con CBP (albúmina, plaquetas, colesterol, INR, esplenomegalia) recomendamos que todos estos parámetros sean evaluados de forma conjunta en el abordaje de los pacientes con CBP para determinar la necesidad de realización de estudio endoscopico en búsqueda de varices esofágicas. Las guías recientes de la AASLD (American Association for the Study of the Liver Disease) en CBP recomiendan búsqueda de varices esofágicas en pacientes con un conteo de plaquetas $<140,000/\text{mm}^3$ o una puntuación de Mayo >4.1 ; ^{13,21} aunado a esto podríamos tomar en cuenta los parámetros antes mencionados para decidir el momento ideal para realización de panendoscopia en búsqueda de varices esofágicas. Nuestra habilidad para predecir de forma certera el resultado en pacientes con CBP es críticamente importante en el manejo clínico, un requisito esencial para el asesoramiento del paciente y otorga la oportunidad de realizar los procedimientos de diagnóstico y las intervenciones terapéuticas de forma oportuna. Se requiere de una escala con mayor sensibilidad y especificidad que la evaluada en este estudio (Escala de Newcastle) para predecir con mayor certeza la presencia de varices esofágicas en pacientes mexicanos con CBP.

12. REFERENCIAS:

- 1) Lammers Willem J., Kowdley Kris V, van Buuren Henk R, Predicting outcome in primary biliary cirrhosis. *Annals of Hepatology*. 2014; 316-326.
- 2) Patanwala I., McMeekin P., Walters R., Mells G., etal. A validated clinical tool for the prediction of varices in PBC: The Newcastle Varices in PBC Score. *Journal of Hepatology* 2013 vol. 59; 327–335
- 3) Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, Therneau TM, Benson JT, Krom RA, Dickson ER. Adaptation of the Mayo primary biliary cirrhosis natural history model for application in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000; 6: 489-94.

- 4) Jones DE, Metcalf JV , Collier JD, Bassendine MF , James OF . Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997; 26: 1138-42
- 5) Harada K, Hirohara J, Ueno Y , Nakano T , Kakuda Y , T su- bouchi H, Ichida T, et al. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: na- tional data from Japan. *Hepatology* 2013; 57: 1942-9.
- 6) Angulo P, Lindor K, Chapter 89, Primary Biliay Cirrhosis. Sleisenger and Fordtran´s Gastrointestinal and Liver Disease. Saunders Elsevier 9th edition, 1477-1488.
- 7)Selmi C. , Bowlus C., Gershwin E., Coppel R., Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377: 1600–09.
- 8) Hirschfield G.,Gershwin E., Primary Biliary cirrhosis: One Disease with many Faces. *The Israel Medical Association Journal*. VOL 13. January 2011; 55-59.
- 9) T. H. Karlsen, M. Vesterhus, Boberg K. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 39: 282–301
- 10) Nakanuma Y. Are esophagogastric varices a late manifestation in primary biliary cirrhosis? *J Gastroenterol* 2003;38:1110–1112.
- 11) Takeshita E, Kumagi T, Matsui H, Abe M, Furukawa S, Ikeda Y, et al. Esophagogastric varices as a prognostic factor for the determination of clinical stage in patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of Gastroenterology* 2003;38:1060–1065.
- 12) Kew MC, Varma RR, Santos HAD, Scheuer PJ. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1971;12:830–834.
- 13) European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2009;51:237–267.
- 14) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291–308.
- 15) Garrido MC, Hubscher SG. Accuracy of staging in primary biliary cirrhosis. *J Clin Path* 1996;49:556–559.
- 16) Bressler B, Pinto R, El-Ashry D, Heathcote EJ. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endo- scopic screening for oesophageal varices detection? *Gut* 2005;54:407–410.
- 17) Metcalf JV, Bhopal RS, Gray J, James OFW. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle-upon-Tyne. *Engl Int J Epidemiol* 1997;26:830–836.
- 18) Huet P-M, Vincent C, Deslaurier J, Cote J, Matsutami S, Boileau R, et al. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxy- cholic acid treatment. *Gastroenterology* 2008;135:1552–1560.

- 19) Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent Long-Term Survival in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130:715–720.
- 20) Kuiper EMM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281–1287.
- 21) H. Ishibashi et al. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. Special Report. *Hepatology Research* 2014; 44 (Supplement 1): 71-91.
- 22) Rydning A, Schrupf E, Abdelnoor M, Elgjo K, Jenssen E. Factors of prognostic importance in primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:119–126.
- 23) Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989;96:1552–1559.
- 24) Sherlock S. Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology* 1959;37:574–586.
- 25) Colina F, Pinedo F, Solís JA, Moreno D, Nevado M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in early histological stages of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:1319–1324
- 26) Thornton JR, Triger DR, Losowsky MS. Variceal bleeding is associated with reduced risk of severe cholestasis in primary biliary cirrhosis. *QJM* 1989;71:467–471.
- 27) Ali AHM, Sinakos EMD, Silveira MGMD, Jorgensen RAMSRN, Angulo PMD, Lindor KDMD. Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:e66–e71.
- 28) Suzuki A, Lymp J, Donlinger J, Mendes F, Angulo P, Lindor K. Clinical predictors for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 259-64.
- 29) Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Janssen HLA, Invernizzi P, Battezzati PM, Floreani A, et al. Effective stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: results of a multi-centre international study. *J Hepatol* 2014; 60: S55.
- 30) Biagini MR, Guardascione M., McCormick AP, et al. Bleedings varices in PBC and its prognosis significance. *Gut*. 1990;31.

13. ANEXOS

ANEXO 1, ESCALA DE NEW CASTLE.

Escala de NewCastle:

Realizada mediante la fórmula: (%Probabilidad) =
$$\frac{1}{1 + \exp^{-(9.186 + 0.001 * \text{fosfatas alcalina en UI} - 0.178 * \text{albumina en g/L} - 0.015 * \text{plaquetas X10})}}$$



ANEXO 2, HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Hoja de recolección de datos

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI

Servicio de Gastroenterología

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ESCALA DE "NEWCASTLE" PARA LA PREDICCIÓN DEL DESARROLLO DE VARICES GASTROESOFÁGICAS EN PACIENTES MEXICANOS CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Hoja de Recolección de Datos

Fecha de recolección inicial

DATOS GENERALES

NOMBRE

NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL

SEXO

EDAD

PESO

TALLA

IMC

FECHA DE NACIMIENTO

DATOS DE CONTACTO

ANTECEDENTES:

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

CUAL

INFORMACION PERSONAL

FECHA DEL DIAGNOSTICO DE CBP

BX

EDAD AL DIAGNOSTICO

TRATAMIENTO

USO DE BETABLOQUEADOR

USO DE ACIDO URSODEOXCOLICO

RESULTADOS AL MOMENTO DEL ESTUDIO

GGT		GLUCOSA	
FA		COLESTEROL	
ALBUMINA SERICA		TRIGLICERIDOS	
LEUCOCITOS		UREA	
HEMOGLOBINA		SINTOMAS	
PLAQUETAS		CREATININA	
PRESENCIA DE VARICES ESOFAGICAS		AST	
EPISODIOS DE HEMORRAGIA VARICEAL		ALT	
INR		TIEMPO DE PROTROMBINA	
BILIRRUBINA		ESPLENOMEGALIA	
ESCALA DE NEWCASTLE		AMA	

ANEXO 3, CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: **Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)**
NOMBRE DEL ESTUDIO: **EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ESCALA DE "NEWCASTLE" PARA LA PREDICCIÓN DEL DESARROLLO DE VARICES GASTROESOFÁGICAS EN PACIENTES MEXICANOS CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA**

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): DR.RICARDO SANDOVAL SALAS

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional SIGLO XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900

NÚMERO DEL SUJETO: _____

México, D.F. a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad hepática autoinmune caracterizada por colangitis destructiva crónica no supurativa, típicamente afectando a mujeres de mediana edad. Fatiga y prurito son los síntomas más prevalentes y tienen el mayor impacto en la calidad de vida. Usualmente la cirrosis biliar primaria tiene un curso lentamente progresivo y la cirrosis es la manifestación tardía en el curso de la enfermedad. La esperanza de vida de los pacientes afectados es menor comparada con la población general, pero de forma individual el curso de la enfermedad y la progresión varía enormemente. La habilidad para predecir de forma certera el resultado en pacientes con cirrosis biliar primaria es críticamente importante en el manejo clínico y un requisito esencial para el asesoramiento del paciente y otorga la oportunidad de realizar los procedimientos de diagnóstico y las intervenciones terapéuticas de forma oportuna. Las varices esofágicas puede ocurrir en un estadio temprano, haciendo difícil identificar el momento apropiado para iniciar la búsqueda con panendoscopia.

En la clínica de hígado del Hospital de Especialidades, se atienden a más de 80 pacientes con esta enfermedad y durante su consulta, se les realizan estudios clínicos y de laboratorio (estudios de sangre) para valorar su estado de salud. Unos de estos estudios pueden ser utilizados para determinar una puntuación, la cual puede ser predictiva de la presencia de varices esofágicas. El objetivo de este estudio es determinar este puntaje, y enviar a los pacientes que lo requieran a realización de panendoscopia en búsqueda de varices esofágicas, ya que una de las complicaciones que presentan los pacientes con esta enfermedad es la presencia de varices esofágicas en distintos estadios de la enfermedad.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

En este estudio se utilizará la información contenida en su expediente, y se determinará quienes se consideran candidatos a realización de panendoscopia en búsqueda de varices esofágicas.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). La información que proporcione se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan sido incluidos en el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor al: Dr. Ricardo Sandoval Salas con adscripción al servicio de Gastroenterología de Hospital de Especialidades “Bernardo Sepulveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI con el correo electrónico ricsansalas@hotmail.com, o al Dr. Aldo Ferreira Hermosillo adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepulveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI con el correo electrónico aldo.nagisa@gmail.com, o la Dra. Raquel Palos Cuéllar residente del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepulveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI con el correo palosc5092@gmail.com o al Teléfono: **56276900 extensión 21055, extensión 21566.**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.

Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.

Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.

Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo

fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo

fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dr. Ricardo Sandoval Salas Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora