



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY



Perfil epidemiológico
de la cirrosis en nuestro medio
y su relación con la anemia
Julio 2014

Ana Arriola, Sebastian Rath, Virginia Rodriguez, Gaston Keel

Orientador: Dr. Marcelo Valverde

Clínica Médica "A" Prof. Dra. Gabriela Ormaechea – Hospital de Clínicas –

Facultad de medicina – UdelaR

INDICE

1. Resumen : 3
2. Fundamentación de la propuesta: 4
3. Introducción: 5 - 6
4. Objetivos: 7
5. Metodología: 7 - 8
6. Resultados: 9 - 11
7. Discusión: 12
8. Anexo: 13 - 16

RESUMEN

En nuestro medio se está llevando a cabo un estudio que intenta establecer el rol de la anemia como factor pronóstico, predictor de mala evolución, complicaciones y muerte en pacientes cirróticos (Estudio *APACHE: Anemia en pacientes con Cirrosis Hepática*).

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, analítico, multicéntrico de una cohorte de pacientes portadores de cirrosis, asistidos en diferentes ámbitos clínicos (emergencia, sala de medicina, o consulta externa) en tres centros de alta complejidad: Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quíntela” (FMed – UdelaR), Hospital Central de las Fuerzas Armadas (DNSFFAA) y Hospital Pasteur (MSP).

Tomando como referencia dicho estudio se realizó un primer sub-análisis descriptivo con un corte transversal (julio de 2014) con la cohorte recientemente constituida, analizando la caracterización epidemiológica general de la población, su enfermedad de base (cirrosis), etiología, estadificación pronóstica, complicaciones, así como la presencia o no de anemia y su severidad.

FUNDAMENTACION DE LA PROPUESTA

La cirrosis es una enfermedad de elevada incidencia y prevalencia que en estadios avanzados conlleva una elevada morbi-mortalidad. En su evolución el desarrollo de anemia es un hecho frecuente por lo cual es importante conocer el impacto de la misma para definir la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica al respecto.

El desarrollo de estudios que evalúen estas entidades permitiría conocer datos epidemiológicos de interés nacional, ya que en nuestro medio no existen reportes acerca de la incidencia de cirrosis, sus estadios, etiologías, complicaciones, mortalidad, co-existencia de anemia, su severidad y sus etiologías en dicho contexto.

El estudio APACHE se plantea como objetivo secundario generar conocimiento acerca de estas interrogantes, por lo que un primer análisis de esta cohorte podría aportar datos epidemiológicos significativos.

INTRODUCCION

La cirrosis es considerada como el estadio final común al cual convergen diferentes enfermedades hepáticas crónicas. Las etiologías más frecuentes en nuestro medio son el alcohol, VHC, hígado graso no alcohólico y hepatitis autoinmune. La evolución de la misma se caracteriza por una fase asintomática de duración variable en la cual los pacientes pueden presentar elementos subclínicos de hipertensión portal y disfunción hepatocítica. A medida que la enfermedad progresa con el desarrollo de mayor hipertensión portal y deterioro de la función hepática aparecen las complicaciones características de los estadios avanzados de la enfermedad. El desarrollo de las mismas marca una transición de estadio con notable impacto pronóstico. Con el objetivo de poder evaluar y predecir la sobrevida de los pacientes cirróticos han sido desarrollados diferentes modelos pronósticos dentro de los cuales se destacan la estadificación de Child-Pugh^{1 2}, el score de MELD^{3 4} y la clasificación de D'Amico⁵ que combinan diferentes variables clínicas y analíticas. Según Child-Pugh los pacientes se clasifican en 3 estadios de acuerdo con un puntaje que toma en consideración el grado de la ascitis y de encefalopatía, los valores plasmáticos de bilirrubina y albúmina así como la tasa de protrombina, con sobrevidas francamente diferentes a 1 y 2 años. El puntaje de MELD (Model of End-stage Liver Disease) surgió con el objetivo de definir un score pronóstico de la cirrosis a corto plazo siendo actualmente utilizado como parámetro para la asignación de órganos en el contexto del trasplante hepático. La fórmula para su cálculo incluye 3 variables objetivas: bilirrubina, creatinina e INR correlacionándose con la mortalidad a 3 meses y al año. Por su parte según D'Amico la historia natural de la cirrosis cursa por diferentes estadios clínicos según el desarrollo de várices esofágicas, ascitis y hemorragia variceal, con pronósticos al año significativamente diferentes para cada uno de ellos. Por tanto, y de acuerdo con lo analizado, la anemia no ha sido considerada en los scores pronósticos de la cirrosis utilizados en la práctica clínica. Sin embargo la misma constituye un factor pronóstico, predictor de mala evolución, complicaciones y muerte en diferentes enfermedades de curso crónico en el

ámbito de la medicina interna, entre las cuales se destaca la insuficiencia cardíaca⁶ y la enfermedad renal crónica⁷.

Definimos anemia como la concentración de hemoglobina en sangre menor a 12 mg/dl. Según su severidad puede clasificarse en leve (12 – 10 mg/dl), moderada (10-7 mg/dl) y severa (< 7mg/dl). En los pacientes cirróticos la anemia puede ser deberse a muchas causas entre las que se destacan la ferropenia por sangrado digestivo, el déficit de B12 y ácido fólico, la hemólisis por hiperesplenismo y la disfunción medular, entre otras.

Por último es importante volver a destacar la falta de estudios en nuestro medio sobre la cirrosis y su relación con la anemia.

OBJETIVOS

Objetivo general: realizar un análisis del perfil epidemiológico de la cirrosis en nuestro medio y evaluar la presencia de anemia en dicho contexto.

Objetivos específicos:

- Evaluar la distribución de cirrosis por edad y sexo
- Analizar la prevalencia de las principales complicaciones de la cirrosis
- Describir la frecuencia de la anemia en el paciente cirrótico
- Clasificar la severidad de la misma

METODOLOGIA

El estudio *APACHE* (*Anemia en Pacientes con Cirrosis Hepática*) se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, analítico, multicéntrico de una cohorte de pacientes portadores de cirrosis, asistidos en diferentes ámbitos clínicos (emergencia, sala de medicina, o consulta externa) en tres centros de alta complejidad: Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quíntela” (FMed – UdelaR), Hospital Central de las Fuerzas Armadas (DNSFFAA) y Hospital Pasteur (MSP), de Montevideo República Oriental del Uruguay.

Este estudio tiene como objetivo general evaluar a la anemia como factor pronóstico, predictor de mala evolución, complicaciones y muerte, en un grupo de pacientes cirróticos.

El grupo de trabajo se va integrar a este proyecto en la fase de captación y seguimiento de los pacientes, estableciendo un corte en el período Julio-Agosto 2014, momento en cual se llevará a cabo una descripción general de la muestra: edad, sexo, etiología de la cirrosis, estatificación de Child-Pugh y MELD, presencia de anemia y su clasificación.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor a 18 años

- Ambos géneros
- Diagnóstico de Cirrosis (independientemente de la etiología)
- Con o sin Anemia

Criterios de exclusión:

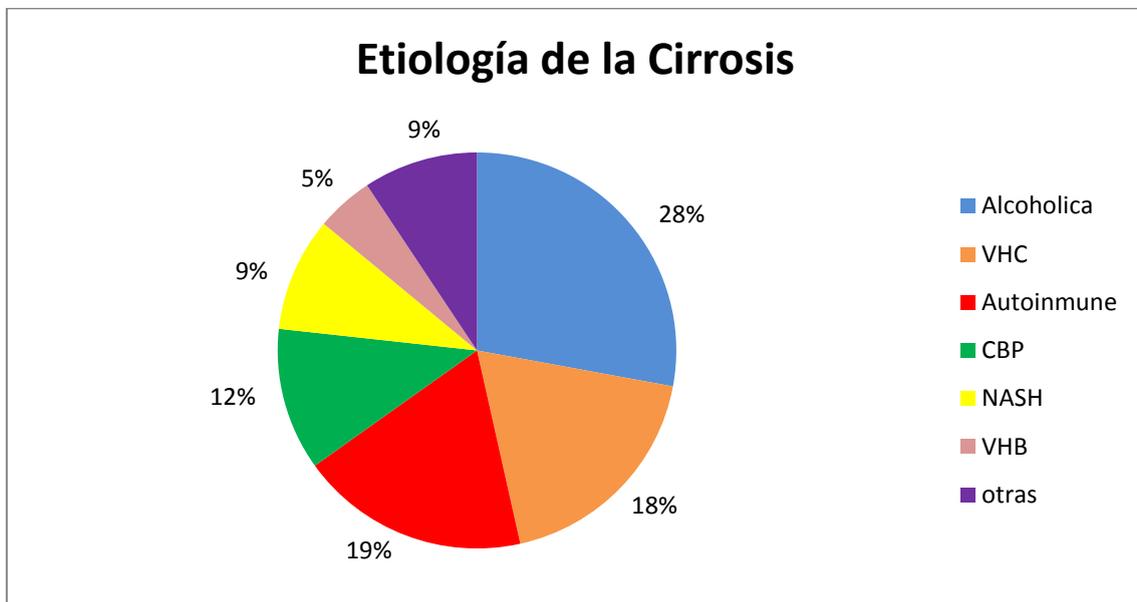
- Insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica (FEVI<40%)
- Enfermedad neoplásica activa
- Tratamiento oncoespecífico con PQT en los 3 meses previos
- Infección por VIH
- Enfermedad renal crónica estadio 4 a 5 (NFK/DOQI)
- Sangrado en curso o en los 30 días previos
- Transfusión de concentrado de glóbulos rojos en los 30 días previos

Se utilizó el formulario de volcado de datos creado “ad hoc” donde se registran los datos patronímicos y las variables a analizar, incluyendo etiología de la cirrosis, estadio de Child-Pugh, score MELD, estadio de D’Amico, diagnóstico severidad y etiología de la anemia, así como complicaciones vinculadas a hipertensión portal y disfunción hepatocítica

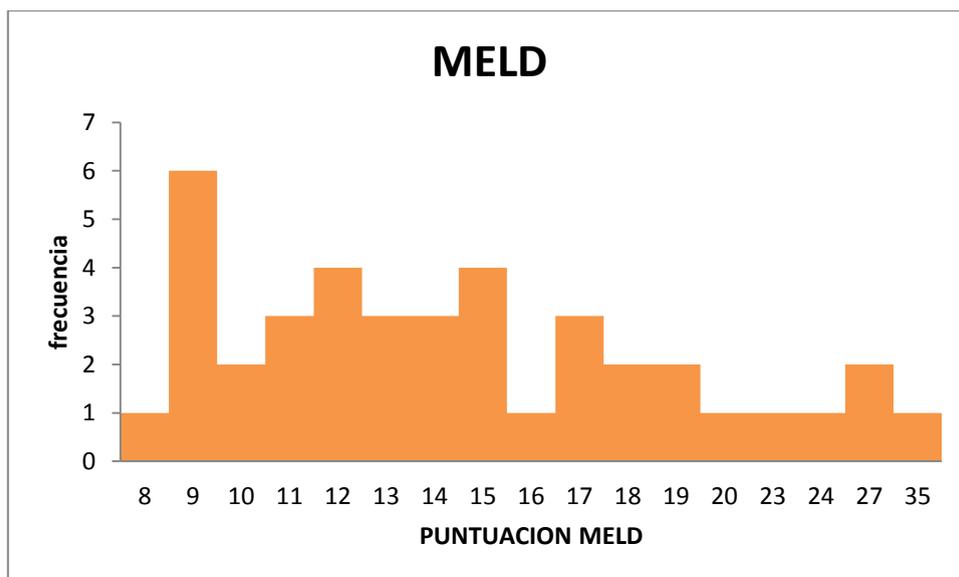
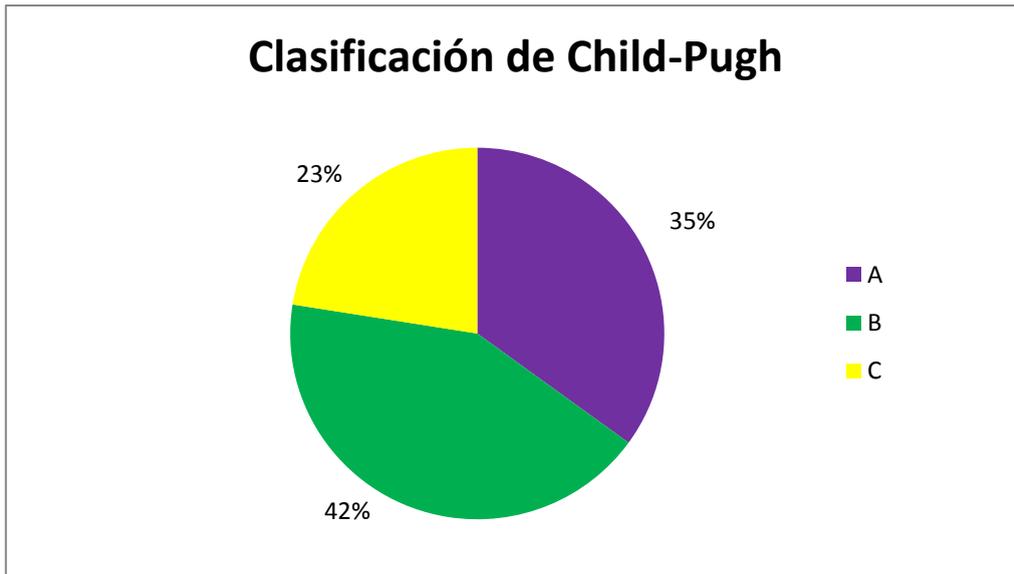
Desde el punto de vista ético, se solicitó la aprobación del paciente para su ingreso a la cohorte del estudio mediante la firma de un formulario de consentimiento informado tras una pormenorizada información sobre las características del estudio.

RESULTADOS

Se tomó una muestra de 42 pacientes con cirrosis hepática. El 54% fue de sexo masculino. La media de edad de la población fue de 50 años. En cuanto a la etiología se observa una mayor incidencia de la cirrosis por alcohol, seguido de la infección crónica por el virus hepatitis C (VHC) y de la etiología autoinmune. La cirrosis biliar primaria (CBP), la esteato-hepatitis no alcohólica (NASH), la infección por el virus hepatitis B (VHB) así como otras entidades (enfermedad de Wilson, hemocromatosis, colangitis esclerosante primaria) comprenden el 35% restante.

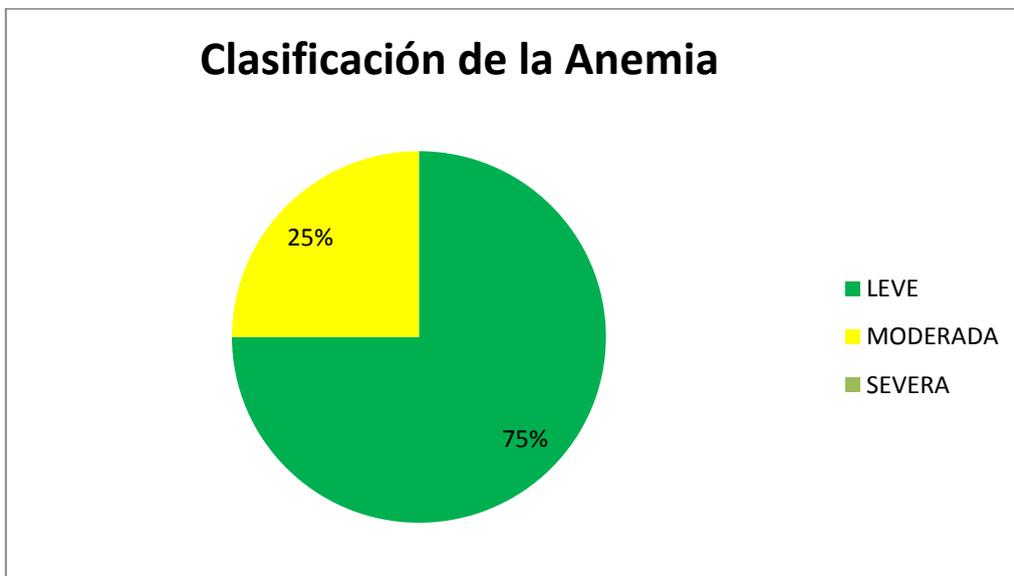
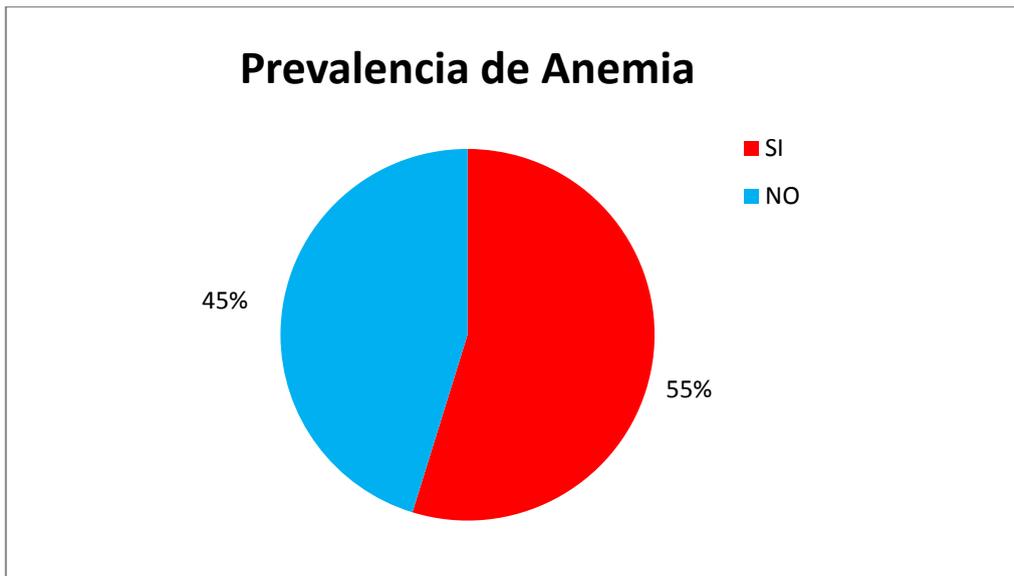


De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, el 35% de la población corresponde a un estadio A, 42% se encuentran en estadio B y 23% en estadio C. Aplicando el score de MELD la mayor puntuación observada fue de 35 puntos y la mínima de 8. La mayoría de los pacientes (80%) se encuentran en el rango entre 10 y 20.



Las complicaciones de la cirrosis más frecuentemente observadas fueron: várices esofágicas (90%), hiperesplenismo (47%) y ascitis (40%).

Respecto a la anemia, la misma está presente en un 55% de los pacientes. En el 75% de los casos fue leve y en el 25% moderada, no existiendo ningún caso de anemia severa. En lo referente a la etiología de la anemia, únicamente en un 17% de los casos se realizaron exámenes destinados al estudio etiológico de la misma.



En lo que respecta a la relación de la anemia con la severidad de la cirrosis según el score de Child-Pugh se obtuvieron los siguientes datos: 50% de los pacientes estadio A, 52% en el estadio B y 66% en estadio C tuvieron anemia.

DISCUSION

De los datos analizados se destaca la alta incidencia de cirrosis por alcohol, siendo esta la primer causa en nuestra población de estudio, a diferencia de lo que ocurre en países del primer mundo donde la principal causa de cirrosis es la infección por el VHC.

Se destaca el promedio de edad de 50 años que es menor al reportado en la literatura internacional, hecho que podría atribuirse a la detección e inclusión precoz de los pacientes cirróticos en la cohorte del estudio.

Las principales complicaciones de la cirrosis fueron las vinculadas a la hipertensión portal, destacándose en orden de frecuencia las várices esofágicas, el hiperesplenismo y la ascitis. Este dato así como el número de pacientes en estadios B y C de Child, y con MELD >14 evidencia que la cohorte analizada correspondía mayoritariamente a pacientes con cirrosis avanzada.

En relación a la presencia de anemia, se destaca su alta prevalencia, ya que más de la mitad de los pacientes con cirrosis hepática tuvieron anemia. Sin embargo, y pese a su alta frecuencia, su etiología es infravalorada, ya que tan solo a 4 de 23 pacientes con anemia (17%) se les realizaron estudios destinados a definir la causa de la misma.

En lo referente a la relación anemia-cirrosis se destaca que no existe una clara relación entre severidad de la cirrosis con presencia ni severidad de la anemia. Quizás esta falta de correlación pueda deberse a que la muestra es pequeña, y con un "n" mayor pudiese objetivarse tal hipótesis.

Cabe aclarar que el Estudio *APACHE* continúa en curso, ya que su objetivo principal que es evaluar el impacto pronóstico de la anemia en la cirrosis, requiere un período de seguimiento de la cohorte de al menos 2 años.

ANEXO 1: DEFINICIÓN DE VARIABLES

Cirrosis: se definirán como cirróticos aquellos pacientes portadores de enfermedades hepáticas crónicas que presenten: elementos de hipertensión portal (várices esofágicas, esófago-gástricas, gástricas aisladas, gastropatía de la hipertensión portal, circulación colateral porto-sistémica, esplenomegalia) en ausencia de causas pre y/o post-hepáticas de la misma, ó estudios imagenológicos compatibles con cirrosis (ecografía, TC o RM), ó diagnóstico anátomo-patológico de fibrosis 6/6 en muestra de biopsia hepática.

Anemia: definida según los criterios estipulados por la OMS como una hemoglobina menor de 13 gr/dl en el hombre y de 12 gr/dl en la mujer. Se considera anemia leve aquella con cifras de hemoglobina mayores a 10 gr/dl, moderada entre 10 gr/dl y 7 gr/dl y severa con valores de hemoglobina menores de 7 gr/dl.

Hiperesplenismo: presencia de esplenomegalia acompañada de plaquetopenia menor a $150.000/\text{mm}^3$ y/o leucopenia menor a $5.000/\text{mm}^3$, considerándose hiperesplenismo severo aquel con recuentos de plaquetas menores a $75.000/\text{mm}^3$ y/o leucopenia menor a $2.000/\text{mm}^3$.

Síndrome hepatorenal: definido como un aumento de la creatinina sérica mayor a 1.5 mg% o un clearance de creatinina menor a 40 ml/min en orina de 24 hs en ausencia de shock, sepsis, hipovolemia y/o tratamiento con drogas nefrotóxicas, así como ausencia de mejoría de la función renal con el retiro de diuréticos y expansión plasmática con albúmina. Se excluyeron además de los pacientes con proteinuria menor a 500 mg/día y aquellos con lesión parenquimatosa renal o uropatía obstructiva por ecografía.

Infecciones: se documentará la presencia de **infecciones**, utilizando para el caso de las **neumonias** criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos. La **peritonitis bacteriana espontánea** se definió como la presencia de 250 o más polimorfonucleares en el líquido ascítico independientemente del cultivo. La **infección del tracto urinario** se definió según criterios clínicos, análisis de

la orina y urocultivo. La **infección de piel y partes blandas** se estableció de acuerdo con criterios clínicos. La **bacteriemia espontánea** se definió como la presencia de hemocultivos en número de 2 o más a un mismo germen en ausencia de foco infeccioso diagnosticado por los criterios mencionados previamente. Se definió **sepsis** como la presencia de SIRS con DOM vinculado a bacteriemia asociada a foco infeccioso establecido con los criterios mencionados.

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por intermedio de la presente se invita a usted a participar de un estudio de investigación sobre la anemia y su importancia en los pacientes con cirrosis hepática (estudio APACHE).

La cirrosis es una enfermedad crónica que afecta al hígado produciendo un mal funcionamiento del mismo de forma irreversible. Esta enfermedad determina una serie de síntomas tales como ascitis (acumulación de líquido en el abdomen), edemas (acumulación de líquido en las piernas), alteraciones del sistema nervioso, trastornos hormonales, hemorragia digestiva, infecciones, mal funcionamiento del riñón, etc.

La anemia es una enfermedad que se caracteriza por un descenso en el número de glóbulos rojos, lo cual afecta la capacidad de llevar oxígeno a los diferentes órganos, nutriente principal de nuestro organismo. Produce síntomas como falta de aire, fatiga, dolores de cabeza, calambres, palpitaciones, etc.

En otras enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, la anemia es frecuente, afecta la calidad de vida de los pacientes y es un marcador de mal pronóstico, con mayor número de internaciones, descompensaciones y menor sobrevida.

Es sabido que muchos pacientes con cirrosis tienen anemia, pero aún no está bien estudiado cuál es su importancia en la cirrosis y si tiene el mismo significado que en dichas enfermedades.

El objetivo del estudio APACHE es estudiar si los pacientes que tienen cirrosis (como usted) presentan anemia y cuál es su importancia, es decir, si al tener anemia tiene más descompensaciones, más ingresos al hospital, más infecciones y/o más complicaciones.

De participar en el estudio APACHE usted no tendrá que concurrir al hospital o a su policlínica un mayor número de veces que las que considere su médico de referencia, y tampoco se le realizarán estudios especiales ni agresivos, sólo aquellos que se realizan en cualquier paciente con cirrosis que se controla con su médico, participe o no de la investigación.

Tampoco recibirá ningún medicamento especial o diferente a los que recibe por la cirrosis y sus complicaciones.

La participación es voluntaria, y usted no recibirá ningún incentivo económico por participar, pudiendo retirarse de la investigación cuando lo desee, teniendo en cuenta que de ninguna manera esto afectará su atención médica futura y los tratamientos que reciba.

La información sobre su enfermedad se obtendrá de su historia clínica, manteniendo en todo momento el secreto médico, utilizando la información solamente para la investigación.

Al final de la investigación usted podrá acceder a los resultados y conclusiones del estudio.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación conducida por el Dr. Marcelo Valverde. Reconozco que la información que yo provea en el curso de la misma es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este proyecto.

He sido informado acerca de las características del estudio, reconozco mi derecho a formular las preguntas que crea pertinentes en cualquier momento durante el desarrollo de la investigación, y que puedo retirarme de la misma cuando así lo decida, sin que esto determine un perjuicio alguno para mi persona.

De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar al Dr. Marcelo Valverde al teléfono 099182687.

Una vez brindado el consentimiento se me entregará una copia de este formulario, y una vez concluido el trabajo podré solicitar información sobre los resultados del mismo.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Nombre del Médico

Firma del Médico

BIBLIOGRAFÍA

¹Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The Liver and Portal Hypertension. Child CG. (Ed) Saunders, Philadelphia 1964; p 50.

²Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60:646.

³3Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001;33:464-70.□

⁴Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124:91-6.□

⁵D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006;44:217-31

⁶Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44:959.

⁷Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2001; 38:803