



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA SEDE HOSPITAL GENERAL TICOMÁN**

**“MARCADORES SEROLÓGICOS DE CIRROSIS HEPÁTICA, COMO
MÉTODO DIAGNÓSTICO INDIRECTO PARA IDENTIFICAR EL TIPO DE
SANGRADO ACTIVO DE TUBO DIGESTIVO ALTO EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA EN HOSPITAL GENERAL XOCO”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION:
CLÍNICA**

**PRESENTADO POR:
DRA. VIRIDIANA MANCILLA HERNÁNDEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**DIRECTOR(ES) DE TESIS:
DR. ERNESTO CAMILO BECERRA TORRES.**

CIUDAD DE MÉXICO - 2021 -



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.

“Marcadores serológicos de cirrosis hepática, como método diagnóstico indirecto para identificar el tipo de sangrado activo de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática crónica en Hospital General Xoco”

Autor: Viridiana Mancilla Hernández

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina Interna Sede Hospital General Ticomán

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano.

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación.
Secretaría de Salud de la Ciudad de México

COMITÉ TUTORIAL

Dr. Ernesto Camilo Becerra Torres.

Director de Tesis.

Médico Adscrito del servicio de Medicina Interna en Hospital General Ticomán.

Dra. Leticia Rodríguez López

Asesora de Tesis.

Jefa de Hospitalización del servicio de Medicina Interna en Hospital General Ticomán.

Dr. Andrés Ledesma Velázquez.

Asesor de Tesis.

Médico Adscrito del servicio de Medicina Interna en Hospital General Ticomán.

AGRADECIMIENTOS

No encuentro palabras para agradecer a todas esas personas que me acompañaron, acompañan y acompañarán en esta aventura de residencias médicas. Me encuentro en mi 4º año de preparación de posgrado en Medicina Interna y aún no puedo creer como el tiempo pasa tan rápido, muy feliz de haber concluido otro ciclo escolar en mi vida, del cual he ganado grandes amistades y una segunda casa. Han sido tiempos difíciles, el surgimiento de una pandemia que se ha ocasionado muertes a mi alrededor de grandes personas, profesionistas y que extrañaré mucho.

Agradezco a Mauricio, mi esposo, amigo y amante quien amo tanto y ha estado conmigo en estos 5 años, desde mi preparación del ENARM hasta este momento, siempre dándome su apoyo y amor incondicional, a su lado los problemas parecen insignificantes. Juntos hemos crecido como personas y profesionistas. Agradezco a la vida por haberlo puesto en mi camino y ahora me permita caminar acompañada, sin temor a caerme.

A mi hijo Isaac, mi amor chiquito y ahora mi motor de vida. Él y yo somos un gran equipo, noches de desvelos haciendo guardias y tareas, eres parte de mi inspiración para continuar preparándome como profesionista y hoy me has dado la oportunidad de ser madre, siendo el embarazo una de las mejores experiencias en mi vida y aún nos queda camino por recorrer juntos.

A mis padres, Virginia y Jorge, siempre agradecida con ustedes por todo el apoyo y el amor que me han dado desde pequeña, Sin ustedes yo no existiría, no hubiera logrado esta meta, siempre orgullosa de ser hija de grandes personas que luchan por darnos lo mejor a mi hermano y a mí.

A mi hermano Omar Alexis, quien admiro por su fuerza de voluntad para terminar sus metas.

A mis ancestros que por los que están en este mundo y los que se fueron y son parte de mí, siempre acompañándome y dándome fuerzas para alcanzar mis objetivos. Honro la existencia de los que llegaron antes que yo, y pasaron la vida hasta mis padres, gracias abuelos, bisabuelos, tatarabuelos en su nombre este 2º título es para ustedes.

A Araceli Valtierra, José Juan Sánchez y Martín Estrada, por ser mis hermanos de especialidad, juntos sobrevivimos a este gran reto, agradezco infinitamente su apoyo y comprensión sobre todo en mi etapa de embarazo.

A mis tutores de tesis la Dra. Leticia Rodríguez, Dr. Becerra, Dr. Ledesma quienes guiaron este proyecto de tesis hasta su término.

Al Dr. José Juan Lozano, mi titular de curso de medicina interna, un gran mentor y formador de profesionistas, quien siempre nos enseñó que con disciplina, actitud, respeto y pasión podemos lograr ser grandes personas y especialistas.

A mi perrito pirata quien siempre duerme a mi lado cuida de mí y vela mis sueños.

ÍNDICE

Resumen	7
Lista de abreviaturas	8
I. Introducción	9
II. Marco teórico y antecedentes	10
III. Planteamiento del problema	14
IV. Justificación	14
V. Hipótesis	17
VI. Objetivos	17
Objetivo General	17
Objetivo Especifico	17
VII. Metodología	
Área y Tipo de Estudio	18
Población de estudio	18
Cálculo de la muestra	19
Tipo de muestreo	20
Estrategias de Reclutamiento	20
Definición de Variables	21
Mediciones e instrumentos de medición	21
Análisis Estadístico	28
VIII. Resultados	29
IX. Discusión y Conclusiones	37
Perspectivas y limitaciones	38
X. Implicaciones éticas	39
XI. Referencias	40

RESUMEN

“Marcadores serológicos de cirrosis hepática, como método diagnóstico indirecto para identificar el tipo de sangrado activo de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática crónica (IHC) en Hospital General Xoco”

Justificación: la endoscopia es el estándar de oro para diagnóstico de varices esofágicas (VE), sin embargo en nuestro medio en ocasiones no contamos con este recurso, por ello con este estudio pretendemos identificar la presencia de VE con la ayuda de los marcadores serológicos ya establecidos para fibrosis hepática.

Objetivo: Identificar si los marcadores serológicos de fibrosis hepática avanzada, pueden ser utilizados como método predictor de STDA por VE.

Método: Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo. En donde se revisaron 495 expedientes de los cuales solo se incluyeron 92 del periodo comprendido entre Enero 2016 a Abril 2020, de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina interna por STDA activo, todos fueron sometidos a endoscopia. Se realizaron 4 grupos: pacientes con várices Child Pugh A, B, C y el grupo de STDA no variceal y se determinó la asociación de los marcadores serológicos de IHC y la presencia de STDA de origen variceal mediante el índice de APRI, FIB-4, NAFLD.

Resultados: En donde la edad \bar{x} =56.5 años y 72% eran hombres. La etiología más frecuente de la IHC fue el etilismo en el 62%. Se determinó la asociación del índice de APRI (>0.876) y la presencia de sangrado de origen variceal con OR=39 (IC 925% 4.9-310.9) $p<0.001$, un índice de FIB-4 (>2.67) con un OR=2.4 (IC 95% 1.6-3.6) y un índice de NAFLD (>0.675) OR=27.2 (IC 95% 7-106.1).

Conclusiones: Existe asociación significativa entre los índices de fibrosis hepática y el STDA de origen variceal en el contexto de pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se pueden utilizar como predictores eficaces del desarrollo de várices.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AST	Aspartato aminotransferasa
ALT	Alanino aminotransferasa
APRI	Índice de la relación del conteo plaquetario y AST
BT	Bilirrubina total
BI	Bilirrubina indirecta
BD	Bilirrubina directa
BUN	Nitrógeno ureico en sangre
DHL	Deshidrogenasa láctica
EHNA	Esteatosis hepática no alcohólica
ELISA	Determinación ensayo inmunoenzimático
FA	Fosfatasa alcalina
FIB 4	Índice de fibrosis basado en 4 factores
GPVH	Gradiente de presión venosa hepática
GGT	Gama glutamil transpeptidasa
IMC	Índice de masa corporal
IHC	Insuficiencia hepática crónica
INR	Coeficiente internacional normalizado
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidados de excelencia
STDA	Sangrado de tubo digestivo alto
VE	Várices esofágicas
TP	Tiempo de protrombina
TPT	Tiempo de tromboplastina parcial
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
Puntaje NAFLD	Puntaje de fibrosis en esteatosis hepática no alcohólica

I. INTRODUCCIÓN

El sangrado digestivo constituye un problema de salud pública por su frecuencia y elevada mortalidad y gran consumo de insumos sanitarios (Skok P 2000).

Se estima que a nivel mundial se presenta un caso por cada 20,000 habitantes. En Estados Unidos, son hospitalizados anualmente 350,000 pacientes por sangrado de tubo digestivo alto y 35-45% de los casos son mayores de 65 años. La incidencia global de sangrado digestivo en los países occidentales varía de 50 a 170 por cada 100,000 habitantes (Segal WN 2002). En México la mortalidad secundaria a hemorragia digestiva alta es de 8.5%, e incrementa incluso a 63% cuando coexisten alteraciones como las insuficiencias renal aguda, hepática, respiratoria y cardíaca (Espinosa T 2005).

Tradicionalmente la hemorragia digestiva se ha dividido según su lugar de origen, en alto y bajo (proximal o distal al ángulo de Treitz). El sangrado de tubo digestivo alto se subdivide según su etiología en origen variceal y no variceal, esta clasificación es de interés para este estudio. Dentro de las causas de hemorragia variceal se encuentran varices esofágicas, gástricas y la gastropatía hipertensiva portal.

Según datos publicados por Cruz-Guillén A 2013. en un estudio realizado en México, con respecto al orden de causas de hemorragia de tubo digestivo alto variceal y no variceal la primera causa de sangrado de tubo digestivo alto es de origen variceal en un 42% en pacientes con datos de hipertensión portal, y entre las principales causas de origen no variceal están las úlceras gástricas y duodenales en 35% de los casos seguidas de gastropatía erosiva asociada a consumo de analgésicos no esteroideos 17%, seguida de traumatismo esofágico en 4% y por último las causadas por neoplasias 2%.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

La cirrosis es un estadio avanzado de la fibrosis hepática que está acompañada por distorsión de la vasculatura hepática. La distorsión vascular conduce a derivación de la porta y del suministro de sangre arterial directamente al flujo hepático (venas centrales), comprometiendo el intercambio entre los sinusoides hepáticos y los hepatocitos (Schuppan 2008). Toxinas, virus, colestasis o hipoxia pueden causar fibrogénesis, ésta inicialmente se contrarresta al eliminar el exceso de matriz extracelular por enzimas proteolíticas, llamadas metaloproteinasas. Sin embargo el daño hepático crónico usualmente favorece la fibrogénesis sobre la fibrólisis debido a mayor producción de inhibidores tisulares de metaloproteinasas.

En condiciones normales, los sinusoides hepáticos son revestidos por endotelio fenestrado que reposa en una lámina de tejido conectivo permeable en el espacio de Disse, el cual también incluye células estrelladas y mononucleares. En la cirrosis, el espacio de Disse está ocupado con tejido cicatricial y las fenestraciones endoteliales se pierden, un proceso conocido como capilarización sinusoidal (Schuppan 2008).

Las anomalías circulatorias generales en la cirrosis son íntimamente relacionadas a alteraciones vasculares hepáticas (vasodilatación esplácnica, vasoconstricción e hipoperfusión renal, retención hídrica y de sodio e incremento del gasto cardiaco), lo cual resulta en hipertensión portal (Schuppan 2008).

La hipertensión portal es la complicación con mayor frecuencia a la enfermedad hepática crónica, originando las manifestaciones clínicas más severas de cirrosis como son sangrado por várices gastroesofágicas, gastropatía hipertensiva portal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepato-renal, encefalopatía hepática, síndrome hepatopulmonar y porto-pulmonar, bacteremia e hiperesplenismo (Brunner F, 2017).

La hipertensión portal clínicamente significativa se define como un gradiente de presión

venosa hepática ≥ 10 mmHg, ocurre debido a incremento en la resistencia del flujo sanguíneo en los vasos portales, seguido a la formación de colaterales en los sitios de unión porto sistémica como ejemplo: unión gastroesofágica, hemorroides, pared abdominal. (Muhammad A 2019)

La medición del gradiente de presión hepática venosa es el estándar de oro para definir hipertensión portal clínicamente significativa, sin embargo es invasiva y por tanto no es adecuada para la práctica clínica habitual (Liu 2018).

La cirrosis hepática es una causa importante de morbilidad y mortalidad global, responsable de aproximadamente el 2% de la mortalidad mundial (Murray CJ, 2012). La cirrosis es con mucho la causa más común de hipertensión portal, representando el 90% de los casos en Europa y 80% de los casos en Asia y África (Rajekar H, 2011). En los Estados Unidos afecta a 3.6 de cada 1000 adultos y es responsable de más de un millón de días laborales perdidos, ocasionando más de 32,000 millones de muertes al año (Garcia-Tsao G, 2010).

Los principales factores de riesgo identificados son el consumo excesivo de alcohol, la infección crónica por virus de hepatitis B y C y cada vez más frecuente, los casos relacionados a esteatohepatitis no alcohólica como causante (Sanyal AJ, 2006).

Por otro lado, en México la cirrosis hepática fue la cuarta causa de mortalidad en 2010, siendo responsable del 18% de las muertes en el género masculino con edades entre 40 y 49 años. La mortalidad por esta entidad ha disminuido en las últimas décadas en México (en 1980 fue del 45.9/100,000 habitantes y disminuyó a 38.3/100,000 habitantes en 2010), sin embargo, representa la tasa más alta de Latinoamérica (Mokdad AA, 2014).

La hemorragia variceal es una principal complicación de hipertensión portal resultado de cirrosis correspondiendo a 10-30% de todos los casos de sangrado de tubo digestivo alto (Sharara 2001).

Alrededor de 25-35% de pacientes desarrollan varices esofágicas debido a hipertensión portal y de estos 80-90% presentan sangrado variceal, asociado con alta tasa de mortalidad. Los episodios iniciales de sangrado son fatales y se observan en 30% de los casos. (Muhammad A 2019). El 70% de los sobrevivientes han recurrido a sangrado después de un primer sangrado variceal (Sharara 2001).

La presencia de várices se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática: 20 a 40% de los pacientes con clase funcional A de Child-Pugh tienen várices gastroesofágicas, comparado con más del 85% de los pacientes con clase C (Kumar S, 2014).

El sangrado variceal está asociado con mayores tasas de morbilidad y mortalidad además de requerir manejo médico intensiva con mayor frecuencia comparada con otras causas de sangrado digestivo tales como úlcera gástrica, esofagitis, síndrome de Mallory Weiss y neoplasias digestivas. (Thabut D, 2007).

Se deben buscar datos clínicos específicos tales como telangiectasias y colaterales porto-sistémicas abdominales que se relacionan con la presencia de várices esofágicas, sin embargo la ausencia de estos datos, no descarta hipertensión portal ni várices esofágicas.

La endoscopia es el estándar de oro para determinar la presencia y tamaño de las varices, sin embargo, es un procedimiento invasivo con riesgos asociados (Sousa M 2017)

No existen estudios que determinen mediante métodos no invasivos la presencia de varices esofágicas, no obstante indirectamente se han desarrollado técnicas no invasivas de hipertensión portal clínicamente significativa como la elastografía transitoria, la puntuación de presión portal basada en TAC, diámetro portal, marcadores serológicos de fibrosis hepática tal como la relación aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), índice de relación entre el conteo plaquetario y AST (APRI) y el índice de fibrosis basado en 4 factores (FIB 4) (Liu 2018).

Los marcadores de la fibrosis hepática pueden ser ampliamente categorizados como indirectos o directos. Los marcadores indirectos reflejan alteraciones en la función hepática, pero no refleja directamente el metabolismo de la matriz extracelular. Algunos ejemplos incluyen el conteo plaquetario, perfil de coagulación, aminotransferasas, gamma glutamil transferasa, bilirrubina total, alfa 2 macroglobulina y alfa 2 globulina (haptoglobina). Estos marcadores individuales se han combinado en paneles serológicos para predecir la presencia de fibrosis hepática y han sido evaluados por diferentes estudios para diferenciar a los pacientes con fibrosis significativa (F2-F4) de aquellos sin fibrosis significativa (F0-F1) (Sousa M 2017).

El índice de la relación AST/plaquetas o índice de APRI ha sido estudiado en pacientes con virus hepatitis C (VHC), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y coinfección VHC o enfermedad hepática alcohólica. Sin embargo se han realizado estudios donde parece más útil para excluir fibrosis significativa en pacientes con VHC (Lin ZH 2011).

FIB-4 se ha documentado como un mejor marcador serológico para predecir fibrosis avanzada en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y se ha asociado con riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes alcohólicos (Shah AG 2009).

El puntaje de fibrosis NAFLD es utilizado para evaluar la probabilidad de fibrosis en pacientes con EHNA. En un estudio de validación, un límite alto de puntuación de fibrosis NAFLD >0.676 se asoció con un valor predictivo positivo para fibrosis avanzada (F3-F4) de 82% (sensibilidad 43% y especificidad 96%) (Angulo P 2007)

Se conoce que la endoscopia es el estándar de oro para diagnóstico de varices esofágicas, con este estudio pretendemos identificar la presencia de varices esofágicas con la ayuda de los marcadores serológicos ya establecidos de fibrosis hepática antes de la realización de endoscopia, identificando varices como etiología de sangrado en pacientes que se presentaron con sangrado de tubo digestivo alto activo en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemorragia variceal es una complicación de la cirrosis hepática, que origina grandes costos económicos para el sistema de salud y elevada mortalidad. Se han desarrollado métodos indirectos para evaluar la existencia de cirrosis hepática entre los cuales se emplean predictores serológicos, los cuales son accesibles y de bajo costo, requiriendo de estudios de laboratorio para su obtención. Siendo la hemorragia variceal una complicación de esta entidad, podríamos asociar estas herramientas para evaluar la presencia de varices esofágicas. En nuestro medio al no tener endoscopia disponible las 24 hrs o no contar con el recurso, se ve limitado tanto el diagnóstico y tratamiento en pacientes que acuden por sangrado de tubo digestivo alto por varices esofágicas. Por lo cual surge la siguiente pregunta:

¿Son útiles los marcadores serológicos de fibrosis hepática avanzada como método diagnóstico para identificar la presencia de varices esofágicas en los pacientes con insuficiencia hepática crónica que acuden al servicio de urgencias de Hospital General Xoco con sangrado activo de tubo digestivo alto?

IV. JUSTIFICACIÓN

Se sabe que la endoscopia es el estándar de oro para determinar la causa de sangrado de tubo digestivo alto, sin embargo, en México no hay disponibilidad las 24 horas del día o no se cuenta con el recurso.

Los marcadores serológicos tales como el índice de APRI, FIB-4, puntaje de fibrosis NAFLD son fácilmente calculados con pruebas de laboratorio de rutina y han sido ampliamente utilizados para un diagnóstico indirecto de cirrosis hepática. Los cuales se podrían relacionar con la presencia de várices esofágicas al ser una complicación de cirrosis hepática.

Actualmente solo el índice de APRI se ha relacionado con hipertensión portal severa, presencia y sangrado por varices esofágicas. Según el estudio de Kirnake V et al 2018, correlacionaron el índice de APRI y el gradiente de presión venosa hepática (GPVH),

correlacionaron un GPVH >12mmHg y un índice de APRI 0.876, con una sensibilidad 71%, especificidad 78%, valor predictivo positivo 94% y valor predictivo negativo 38%, exactitud 73%. Además, en este estudio se relacionó con la presencia de varices esofágicas y mayor riesgo de sangrado variceal con OR 1.41 (IC 95% 0.29-9.61) $p=0.002$ y con presencia de ascitis con $p=0.003$ con OR 1.25 (IC 95% 0.31-12.2).

Existen tres objetivos primarios en el manejo agudo del sangrado variceal activo: resucitación hemodinámica, prevención y tratamiento de complicaciones y tratamiento de sangrado. Dentro de las medidas de prevención se encuentra reducir el riesgo de resangrado temprano (dentro de los 5 días) con uso de vasopresores intravenosos y prevenir complicaciones asociadas al sangrado, tales como infección, encefalopatía hepática y daño renal agudo (Haq I 2017).

El uso de vasopresores intravenosos tales como la terlipresina, somatostatina y octreotide para hemorragia variceal aguda han demostrado reducir todas las causas de mortalidad a los 7 días y disminuir el requerimiento de transfusiones (Haq I 2017).

La terlipresina, un análogo a la vasopresina, incrementa la resistencia vascular sistémica, reduciendo el gasto cardíaco y reduciendo la presión portal aproximadamente 20%. La dosis en hemorragia variceal es de 2 mg cada 6 horas al día, reduciendo la mortalidad en 34%, el mantenimiento de la terlipresina fue asociada con reducción de las tasas de resangrado a 28 días (9.7% vs 21.8%, $p=0.001$) pero sin diferencias en la mortalidad. La National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda su uso hasta alcanzar la homeostasis o después de 5 días, a menos que existan otras indicaciones de uso, tal como síndrome hepatorenal. Somatostatina u octreotide pueden ser considerados para pacientes con contraindicaciones (enfermedad arterial, hiponatremia, isquemia miocárdica, falla cardíaca severa e intervalo QT prolongado) (Siau 2017).

El sangrado variceal origina grandes costos económicos para el sistema de salud. Existen publicaciones que estiman el costo por sangrado variceal aunque varían ampliamente. En un

estudio en los Estados Unidos de América se estimaron los costos por hospitalización debido a sangrado digestivo variceal, sin complicaciones fue de \$6,612 USD y sangrado con complicaciones de \$23,2017 USD (Adam V, 2008). Asimismo, otro estudio en Francia reportó un costo promedio en el tratamiento inicial para detener el sangrado variceal de €9,906, en pacientes en el que el manejo inicial no fue efectivo €23,113 y €29,406 para pacientes que requirieron uno o dos procedimientos adicionales respectivamente, además, de acuerdo a la clase funcional de Child-Pugh los costos fueron €11,134, €12,698 y €14,168, para A, B y C respectivamente (Thabut D, 2007).

En nuestro medio al no tener endoscopia disponible las 24 hrs o no contar con el recurso, se inicia tratamiento empírico, para evitar riesgo de resangrado, para ambas etiologías de sangrado de tubo digestivo alto (variceal y no variceal), incluyendo inhibidores de bomba de protones y vasopresores intravenosos (análogos de vasopresina o somatostatina), incrementando así los gastos para la institución. De acuerdo con el portal de compras del Instituto Mexicano del Seguro Social, aproximadamente el costo de emplear terlipresina es de 6584 pesos por día y 75 pesos por uso de omeprazol por día.

Se estima que el 20-40% de los pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh A presentan varices esofágicas, en aquellos que cursan con hemorragia digestiva aguda, al no tener clínica franca para su sospecha pueden ser erróneamente diagnosticados como etiología no variceal e incrementar su mortalidad al ser tratados únicamente con inhibidores de bomba de protones.

Este estudio se realiza con la finalidad de establecer un diagnóstico rápido mediante marcadores serológicos, en las primeras horas de sangrado y dar un tratamiento dirigido al paciente con sangrado de origen variceal, disminuyendo los costos de atención tanto para el paciente como la institución.

V. HIPÓTESIS

❖ *Hipótesis Nula*

No existe relación entre los marcadores serológicos de fibrosis hepática avanzada en identificar el tipo de sangrado activo de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

❖ *Hipótesis Alternativa*

Existe relación entre los marcadores serológicos de fibrosis hepática avanzada en identificar el tipo de sangrado activo de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

VI. OBJETIVOS

❖ *Objetivo General*

Identificar si los marcadores serológicos de fibrosis hepática avanzada, pueden ser utilizados como método diagnóstico de sangrado activo de tubo digestivo alto por varices esofágicas.

❖ *Objetivos específicos*

- ✓ Determinar la asociación entre el puntaje de fibrosis NAFLD y presencia de sangrado digestivo alto de etiología variceal
- ✓ Relacionar el índice APRI y la presencia de sangrado de tubo digestivo de origen variceal
- ✓ Determinar la asociación entre el índice FIB 4 y la presencia de sangrado de tubo digestivo de etiología variceal

- ✓ Determinar la asociación entre la relación AST/ALT y la presencia de sangrado de tubo digestivo de origen variceal
- ✓ Identificar la etiología más frecuente de insuficiencia hepática crónica relacionada con sangrado de tubo digestivo variceal
- ✓ Relacionar el puntaje de Child Pugh y la presencia de sangrado de tubo digestivo variceal
- ✓ Señalar edad promedio, género más frecuente y datos epidemiológicos

VII. METODOLOGÍA

❖ Área y Tipo de estudio

Área de estudio: Clínica

Tipo de estudio: Observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo

❖ Población de estudio

➤ Criterios de inclusión

1. Pacientes quienes ingresan con un primer episodio de sangrado de tubo digestivo alto y que en el momento de la hospitalización se realiza estudio endoscópico.
2. Pacientes con insuficiencia hepática crónica de cualquier etiología.
3. Pacientes con pruebas de funcionamiento hepáticas completas y con laboratorios completos
4. Pacientes con o sin datos clínicos de hipertensión portal
5. Expedientes con historia clínica completa

➤ Criterios de exclusión

1. Expedientes incompletos
2. Menores de 18 años
3. No contar con estudio endoscópico
4. Embarazadas
5. Uso de metrotrexate
6. Pacientes con sepsis
7. Pacientes con coagulación intravascular diseminada
8. Esplenectomizados
9. Pacientes con ingesta de Warfarina
10. Insuficiencia hepática crónica agudizada
11. Pacientes con metástasis hepáticas
12. Diagnostico previo de várices esofágicas
13. Lupus eritematoso sistémico activo
14. Antecedente de Síndrome de antifosfolípidos

➤ Criterios de eliminación

1. Expedientes incompletos
2. Pacientes que cuenten con antecedente de sangrado de tubo digestivo previo
3. El origen de sangrado sea de tubo digestivo bajo

❖ **Cálculo de la muestra**

Con una población infinita, estimada con base en una proporción

$$n = Z^2 \cdot p(1-p) / d^2$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

Z_{α/2} = nivel de confianza 1.96 (con seguridad del 95%)

p = proporción de elementos que poseen la característica de interés, equivalente a 0.42 (se tomó la prevalencia de un estudio de Cruz-Guillén A, realizado en un servicio de urgencias de Chiapas, en pacientes que ingresaban con sangrado de tubo digestivo alto, encontraron que 42% era causado por varices esofágicas y gástricas)

q = 1-p (1-0.42 = 0.58) o probabilidad de fracaso

d = error máximo tolerable (también conocido como precisión o “d”) tomando 20%

Entonces.

$$n = (1.96)^2(0.42)(1-0.42)/(0.20)^2$$

$$n = (1.96)^2(0.42)(0.58)/(0.20)^2$$

$$n = (3.8416)(0.2436)/0.04$$

$$n = 0.9358/0.04$$

$$n = 23.39 \text{ pacientes}$$

Se realizaron 4 grupos de 23 pacientes cada uno: con varices esofágicas y sin varices esofágicas. Del grupo con varices esofágicas se subclasificaron acorde a la escala de Child Pugh en clase A, B o C.

❖ **Tipo de muestreo (probabilístico o no probabilístico) y estrategias de reclutamiento.**

Muestreo probabilístico aleatorio simple independiente

Estrategias de reclutamiento: Se revisaron 495 expedientes de los cuales solo se incluyeron 92 expedientes del periodo comprendido entre Enero 2016 a Abril 2020, de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina interna por sangrado de tubo digestivo alto activo, y que fueron sometidos a endoscopia durante su ingreso al servicio de urgencias, o que durante su estancia en Medicina interna se les realizó una endoscopia para identificar la causa del sangrado, todos los expedientes contaban con pruebas de funcionamiento hepático completas e historia clínica completa.

❖ Variables

VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	DEFINICION OPERACIONAL	CALIFICACION
Sangrado de tubo digestivo alto		Presencia de melena, hematemesis, vómito en posos de café o hematoquecia	
Hemorragia variceal	Cualitativas nominales	Es definido como el sangrado de una várice esofágica o gástrica al momento de realizar la endoscopia o la presencia de várices esofágicas grandes con presencia de sangrado en el estómago sin otras causas identificadas de sangrado. Se diagnostica acorde a los siguientes hallazgos endoscópicos: *Sangrado activo de una várice **Presencia de signos rojos o datos inminentes de sangrado (estría roja, punto de fibrina, várice sobre várice, hematoquiste, mancha rojo cereza) *Coágulos sobre una várice *Várices sin ningún otro foco posible de sangrado	1. Si 2. No
Clasificación de várices esofágicas	Cualitativa ordinal	La progresión de las várices gastrointestinales puede determinarse utilizando la clasificación de Baveno VI por tamaño en el momento de la endoscopia: Pequeña < 5mm de tamaño horizontal, venas mínimamente elevadas por encima de la superficie	1. Varices pequeñas con estigmas de sangrado 2. Varices grandes

		mucosa esofágica que desaparecen con la insuflación de aire Grandes: >5mm de tamaño horizontal, que no desaparecen con la insuflación de aire	
Hemorragia no variceal	Cualitativas nominales	Sangrado secundario a la presencia de ulcera péptica, duodenitis, erosiones gastroduodenales (ejemplo gastritis, duodenitis), desgarro de Mallory Weiss.	1. Si 2. No
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona, desde el nacimiento hasta la fecha de estudio.	Medido en años.
Género	Cualitativa nominal	Según la OMS se refiere a los roles socialmente construidos, actividades y atribuidos que una sociedad dada considera apropiados para los hombres y mujeres.	1. Hombre 2. Mujer
Consumo de alcohol	Cualitativa nominal	El consumo del alcohol para desarrollar enfermedad hepática se refiere al consumo diario de alcohol de 30-60g/dl en varones y de 20-40g/dl en mujeres durante un periodo de 10 años.	1. Si 2. No
Panel viral para Virus hepatitis B	Cualitativa nominal	Determinación de ensayo inmunoenzimático (ELISA) para detección de anticuerpos contra antígeno del virus hepatitis B	1. Reactivo 2. No reactivo
Panel viral para Virus hepatitis C	Cualitativa nominal	Determinación de ensayo inmunoenzimático (ELISA) para detección de anticuerpos contra	1. Reactivo 2. No reactivo

		antígeno del virus hepatitis C	
Panel viral para Virus de inmunodeficiencia humana	Cualitativa nominal	Determinación de ensayo inmunoenzimático (ELISA) para detección de virus de inmunodeficiencia humana	1. Reactivo 2. No reactivo
Diabetes	Cualitativa nominal	Diagnóstico previo de diabetes o que cumpla con alguno de los criterios diagnósticos según la Asociación Americana de Diabetes 2018: glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl, glucosa plásmatica a las 2 hrs de ≥ 200 mg/dl durante una prueba oral de tolerancia a la glucos, hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$ en 2 determinaciones o paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dl.	1. Sí 2. No
Talla	Cuantitativa continua	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Medición en metros.
Peso	Cuantitativa continua	Fuerza con que la tierra atrae un cuerpo, por acción de la gravedad. Medida de esta propiedad de los cuerpos.	Medición Kg.
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Relación entre masa corporal (peso) y estatura	Kilogramos sobre metro cuadrado (Kg/m ²)
Hemoglobina	Cuantitativa continua	Es una proteína en los glóbulos rojas. La concentración sérica de hemoglobina se mide en gramos/dl	Medición en g/dl

Anemia	Cualitativa ordinal	Trastorno en el cual el número de eritrocitos (y por consiguiente, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre) es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Según la OMS se divide en grados del I-IV.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado I: 10-13mg/dl 2. Grado II: 8-9.9 mg/dl 3. Grado III: 6-7.9mg/dl Grado IV: <6mg/dl
Creatinina	Cuantitativa continua	Es un residuo de la masa y actividad muscular, su concentración sérica se mide en mg/dl.	Medición en mg/dl
Nitrógeno ureico sérico	Cuantitativa discreta	El nitrógeno ureico en la sangre es la cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo.	Medición en mg/dl
Bilirrubinas totales	Cuantitativa continua	Producto de degradación de los glóbulos rojos, es una combinación de la bilirrubina directa y la indirecta. La bilirrubina sérica total es usualmente <1.1mg.	Medición en mg/dl
Bilirrubina directa	Cuantitativa continua	Es la bilirrubina conjugada por el hígado, se encuentra unida con ácido glucurónico, para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis. La elevación de la bilirrubina directa indica disfunción hepatocelular o colestasis.	Medición en mg/dl
Bilirrubina indirecta	Cuantitativa continua	Bilirrubina no conjugada. Se encuentra unida a la albúmina ya que aún no se ha unido a ácido glucurónico en el hígado.	Medición en mg/dl
AST (Aspartato aminotransferasa)	Cuantitativa discreta	Es una enzima que está presente en el hígado y otros órganos incluyendo	Medición en U/l.

		músculo esquelético, riñón y cerebro. Es marcador de daño hepatocelular.	
ALT (alanina aminotransferasa)	Cuantitativa discreta	Es una transaminasa, empleada como marcador más específico de daño hepático que el AST. Es marcador de daño hepatocelular.	Medición en U/l.
FA (Fosfatasa alcalina)	Cuantitativa discreta	Es proteína, que es parte de la familia de enzimas metaloproteinasas de zinc que catalizan la hidrólisis de esteres de fosfato a un pH alcalino. Esta enzima es encontrada en hepatocitos en la membrana canalicular, no en la célula del ducto biliar. Además, se encuentra en hueso, placenta, intestino, renal.	Medición en U/L
GGT(gama glutamil traspeptidasa)	Cuantitativa discreta	Es una enzima habitualmente se eleva en enfermedades hepáticas colestásicas. GGT no debe ser utilizada como prueba de tamizaje para evaluar enfermedad hepática subyacente en la ausencia de otra prueba de funcionamiento hepático anormal como FA	Medición en U/L
DHL (Deshidrogenasa láctica)	Cuantitativa discreta	Es una enzima catalizadora, se encuentra en muchos tejidos como corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones.	Medición en U/L
Conteo plaquetario	Cuantitativa discreta	Recuento de plaquetas en sangre	Medición en mil/mm ³
TP (Tiempo de protrombina)	Cuantitativa continua	Mide el tiempo en que tarda el plasma en	Medición en segundos

		coagular.	
TPT(Tiempo de tromboplastina parcial)	Cuantitativa continua	Mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo de la sangre	Medición en segundos
INR (coeficiente internacional normalizado)	Cuantitativa continua	Es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina.	Medición en segundos
Albúmina	Cuantitativa continua	Es una proteína plasmática exclusivamente sintetizada por el hígado con una vida media de 3 semanas.	Medición en g/dl
Índice APRI	Cualitativa ordinal	Es calculado usando la elevación de AST (el cual es el nivel de AST dividido por el límite superior de normalidad de laboratorio) y el conteo plaquetario en mm ³ dividido por 1000. APRI=(elevación de AST/conteo plaquetario)x100.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fibrosis significativa= 0.7 o menor. 2. Fibrosis severa= 1 3. Cirrosis= >1
Relación AST/ALT	Cualitativa ordinal	Es la división de AST entre ALT. 0.8 es una relación encontrada en sujetos normales. >1 presencia de cirrosis.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Relación 0.8=Normal 2. Relación >1= probable cirrosis 3. Relación >2= Hepatitis alcohólica
Índice FIB-4	Cualitativa ordinal	Combina los valores bioquímicos (conteo plaquetario, ALT, AST) y la edad. Es un buen predictor de fibrosis avanzada, documentada en pacientes con VHC. FIB 4= (Edad x AST)/(Plaquetas x√(ALT))	<p>Igual o menor de 35 años:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 0=Utilizar una evaluación alternativa de la fibrosis 2. <1.3 se excluye fibrosis avanzada <p>Edad de 36-64 años:</p>

			<p>3. 1.3-2.67= Se requiere más investigación</p> <p>4. >2.67= Fibrosis avanzada probable</p> <p>5. <2= Se excluye fibrosis avanzada</p> <p>Igual o mayor de 65 años:</p> <p>6. 2-2.67= Se requiere más investigación</p> <p>7. >2.67= Fibrosis avanzada probable</p>
Puntaje fibrosis NAFLD	Cualitativa ordinal	<p>Tienen en cuenta la edad del paciente, IMC, presencia de diabetes, AST, recuento plaquetario y albumina.</p> <p>Puntaje fibrosis NAFLD= $-1.675 + (0.037 \times \text{edad en años}) + (0.094 \times \text{IMC}) + (1.13 \times \text{diabetes [1= si tiene diabetes 0=no]}) + (0.99 \times \text{AST/ALT}) - (0.013 \times \text{conteo plaquetario}) - (0.66 \times \text{albúmina})$</p> <p>Correlaciona la severidad de fibrosis en:</p> <p>F0- sin fibrosis F1= fibrosis leve F2= fibrosis moderada F3= Fibrosis severa F4= cirrosis</p>	<p>1. F0-F2= <- 1.455</p> <p>2. Puntaje indeterminado= -1.455-0.675</p> <p>3. F3-F4= >0.675</p>
Child Pugh	Cualitativa ordinal	<p>Es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica. Implica 5 criterios, cada criterio medido suma</p>	<p>1. Clase A: 5-6 puntos</p> <p>2. Clase B: 7-9 puntos</p> <p>Clase C: ≥ 10 puntos</p>

		de 1 a 3 puntos, siendo el 3 el que indica el daño más severo. Los 5 criterios son bilirrubina total, albúmina sérica, INR, ascitis y encefalopatía hepática.	
Telangiectasia	Cualitativa nominal	Arteriola central con pequeños vasos radiantes, principalmente en el tronco y cara	1. Sí 2. No
Ascitis	Cualitativa nominal	Líquido proteináceo en la cavidad abdominal, clínicamente detectado con ≥ 1.5 litros	1. Si 2. No
Cabeza de medusa	Cualitativa nominal	Venas prominentes que irradian desde la cicatriz umbilical	1. Si 2. No
Leucocitos	Cuantitativa continua	Secundarias al hiperesplenismo, disfibrinogenemia, reducción de la producción de trombopeyeta. Valor absoluto de leucocitos en sangre.	Medición en células/mm ³

❖ **Análisis estadístico**

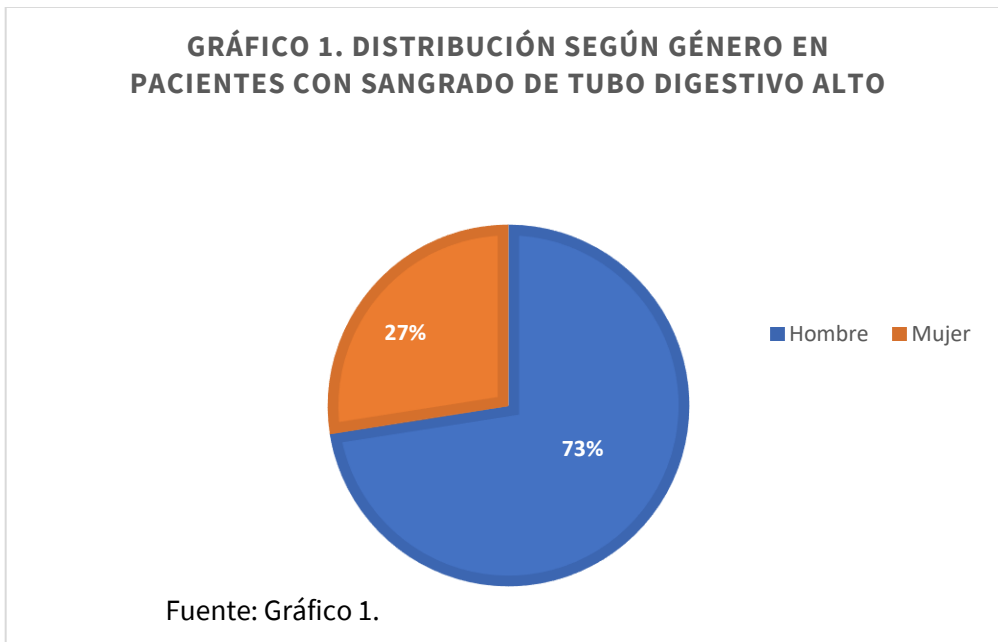
Se usaron estadísticas descriptivas para presentar los datos demográficos y características clínicas de los pacientes. Para las variables categóricas se empleará tablas de contingencia y prueba de chi cuadrada.

El análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

Se empleo un valor de p menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

VIII. RESULTADOS

Este estudio incluyó 92 participantes quienes acudieron a atención médica por diagnóstico de sangrado de tubo digestivo alto y a quienes se les realizó endoscopia. Se les realizó pruebas de funcionamiento hepático y determinación de predictores de fibrosis hepática. Como se observa en el gráfico 1, la mayoría de la población fueron hombres con el 72.53%.



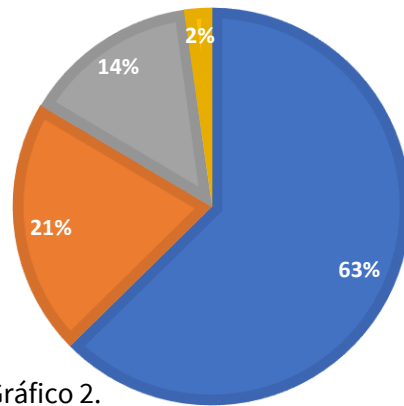
El promedio de edad fue de 56.5 ± 13.7 años y con un peso promedio de 74.5 ± 17.9 kg como se muestra en la Tabla 1. Del mismo modo se muestran los parámetros del resto de las medidas antropométricas.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas	
Parámetros	Valor (n=92)
Edad en años	56 ± 13.7
Género	
Hombre	67 (72.5%)
Mujer	25 (27.4%)
Frecuencia cardiaca	91.9 ± 15.3
Peso	74.5 ± 17.9
Talla	1.64 ± 0.7
IMC	27.6 ± 5.9
Etiología IH	
Etilismo	57 (62.64%)
AINES	20 (20.95%)
Autoinmune	2 (2.20%)
Idiopática	13 (14.29%)
Ascitis	
Si	25 (27.47%)
No	67 (72.53%)
Diabetes	
Si	34 (37.3%)
No	58 (62.7%)
Escala de Child Pugh	
Grado A	43 (46.7%)
Grado B	26 (28.2%)
Grado C	23 (25.1%)
STDA	
Variceal	69 (75%)
No variceal	23 (25%)
Las cifras expresan n (%) o media ± desviación estándar IMC= Índice de masa corporal, IH=insuficiencia hepática, STDA= sangrado de tubo digestivo alto	

Respecto a la etiología de la insuficiencia hepática, se encontró al etilismo como el factor más prevalente (62.64%). El consumo de AINES estuvo presente en el 20.8% de los casos (Gráfico 2).

GRÁFICO 2. ETIOLOGÍA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA

■ Etilismo ■ AINES ■ Idiopática ■ Autoinmune

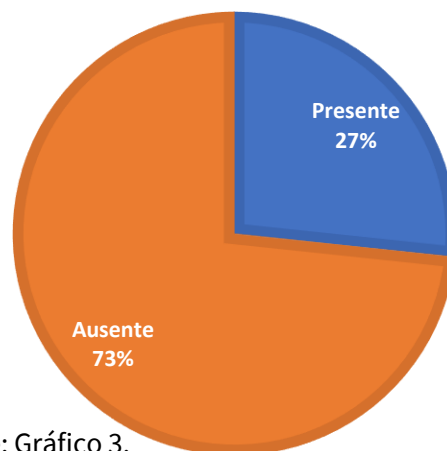


Fuente: Gráfico 2.

Dentro del cuadro clínico la ascitis estuvo presente en el 27.47% de los casos (véase, Gráfico 3).

GRÁFICO 3. PRESENCIA DE ASCITIS

■ Presente ■ Ausente

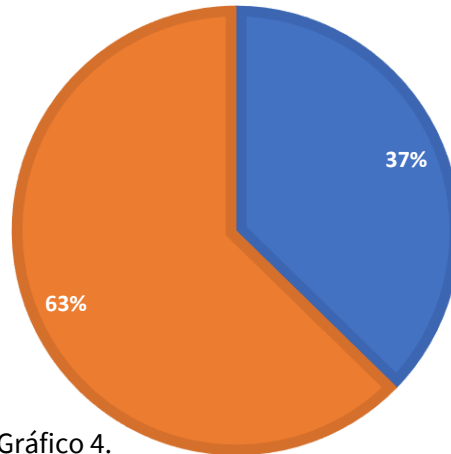


Fuente: Gráfico 3.

Respecto a las comorbilidades el 37.36% de los participantes tenían diabetes mellitus siendo 34 los casos positivos (ver Gráfico 4).

GRÁFICO 4. EXISTENCIA DE DIABETES

■ Presente ■ Ausente



Fuente: Gráfico 4.

Dentro del resto de las comorbilidades, no se detectaron casos con VHB, ni VHC. Sólo se detectó un caso con VIH. A continuación, se muestra en la tabla 2 el promedio de los niveles séricos de los estudios de laboratorio que se les realizaron a los pacientes.

Tabla 2. Características bioquímicas

Parámetros	Valor
Leucocitos	10.5 ±3.3
Hemoglobina	8.7 ±2.2
Creatinina	1.2 ±0.97
BUN	32.3 ±25.4
Urea	69.9 ±54.3
Bilirrubina total	1.5 ±1.4
Bilirrubina indirecta	0.9 ±0.9
Bilirrubina directa	0.6 ±0.6
ALT	47.9 ±48.4
AST	66.4 ±72.5
FA	132.3 ±78.6
GGT	142 ±202.2
DHL	268.7 ±118.8
Plaquetas	164.1 ±114.2
Colesterol total	138.9 ±69.6
Triglicéridos	125.5 ±72.5

Tiempo de protrombina	15 ±5
Tiempo de tromboplastina parcial	30.2 ±7.2
INR	1.39 ±0.5
Albumina	2.7 ±0.6
Las cifras expresan n (%) o media ± desviación estándar BUN: Nitrógeno ureico en sangre, ALT: Alanino aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, GGT: Gama glutamil transpeptidasa, DHL: Deshidrogenasa láctica, INR: Coeficiente internacional normalizado	

Dentro de la estadística descriptiva se determinó la asociación entre el consumo de alcohol y la causa del sangrado de tubo digestivo alto (Tabla 3). En la Tabla 4 observamos una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol y la presencia de varices con un valor de $p = .003$.

Tabla 3. Asociación entre el consumo de alcohol y el tipo de Sangrado de tubo digestivo alto

Consumo de alcohol	Tipo de STDA		Total
	Variceal	No Variceal	
Sí	54	11	65
No	15	12	27
Total	70	23	92

STDA: Sangrado de tubo digestivo alto

Tabla 4. Estimación de riesgo entre el consumo de alcohol y presencia de várices esofágicas

Variable	Con VE n=69	Sin VE n=23	OR (IC 95%)	p
Consumo de alcohol, n(%)	54 (78%)	11 (47%)	4.3 (1.56;11.9)	0.003

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, OR: Odds ratio, VE: Várices esofágicas.

En esta tabla 4 de estimación de riesgo observamos que el etilismo es un factor de riesgo para el desarrollo de varices con un OR = 4.3 (95% IC 1.56 , 11.9), lo cual quiere decir que el etilismo aumenta 4.3 veces el riesgo de presentar varices en comparación con quien no tiene etilismo.

Se determinó la asociación entre el índice APRI (>.876) y la presencia de sangrado de origen variceal. A continuación, se muestra en la Tabla 5 los resultados que arrojó la prueba de chi-cuadrada.

Tabla 5. Asociación entre el índice de APRI y el tipo de Sangrado de tubo digestivo alto

Índice de APRI	Tipo de STDA		Total
	Variceal	No Variceal	
≥0.876	45	1	46
<0.876	24	22	46
Total	69	23	92

STDA: Sangrado de tubo digestivo alto, APRI: Índice de la relación del conteo plaquetario y AST, AST: Aspartato aminotransferasa

Tabla 6. Estimación de riesgo entre el índice de APRI y la presencia de STDA por várices esofágicas.

Marcador serológico	Con VE	Sin VE	OR (IC 95%)	p
Índice de APRI, n (%)	45 (65%)	1 (4.3%)	39.3(4.98; 310)	<0.001

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, OR: Odds ratio, STDA: Sangrado de tubo digestivo alto, VE: Várices esofágicas, APRI: Índice de la relación del conteo plaquetario y AST, AST: Aspartato aminotransferasa

En la tabla 6 de estimación de riesgo observamos que el índice APRI por arriba de .876 es un factor de riesgo para el desarrollo de varices con un OR = 39 (95% IC 4.9 , 310.9), lo cual quiere decir que el tener un índice APRI por arriba de .876 aumenta 39 veces el riesgo de presentar varices en comparación con quien no tiene el índice APRI por arriba de ese valor. Además observamos una asociación estadísticamente significativa entre el índice APRI (>.876) y la presencia de sangrado de origen variceal con un valor de $p < .0001$.

Se determinó la asociación entre el índice FIB-4 (>2.67) y la presencia de sangrado de origen variceal. A continuación, se muestran los resultados que arrojó la prueba de chi-cuadrada en

la Tabla 7.

Tabla 7. Asociación entre el índice FIB-4 y el tipo de Sangrado de tubo digestivo alto

Índice FIB-4	Tipo de STDA		Total
	Variceal	No Variceal	
≥2.67	54	0	54
<2.67	15	23	38
Total	69	23	92

STDA: Sangrado de tubo digestivo alto, índice FIB-4: índice de fibrosis basado en 4 factores

Tabla 8. Estimación de riesgo entre el índice de APRI y la presencia de STDA por vórices esofágicas.

Marcador serológico	Con VE	Sin VE	OR (IC 95%)	P
Índice FIB-4, n (%)	54 (78%)	0 (0%)	2.46(1.67; 3.64)	<0.001

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, OR: Odds ratio, STDA: Sangrado de tubo digestivo alto, VE: Vórices esofágicas, índice FIB-4: índice de fibrosis basado en 4 factores

En la tabla 8 observamos una asociación estadísticamente significativa entre el índice FIB-4 (>2.67) y la presencia de sangrado de origen variceal con un valor de $p < .0001$. Además en esta tabla de estimación de riesgo observamos que el índice FIB-4 por arriba de 2.67 es un factor de riesgo para el desarrollo de varices con un OR = 2.4 (95% IC 1.6 , 3.6), lo cual quiere decir que el tener un índice FIB-4 por arriba de 2.67 aumenta 2.4 veces el riesgo de presentar varices en comparación con quien no tiene el índice FIB-4 por arriba de ese valor.

Se determinó la asociación entre el índice NAFLD (>.675) y la presencia de sangrado de origen variceal. A continuación, se muestran los resultados que arrojó la prueba de chi-cuadrada.

Tabla 9. Asociación entre el índice NAFLD y el tipo de Sangrado de tubo digestivo alto

Índice NAFLD	Tipo de STDA		Total
	Variceal	No Variceal	
≥0.675	56	3	59
<0.675	13	20	33
Total	69	23	92

STDA: Sangrado de tubo digestivo alto, NAFLD: puntaje de fibrosis en esteatosis hepática no alcohólica

Tabla 10. Estimación de riesgo entre el índice de NAFLD y la presencia de STDA por várices esofágicas.

Marcador serológico	Con VE	Sin VE	OR (IC 95%)	P
Índice NAFLD, n (%)	56 (81%)	3 (13%)	33.3 (7; 106)	<0.001

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, OR: Odds ratio, STDA: Sangrado de tubo digestivo alto, VE: Várices esofágicas, NAFLD: puntaje de fibrosis en esteatosis hepática no alcohólica

En la tabla 9 observamos una asociación estadísticamente significativa entre el índice NAFLD (>.675) y la presencia de sangrado de origen variceal con un valor de $p < .0001$.

En esta tabla 10 de estimación de riesgo observamos que el índice NAFLD por arriba de .675 es un factor de riesgo para el desarrollo de varices con un OR = 27.2 (95% 7 , 106.1), lo cual quiere decir que el tener un índice NAFLD por arriba de .675 aumenta 27.2 veces el riesgo de presentar varices en comparación con quien no tiene el índice NAFLD por arriba de ese valor.

IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este estudio incluyó 92 participantes de los cuales la mayoría de la población fueron hombres con el 72.53%.

El promedio de edad fue de 56.5 ± 13 años, con un peso promedio de 74.5 ± 17 kg.

Respecto a la etiología de la insuficiencia hepática, se encontró al etilismo como el factor más prevalente con el 62.64% de los casos.

Dentro del cuadro clínico la ascitis estuvo presente en el 27.47% de los casos.

Respecto a las comorbilidades el 37.36% de los participantes tenían diabetes mellitus.

No se detectaron casos con VHB, ni VHC. Sólo se detectó un caso con infección por VIH.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol y la presencia de sangrado por varices esofágicas ($p = .003$).

Se detectó al etilismo como un factor de riesgo para el desarrollo de varices con un valor de $OR=4.3$ (95% IC 1.56 , 11.9), lo cual indica que el etilismo aumenta 4.3 veces el riesgo de presentar varices esofágicas en comparación con quien no tiene etilismo.

Se determinó la asociación entre el índice APRI ($>.876$) y la presencia de sangrado de origen variceal encontrando esta asociación estadísticamente significativa entre el índice APRI ($>.876$) y la presencia de sangrado de origen variceal ($p < .0001$).

Se detectó al índice APRI ($>.876$) como un factor de riesgo para el desarrollo de varices con un valor de $OR=39$ (95% IC 4.9 , 310.9), lo cual indica que el tener un índice APRI por arriba de .876 aumenta 39 veces el riesgo de presentar varices en comparación con quien no tiene el índice

APRI por arriba de ese valor.

Se determinó la asociación entre el índice FIB-4 (>2.67) y la presencia de sangrado de tubo digestivo alto de origen variceal, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre el índice FIB-4 (>2.67) y el sangrado de origen variceal ($p < .0001$).

Se detectó al índice FIB-4 por arriba de 2.67 como un factor de riesgo para el desarrollo de varices con un RR = 2.4 (95% IC 1.6 , 3.6), lo cual indica que el tener un índice FIB-4 por arriba de 2.67 aumenta 2.4 veces el riesgo de presentar varices en comparación con quien no tiene el índice FIB-4 por arriba de ese valor.

Se determinó la asociación entre el índice NAFLD (>.675) y la presencia de sangrado de origen variceal, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre el índice NAFLD (>.675) y la presencia de sangrado de origen variceal ($p < .0001$).

Se detecto al índice NAFLD por arriba de .675 como un factor de riesgo para el desarrollo de varices con un valor de OR = 27.2 (95% 7 , 106.1), lo que indica que el tener un índice NAFLD por arriba de .675 aumenta 27.2 veces el riesgo de presentar varices en comparación con quien no tiene el índice NAFLD por arriba de ese valor.

Se puede concluir que existe asociación significativa entre los índices de fibrosis hepática y el sangrado de origen variceal en el contexto de pacientes con insuficiencia hepática, por lo que de acuerdo con los resultados de nuestro estudio se pueden utilizar como predictores eficaces del desarrollo de varices.

A la luz de nuestros resultados y en ausencia de endoscopia se pudieran utilizar estos índices como predictores de la enfermedad variceal.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se pueden señalar algunos aspectos como el haberse realizado en una sola unidad médica (unicéntrico), el tamaño de la muestra limitado

(92 participantes) y el diseño del estudio, dado que se trató de un estudio observacional y transversal.

A manera de perspectiva este estudio puede representar el inicio de una línea de investigación y se plantean diseñar nuevos estudios, idealmente multicéntricos, con mayor tamaño de muestra y con diseño longitudinal para determinar con mayor precisión la relación entre los índices de fibrosis y el desarrollo de sangrado de tubo digestivo alto de etiología variceal.

X. IMPLICACIONES ÉTICAS

En este estudio retrospectivo, toda la información recabada de la revisión de los expedientes clínicos será confidencial y se mantendrá en el anonimato, utilizándose únicamente con fines de investigación para este estudio en particular, como se menciona en la declaración de Helsinki (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013) en los siguientes puntos:

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846.
2. Adam V, Barkun AN. Estimates of Costs of Hospital Stay for Variceal and Nonvariceal Upper Gastrointestinal bleeding in the United States. *Value Health*. 2008 Jan-feb; 11 (1): 1-3
3. Cruz-Guillen A. Presentación sindrómica del sangrado digestivo alto variceal y no variceal en el servicio de urgencias de un hospital público de segundo nivel del estado de Chiapas. Análisis descriptivo y comparativo con la prevalencia nacional. *Med Int Med* 2013;29:449-457
4. Espinosa T. Hemorragia aguda del tubo digestivo alto. Diagnóstico endoscópico y manejo quirúrgico. *Endoscopia* 2005;11:89-94.
5. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of várices and variceal hemorrhage in cirrosis. *N Engl J Med* 2010 Mar 4;362(9):823-32. doi: 10.1056/NEJMra0901512.
6. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterology Report* 2017; 5(2): 113-26.
7. Kirnake V, Arora A, Sharma P, et al. Non-invasive aspartate aminotransferase to platelet ratio index correlates well with invasive hepatic venous pressure gradient in cirrhosis. *Indian J Gastroenterol*. 2018;1-7.
8. Kumar S, Asrani SK, Kamath PS. Epidemiology, diagnosis and early patient management of esophagogastric hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 2014 Dec; 43 (4):765-82.
9. Kwo PY, Cohen S, Lim JK. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J of Gastroenterol* 2016. DOI: 10.1038/ajg.2016.517
10. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53:726.
11. Lui F, Ning Z, Liu Y, et al. Development and validation of a radiomics signature for clinically significant portal hypertension in cirrhosis (CHESS1701): a prospective

- multicenter study. *EBioMedicine* 2018;36:151-58.
12. Mattos A, Mattos A, Daros L, et al. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) for the non-invasive prediction of esophageal varices. *Ann Hepatol* 2013;12:810-4.
 13. Mokdad AA, Lopez A.D, Shahrzad S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine* 2014, 12;145.159
 14. Muhammad Akram**, Soomro MH, Magsi M. The Right Liver Lobe Size/Albumin Concentration Ratio in identifying esophageal varices among patients with liver cirrhosis. *Middle East J Dig Dis* 2019;11:32-7.
 15. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380:2197-2223.
 16. Rajekar H, Vasishta RK, Chawla YK, Dhiman RK. Noncirrhotic portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol.* 2011; 1(2): 94-108.
 17. Sanyal AJ, Bonos C, Sargeant C, Luketic V.A. et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology.* 2006; 43: 682-689.
 18. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838-51.
 19. Segal WN. Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in older people. *Am J Gastroenterology* 2002;92:42-46.
 20. Sharara A, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 669-68.
 21. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1104.
 22. Siau K, Chapman W, Sharma N, et al. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: an update for the general physician. *J R Coll Physicians Edinb* 2017; 47:218-30.
 23. Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties: has anything changed. *Hepatogastroenterology* 2000; 45. 2228.
 24. Sousa M, Sousa S, Proenca L, et al. The Baveno VI criteria for predicting esophageal

- varices: validation in real life practice. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017, 109 (10):704-7.
25. Thabuth D, Hammer M, Cai Y, Carbonell N. Cost of treatment of oesophageal variceal bleeding in patients with cirrosis in France: results of a French survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug; 19 (8): 679-86.
 26. Tomizawa M, Shinozaki, Hasegawa R, et al. Laboratory test variables useful distinguishing upper from lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2015;21(20): 6246-51.