

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

T e s i s:

Prevalencia de Trombosis en pacientes con Cirrosis Hepática y
Factores Relacionados

Que para obtener el Título de Especialidad en Medicina Interna Presenta:

Dra. Dolores Paola Torres García

Asesor:

Dr. Antonio Cruz Estrada

Coasesor:

Dr. Everardo Álvarez Hernández

México D. F. Agosto de 2006



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**Prevalencia de Trombosis en pacientes con Cirrosis Hepática y Factores
Relacionados.**

**Presenta Tesis:
Dra. Dolores Paola Torres García**

**Asesor de Tesis: Dr. Antonio Cruz Estrada
Profesor Adjunto al curso de Medicina Interna**

**Coasesor de Tesis: Dr. Everardo Álvarez Hernández
Medico Adscrito al Servicio de Reumatología**

**Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna:
Dr. Cesar Rivera Benítez**

México, Distrito Federal

Agosto 2006

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mis Padres:

*Por su enorme e incondicional
ayuda en todos y cada uno de
los momentos de mi vida. Mi
respeto y amor siempre.*

A Samuel:

*El amor de mi vida que refuerza y me
impulsa a seguir adelante con su
enorme e incondicional amor.*

*Al Hospital General de México
por concederme el maravilloso
privilegio de mi formación académica
Al Dr. Everardo Álvarez Hdez, Dr Antonio Cruz Estrada y al Dr Cesar Rivera Benites por su
apoyo en mi preparación, su tiempo y
paciencia.*

A DIOS:

*Por iluminar mi camino y el de mis seres queridos
Por haberme regalado la vida y concederme la oportunidad de seguir adelante en
mis aspiraciones y sueños. Muchas gracias*

ÍNDICE

	PÁG
INTRODUCCIÓN	1
1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
2. MARCO TÉORICO	
2.1 Trombosis y Cirrosis Hepática	3
2.2 Características generales de la Cirrosis Hepática y Etiología	4
2.3 Fisiopatología de la Trombosis	5
2.4 Anormalidades Hemostáticas en la Enfermedad Hepática	6
2.5 Trombosis Portal y Cirrosis Hepática	7
2.6 Tromboembolismo Venoso y Cirrosis Hepática	8
2.7 Factores de Riesgo para Trombosis	9
2.8 Niveles de Riesgo para Trombosis	10
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	12
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	13
5. DISEÑO METODOLOGICO	
5.1 Definición Operacional de las Variables	14
5.2 Diseño	14
5.3 Material y Métodos	14
5.4 Técnicas e Instrumentos de Investigación	15
5.5 Hoja de Recolección de Datos	16
5.6 Análisis Estadístico	17
6. RESULTADOS	
6.1 Presentación de Resultados	18

7. DISCUSIÓN	30
8. CONCLUSIONES	31
9. BIBLIOGRAFÍA	32

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo busca como meta inicial y última, el hacer conocer a la población médica la importancia de reconocer en los pacientes con Cirrosis Hepática, la presencia de Trombosis y la importancia del diagnóstico oportuno y temprano para la decisión del tratamiento específico; debido a que en la mayoría de los casos se piensa que no es posible la Trombosis por predominio de coagulopatía por sangrado y no se conocen los factores relacionados a Trombosis en Cirrosis Hepática. Se analizará, cual es la relación fisiopatológica que existe entre la Trombosis y la Cirrosis Hepática. Las evidencias encontradas en la literatura en cuanto a casos de Trombosis; en específico de la Trombosis Portal. Se mencionaran generalidades de Cirrosis Hepática en relación a su etiología y las características principales de cada una de éstas. Se incluye un apartado en relación a las anomalías hemostáticas en la enfermedad hepática. Se describirán los factores relacionados con fisiopatología de la Trombosis; así como los factores de riesgo para Trombosis en cada uno de los niveles de riesgo.

1.JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad hepática está asociada con una disminución de el riesgo de tromboembolismo venoso en un 90% . Los pacientes con enfermedad hepática tienen alargamiento de los tiempos de coagulación, reducción de la depuración de productos de fibrinógeno y trombocitopenia;³² sin embargo se conoce poco sobre la asociación de trombosis en estados de insuficiencia hepática avanzada y los factores relacionados por lo que es necesario conocer la prevalencia y factores en relación a esta asociación, que nos permitan tomar medidas de prevención dada su alta mortalidad.

2.MARCO TEÓRICO

2.1TROMBOSIS Y CIRROSIS HEPÁTICA

El hígado está involucrado en la síntesis y degradación de factores de la coagulación, de factores fibrinolíticos y de inhibidores. En la cirrosis hepática se encuentra presente una disfunción de complejos hemostáticos y daño en la síntesis de factores de la coagulación; con alargamiento de tiempos de coagulación e hiperfibrinólisis²⁷ En la falla hepática moderada los desordenes de sangrado predominan, pero en la enfermedad hepática avanzada, la coagulación intravascular diseminada es comúnmente observada y contribuye a la desregulación de la coagulación sanguínea. Estos pacientes normalmente tienen estados **de hipercoagulabilidad causados por deficiencia de anticoagulantes** naturales ;entre estos se incluyen **proteína C, proteína S y antitrombina III**, pero **el Factor V no se ve inhibido por deficiencia de proteína C**, lo que condiciona un factor de riesgo alto para trombosis^{28,22} Se conoce la prevalencia específica de trombosis portal y cirrosis hepática siendo una de las complicaciones que pueden presentarse en el desarrollo de la enfermedad, sin embargo su patogénesis es incierta.²¹ En la literatura internacional se reportan factores específicos que se relacionan directamente con la patogenia y la prevalencia de la enfermedad en la trombosis portal y de estos, lo que destaca es el **aumento** en la concentraciones de **Factor VIII** ; en casos de cirrosis hepática avanzada (Child-Pugh C), probablemente **porque la actividad de depuración se ve afectada**, sin embargo, en pacientes con trombosis venosa portal, los niveles son considerablemente bajos resultado del consumo durante el proceso de trombosis. Los valores de **Dímero D** son comúnmente altos en la enfermedad hepática severa siendo estos marcadores sensibles pero no específicos de trombosis en este grupo de pacientes.^{23,28} En la literatura se han reportado casos de cirrosis hepática secundarias a Hepatitis C como factor predisponente de trombosis²¹ así como casos de insuficiencia hepática y Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica(CUCI) con trombosis portales masivas²⁴

2.2CIRROSIS HEPÁTICA

La cirrosis es una entidad definida histopatológicamente que consiste en fibrosis extensa acompañada de formación de nódulos de regeneración. Estos rasgos son consecuencia de necrosis de hepatocitos, del colapso de la red de soporte de reticulina, con depósito de tejido conjuntivo , de la distorsión del lecho vascular y de la regeneración nodular del parénquima hepático restante. La disminución de la masa hepatocelular funcionante puede originar ictericia, edema,coagulopatía y diversas alteraciones metabólicas; la fibrosis y la distorsión vascular conducen a hipertensión portal y a sus secuelas, principalmente várices esofágicas y esplenomegalia. La ascitis y la encefalopatía hepática son consecuencia tanto de la insuficiencia hepatocelular como de la hipertensión portal.

La clasificación de los diversos tipos de cirrosis basada sólo en la etiología o en la anatomía patológica no es satisfactoria. Un mismo aspecto anatomopatológico puede ser consecuencia de diversos agentes lesivos,mientras que un solo de éstos puede originar diversos patrones morfológicos.Es posible clasificar de forma provechosa la mayoría de los tipos de cirrosis en función de criterios mixtos, etiológicos y morfológicos, como sigue: 1) alcohólica; 2) criptogénica 3) posthepática 4) biliar 5) cardíaca 6) metabólica 7) hereditaria 8) producida por medicamentos. En el siguiente cuadro se desglosan de manera específica las etiologías:

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Brucelosis
Equinococosis
Esquistosomiasis
Hepatitis Viral
Citomegalovirus
Epstein Barr
Hidatidosis
Toxoplasmosis

TRANSTORNOS HEREDITARIOS Y METABOLICOS

Atresia Biliar
Colestasis Intrahepática Familiar
Déficit de Alfa1 antitripsina
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Wilson

Enfermedades por depósito
Galactosemia
Hemocromatosis
Intolerancia hereditaria a la fructosa
Síndrome de Alagille
Síndrome de Fanconi
Tirosinemia hereditaria

MEDICAMENTOS Y TOXICOS

Alcaloides de pirrolidizina
Alcohol
Amioradona
Anticonceptivos orales
(Budd-Chiari)
Arsenicales

OTRAS CAUSAS

Cirrosis Biliar Primaria
Colangitis Primaria Esclerosante
Cortocircuito yeyunoileal
Esteatohepatitis no alcohólica
Fibrosis Quística
Enfermedad injerto contra huésped
Obstrucción biliar (crónica)
Sarcoidosis

CIRROSIS ALCOHÓLICA

En un estudio Italiano, se mostró que el riesgo de desarrollar enfermedad hepática era alto con el consumo de 30 gramos de etanol/día. En mujeres se tiene gran susceptibilidad por lo que el riesgo se ve incrementado con un consumo de 3 a 8 copas al día. En un previo estudio danés se considero riesgo alto el consumo de 7 a 13 copas a la semana en mujeres y 14 a 27 en hombres. Un 80% de los bebedores desarrolla esteatosis y 10% desarrolla cirrosis. En la esteatosis hepática el citoplasma de los hepatocitos es ocupado por triglicéridos pero la función hepática es con frecuencia normal, las muertes son usualmente causadas por falla hepática aguda o embolismo graso. La cirrosis hepática es la mas severa forma de enfermedad alcohólica los depósitos de colágeno pueden ser pericelulares en el espacio de Disse y alrededor de las venas centrales (Esclerosis hialina central) y los tractos portales aislando grupos de hepatocitos con formación de nódulos de regeneración²⁹

CIRROSIS POSTNECRÓTICA Y CRIPTOGÉNICA

La cirrosis postnecrótica es secundaria a hepatitis viral. Los términos cirrosis macronodular o multilobulillar son sinónimos. La criptogénica debe limitarse a los casos en donde se desconoce la etiología que puede alcanzar un porcentaje de hasta 10%.

CIRROSIS BILIAR

Se debe a la lesión o a la obstrucción prolongada del sistema biliar intra o extrahepático. Se acompaña de trastorno de la excreción biliar, destrucción del parénquima hepático y fibrosis progresiva. La cirrosis biliar primaria se caracteriza por inflamación crónica y obliteración fibrosa de los conductillos biliares intrahepáticos.

CIRROSIS CARDIACA

En la insuficiencia cardiaca derecha la transmisión retrógrada de la presión venosa elevada a través de la cava inferior y de las venas hepáticas origina congestión hepática, la congestión activa prolongada provoca isquemia debido a la mala perfusión secundaria a la disminución del gasto cardiaco y producen necrosis de los hepatocitos centrolobulillares y fibrosis de estas zonas centrales²⁶

2.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS

Deben existir 3 condiciones que predisponen a la trombosis, descritas como triada de Virchow, a saber 1) Estasis e hiperviscosidad 2) Hipercoagulabilidad 3) Daño endotelial. Cada una de estas coexisten y ninguna es independiente de la otra; sin embargo, una de ellas puede activar a las demás.

1. ESTASIS E HIPERVISCOSIDAD: La estasis sanguínea se define como la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo y se mantiene por compresión mecánica del sistema venoso o inmovilización prolongada. La trombosis venosa inicia usualmente en los sitios de estasis del flujo sanguíneo lejos de la turbulencia, a menudo en los sacos de las válvulas venosas o en las venas que se encuentran entre los músculos de las extremidades inferiores²

Además, la estasis sanguínea no solo resulta de factores locales (compresión mecánica del sistema venoso e inmovilización prolongada) sino también de factores sistémicos, como el incremento en la viscosidad sanguínea³ y puede combinarse con otros factores de riesgo para trombosis como cáncer, inmovilización por cirugía, trombofilia, ingesta de anticonceptivos orales, tromboembolismo previo e historia familiar positiva para trombosis⁴. La viscosidad sanguínea se define como la propiedad de la misma de no fluir libremente dentro de los vasos por la fricción de los elementos que la componen. **La viscosidad sanguínea** se determina por la viscosidad del plasma en la que forman parte los niveles séricos de globulinas, lipoproteínas, fibrinógeno y **factor de Von Willebrand**, junto con los componentes celulares de la sangre: el hematocrito, la deformabilidad de los eritrocitos y agregación de los mismos. La viscosidad sanguínea puede aumentar por sí sola el riesgo de trombosis venosa al permitir disminución en la velocidad del flujo sanguíneo y el riesgo de agregación plaquetaria, junto a la acumulación de eritrocitos y factores de la coagulación combinada con la estasis sanguínea son un factor de riesgo importante para trombosis venosa profunda⁵

2. HIPERCOAGULABILIDAD: La hipercoagulabilidad puede definirse como la tendencia para tener trombosis como un resultado de ciertos defectos moleculares adquiridos ó hereditarios.

La proteína C se descubrió en 1976, pero fue hasta 1980 cuando fue involucrada como causa de trombofilia: La proteína C activada es el principal inhibidor natural de el sistema procoagulante, su deficiencia es un trastorno autosómico dominante que puede ser en cantidad ó en su mecanismo de acción, **actúa normalmente inhibiendo al factor V y VIII activados, los cuales convierten la protrombina en trombina. Al unirse la trombina a la trombomodulina se activa la proteína C con el fin de interrumpir la cascada de coagulación de tal manera que su deficiencia genera un estado procoagulante latente.**^{6,7}

La proteína S es vitamina K dependiente por lo que también actúa inhibiendo la formación de coágulos. Esta proteína es sintetizada en los hepatocitos, megacariocitos y el endotelio viaja unida a la fracción C4b del complemento en un 50% **es un cofactor de la proteína C; por lo tanto, actúa inhibiendo los factores V y VIII activados y enlazando la trombina con la trombomodulina, activa la proteína C potencializando su acción.** Su deficiencia es autosómica dominante, puede ser cualitativa ó cuantitativa, conduciendo ambas a un estado hipercoagulable^{6,8}

Antitrombina III: Es sintetizada en el hígado y su mecanismo es inhibir la trombina, la activación de los factores de la vía intrínseca (Xa, IXa, XIa, XIIa) y la calicreína; la heparina acelera su efecto inhibitorio. Su deficiencia es hereditaria autosómica dominante, son dos tipos: el tipo I, es debido a niveles bajos y el tipo II, es una variación en su estructura, generando ambas un estado trombofílico¹⁰

El factor VIII-plasmático aumenta como reactante de fase aguda, este **factor tiene como mecanismo trombofílico, elevar la activación de trombina** y la formación de fibrina; otra teoría, es que **aumenta la resistencia a la proteína C** activada, aun sin presencia de mutación del factor V de Leyden¹⁰

En el caso de las neoplasias, su mecanismo de hipercoagulabilidad es por la producción de mediadores inflamatorios elevados del fibrinógeno y de las plaquetas, también las células neoplásicas producen moléculas de actividad procoagulante como el factor tisular y cisteína proteasa que activan directamente el factor X activando la cascada de la coagulación⁷

TROMBOMODULINA: Es un receptor celular de superficie endotelial para trombina que acelera la activación de proteína C inducida por trombina.

FIBRINÓGENO: Proteína sintetizada por hepatocitos con peso de 340kDa con 3 cadenas de polipéptidos (alfa, beta, gamma) Su elevación ha sido asociada con un trastornos aterotrombóticos. Altas concentraciones de fibrinógeno provocan la formación de un coágulo de fibrina, con fibras delgadas y apretadas, que tienen alta trombogenicidad, posiblemente por los pequeños poros formados que restringen el acceso a enzimas fibrinolíticas.

FACTOR VII: Ha sido de considerable interés en la influencia de los factores dependientes de vitamina K en relación con la trombosis arterial. Han sido observados y se describen siete polimorfismos en el gen del factor VII, lo que promedia un 30% de la variación en los niveles plasmáticos del factor VII.

FACTOR XIII: Cataliza la formación de enlaces covalentes entre las cadenas alfa y beta de monómeros de fibrina adyacentes estabilizando el coágulo de fibrina.

FACTORES AMBIENTALES

1) **TABAQUISMO:** Hay evidencias epidemiológicas de que el consumo de tabaco es un factor de riesgo para la presentación de enfermedades tromboticas arteriales, en algunos estudios se sugiere que existen alteraciones en los niveles de plasminógeno tisular, e inhibidores del activador del plasminógeno.

2) **ALCOHOLISMO:** En diversos estudios se concluye que se presenta elevación de la beta-tromboglobulinas con el consumo de vino tinto y que el efecto protector del alcohol sobre el endotelio es generado en un largo periodo de tiempo.

3) **EDAD:** Hay evidencias epidemiológicas de que el riesgo de presentación de eventos tromboticos agudos aumenta con la edad. Se observa hipercoagulabilidad en edades avanzadas que puede deberse a un aumento en la agregación plaquetaria y a una reducción de la liberación de PGI₂ por el endotelio.

3) **ANTICONCEPTIVOS ORALES:** Los estrógenos tienen varios efectos en el sistema de coagulación aumentan los niveles circulantes de los factores VII, X, XII, XIII así como disminuyen los factores anticoagulantes, tales como proteína S y antitrombina; estos cambios producen un estado procoagulante.

2.4 ANORMALIDADES HEMOSTÁTICAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

1) ANORMALIDADES EN LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

Hay disminución en los niveles plasmáticos de factores de coagulación **excepto Factor VIII**, resultado de daño en su síntesis. Factores dependientes de vitamina K VII, X y II, la reducción del factor IX es sustancialmente menor, niveles bajos de factor V son frecuentemente observados. **El factor VIII es usualmente leve o moderadamente elevado, asociado a un incremento en el antígeno contra el Factor de Von Willebrand (vWF) y su actividad.** La actividad procoagulante del factor VIII es expresado por una proteína que es sintetizada en parte en células reticuloendoteliales hepáticas, **células endoteliales de los sinusoides hepáticos** quizá incrementada en la hepatitis aguda, el incremento en el

factor VIII quizá es explicado como una reacción de fase aguda secundario a inflamación. El daño hepatocelular influye en el catabolismo de los complejos del factor VIII-vWF. Se ven reducidos por igual los factores XII, XI, precalicreina y XIII.

2) FIBRINÓGENO

La concentración de fibrinógeno está **reducida** en pacientes con Insuficiencia Hepática avanzada. La hipofibrinogenemia es resultado de un daño en la síntesis de fibrinógeno y aumento del catabolismo del fibrinógeno por plasmina y otras proteasas, que aceleran el aclaramiento de moléculas de fibrinógeno anormal por el sistema reticuloendotelial. Los productos finales de la degradación de fibrinógeno (FDPs) reflejan el incremento intravascular o extravascular de la degradación de fibrinógeno.

Disfibrinogenemia: Es la presencia de **fibrinógeno anormal** caracterizado por daño en la polimerización, esta anomalía puede ser responsable de **prolongación en los tiempos de trombina**; en presencia de concentraciones normales de fibrinógeno y elevación en el suero de los FDPs. El fibrinógeno en el plasma es normal o incrementado en la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática estable crónica, la **hipofibrinogenemia** es ocasionalmente observada en cirrosis hepática avanzada; esto es resultado de **daño en la síntesis** y pérdida en el espacio extravascular (ascitis, edema, incremento en el catabolismo del fibrinógeno por plasmina o proteasas celulares o hemorragia masiva no compensada y por remoción acelerada de fibrinógeno en la circulación.

La disfibrinogenemia está relacionada con contenido excesivo de ácido siálico en moléculas de fibrinógeno contribuyendo al sangrado anormal.

3) ANTITROMBINA III y PROTEÍNA C

Daño en su síntesis a nivel hepático y aumento en la tasa de consumo. En pacientes con **daño hepatocelular** agudo hay liberación de sustancias procoagulantes de el hepatocito necrótico, expresión inducida por virus y quizás facilitado por **disminución en los niveles de antitrombina III y proteína C.**

4) FIBRINOLÍISIS ANORMAL.

Disminución de los niveles de plasminógeno, **acortamiento del tiempo de lisis de euglobulinas e incremento en el suero de FDPs**, han sido reportado en algunos pacientes con falla hepática severa. La fibrinolisis acelerada ha sido reconocida en pacientes con cirrosis hepática por acortamiento del tiempo de lisis de euglobulinas y un incremento en el suero de FDPs, atribuido a un incremento en la concentración de activadores del plasminógeno en el plasma por **daño en el aclaramiento y disminución en los niveles de fibrinolíticos** naturales en particular **alfa 2 antiplasmina y histirina rica en glicoproteína**; esta combinación de anomalías contribuye al acortamiento en la sobrevida y disminución en los niveles de plasminógeno en pacientes cirróticos.

5) COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA .

Ocurre en enfermedad hepatocelular estable y contribuye al catabolismo acelerado de fibrinógeno y otros factores de coagulación sensibles a trombina como los factores VIII, V, y XIII y liberación de sustancias procoagulantes dentro de los hepatocitos necróticos y liberación de endotoxinas dentro del sistema portal del intestino. La deficiencia de antitrombina III ocasiona un daño en la neutralización de trombina que quizás contribuya al catabolismo acelerado en pacientes cirróticos²⁰

2.5 TROMBOSIS VENOSA PORTAL Y CIRROSIS HEPÁTICA

La incidencia de Cirrosis Hepática y Trombosis portal es del 10% La prevalencia en pacientes cirróticos tiene un rango de 0.6 a 26%. Insuficiencia Hepática Child Pugh C y enfermedad hepática alcohólica fueron asociadas con Trombosis venosa Portal (TVP). La patogénesis en pacientes con cirrosis no ha sido clara, se ha sugerido disminución en el flujo venoso portal y presencia de linfangitis periportal y fibrosis que promueven la formación de trombos, los niveles de proteína C, proteína S y antitrombina III son frecuentemente bajos debido a que su síntesis se ve reducida en el hígado.

Entre otros factores que se han relacionado con trombosis se encuentran factores locales los cuales se han clasificado en tres categorías 1. In inflamación local e infección; de estos destaca apendicitis, infección de vías biliares, sepsis quirúrgica postabdominal, colitis amibiana y absceso hepático, pancreatitis necrotizante aguda, diverticulitis y septicemia. La pancreatitis se presenta en 3 a 5 % de los casos. Una segunda categoría de factores locales incluyen trauma directo, intervenciones quirúrgicas con lesión del sistema venoso portal **El grupo mas importante de condiciones que precipitan la trombosis son las enfermedades neoplásicas con una incidencia de un 21 a 24%. El carcinoma hepatocelular** frecuentemente esta asociado con cirrosis al igual que el carcinoma pancreático, otros tumores asociados a TVP son el colangiocarcinoma, cáncer de estómago y el cáncer pulmonar; la trombosis por cáncer es una combinación de cambios protrombogénicos, invasión tumoral y compresión u obstrucción por efecto de masa. Los estados de hipercoagulabilidad y malignidad se cree están relacionados con incremento en la actividad de sistemas de coagulación, generación acelerada de trombina incremento en la reactividad plaquetaria y generación de procoagulantes de cáncer como son la proteasa de cisteína, esto puede estimular los mecanismos de coagulación, la via extrínseca y la activación del factor X , otros mecanismos incluyen daño en el sistema fibrinolítico en caso de tumores sólidos con consecuente incremento de los niveles de inhibidor activador del plasminógeno.

La hematemesis por ruptura de várices esofágicas de difícil control es la manifestación más frecuente, el dolor abdominal y otros síntomas comunes incluyen nausea, vómito, anorexia, perdida de peso, diarrea y distensión abdominal, hiperesplenismo , ascitis crónica refractaria y falla hepática.

A la exploración física se encuentra en 75 a 100% de los casos esplenomegalia. **La encefalopatía es comun** en estados tardíos de la enfermedad, se ha mencionado que esta es desarrollada por la trombosis portal³⁰ La mortalidad ha sido reportada en menos de 10% excepto en pacientes con TVP secundaria a sepsis intrabdominal o pielonefritis supurativa que tienen enfermedad hepática preexistente. La mortalidad en pacientes que presentan TVP aguda es de 50% .

El tratamiento incluye heparinización con anticoagulación oral a largo plazo, venografía selectiva con infusión de agentes trombolíticos y trombectomía quirúrgica.²⁵

2.6 TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y CIRROSIS HEPÁTICA

El Embolismo Pulmonar es una complicación rara en pacientes con cirrosis hepática y en la literatura solamente se han reportado casos aislados en enfermedad hepática avanzada asociada a cirrosis hepática alcohólica con los mismos mecanismos ya mencionados en relación a deficiencia de factores de coagulación.

2.7 FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS

Las causas de tromboembolismo venoso pueden ser hereditarias o adquiridas

Los factores de riesgo para trombosis pueden ser identificados hasta en 80% de los pacientes. Usualmente más de 1 factor de riesgo. Las tasas de tromboembolismo venoso son de 5 casos por cada 100 000 niños menores de 15 años, 450 a 600 casos por cada 100 000 casos en adultos de 80 años de edad para una edad de 65 años o mayor la mortalidad para embolismo pulmonar son de 21 y 39% respectivamente y para pacientes de 40 años es de 2 y < 10 respectivamente .

EDAD

La incidencia de Tromboembolismo venoso aumenta dramáticamente con la edad con un rango de 1 caso por cada 1 millon de personas año en niños menores de 15 años y 1 caso por cada 100 personas año para adultos con una edad mayor a 85 años

CIRUGÍA

El riesgo incrementa de acuerdo al tipo de cirugía (neurocirugía, cirugía ortopédica artroplastia de cadera, torácica, abdominal y pélvica , por malignidad, trasplante renal cirugía cardiovascular , angiografía o angioplastia, colocación de marcapasos, fistula arteriovenosa para hemodiálisis; con la edad (mayores de 65 años) y con estancias de 6 a más de 20 días .

OBESIDAD

Con IMC > a 25

TRAUMA

Traumatismo craneoencefálico, medular, fractura de pelvis, fémur y tibia.

NEOPLASIAS MALIGNAS

La malignidad es un factor de riesgo independiente para tromboembolismo por compresión venosa directa por invasión o por liberación de sustancias procoagulantes. Expresión de células tumorales, factor tisular , fibrinógeno o factor VIII y uso de fármacos como L- asparaginasa o talidomida.

EMBARAZO

Se ha reportado 1 de 2000 mujeres , el riesgo también incrementa durante el periparto

TERAPIA DE REPLAZO HORMONAL Y ANTICOCEPTIVOS ORALES

Contienen estrógeno etinilestradiol o mestranol y progesterona noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, gestodene o norgestimato.

Otros factores de riesgo independientes son Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Insuficiencia renal, Insuficiencia Cardíaca, desórdenes Mieloproliferativos, Hemoglobinuria paroxística nocturna³¹

2.8 NIVEL DE RIESGO PARA TROMBOSIS

TABLA 1

FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS
ALTO RIESGO
Historia de Trombosis Venosa Profunda o Tromboembolismo
Infección Aguda
Malignidad
Edad > a 75 años
Insuficiencia Cardíaca Congestiva
Evento Vascular Cerebral
Inmovilidad Prolongada Igual o Mayor a 4 días
Enfermedad Pulmonar Aguda o Crónica
Enfermedad Inflamatoria Aguda
Choque
POSIBLE RIESGO
Paraproteinemia
Enfermedad de Behcet
Desórdenes del plasminógeno y activación del plasminógeno
Síndrome Nefrótico
Policitemia
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
Homocisteína Elevada
Disfibrinogenemia
Desórdenes Mieloproliferativos
Edad > o igual a 41 años
Sepsis En Menos de 1 mes
PROBABLE RIESGO
Altas dosis de terapia con estrógenos
Obesidad IMC > 25
Venas Varicosas
Trombofilia Congénita o Adquirida
Deficiencia de Antitrombina
Anticoagulante Lúpico Positivo
Anticuerpos Antifosfolípido
Deficiencia de Proteína S
Deficiencia de Proteína C
Factor de Leiden Positivo
Anticuerpos anticardiolipina positivos
Mutación del Gen de la Protrombina

Tabla adaptada de Chest 2005;128:958-69

TABLA 2

FACTORES DE RIESGO PARA EMBOLISMO PULMONAR
DESORDENES HEREDITARIOS
Factor VIII IX Y XI Elevados
Mutación del Factor V de Leiden
Deficiencia de Proteína C, S y Antitrombina III
Mutación de G20210A
DESORDENES ADQUIRIDOS
Edad
Anticuerpos Antifosfolípidos (Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina)
Historia de Embolismo Pulmonar y de Trombosis Venosa Profunda
Historia de Tromboflebitis Superficial
Síndrome de Hiperviscosidad (Policitemia Vera, Melanoma maligno)
Inmovilización (Paresia o parálisis)
Malignidad
Insuficiencia Cardíaca Congestiva
Obesidad
Síndrome Nefrótico
Tabaquismo
Infarto Agudo del Miocardio
Venas Varicosas
Colocación de catéter venoso o Marcapasos
Terapia de reemplazo Hormonal
Inmovilización (Aislamiento)
Viajes a Distancia
Embarazo y parto
Cirugía
Trauma

Tabla adaptada de Emerg Med Clin 2003;21:363-84

3. OBJETIVO DEL ESTUDIO

GENERAL: Conocer la prevalencia de trombosis en pacientes con Cirrosis Hepática en estudios de necropsia realizados en el Hospital General de México del año 2000 al 2004.

ESPECIFICOS: Conocer los factores relacionados a la asociación de Cirrosis hepática y Trombosis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Cuál es la prevalencia de Trombosis en pacientes con Cirrosis Hepática? ¿ Existen factores de riesgo relacionados?

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

En los pacientes con Cirrosis Hepática puede existir una asociación con trombosis y esto les condiciona alta mortalidad

5. DISEÑO METODOLOGICO

5.1 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Numéricas:

1. EDAD: Tiempo vivido en años

Categorías o dicotómicas:

1. TROMBOSIS: Se define como un conjunto de sistemas vasculares, celulares y moleculares que provocan disturbio y/o oclusión del flujo circulatorio laminar normal, por un desequilibrio endotelial (definido como disfunción endotelial) con hemostasia anormal

2. CIRROSIS HEPÁTICA: Histopatológicamente consiste en fibrosis extensa acompañada de formación de **nódulos de regeneración**

3. ESTEATOSIS HEPÁTICA: El citoplasma de los hepatocitos es ocupado por triglicéridos

4. NECROSIS CENTROLOBULILLAR: Es provocada por isquemia debido a la mala perfusión secundaria a la disminución del gasto cardíaco

5. CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH: Escala pronóstica del grado de insuficiencia hepática es determinada por la albúmina sérica, bilirrubina sérica, Tiempo de protrombina, Ascitis y Encefalopatía hepática. La Grado A es dada por obtener 5 a 6 puntos B 7 a 9 puntos y C 10 o más.

6. FACTOR DE RIESGO PARA TROMBOSIS: Se clasifican como de alto riesgo, posible o probable riesgo al identificar 1 o más de lo ya presentado en las tablas previas.

5.2 DISEÑO:

Observacional , Descriptivo , Transversal y Retrospectivo.

5.3 MATERIAL Y MÉTODOS

1) UNIVERSO DE LA MUESTRA

Archivos clínicos del HGM Se revisaran las necropsias en los años correspondientes a 2000 a 2004

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes con Cirrosis Hepática, Esteatosis Hepática y Necrosis Centrolobulillar con Insuficiencia Hepática y alargamiento de los tiempos de coagulación asociada o no a trombosis.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes en los cuales histológicamente no se haya confirmado Cirrosis Hepática, Esteatosis Hepática o Necrosis Centrolobulillar.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN : Expedientes incompletos o que no existan en el archivo clínico

Se evaluó en los pacientes con Cirrosis Hepática lo siguiente:

1. Factores Epidemiológicos
 - a) Género
 - b) Edad
 - c) Alcoholismo Positivo o Negativo
 - d) Tabaquismo Positivo o Negativo
 - e) Transfusiones Positivas o Negativas

2. Factores de Riesgo Alto, Posible y Probable de acuerdo a la Tabla 1 de Factores de Riesgo³⁰ De estas Variables se registraron solo las que se tuvieron positivas.

3. Nivel de Riesgo como Alto, Posible y Probable

4. Grado de Insuficiencia Hepática según Child Pugh

5. Etiología de la Insuficiencia Hepática
 - a) Alcohólica b) Viral c) Biliar d) Cardíaca e) Otras f) Idiopática

6. Presencia o no de Encefalopatía Hepática y Grado

7. Comorbilidad en relación a las siguientes patologías
 - a) Sangrado de tubo digestivo
 - b) Insuficiencia Renal
 - c) Sepsis
 - d) Choque Séptico
 - e) Síndrome Hepatorrenal
 - f) Diabetes Mellitus
 - g) Obstrucción Intestinal
 - h) Crisis Convulsivas
 - i) Carcinoma
 - j) Insuficiencia Cardíaca
 - k) Pancreatitis
 - l) Infecciones y tipo de infección específica
 - m) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
 - n) Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica

8. Tiempos de coagulación , Fibrinógeno, Dímero D, Lisis de Euglobulinas, cuantificación de factores de coagulación(FVIII), Antitrombina III , Proteína C, Proteína S.

9. Tratamiento en los Pacientes con Trombosis y Cirrosis Hepática
 - a) Anticoagulación
 - b) Trombolisis

10. Presencia de Trombosis Venosa o Arterial y tipo específico de trombosis

5.5 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

1) Hoja de captura de datos:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Factores Epidemiológicos

Género _____
Ocupación _____
Alcoholismo _____
Tabaquismo _____
Transfusiones _____

2. FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS

NO _____ SI _____ CUAL _____

3. NIVEL DE RIESGO PARA TROMBOSIS

LEVE _____ MODERADO _____ SEVERO _____

4. GRADO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA

CHILD A _____ B _____ C _____

5. PRESENCIA DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

SI _____ NO _____ GRADO _____

6. FACTOR ETIOLÓGICO DE LA CIRROSIS

VIRAL _____ B _____ C _____ D FULMINANTE _____ ALCOHOLICA
_____ OTRA _____

7. ENFERMEDADES CONCOMITANTES O ASOCIADAS

SI _____ NO _____ CUAL _____

8. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA NO _____ SI _____ CUAL _____

9. TX CON HEPARINA REGULAR _____ BPM _____

AINES _____

TROMBOLISIS _____

10. ANTITROMBINA III _____ PROTEÍNA C _____ PROTEÍNA S _____ FACTOR
VIII _____

DD _____ FIBRONÓGENO _____

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

TROMBOSIS SI NO ARTERIAL O VENOSA _____

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva. De las variables numéricas se obtuvieron media y desviación estandar. En las variables nominales y categóricas proporciones y porcentajes. Las diferencias de las variables con distribución normal fueron evaluadas con prueba de T de Student y las variables no paramétricas se evaluarón con chi cuadrada o prueba exacta de Fischer considerandose P significativa < .05 Se utilizó el programa SPSS12.

6. RESULTADOS

Del 2000 al 2004 se revisaron 3000 necropsias encontrándose solo 115 pacientes con Cirrosis Hepática obteniéndose una Prevalencia de 3.8%. Se encontró Trombosis en 13 pacientes con Cirrosis Hepática en 2 pacientes con Necrosis Centrolobulillar y 3 en pacientes con Esteatosis Hepática(Figura 1). La prevalencia de Trombosis en pacientes con Cirrosis Hepática fue de 0.4%. De los 18 pacientes con trombosis 8 casos correspondieron a Tromboembolia Pulmonar con un porcentaje de 44% y de estos 3 fueron secundarios a Cirrosis Hepática, dos a Necrosis Centrolobulillar y tres a Esteatosis Hepática. La Trombosis Portal se reporto en 4 casos (22.2%) todos ellos en asociación a Cirrosis Hepática. La Trombosis de la Vena Cava y Trombosis Venosa Portal asociada con Trombosis Mesentérica se encontró en 2 casos respectivamente con 11.1%. La Trombosis Mesentérica y Coagulación Intravascular Diseminada(CID) solo se reporto en un caso(5.5%).Las características de la trombosis y de la Insuficiencia Hepática de los casos se describen en las tablas 1-3

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

En los pacientes con Cirrosis Hepática el 68% fueron Hombres, los cuales tenían alcoholismo Positivo en 31% y Tabaquismo Positivo en 27.8%.

El total de Transfusiones Positivas previo al diagnóstico de Cirrosis Hepática se reporto en 3% de los casos.

Los Factores de Riesgo para Trombosis fueron positivos en 82.6%

En relación a los Factores de Riesgo Mayor para Trombosis destacan el Carcinoma(13%) la Inmovilidad (22.6%), Choque Hipovolémico, Séptico o Mixto (20.9%) Infecciones Agudas (14.8%) siendo más frecuente la Neumonía en 10.4%. La Enfermedad Pulmonar tuvo un porcentaje de 14.8% similar a Infecciones Agudas y de este porcentaje el 15.7% fue secundaria a Enfermedad Pulmomar Aguda y solo el 7% a Crónica (Tabla 4)

Entre los Factores de Riesgo que se agrupan dentro de los de Posible Riesgo destacan Edad mayor o igual a 41 años (53%) Sepsis (2.6%) y dentro de los de Probable Riesgo no se registro ningún paciente.

La mediana del número de Factores de Riesgo para Trombosis presentes en estos pacientes fue de 1(0-6). En 33.9% se registro solo 1 Factor de riesgo; 2 Factores de riesgo en el 27% y 3 Factores de Riesgo en el 15.7% (Figura 2)

El 58.3% tuvo un Riesgo Alto para Trombosis y ninguno tuvo un Probable Riesgo.

En base a la clasificación de Child Pugh el 33% estaban en la clase C. Sin embargo el 48.7% no fueron clasificadas considerándose el diagnóstico solo de Insuficiencia Hepática.

En el 37.4% se documentó Encefalopatía hepática siendo la más frecuente la grado III en un 11.3%

La Etiología más frecuente de la Cirrosis fue la Alcohólica en un 48.7%

Enfermedades relacionadas: Un 13.9% tuvieron enfermedades relacionadas siendo las más frecuentes el sangrado de tubo digestivo alto (STDA) en (34.8%), Sepsis en (9.6%) y Carcinoma en (7.8%) (Tabla 5)

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON TROMBOSIS Y CIRROSIS HEPÁTICA

De los pacientes con Trombosis el 61.1% fueron Mujeres; el 27.8 tuvo alcoholismo positivo; solo el 5.6% antecedente de tabaquismo y 16.7% transfusiones positivas.

En el 94.4% se Registraron Factores de riesgo para Trombosis; siendo los más frecuentes la edad mayor o igual a 41 pero menor a 75 en un 50%, Inmovilidad en el 50%; Malignidad en el 38.9% e Insuficiencia Cardíaca en el 11.1% (Tabla 6)

En el 38.9% se encontraron 2 Factores de Riesgo . El 77.8% tuvo un Riesgo Alto y un Posible Riesgo en solo 16.7 ninguno un Probable Riesgo. La Encefalopatía se identificó en 5 casos (27.8%) siendo la más frecuente la de grado II con un 16.7%

En relación a Etiología lo que predominó fue la Etiología Alcohólica en un 22.2% la Etiología Viral en un 16.7% de este porcentaje el 11.1% fue secundaria a Hepatitis B y solo el 5.6% secundaria a Hepatitis C En el 16.7% se reportó comorbilidad; encontrándose con mayor frecuencia Carcinoma (22.2%); Sepsis, Diabetes Mellitus(11.1%) Insuficiencia Cardíaca(11.1%), Choque Séptico, Crisis Convulsivas e Infecciones se registraron en un caso respectivamente(5.6%)

Todos los casos tuvieron tiempos de coagulación alargados. En ningún caso se determinó Factor VIII, Antitrombina III, Proteína S y Proteína C, y en un solo caso de Trombosis se cuantificaron, Fibrinógeno, Productos Finales de Degradación de Fibrinógeno y Lisis de Euglobulinas. El único paciente que recibió tratamiento de anticoagulación con Heparina regular fue el caso de Coagulación Intravascular Diseminada. La Aspirina solo se administró en un caso de Trombosis Portal. Todos los casos documentados de Trombosis fueron Venosas.

Los factores que se asociaron a la presencia de Trombosis fueron el género femenino($p=0.000$)(fig3), el alcoholismo positivo($p=0.011$), el tabaquismo positivo($p=0.027$); la presencia de neoplasias($p=0.000$)(fig4), la insuficiencia cardíaca($p=0.014$)(fig5); la inmovilidad($p=0.002$)(fig6); la insuficiencia hepática leve (Child A)($p=0.020$), la insuficiencia hepática de etiología viral($p=0.006$)(fig7), la presencia de choque séptico($p=0.020$) En el análisis multivariado por regresión logística con el método por pasos hacia atrás solo la insuficiencia cardíaca se mantuvo con una diferencia significativa ($p=0.004$).

Debido al diseño del estudio no se pueden establecer medidas de asociación como razones de monios o riesgos relativos para las variables estudiadas y solo se puede señalar una probable asociación.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la Prevalencia de Trombosis y Cirrosis Hepática fue de 3.8 %. La Prevalencia reportada en otras series es de 0.6 a 26%^{30,25} en este estudio se obtuvo un porcentaje dentro del rango señalado de 22.2%. En 13 pacientes se confirmó histológicamente Cirrosis Hepática y los tipos de Trombosis encontrada fueron 5 Trombosis Portal, Tromboembolia Pulmonar, Trombosis de Vena Cava, Trombosis Mesentérica, Coagulación Intravascular Diseminada y la asociación de Trombosis Venosa Portal y Trombosis Mesentérica. La Tromboembolia pulmonar se registró en 8 casos pero solo 3 fueron asociados a Cirrosis Hepática y 1 de estos casos fue secundario a Tromboembolia Tumoral, el resto de los casos fueron asociados a Necrosis Centrolobulillar y a Esteatosis Hepática; sin embargo se incluyeron en el análisis estadístico porque estos pacientes tuvieron Insuficiencia Hepática; el resto de las trombosis fueron asociadas a Cirrosis Hepática. Tomando en cuenta esto la frecuencia más alta fue por Trombosis Portal. En el 61.1% no se Clasificó el grado de Insuficiencia Hepática a pesar

de esto, el segundo porcentaje mayor lo obtuvo Insuficiencia Hepática Avanzada Child Pugh C. Lo que destaca en los pacientes con Cirrosis Hepática sin Trombosis es el porcentaje tan elevado en relación a Factores de riesgo de 82.6% ; más del 50% tuvo un Riesgo Alto para Trombosis; de los factores de riesgo mayor el más alto porcentaje se encontró en la variable Inmovilidad. El porcentaje más elevado se reportó el tener solo un factor de riesgo. No se pudo determinar el grado de Insuficiencia Hepática debido a que en la gran mayoría no se clasifico, a pesar de esto, el 33% fue por Insuficiencia Hepática avanzada Child Pugh C. El Sangrado de Tubo Digestivo fue la enfermedad asociada en mayor frecuencia, lo que correlaciona con desórdenes de sangrado que es lo que predomina en la enfermedad hepática ³² En los pacientes con Trombosis y Cirrosis Hepática, en el 94.4% se registraron Factores de riesgo con una diferencia mayor al 10% en relación a los pacientes sin Trombosis , al igual que estos la Inmovilidad como factor de riesgo ocupó el porcentaje mayor, pero a diferencia de los pacientes que solo tuvieron Cirrosis Hepática con el mismo porcentaje se registró la variante de Malignidad. El mayor porcentaje reportado fue el tener 2 factores de riesgo. El 77.8% tuvo un Riesgo Alto con una diferencia de 19.5% en relación a los pacientes sin trombosis. En relación a la Etiología el principal factor de riesgo fue el alcoholismo para ambos grupos, pero en los pacientes con Trombosis, un porcentaje considerable lo obtuvo Cirrosis Postnecrotica , lo que correlaciona con lo reportado en la literatura en donde se menciona que la Hepatitis Viral es un factor predisponente para trombosis, ²¹A diferencia de los pacientes sin Trombosis la variante Carcinoma como enfermedad relacionada tuvo el porcentaje mayor, esto es destacable, ya que carcinoma se considera factor de riesgo mayor para trombosis ³¹Si bien el género femenino no se considera un factor de riesgo para trombosis, en esta variable se obtuvo una P fuertemente significativa. Las variables Alcoholismo y Tabaquismo tuvieron P significativa esta fue muy límite; sin embargo el tabaquismo si se considera factor de riesgo para embolismo pulmonar. ³¹ Al igual que género Insuficiencia Cardíaca ,la Malignidad y la Inmovilidad tuvieron una P fuertemente significativa considerándose estos dentro de la clasificación de Factores de riesgo Mayor. Llama la atención que solo en un caso se hizo diagnósticos de Trombosis; en específico, en el caso de Coagulación Intravascular Diseminada y fue en este caso en el cual se administró Heparina regular y ácido epsilon aminocaproico y en solo 1 caso se sospecho Trombosis Portal, pero no se diagnosticó.

CONCLUSIONES

La Prevalencia de Cirrosis Hepática es de 3.8% y de la relación Cirrosis Hepática y Trombosis solo del 0.4%. Una mayor frecuencia fue observada en las Trombosis Venosas Portales en un 22.2%. En mayor porcentaje, la Trombosis se presentó en casos de Insuficiencia Hepática Avanzada, Child Pugh C. En más del 90% de los pacientes con Trombosis, se tuvieron Factores de Riesgo y un mayor número de Factores de Riesgo en relación a los pacientes con solo Cirrosis Hepática. En un porcentaje más alto, los pacientes con Trombosis pertenecieron al grupo de Alto Riesgo, en relación a los pacientes sin Trombosis. Destaca que la Etiología Viral aparezca con carácter significativo en relación a trombosis. De los Factores relacionados con Trombosis se encontró; Género Femenino, Insuficiencia Cardíaca, Carcinoma e Inmovilidad; estos factores se debieran tomar en cuenta en el momento de decidir en cada caso en particular la anticoagulación; considerándose el riesgo contra el beneficio. En un mayor número de casos no se diagnosticó la Trombosis; de 18 pacientes solo uno se diagnosticó y se dio tratamiento. En ningún caso se realizó un protocolo adecuado de trombosis; por lo que la conclusión es el dar a conocer que la Cirrosis Hepática se relaciona con trombosis y que como clínicos pensemos siempre en esa posibilidad; para hacer el diagnóstico de manera oportuna y dar el tratamiento específico.

9) Referencias Bibliográficas:

1. Becattine C, Agnelli G. Patogénesis of venous thromboembolism. *Current Pulmonary* 2002;8:360-4.
2. Gallus A, et al. Travel and venous thrombosis. *Current Pulmonary* 2002;8:372-8.
3. Morris P, Rhys et al. Evidencie-Based Compression:Prevention of Stasis and Deep Vein Thrombosis. *Ann Surg* 2004;239:162-71.
4. Rosendal F, Helmerhorst, et al. Female Hormones and Trombosis Arterioscler. *Thromb Vasc Biol* 2002;22:201-10.
5. Frederick A, et al. Risk Factors Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003;107:16-9.
6. Thomas, et al. Hypercoagulability syndromes. *Arch Intern Med* 2001;161:2433-9.
7. Ozeay Fale, et al. Findings of low protein C activity in two children with Budd-Chiari syndrome and factor V leiden mutation. *Haematologia* 2002;32:11-5.
8. Lewis, et al. Hipercoagulabilidad:Proper Workup Following Deep Vein Thrombosis. *Haematologia* 2003;6(2):56-7.
9. Lahey K, et al. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Haematologia* 2003;9:385-92.
10. Ida B, et al. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein trombosis. *Blood* 2003;102(4):1363-6.
11. Wagner P, et al. Platelets in inflammation and trombosis. *American Heart Association* 2003;23(12):2131-7.
12. Burns M, et al. Prevalence and Significance of Thrombophilia in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Endovac Surg* 2001;22:98-106.
13. Voetsch B, Loscalzo J, et al. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Thromb Vasc Biol* 2004;24:216-229.
14. Reich L, Bower M, Key N. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. *Genet Med* 2003;5(3):133-143.
15. Kato H, et al. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor Arterioscler. *Thromb Vasc Biol* 2002;22:539-48.
16. Voetsch B, Loscalzo J. Genetics of thrombophilia:impact on atherogenesis. *Current Opinion in Lipidology* 2004;15:129-43.
17. Burns P, Mosquera D, Bradbury A. Prevalence and significance of thrombophilia in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovac Surg* 2001;22:98-106.
18. Gómez K ,et al. Laffan M Hunting for the mutation in inherited thrombophilia. *Blood* 2004;15:125-7.
19. Oelschlanger C, Romisch A, et al. Antithrombin III inhibits nuclear factor kB activation in human monocytes and vascular endothelial cells. *Blood* 2002;99:4015-20.
20. Colman R, Hirsh J, Salzman E. Coagulación Hemostatic Abnormalities in Liver Disease. 2da edición ; 1987 p. 861-69.
21. Violi F, Ferro D. Increased rate of thrombin generation in hepatitis C virus cirrhotic patients Relationship to venous thrombosis. *J Investig Med* 1995; 43(6):550-4.
22. Carmassi F, Morale M, De Negri. Modulation of hemostatic balance with antithrombin III replacemete therapy in a case of liver cirrhosis associated with recurrent venous thrombosis. *J Mol Med* 1995; 73(2):89-93.
23. Espiritu JD. Pulmonary embolism in a patient with coagulopatht from end-stage liver disease. *Chest* 2000;117:924-5.
24. Molina Infante J, Sanz Garcia C, Catalina-Rodriguez M, Nogales-Rincon. Massive abdominal vein thrombosis with acute liver failure and toxic megacolon as onset of ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 ;28(9):551-4.
25. Shoichi M, et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver International* 2005;25:978.

- 26 . Krasko A, Deshpande S, Bonvino Steven. Liver failure, transplantation, and critical care. *Critical Care Clinics*. 2003;19(2):51-9.
27. Filippo Luca, Fimognari Ardiana, et al. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J Lab Clin Med* 2005;146(4):238-242.
- 28 Kinbey, et al. Natural anticoagulants and the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12(1):77-83.
29. Kevin Walsh, Graeme A. Alcohol liver disease. *Postgrad Med J* 2000;76:280-286.
30. Iwatani N, Inatomi Y, Yonehara T, et al. Portal Vein Thrombosis associated with hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;45(3):235-8.
31. Alex C. Emerging Strategies in the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Chest* 2005;128:958-69.
32. John A, et al. Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:1-12.

TABLA 1. PREVALENCIA DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

TROMBOSIS	NÚMERO	PREVALENCIA
		%
TEP*	3	0.1
TROMBOSIS PORTAL	4	0.13
T VENA CAVA INF	2	0.06
TVP* + TMS*	2	0.06
TMS	1	0.03
CID*	1	0.03
TOTAL	13	0.41

* TEP Tromboembolia Pulmonar *TVP Trombosis Venosa Portal *TMS Trombosis Mesentérica Superior *CID Coagulación Intravascular Diseminada.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA DE ACUERDO A CADA TIPO DE TROMBOSIS

TIPO DE TROMBOSIS	CHILD –PUGH			NC*
	A	B	C	
TEP*			1	7
TROMBOSIS PORTAL			1	3
T VENA CAVA INF			1	1
TVP* + TMS*			2	
TMS*	1			
CID*			1	
TOTAL	1	0	6	11
%	5.5	0	33.3	61.11

*TEP Tromboembolia Pulmonar *TVP Trombosis Venosa Portal *TMS Trombosis Mesentérica Superior *CID Coagulación Intravascular Diseminada *No Clasificada.

TABLA 3.

ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS EN CADA TIPO DE TROMBOSIS

ETIOLOGÍA	ALCOHÓLICA	VIRAL	CARDIACA	IDIOPATICA
TEP*	2		2	4
TROMBOSIS PORTAL		1		
T VENA CAVA INF				3
TVP* + TMS*	1		1	2
TMS*		1		
CID*	1			
TOTAL	4	2	3	9
%	22.2	1.11	16.6	50

*TEP Tromboembolia Pulmonar *TVP Trombosis Venosa Portal *TMS Trombosis Mesentérica Superior *CID Coagulación Intravascular Diseminada

TABLA 4.

FACTORES DE RIESGO PARA PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS	%
≥75 ^a	9.6
≥41 ^a	53
INFECCIONES	14.8
MALIGNIDAD	13
INSUFICIENCIA CARDIACA	2.6
INMOVILIDAD	22.6
ENF PULMONAR	14.8
AGUDAS	15.7
CRÓNICAS	7
CHOQUE	20.9
SEPSIS	2.6
OBESIDAD	0.9

TABLA 5. ENFERMEDADES RELACIONAS A CIRROSIS HEPÁTICA

ENFERMEDADES RELACIONADAS	%
INSUFICIENCIA RENAL	6.1
SEPSIS	9.6
CHOQUE SÉPTICO	0.9
SINDROME HEPATORRENAL	4.3
DM*	6.1
OBSTRUCCION INTESTINAL	1.7
CARCINOMA	7.8
INSUFICIENCIA CARDIACA	2.6
HAS*	4.3
EPOC*	2.6
CRISIS CONVULSIVAS	1.7
PANCREATITA CRÓNICA	2.6
INFECCIONES	5.2

*DM Diabetes Mellitus * HAS Hipertensión Arterial Sistémica * EPOC Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

TABLA 6. FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y TROMBOSIS

Factores de Riesgo	Núm	%
> 75 ^a	3	17
>41 ^a	9	50
Malignidad	7	39
Insuficiencia Cardiaca	2	11
Inmovilidad	9	50
Enfermedad Pulmonar	2	11
Choque	1	6
Sepsis	1	6

6.1 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Figura 1. Casos de Cirrosis Hepática con y sin Trombosis

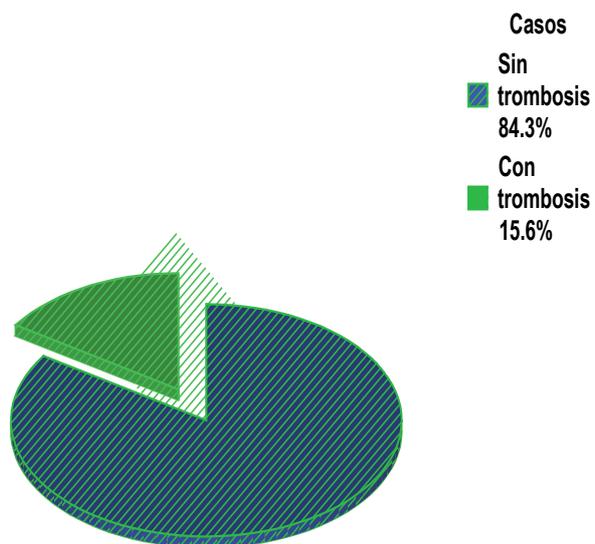
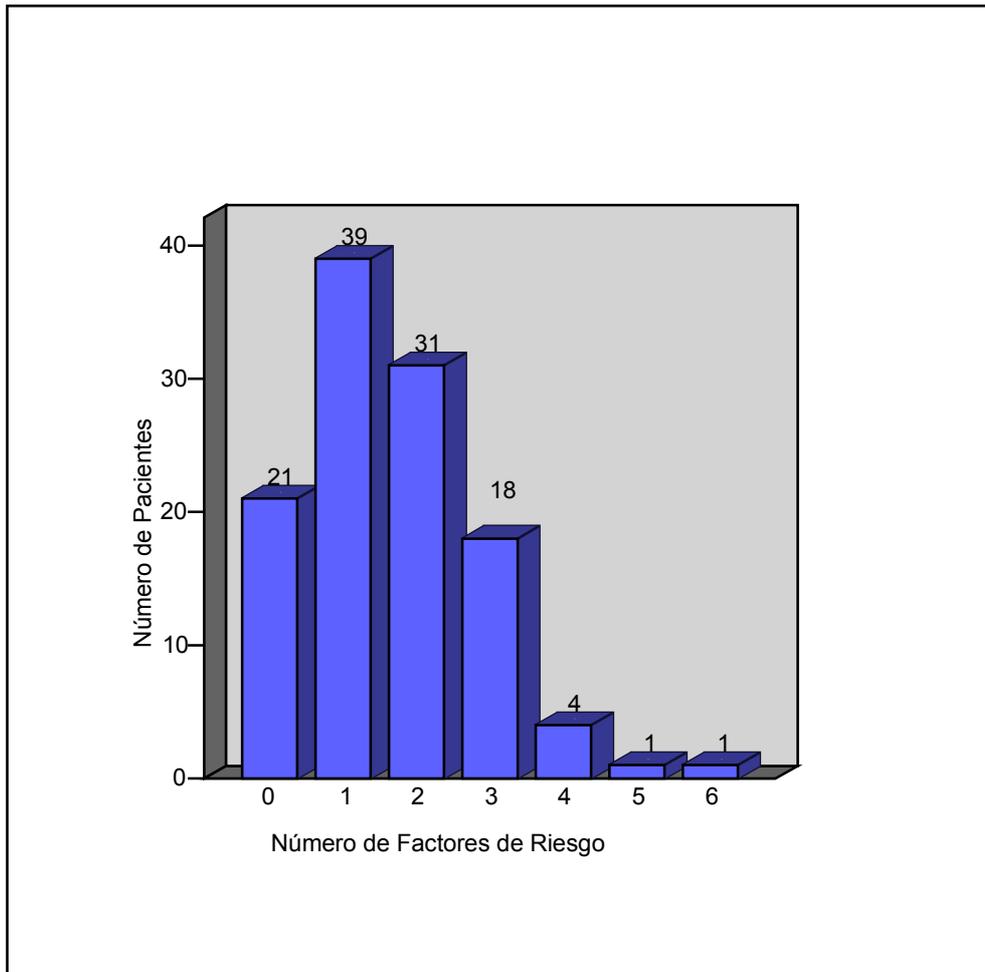
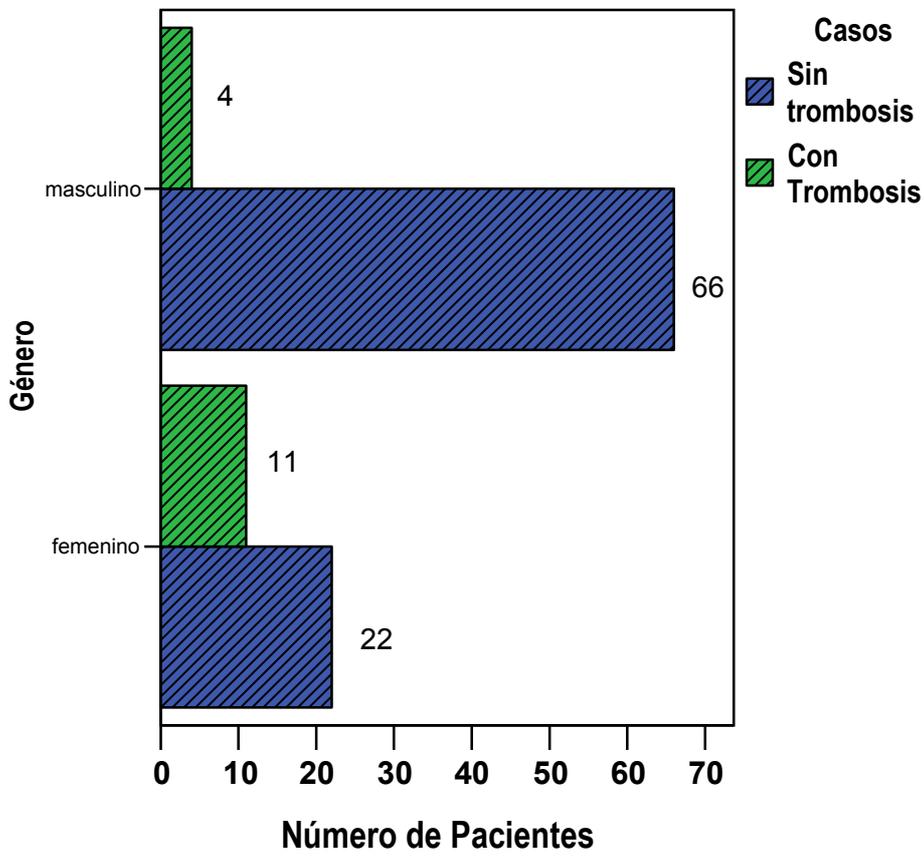


Figura 2. Número de Factores De Riesgo para Trombosis en pacientes con Cirrosis Hepática



CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

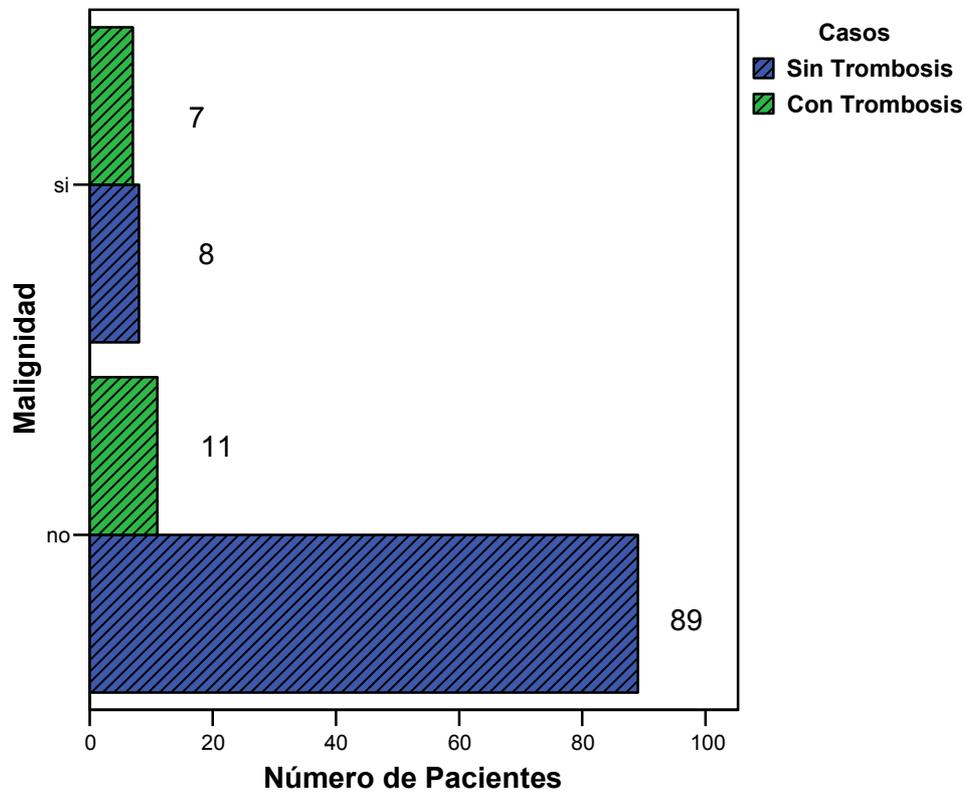
Figura 3. Género en pacientes con Cirrosis Hepática con y sin Trombosis



P=.000

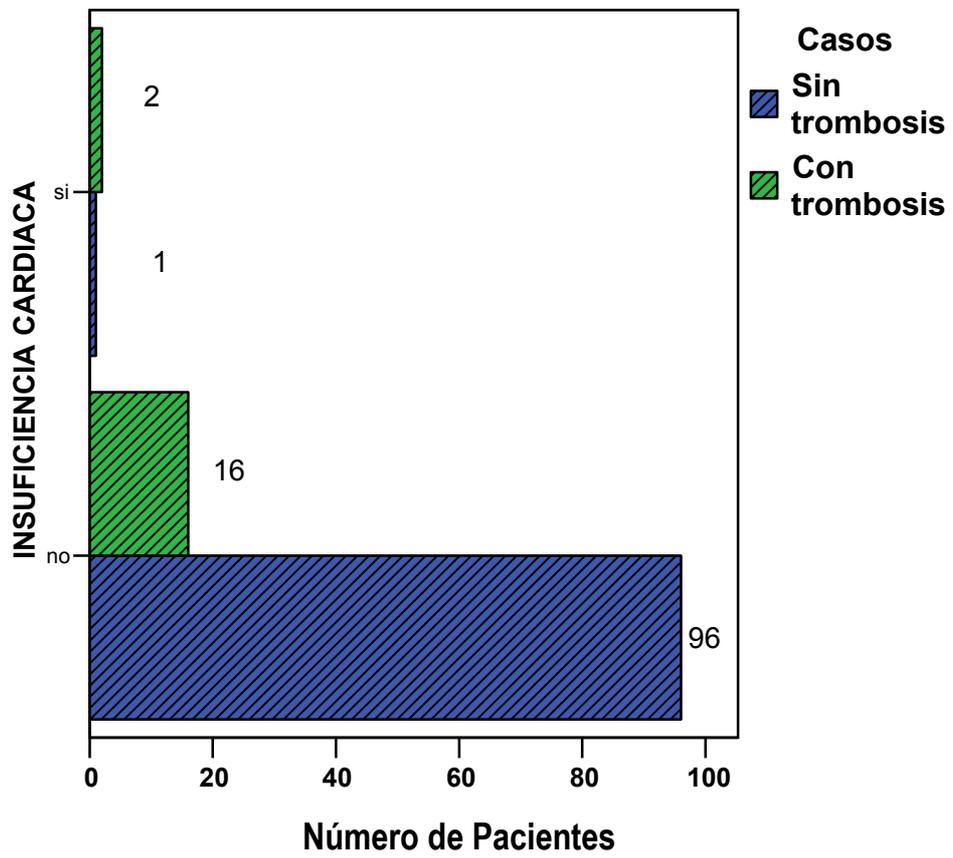
FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS

Figura 4. Malignidad como Factor de Riesgo en pacientes con Trombosis



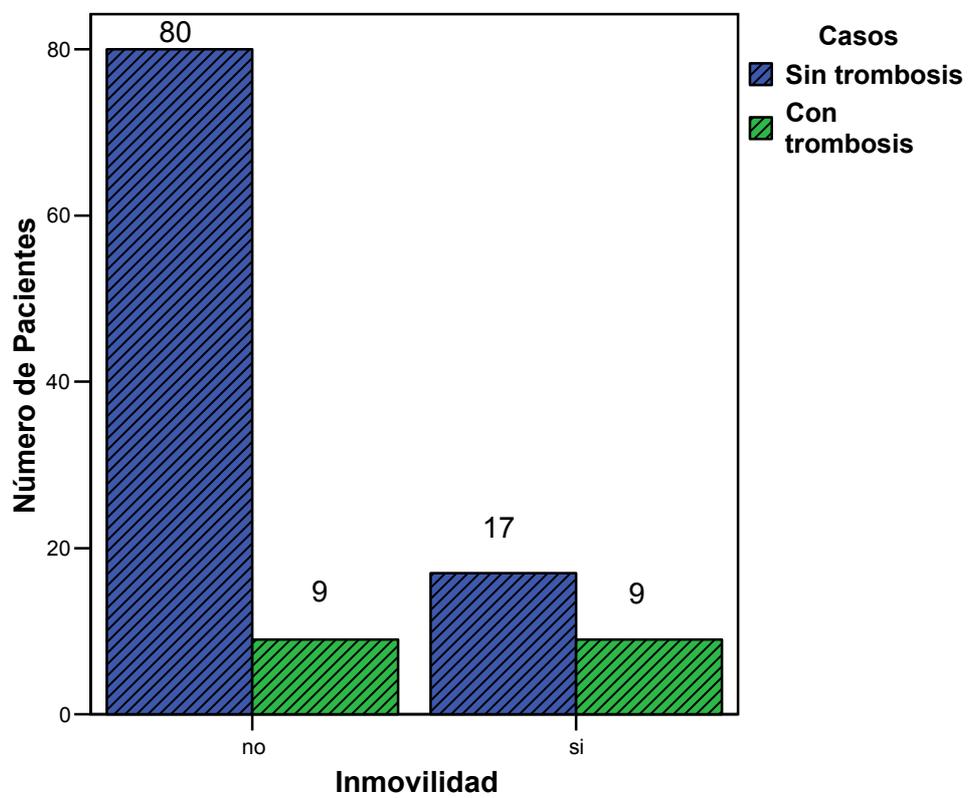
P=.000

Figura 5. Insuficiencia Cardiaca como Factor de Riesgo Para Trombosis



P=0.014

Figura 6. Inmovilidad como Factor de Riesgo en pacientes con Trombosis



P=.002

Figura 7. Etiología Viral en pacientes con Trombosis

