

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

“TROMBOCITOPENIA Y MORTALIDAD EN CIRRÓTICOS CON  
HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICEAL, ATENDIDOS EN EL  
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, ENERO 2015  
- DICIEMBRE 2019.”

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:**  
**GASTROENTEROLOGÍA**

**AUTORA:**

MC STEEFANY LIZETH SANCHEZ ORELLANO

**ASESORA :**

MC ADRIANA PATRICIA DIAZ RUIZ

CAJAMARCA-PERU

2021

## ÍNDICE

|      |                                                          |    |
|------|----------------------------------------------------------|----|
| I.   | GENERALIDADES.....                                       | 3  |
| II.  | PLAN DE INVESTIGACIÓN.....                               | 7  |
|      | 1. EL PROBLEMA CIENTIFICO Y LOS OBJETIVOS.....           | 7  |
|      | 1.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....         | 7  |
|      | 1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                     | 8  |
|      | 1.3. JUSTIFICACIÓN.....                                  | 8  |
|      | 1.4. OBJETIVOS.....                                      | 10 |
|      | 2. MARCO TEÓRICO.....                                    | 11 |
|      | 2.1. ANTECEDENTES.....                                   | 11 |
|      | 2.2. BASE TEÓRICA.....                                   | 15 |
|      | 2.3. MARCO CONCEPTUAL.....                               | 19 |
|      | 3. HIPÓTESIS.....                                        | 23 |
|      | 3.1. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....                    | 23 |
|      | 3.2. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....                        | 23 |
|      | 3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....            | 24 |
|      | 4. METODOLOGÍA.....                                      | 25 |
|      | 4.1. TIPO DE ESTUDIO.....                                | 25 |
|      | 4.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....                     | 25 |
|      | 4.3. POBLACIÓN.....                                      | 26 |
|      | 4.4. MUESTRA.....                                        | 28 |
|      | 4.5. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....               | 29 |
|      | 4.6. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE LA<br>INFORMACIÓN..... | 30 |
|      | 4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.....                  | 31 |
| III. | ASPECTOS ÉTICOS.....                                     | 32 |
| IV.  | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                          | 33 |
| V.   | ANEXOS.....                                              | 36 |

## **I. GENERALIDADES:**

### **1. TÍTULO DEL PROYECTO:**

“TROMBOCITOPENIA Y MORTALIDAD EN CIRRÓTICOS CON HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICEAL, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, ENERO 2015 - DICIEMBRE 2019”

### **2. NOMBRES Y APELLIDOS DE LA AUTORA:**

MC STEEFANY LIZETH SÁNCHEZ ORELLANO

Médico residente de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca

### **3. NOMBRES Y APELLIDOS DEL ASESORA:**

MC ADRIANA PATRICIA DIAZ RUIZ

Médico asistente del servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca

### **4. TIPO DE INVESTIGACIÓN:**

**4.1.** De acuerdo al fin que se persigue: Aplicado.

**4.2.** De acuerdo con el tipo de investigación: Descriptivo correlacional, retrospectivo.

**4.3.** De acuerdo a la evolución del fenómeno estudiado: Transversal.

**4.4.** Régimen: Libre.

**5. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades no transmisibles.

**6. DEPARTAMENTO Y ÁREA ACADÉMICA A LA QUE PERTENECE EL PROYECTO:**

Departamento de Medicina, servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca

**7. INSTITUCIÓN DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO:**

Hospital Regional Docente de Cajamarca

**8. LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ LA INVESTIGACIÓN:**

Distrito de Cajamarca, provincia de Cajamarca, departamento de Cajamarca.

**9. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO:** 40 semanas.

**9.1. FECHA DE INICIO:** 01 - 03 – 19

**9.2. FECHA DE TÉRMINO:** 31 - 12 – 19

**10. ETAPAS:**

| N° | DENOMINACIÓN                                     | TIEMPO EN MESES - 2019 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----|--------------------------------------------------|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|    |                                                  | E                      | F | M | A | M | J | J | A | S | O | N | D |
| 01 | Diseño y Elaboración del proyecto                |                        |   | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 02 | Presentación del proyecto de tesis               |                        |   |   | X |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 03 | Aprobación del proyecto                          |                        |   |   |   | X |   |   |   |   |   |   |   |
| 04 | Elaboración de los instrumentos de investigación |                        |   |   |   | X |   |   |   |   |   |   |   |
| 05 | Aplicación de instrumentos de investigación      |                        |   |   |   |   | X | X | X |   |   |   |   |
| 06 | Procesamiento y análisis de datos                |                        |   |   |   |   |   |   |   | X | X |   |   |
| 07 | Redacción del informe final                      |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   | X |   |
| 08 | Revisión y reajuste del informe final            |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   | X |   |
| 09 | Presentación del informe final                   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | X |
| 10 | Aprobación del informe final                     |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | X |

**11. RECURSOS DISPONIBLES:**

**11.1. Recurso humano:**

La autora.

## 11.2. Recursos materiales:

- Procesador de datos.
- Infraestructura: Sala de reuniones académicas del servicio de Gastroenterología del Hospital regional Docente de Cajamarca.
- Servicios: Internet del servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

## 12. PRESUPUESTO:

| RUBRO               | CANTIDAD | COSTO PARCIAL (S/)      | TOTAL  | FUENTE DE FINANCIAMIENTO |
|---------------------|----------|-------------------------|--------|--------------------------|
| A. RECURSOS HUMANOS |          |                         |        |                          |
| • Asesor            |          | 0.00                    | 0.00   |                          |
| • Estadístico       |          | 500.00                  | 500.00 | Autofinanciado           |
| B. BIENES:          |          |                         |        |                          |
| • Lapiceros         | 20       | 1.50                    | 30.00  | Autofinanciado           |
| • Papel bond A4     | 300      | 0.12                    | 36.00  | Autofinanciado           |
| C. SERVICIOS:       |          |                         |        |                          |
| • Impresiones       | 200      | 0.50                    | 100.00 | Autofinanciado           |
| • Fotocopias        | 200      | 0.20                    | 40.00  | Autofinanciado           |
| • Movilidad         | 20       | 5.00                    | 200.00 | Autofinanciado           |
|                     |          | <b>COSTO TOTAL (S/)</b> | 906.00 | Autofinanciado           |

## 13. FINANCIAMIENTO: Autofinanciado.

## **II. PLAN DE INVESTIGACIÓN:**

### **1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS:**

#### **1.1. DEFINICION Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA:**

La trombocitopenia es una condición que se presenta con elevada frecuencia en pacientes con cirrosis hepática, producida por diversos mecanismos etiológicos, más aún si la cirrosis se encuentra descompensada, siendo la hemorragia digestiva variceal la causa más frecuente de descompensación, conllevando no solo el ingreso hospitalario sino también aumentando el riesgo de fallecimiento precoz.<sup>1</sup>

En la región Cajamarca la tasa de mortalidad asociada a cirrosis hepática se estima en 3 x 100 mil personas/año, según el estudio realizado por Castillo O., et al., en el 2019 ,donde se analizó el registro de defunciones por dicha etiología en mayores de 18 años entre el 2010 y 2015 <sup>2</sup>, datos superiores a los registrados en la oficina de estadística del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el año 2019<sup>3</sup>, además se debe tener en cuenta que la tasa de mortalidad nacional por cirrosis es de 9 x 100 mil personas/año, ocupando el quinto lugar entre las causas de mortalidad general y el segundo lugar entre las enfermedades digestivas y hepatobiliares; por ello resulta relevante estudiar qué factores de riesgo podrían contribuir a elevar dicha tasa<sup>1</sup>.

Sin embargo, los estudios disponibles actualmente no hacen una descripción precisa de los factores de riesgo asociados a mortalidad por cirrosis hepática descompensada por hemorragia digestiva variceal.<sup>2</sup>

Con esta investigación se quiere determinar si la trombocitopenia como factor independiente, contribuye a la mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática que ingresan al Hospital Regional Docente de Cajamarca con hemorragia digestiva de etiología variceal, por ser este establecimiento uno de los centros de referencia de mayor complejidad resolutive en la región Cajamarca.<sup>3</sup>

La escasez de publicaciones al respecto, en la literatura local y nacional son los motivos que incentivan esta investigación y el planteamiento de la siguiente pregunta.<sup>3</sup>

## **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Es la trombocitopenia un factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal, atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, de Enero 2015 a Diciembre del 2019?

## **1.3. JUSTIFICACIÓN:**

El sangrado digestivo variceal agudo es una complicación severa de la hipertensión portal que no solo pone en riesgo la vida del paciente, asociándose a una mayor tasa de morbilidad y mortalidad, sino que

además incrementa los costos hospitalarios más que cualquier otra causa de sangrado digestivo alto en pacientes cirróticos <sup>4</sup>.

A pesar de las mejoras en la terapia actual, la mortalidad general con cada episodio de hemorragia variceal se ha calculado alrededor del 15 % al 25 % a las 6 semanas posteriores <sup>4</sup>.

Se han validado varios factores de riesgo para la predicción de la mortalidad como resultado de una hemorragia digestiva variceal aguda, que conllevan a una evolución tórpida, pues este riesgo se incrementa en pacientes que desarrollan trombocitopenia, obstaculizando el manejo médico de la cirrosis, <sup>5</sup>.

Entender la evolución natural de la cirrosis y conocer los factores pronósticos de mortalidad nos ayudarían a valorar el efecto de los métodos terapéuticos sobre dicha enfermedad, pues a pesar de ser considerada un problema de salud pública se requiere acciones más claras para prevenirla, actualmente no se dispone de la suficiente información sobre los factores de mortalidad.<sup>6</sup>

Teniendo en cuenta todo lo antes dicho, se hace necesario revisar si la trombocitopenia como factor de riesgo, podría contribuir al aumento de la mortalidad en los pacientes cirróticos, así la estratificación temprana de la enfermedad e inicio de intervenciones terapéuticas basadas en este factor podrían reducir la mortalidad asociada a ella.<sup>4</sup>

## **1.4. OBJETIVOS:**

### **1.4.1. OBJETIVO GENERAL:**

Determinar si la trombocitopenia es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal, atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, Enero 2015 - Diciembre 2019.

### **1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determina la frecuencia de trombocitopenia en los pacientes cirróticos con hemorragia variceal atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, Enero 2015 - Diciembre 2019.
- Determinar el promedio del recuento plaquetario entre los pacientes cirróticos con hemorragia variceal atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, Enero 2015 - Diciembre 2019.
- Determinar la tasa de mortalidad por hemorragia digestiva alta variceal en pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, Enero 2015 - Diciembre 2019.

## **2. MARCO TEÓRICO:**

### **2.1. ANTECEDENTES:**

Tripathi D., et al., en su publicación del 2015 sobre las directrices actualizadas para la gestión de la hemorragia variceal de la Sociedad Británica de Gastroenterología, describieron diversos valores de prevalencia de trombocitopenia, que varían entre el 6 % para pacientes no cirróticos con enfermedad hepática crónica y 70 % para pacientes con cirrosis hepática.<sup>5</sup>

En el 2018 la asociación europea para el estudio de hígado publicó la guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con cirrosis descompensada, donde describe que tanto la prevalencia como el nivel de trombocitopenia están asociados con la gravedad de la enfermedad hepática, cuya importancia clínica ha sido objeto de intensa discusión en los últimos años ya que las plaquetas tienen un rol crítico en la hemostasia normal, por lo tanto, influyen directamente en la coagulopatía de la enfermedad hepática crónica descompensada con hemorragia digestiva variceal.<sup>4</sup>

Mandal A., et al., en el 2018 publicaron un estudio cuyo objetivo fue describir los predictores de mortalidad en el sangrado variceal agudo en pacientes cirróticos, con un diseño prospectivo observacional, ejecutado en las unidades de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Bir, Katmandú, Nepal, entre el 2016 y 2017, que incluyó a 75 cirróticos con

sangrado gastrointestinal variceal, encontrándose una tasa de mortalidad total del 12 %, con un recuento de plaquetas promedio de  $81 \times 10^9/L$  para el grupo de fallecidos y  $106 \times 10^9/L$  para los sobrevivientes al episodio hemorrágico; encontrando como factor predictor de mortalidad a la necesidad de transfusión de plaquetas por trombocitopenia severa, entre otros.<sup>7</sup>

Kumar A., et al., en el 2015 publicaron un estudio retrospectivo que evaluó la tasa de mortalidad hospitalaria entre cirróticos con hemorragia digestiva variceal e investigo los predictores de mortalidad, el estudio incluyó a 317 pacientes atendidos en el Government Medical College, Patiala, entre el 2010 y 2014, describiéndose una tasa de mortalidad del 19.87 %. Los factores predictivos para un mal pronóstico fueron: bilirrubina sérica, índice internacional normalizado, nuevas hemorragias después del ingreso, clasificación Child-Pugh, albúmina sérica, creatinina sérica, recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, encefalopatía, ascitis de moderada a grave y niveles de alanina aminotransferasa.<sup>8</sup>

En el 2017, Lee H., et al., publicaron un estudio que tuvo como objetivo desarrollar un nuevo modelo de pronóstico simple utilizando factores fácilmente verificables al ingreso de cirróticos con hemorragia digestiva variceal, utilizando regresión logística múltiple, además identificaron los predictores de mortalidad a las 6 semanas. Dicho estudio se ejecutó entre el 2009 y el 2015 en Corea, e incluyeron a 333 pacientes del Hospital St. Mary's; la tasa de mortalidad general fue de 12.9 %, con un promedio de

recuento de plaquetas de  $115.8 \times 10^9/L$  en la población general,  $117.1 \times 10^9/L$  para los sobrevivientes y  $107.2 \times 10^9/L$  para los fallecidos. En este estudio el análisis multivariado mostró que la trombocitopenia era un factor predictor independiente de mortalidad.<sup>9</sup>

Umar A., et al., publicaron en el 2015 un estudio prospectivo para identificar parámetros clínicos, bioquímicos y ecográficos que puedan predecir de forma no invasiva la presencia de várices esofágicas y el riesgo de hemorragia en pacientes cirróticos, se incluyó a 150 pacientes, ingresados con hematemesis o melena en el Centro médico Jinnah de Pakistán, entre el 2011 y 2012. La trombocitopenia estuvo presente en el 88 % de los pacientes, con un recuento medio de plaquetas de  $85 \times 10^9/L$  en pacientes con sangrado digestivo variceal, además encontraron relación estadísticamente significativa entre la gravedad de la trombocitopenia y el riesgo de hemorragia.<sup>10</sup>

En el 2016 Abd-Elsalam S., et al., publicaron un estudio prospectivo para determinar si el recuento plaquetario puede predecir la presencia y severidad de varices esofágicas, en pacientes con cirrosis. Se incluyó a 110 pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Tanta –EE.UU. entre el 2014 y 2015. De 77 pacientes que presentaban trombocitopenia, 14.28 % no tenían várices esofágicas y 32.46 % tenían várices de I grado, 25.97 % de II grado y 27.27 % de III grado. Por otro lado, de los 33 pacientes con recuentos plaquetarios normales, 36.36 % no tenían várices, 33.33 % tenían de grado I, 21,21 % de grado II y solo el 9,09 %

de grado III. Los pacientes con trombocitopenia tuvieron mayor frecuencia de várices grandes (grado III) y se relacionaban directamente con los episodios de sangrado y su mortalidad.<sup>11</sup>

Cerqueira R., et al., en el 2012 publicaron un estudio para evaluar los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria en cirróticos con hemorragia digestiva variceal. Se incluyó a 102 pacientes atendidos entre el 2000 y 2018 en el Hospital San Sebastián de Portugal, encontrándose una tasa de mortalidad general de 18,6 %, con una asociación significativa en el análisis univariado para la trombocitopenia de 100 /ml o menos ( $P = 0.014$ ;  $OR = 3.6$ ;  $IC\ 95\ \%: 1.2-10.3$ ).<sup>12</sup>

More E., en el 2015 realizó un estudio prospectivo en el Perú, que tuvo como objetivo describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con cirrosis hepática atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, se incluyó a 156 pacientes hospitalizados en el 2013, encontrándose que la hemorragia digestiva variceal fue la 3º causa de hospitalización en este grupo de pacientes (10.9 %) con una mayor frecuencia de varices IIº (50.6 %), y una mortalidad del 3.2 %, no se estudió a la trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad.<sup>6</sup>

En el 2019 la oficina de estadística del Hospital Regional Docente de Cajamarca registró 14 defunciones por hemorragia digestiva variceal en pacientes cirróticos, con una tasa de mortalidad del 1 x 100 mil personas-año, sin registrar otros datos asociados a esta tasa de mortalidad.<sup>3</sup>

## **2.2 BASE TEORICA:**

### **2.2.1. CIRROSIS HEPÁTICA:**

La cirrosis es la etapa tardía de fibrosis hepática progresiva caracterizada por la distorsión de la arquitectura hepática y la formación de nódulos de regeneración.<sup>4</sup> En general, se considera irreversible una vez que alcanza sus etapas avanzadas, momento en el que la única opción terapéutica sería el trasplante hepático.<sup>4</sup>

Los pacientes cirróticos están predispuestos a una amplia gama de complicaciones, que podrían reducir notablemente su esperanza de vida con cada episodio de descompensación.<sup>4</sup> La mayoría de estas complicaciones son resultado de la hipertensión portal (incremento de la presión del sistema venoso portal), que como mecanismo compensador lleva a la formación de colaterales venosas (várices), así como a anomalías circulatorias, vasculares, funcionales y bioquímicas implicadas en otras complicaciones.<sup>13</sup>

Los cirróticos descompensados presentan "hipertensión portal clínicamente significativa" por definición y, en consecuencia, un alto riesgo de tener várices gastroesofágicas.<sup>5</sup>

Por su parte la hemorragia variceal es causa del 70 % de todos los eventos de sangrado digestivo superior en pacientes con hipertensión portal, siendo una de las complicaciones más graves y mortales en este grupo de pacientes, además por si sola es el

segundo evento descompensante más frecuente después de la ascitis.<sup>4</sup>

### **2.2.2. HIPERTENSIÓN PORTAL:**

La presión portal es el resultado del producto del volumen del flujo portal y la resistencia al flujo de salida de la vena porta, se expresa por el gradiente de presión venosa hepática (HVPG), y es el factor clave para determinar el riesgo de ruptura variceal, así como la gravedad del episodio hemorrágico.<sup>14</sup>

Se define por un valor de presión hidrostática > 5 mmHg que resulta inicialmente de una obstrucción a la salida venosa portal; dicha obstrucción puede ocurrir a nivel presinusoidal (trombosis de la vena porta, fibrosis portal o lesiones infiltrativas), sinusoidal (cirrosis) o postsinusoidal (enfermedad venooclusiva, síndrome de Budd-Chiari)<sup>13</sup>.

### **2.2.3. DESARROLLO DE VÁRICES ESÓFAGO-GÁSTRICAS:**

Las várices esófago-gástricas se desarrollan para descomprimir el sistema portal hipertensivo y devolver la sangre a la circulación sistémica. Su formación se inicia con un gradiente de presión venosa hepática por encima de 10 mmHg, a dicho valor se le considera una hipertensión portal clínicamente significativa; estimándose que con valores por encima de 12 mmHg el riesgo de ruptura variceal es alto<sup>13</sup>.

#### **2.2.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA RUPTURA VARICEAL:**

La ruptura variceal se debe a la tensión excesiva sobre la pared vascular, la tensión es una propiedad intrínseca del vaso para oponerse a la fuerza expansiva determinada por la presión transmural de la v

árice, que depende de la presión portal y el tamaño del vaso. El soporte que proporciona el tejido que rodea las v

árices puede contrarrestar el aumento de la presión y el tamaño de las v

árices, protegiendo momentáneamente la pared de la ruptura. Una vez producida la ruptura variceal, la cantidad de la hemorragia se relaciona con la presión transmural (que depende principalmente de la presión portal), con el área de ruptura en la pared del vaso y con la viscosidad de la sangre y/o alteraciones de la hemostasia, dentro de las que se considera la trombocitopenia. Todos estos factores pueden ser modificados por la terapéutica actual.<sup>13</sup>

#### **2.2.5. PATOGENIA DE LA TROMBOCITOPENIA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA:**

La etiología es multifactorial, y se han propuesto diferentes teorías<sup>15</sup>:

En 1966 Aster utilizo el término Trombocitopenia hiperesplénica para describir la acumulación de plaquetas en el bazo en pacientes con cirróticos.<sup>15</sup>

La pérdida de la función de las células hepáticas y el deterioro de la circulación hepática ocasionan un aumento de presión en las venas portales, esplenomegalia y posterior trombocitopenia por secuestro plaquetario. Sin embargo, la trombocitopenia puede persistir después de los tratamientos dirigidos a revertir la hipertensión portal.<sup>15</sup>

Esto sugiere que también deberían considerarse otros mecanismos distintos que incluyen la mielo supresión causada por la enfermedad o por el mismo tratamiento; y un mecanismo periférico que incluye la producción de auto anticuerpos contra plaquetas.<sup>16</sup> Los efectos tóxicos del alcohol, así como la trombocitopatía inducida por virus y la supresión de la médula ósea están bien descritos.<sup>16</sup>

#### **2.2.6. TROMBOCITOPENIA EN PROCEDIMIENTOS INVASIVOS:**

Un recuento normal de plaquetas de  $150\text{--}350 \times 10^9/\text{L}$  supera el número de plaquetas necesario para la hemostasia, ya que generalmente no se produce una hemorragia espontánea mayor hasta valores de plaquetas menores a  $10 \times 10^9/\text{L}$ .<sup>17</sup>

Los pacientes con enfermedad hepática crónica a menudo necesitan procedimientos invasivos para el diagnóstico o la terapia, la presencia de trombocitopenia puede complicar estas atenciones de rutina, conllevando a su retraso o cancelación. Actualmente, no

hay pautas clínicas aceptadas a nivel mundial para aplicar transfusiones de plaquetas cuando estos pacientes van a someterse a procedimientos invasivos.<sup>16</sup>

En general, recuentos de  $\geq 80 \times 10^9/L$  a menudo son suficientes para realizar una biopsia percutánea de hígado. Otros médicos consideran que un recuento  $\geq 50 \times 10^9/L$  es seguro para realizar biopsias hepáticas laparoscópicas y transyugulares.<sup>16</sup>

La transfusión de plaquetas como la opción más efectiva para corregir la trombocitopenia, puede volverse refractaria después de múltiples transfusiones, debido a la aloinmunización del antígeno leucocitario humano. Además, se asocia a reacciones febriles no hemolíticas e infecciones relacionadas a la transfusión.<sup>18</sup>

## **2.3. MARCO CONCEPTUAL:**

### **2.3.1. CIRROSIS:**

Enfermedad hepática crónica e irreversible, con presencia de sustitución de la arquitectura normal por bandas de tejido fibroso, que impiden la normal circulación y que produce hipertensión portal, puede tener múltiples etiologías. Su diagnóstico está basado en parámetros bioquímicos, estudios de imagen y biopsia hepática

4:

- Biopsia de hígado que muestra fibrosis severa o cirrosis establecida.<sup>13</sup>
- Endoscopia digestiva superior que muestre várices gastroesofágicas.
- Score APRI mayor 2.0.<sup>13</sup>
- Ecografía Doppler portal, con signos de hipertensión portal.<sup>13</sup>
- Elastografía hepática: >15 kPa.<sup>13</sup>

El grado de compensación de esta enfermedad se define utilizando la clasificación de Child-Pugh-Turcotte, que evalúa el grado de ascitis, concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, tiempo de protrombina, y grado de encefalopatía. Una puntuación total de 5-6 se considera grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con la supervivencia del paciente al año y a los 2 años.<sup>13</sup>

### **2.3.2. VÁRICES ESOFÁGICAS:**

Son venas anormalmente dilatadas localizadas en porciones inferiores del esófago, por donde circula parte de la sangre que en condiciones normales debería pasar a través del hígado, su desarrollo y crecimiento son progresivos.<sup>13</sup>

Se clasifican en:

- Grado 1: Várices pequeñas y rectas.<sup>19</sup>
- Grado 2: várices agrandadas y tortuosas que ocupan menos de un tercio de la luz esofágica.<sup>19</sup>

- Grado 3: Várices grandes que ocupan más de un tercio de la luz esofágica.<sup>19</sup>

### **2.3.3. VÁRICES GÁSTRICAS:**

Son vasos venosos de la pared gástrica, dilatados por el aumento de flujo sanguíneo.<sup>13</sup>

Según la clasificación de Sarin se distinguen diferentes tipos<sup>19</sup>:

- GOV 1: cuando son una extensión de várices esofágicas, dispuestas hacia la curvatura gástrica menor.<sup>19</sup>
- GOV 2: hacia la curvatura mayor.<sup>19</sup>
- IGV 1: cuando aparecen de forma aislada en el fondo gástrico.<sup>19</sup>
- IGV 2: en cuerpo o antro.<sup>19</sup>

### **2.3.4. HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICEAL AGUDA:**

Primer episodio de hemorragia digestiva activa, definida por la presentación de hematemesis y/o melena, sangre fresca en sonda nasogástrica > 100 ml, o compromiso hemodinámico (PAS < 100 mmHg, cambio sistólico postural >20 mmHg, pulso >100 latidos/min o shock hipovolémico) a su ingreso al hospital, con una caída en el nivel de hemoglobina de > 2 g/dL, o requerimiento de transfusión de 2 unidades de sangre o más dentro de las 24 horas de ingreso, y que en una endoscopia digestiva se evidenció la etiología variceal del sangrado.<sup>13</sup> Las hemorragias durante las primeras 120 horas (5 días) de manejo hospitalario se consideraron como fracaso del tratamiento inicial.<sup>13</sup>

### **2.3.5. RESANGRADO:**

El consenso de Baveno VI definió a la nueva hemorragia variceal como un episodio de importancia clínica caracterizado por melena recurrente y/o hematemesis que condicionan ingreso hospitalario, transfusión de sangre, disminución de hemoglobina  $\geq 3$  g o fallecimiento, hasta 6 semanas después de un primer episodio de sangrado.<sup>13</sup>

- Resangrado precoz: sangrado que ocurre en más de 120 horas, pero menos de 6 semanas desde el momento de ingreso, siempre que la hemostasia inicial se haya logrado y se haya mantenido durante al menos 24 horas.<sup>13</sup>
- Resangrado tardío: sangrado que se produce después de 6 semanas desde el ingreso.<sup>13</sup>

### **2.3.6. MORTALIDAD:**

Se define como la muerte o fallecimiento de un paciente que se produce, dentro de las 6 semanas de evolución del primer episodio de hemorragia digestiva variceal.<sup>13</sup>

### **2.3.7. TROMBOCITOPENIA:**

Se define por un valor de recuento plaquetario en sangre periférica inferior a  $150 \times 10^9/L$ .<sup>17</sup> Grados de trombocitopenia: leve (100 a  $150 \times 10^9/L$ ), moderada (50 a  $99 \times 10^9/L$ ) y severa (inferior a  $50 \times 10^9/L$ ).<sup>17</sup>

### **3. HIPÓTESIS:**

#### **3.1. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS:**

**3.1.1. H1:** La Trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal, atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, Enero 2015 - Diciembre 2019.

**3.1.2. H0:** La Trombocitopenia no es factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal, atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, Enero 2015 - Diciembre 2019.

#### **3.2. DEFINICIÓN DE VARIABLES:**

##### **3.2.1. VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Trombocitopenia

##### **3.2.2. VARIABLE DEPENDIENTE:**

Mortalidad

### 3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

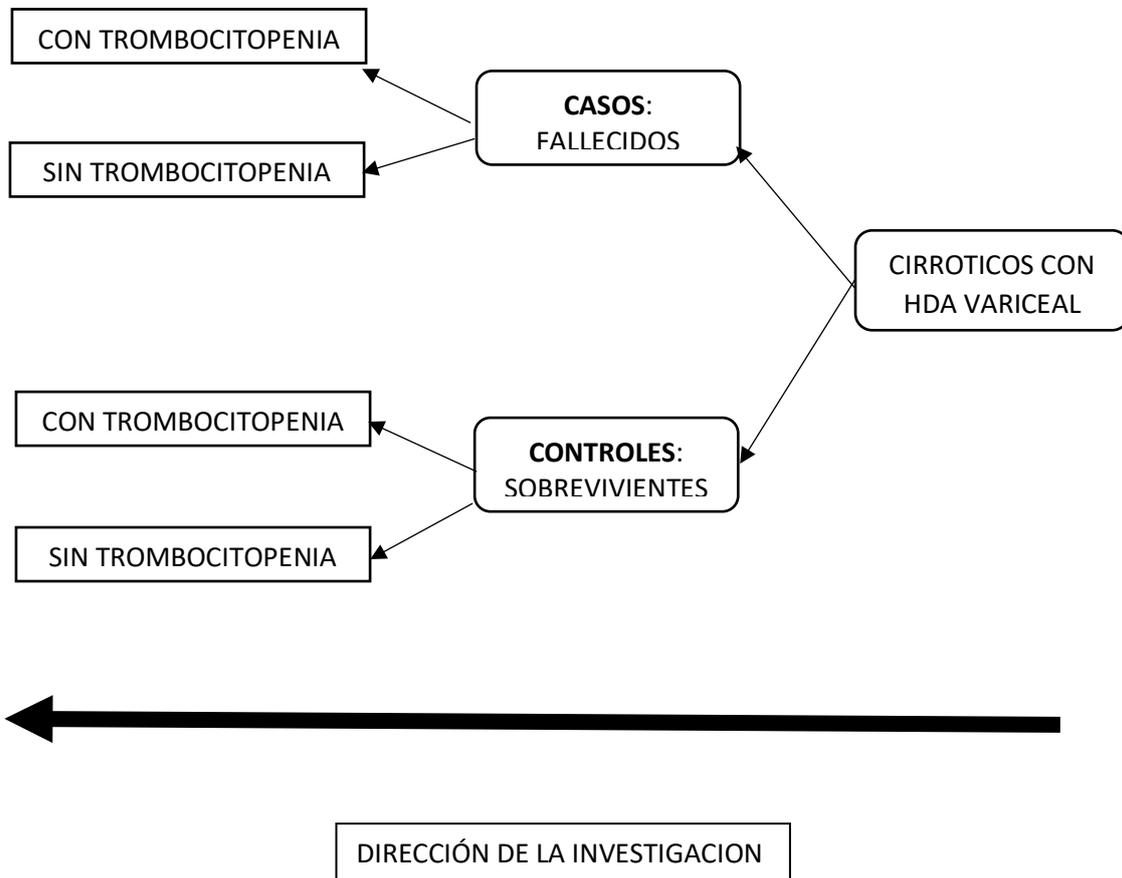
| VARIABLE        | DEFINICIÓN CONCEPTUAL                                                                                                                       | DEFINICIÓN OPERACIONAL                                                                                                                                                                 | INDICADOR                                  | CATEGORIAS/ VALORES                                                                                                         | TIPO DE VARIABLES                             | INSTRUMENTO                    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
| Trombocitopenia | Disminución del Recuento plaquetario a cifras inferiores a $150 \times 10^9/L$ . <sup>17</sup>                                              | Valor de plaquetas menor a $150 \times 10^9/L$ , informado en el resultado de laboratorio del Hospital Regional Docente de Cajamarca y registrado en la historia clínica del paciente. | Número de plaquetas por $\mu L$ de sangre. | -LEVE ( $100$ a $150 \times 10^9/L$ )<br>-MODERADO ( $50$ a $99 \times 10^9/L$ )<br>-SEVERO ( $< 50 \times 10^9/L$ )        | - Independiente<br>- Cualitativa<br>- Nominal | Ficha de recolección de datos. |
| Mortalidad      | Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo, determinados en relación con el total de la población. <sup>13</sup> | Cantidad de paciente cirrótico con hemorragia digestiva variceal.que mueren en el hospital Regional Docente de Cajamarca de Enero 2015 a Diciembre 2019.                               | Número de pacientes fallecidos.            | -PRECOZ (dentro de las 6 semanas del episodio hemorrágico).<br>-TARDÍA (después de las 6 semanas del episodio hemorrágico). | - Dependiente<br>- Cualitativa<br>- Nominal   | Ficha de recolección de datos. |

#### 4. METODOLOGÍA:

##### 4.1. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio analítico, observacional, transversal, retrospectivo, de casos y controles.

##### 4.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:



### **4.3. POBLACIÓN:**

#### **4.3.1. Población diana:**

Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal, atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, de Enero 2015 a Diciembre del 2019.

#### **4.3.2. Población de estudio:**

Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal, atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, de Enero 2015 a Diciembre del 2019, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

#### **4.3.3. Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Cirrosis Hepática de cualquier etiología.
- Edad mayor de 18 años y menores de 60 años.
- Pacientes que ingresan con el primer episodio de hemorragia digestiva de etiología variceal esófago-gástrica, diagnosticada por endoscopia alta.
- Pacientes que tengan un valor de recuento de plaquetario al ingreso hospitalario, realizado en el laboratorio del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- Pacientes con datos completos en la historia clínica.

#### **4.3.4. Criterios de Exclusión:**

- Pacientes esplenectomizados.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades mieloproliferativas.
- Pacientes con diagnóstico de hemorragia digestiva de etiología no variceal.
- Pacientes sin seguimiento en las 6 semanas siguientes al sangrado variceal, registrado en la historia clínica.
- Pacientes que fallecieron por otras causas: Sepsis foco respiratorio, urinario y/o abdominal, Síndrome Hepatorrenal, ascitis refractaria, cardiopatías.
- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica.

#### **4.3.5. Definición de Casos:**

Hombres y mujeres, entre 18 y 60 años, con diagnóstico de Cirrosis hepática descompensada (puntaje de Child-Pugh-Turcotte  $\geq 10$  puntos<sup>13</sup>), que ingresaron al Hospital Regional Docente de Cajamarca por un primer episodio de hemorragia digestiva variceal entre enero 2015 y Diciembre 2019, presentando a su ingreso trombocitopenia y que fallecieron en un lapso de 6 semanas posteriores al episodio hemorrágico.

#### **4.3.6. Definición de Controles:**

Hombres y mujeres, entre 18 y 60 años con diagnóstico de Cirrosis hepática descompensada (puntaje de Child-Pugh-Turcotte  $\geq 10$  puntos<sup>13</sup>), que ingresaron al Hospital Regional Docente de

Cajamarca por un primer episodio de hemorragia digestiva variceal entre enero 2015 y Diciembre 2019, presentando a su ingreso trombocitopenia y que sobrevivieron en un lapso de 6 semanas posteriores al episodio hemorrágico.

#### **4.3.7. Método de Selección de casos y controles:**

Muestreo aleatorio pareado por edad, género y grado de descompensación medido utilizando el puntaje de Child-Pugh-Turcotte.

#### **4.4. MUESTRA:**

##### **4.4.1. Tamaño muestral:**

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 P \cdot Q \cdot N}{E^2 (N-1) + Z^2 P \cdot Q}$$

Dónde:

n= número de casos o controles requeridos

N = 138 Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca de Enero 2015 a Diciembre 2019.<sup>3</sup>

Z = Nivel de confianza igual al 95 % (Z=1,96).

P = Probabilidad de éxito 50 % (P = 0,5)

Q = Probabilidad de fracaso 50 % (Q = 0,5)

E = Precisión o margen de error de 5 % (0,05)

Luego de reemplazar en la fórmula y realizando los cálculos correspondientes, se obtiene un valor de  $n = 101$  pacientes.

#### **4.4.2. Unidad de Análisis:**

Cada uno de pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal, atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, de Enero 2015 a Diciembre del 2019.

#### **4.4.3. Unidad de Muestreo:**

Cada una de las historias clínicas de los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal, atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, de Enero 2015 a Diciembre del 2019.

### **4.5. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:**

#### **4.5.1. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:**

Se utilizará la observación de las historias clínicas para el llenado de la ficha de recolección de datos previamente validada, siguiendo los siguientes pasos:

1. Enviar el proyecto para su aprobación al Comité de Ética del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

2. Solicitar autorización para la ejecución del proyecto a la Oficina de Capacitación y docencia del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
3. Solicitar autorización para la ejecución del proyecto a la Oficina de estadística y archivo del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
4. Se solicitarán las historias clínicas de los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva variceal atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de estudio.
5. Se revisarán y seleccionarán las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.
6. Por medio de muestreo aleatorio simple, se asignarán a los pacientes para cada grupo de estudio, hasta completar el tamaño muestral requerido.
7. Se recolectará la información de los datos pertinentes, utilizando una ficha de recolección de datos previamente validada (ANEXO 1).

#### **4.6. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:**

El registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección, serán procesados utilizando el programa Excel 2017 y el paquete estadístico SPSS 24, que luego serán presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

## **4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS:**

### **4.7.1. Estadística Descriptiva:**

Se obtendrán datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas.

### **4.7.2. Estadística Analítica:**

En el análisis estadístico se hará uso de la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ) para variables cualitativas y las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fuese menor al 5 % ( $p < 0.05$ ). Dado que el estudio evaluará la asociación entre 2 variables a través de un diseño de casos y controles; se obtendrá el odds ratio (OR) que ofrezca la trombocitopenia en relación al desarrollo de mortalidad en pacientes con hemorragia digestiva variceal. Se realizará el cálculo del intervalo de confianza al 95 % del estadígrafo correspondiente.

### **III. ASPECTOS ÉTICOS:**

La presente investigación deberá contar con la autorización de la Oficina de docencia y capacitación del Hospital Regional Docente de Cajamarca, así como del comité de ética e investigación del mismo. Debido a que fue un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12, 14, 15, 22 y 23)<sup>20</sup> y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).<sup>21</sup>

#### IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bustíos C., Dávalos M., Román R. y Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la unidad de hígado del HNERM Es-Salud. Rev. gastroenterol. Perú 2007; 27 (3): 238-45.
2. Castillo O. y Flores C. Mortality from non-neoplastic digestive diseases in the adult population of Perú, 2010 – 2015. An Fac med. 2019; 80(1):39-44. Disponible en: <https://doi.org/10.15381/anales.v80i1.15868>
3. Oficina de estadística. Hospital Regional Docente de Cajamarca - MINSA 2019. Tablas de mortalidad de la población de Cajamarca 2019 [Cajamarca, ambos sexos, todas las edades]; [citado 2020 Junio 4]; [1 pantalla].
4. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; 69: 406-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
5. Tripathi D., Stanley A., Hayes P., Parche D., Millson C., Mehrzad H., Austin A., Ferguson J., Olliff S., Hudson M. y Christie J. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut 2015;64:1680-1704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309262>
6. More E. Características clínicas y epidemiológicas de la cirrosis hepática en un hospital de la ciudad de lima [Posgrado]. Universidad San Martín de Porras; 2015.
7. Mandal A., Paudel M., Kc S., Chaudhary S., Paudel B., Poudyal N., Shrestha B., Karki B., Thapa S., Khadka D., Kanth R. y Kafle P. Factors

- Predicting Mortality of Acute Variceal Bleeding in Liver Cirrhosis. *J Nepal Med Assoc* 2018; 56 (209): 493-96.
8. Kumar A. y Sibia R. Predictors of In-hospital Mortality Among Patients Presenting with Variceal Gastrointestinal Bleeding. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 43-6.
  9. Lee H., Myung P., Han S., Kim c., Yoon S. y Choi M. A simplified prognostic model to predict mortality in patients with acute variceal bleeding. *Dig Liver Dis* 2017; 50 (3): 247–253. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.006>
  10. Umar A., Qazi F., Sattar R. y Umar B. Non-invasive parameters for the detection of variceal bleed in patients of liver cirrhosis, an experience of a tertiary care hospital in Pakistan. *Asian Journal of Medical Sciences* 2015; 6 (1): 61-6.
  11. Abd-Elsalam S., Habba E., Elkhalawany W., Tawfeek S., Elbatea H., El-Kalla F., Soliman H., Soliman S., Yousef M., Kobtan A., Nawasany S., Awny S., Amer I., Mansour L. y Rizk F. Correlation of platelets count with endoscopic findings in a cohort of Egyptian patients with liver cirrhosis. *Medicine* 2016; 95(23): 1-6.
  12. Cerqueira R., Andrade L., Correia M., Fernandes C. y Manso M. Risk factors for in-hospital mortality in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(5): 551-7.
  13. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 743–52.

14. Bosch J., Groszmann R. y Shah V. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015; 62: 121–30.
15. Wong F. The use of TIPS in chronic liver disease. *Ann Hepatol*. 2006; 5(1): 5–15.
16. Maan R., Knecht R. y Veldt B. Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. *Drugs* 2015; 75:1981–92.
17. George J. Platelets. *Lancet*. 2000; 355 (9214): 1531–9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02175-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02175-9)
18. Demetri G. Targeted approaches for the treatment of thrombocytopenia. *Oncologist*. 2001; 6(5): 15–23.
19. Chung J., Park S., Chung M., Park J., Park S., Chung J. y Song S. A novel disposable, transnasal esophagoscope: a pilot trial of feasibility, safety, and tolerance. *Endoscopy* 2012; 44: 206–9.
20. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
21. Ley N° 26842: Ley general de la salud [en línea]. Perú: Congreso de la República del Perú; 1997. [fecha de acceso 6 de Julio del 2020]. Disponible en: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/1997/l26842-1997.pdf>

**V. ANEXOS:**

**ANEXO N° 1**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**N° HISTORIA** :-----

**SEXO** :-----

**EDAD** :-----

**FECHA INGRESO A EMERGENCIA POR HDA VARICEAL**

: \_\_\_\_\_

**FECHA DE DEFUNCIÓN:** \_\_\_\_\_

**ANTES DE 6 SEMANAS:** \_\_\_\_\_

**DESPUÉS DE 6 SEMANAS:** \_\_\_\_\_

**VIVE A LA ACTUALIDAD:** \_\_\_\_\_

**RECuento DE PLAQUETAS AL INGRESO A EMERGENCIA:**

**PLAQUETOPENIA LEVE** : \_\_\_\_\_

**PLAQUETOPENIA MODERADA:** \_\_\_\_\_

**PLAQUETOPENIA SEVERA** : \_\_\_\_\_

**CASO:** \_\_\_\_\_

**CONTROL:** \_\_\_\_\_