

GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**EFFECTO DE LA VITAMINA K EN LAS PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO
HEPÁTICO Y DESENLACE CLÍNICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
HEPÁTICA CHILD PUGH C CON HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR DR. OSORIO ESPINO EDUARDO ALBERTO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Gracias a *Dios* por el regalo de la vida y porque me ha concedido hacer realidad mi gran sueño... ser médico.

A los pacientes –fuente de desafío y motivación- de quienes he aprendido los significados de la palabra *atención*.

A mi familia por todo su amor y el apoyo incondicional. A mis amigos por serlo.

INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	10
Justificación.....	11
Propósito.....	12
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	13
Material y Métodos.....	14
Selección de la muestra.....	17
Procedimientos.....	19
Plan de análisis estadístico.....	19
Resultados.....	20
Cuadros y gráficas.....	22
Discusión.....	26
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29

RESUMEN

Se ha mencionado que la administración intramuscular de vitamina K en pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C no tiene efecto sobre los tiempos de coagulación o es transitorio. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la vitamina K sobre las pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación y desenlace clínico de pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C con hemorragia activa de tubo digestivo alto.

Se realizó un estudio clínico controlado que incluyó 40 pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C con hemorragia activa de tubo digestivo alto que se aleatorizaron en dos grupos para recibir vitamina K o placebo. Se hicieron pruebas de funcionamiento hepático, cuenta plaquetaria y coagulograma al ingreso y después de 3 días de tratamiento con 10 mg diarios de vitamina K intramuscular o placebo. Los resultados se analizaron con prueba de t para muestras independientes y prueba exacta de Fisher.

Hubo resangrado en 3 pacientes del grupo placebo y 2 del de vitamina K sin diferencia estadísticamente significativa; se presentó una defunción en cada grupo. En el grupo de vitamina K disminuyó el *tiempo de protrombina* (TP) (media de 3.45 segundos con t de 3.99) y el *international normalized ratio* (INR) (media de 0.32 con t de 6.62) en el grupo de vitamina K, con significancia estadística con $P < 0.05$. Paradójicamente en este grupo disminuyó la cuenta plaquetaria (media de 40800/cm³ con t de 13.13), sin modificarse el desenlace clínico.

Por lo tanto la vitamina K es útil para corregir los tiempos de coagulación en estos pacientes.

ABSTRACT

It has been mentioned that the administration of vitamin K in patients with hepatic failure Child Pugh C doesn't have effect on the coagulation times or it is transitory. The objective of this study was to determine the effect of the vitamin K on the tests of hepatic function, coagulation times and clinical outcome of patients with hepatic failure Child Pugh C with active hemorrhage of high gastrointestinal tract.

It was carried out a clinical controlled study that included 40 patients with hepatic failure Child Pugh C with active hemorrhage of high gastrointestinal tract which were randomized in two groups to receive vitamin K or placebo. Tests of hepatic function, platelet counts and coagulation times were made at the entrance and after 3 days of treatment with 10 mg daily of vitamin K or placebo. The results were analyzed with t test for independent samples and Fisher's exact test.

There was bleeding in 3 patients of the group placebo and 2 of the vitamin K group, without significant difference statistically, a death was presented in each group. In vitamin K group diminished both protrombin time (PT) (mean of 3.45 seconds with t of 3.99) and international normalized ratio (INR) (mean of 0.32 with t of 6.62) with statistical significance with $P < 0.05$. Paradoxically, platelet count diminished also in this group (mean of 40800/cm³ with t of 13.13), without modifying the clinical outcome.

Therefore, vitamin K should be used to correct the coagulation times in these patients.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis es una enfermedad hepática irreversible con una mortalidad anual de 22/100.000 habitantes. Sus causas son múltiples, sin embargo, el origen de la mayoría de ellas se encuentra en el alcohol y en las hepatitis virales. 60-70 por ciento de las cirrosis en nuestro país tienen origen alcohólico (1).

La célula estrellada o perisinusoidal ha sido implicada en el inicio y mantenimiento de los cambios fibróticos que llevan en último término a la cirrosis, que se caracteriza por necrosis de los hepatocitos, fibrosis extensa y nódulos de regeneración, que alteran la arquitectura vascular y la función del hígado representando el estadio final común de muchas enfermedades hepáticas (2,3).

Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la lesión hepatocelular e hipertensión portal e incluyen ginecomastia, eritema de eminencias tenar e hipotenar y pérdida de caracteres sexuales secundarios (vello axilar y púbico y barba en hombres), atrofia testicular, por hiperestrogenismo dada la disminución del metabolismo hepático; teleangiectasias, acropaquias, borramiento de lúnulas, estrías, fragilidad y opacidad ungueales; petequias, equimosis, hematomas ante traumatismos mínimos, epistaxis y gingivorragias; fetor hepático por exhalación de derivados de metionina (metilmercaptán) por defecto en su desmetilación; ascitis, esplenomegalia y red venosa colateral. A todos lo expuesto se suele añadir desnutrición con disminución de la masa muscular y del panículo adiposo (4).

La alteración del funcionamiento hepático traduce elevación de bilirrubina a expensas de sus dos fracciones directa e indirecta, debido tanto al déficit en su conjugación como a las dificultades de su excreción. Las transaminasas suelen estar moderadamente elevadas o incluso normales, suele encontrarse un cociente aspartato aminotransferasa / alanino aminotransferasa por encima de dos, y elevación de inmunoglobulina A. La fosfatasa alcalina está ligeramente elevada y aumenta de forma significativa en caso de coexistencia de hepatocarcinoma; este camino suele ser paralelo al de la gammaglutamil transpeptidasa, ya que también está elevada en las colestasis y específicamente en los pacientes alcohólicos activos. La hipoalbuminemia es frecuente y conlleva mal pronóstico cuando es importante. El tiempo de protrombina está alargado como resultado del déficit de síntesis hepática de los factores de la coagulación y es característico que no se corrija con vitamina K(3).

Actualmente la técnica de estudio más importante es la ultrasonografía con Doppler, en la que se visualiza un hígado heteroecogénico de contornos irregulares y esplenomegalia. Esta técnica permite además objetivar pequeñas cantidades de ascitis y la presencia de hipertensión portal con una disminución del flujo por la porta y un aumento de su calibre. Por otra parte, la ecografía es uno de los métodos de elección en el diagnóstico precoz del hepatocarcinoma –una de las complicaciones de la cirrosis-, postulándose la realización de ecografías seriadas cada 6 meses en estos pacientes (3).

La tomografía axial computada también puede ser de utilidad en el diagnóstico de la cirrosis hepática, pero no aporta grandes ventajas respecto a la ecografía, salvo en el estudio de las lesiones focales hepáticas donde sí podría aportar información o en pacientes en los que la ecografía no ha sido concluyente; sin embargo, esta técnica está siendo desplazada hoy en día por la resonancia magnética nuclear que aporta mas información sobre las lesiones focales, donde la ecografía pierde definición, permitiendo además el estudio de la vía biliar y de la vascularización hepática; En los pacientes con cirrosis debe investigarse también la presencia de várices esofágicas mediante panendoscopia oral, de cara a la profilaxis primaria del sangrado (3).

El diagnóstico definitivo de cirrosis se establece mediante la laparoscopia con visualización directa del hígado y toma de muestras, o a través de la biopsia hepática percutánea. Es importante destacar que en la práctica clínica habitual, la biopsia puede no ser necesaria o incluso ser peligrosa (ascitis, alteraciones de la coagulación...) y se puede llegar a un diagnóstico de presunción mediante la combinación de los datos clínicos, analíticos y de imagen sobre todo en los casos de cirrosis descompensada en los que las alteraciones son más floridas (3).

El índice de disfunción hepática mas empleado y que se ajusta de una manera más clara a la supervivencia en la cirrosis es el establecido por Child-Pugh en 1985, que toma en cuenta el grado de encefalopatía y ascitis y valores de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina (TP) para estadificar según severidad creciente en A, B o C, en el que un estadio C representa alta mortalidad (más de 35% anual). Por el contrario, 95% de los enfermos con estadio A seguirán

vivos al cabo de un año. Otro índice de alta predictividad es el *Model for End-stage Liver Disease* (MELD), sin que ofrezca ventajas sobre el de Child-Pugh (5).

Existen algunas pruebas de funcionamiento hepático como la monoetilglicinexilidida (MEGX) que depende del flujo sanguíneo hepático y la actividad del citocromo P450 para cuantificar la reserva funcional hepática, pero su complejidad y la ausencia de ventajas frente a las pruebas de laboratorio rutinarias y a la clasificación de Child Pugh las han relegado al margen de la práctica clínica (6).

Las causas más frecuentes de muerte son insuficiencia hepática, hemorragia digestiva, infecciones y hepatocarcinoma (1).

Los pacientes con cirrosis suelen demostrar diversas alteraciones hemáticas, en concreto de la hemostasia, tanto celulares como humorales. Puede aparecer leucopenia y trombocitopenia como consecuencia de hiperesplenismo. Anemia normocítica normocrómica, macrocítica e incluso microcítica, como resultado de pérdidas digestivas por hipertensión portal, hemólisis por hiperesplenismo y anemia por déficit de folato y Vitamina B12 o acción tóxica directa del alcohol. La reducción de la síntesis de proteínas de la coagulación puede producir disminución en la síntesis de fibrinógeno (factor I), protrombina (factor II), y de los factores V, VII, IX y X. La disminución de los niveles de todos los factores, exceptuando el factor V, puede incrementarse por la coincidencia de malaabsorción de la vitamina k como consecuencia de la colestasis (2,4).

La vitamina K es un cofactor para la carboxilación postranslacional de residuos de glutamato a carboxiglutamato en las regiones terminales de proteínas dependientes de vitamina K. Estos factores de la coagulación (II, VII, IX y X) y las proteínas reguladoras anticoagulantes C y S requieren gammacarboxilación para su actividad biológica. En la presencia de iones de calcio la carboxilación produce un cambio conformacional en las proteínas de coagulación que promueve su unión a fosfolípidos de superficie. La reacción de carboxilación requiere la forma reducida de vitamina K (vitamina KH₂) O₂, CO₂ y está ligado a la oxidación de vitamina KH₂ a epóxido de vitamina K. El epóxido es luego reciclado a vitamina KH₂ a través de dos pasos de la reductasa. Los pacientes tratados con amplias dosis de vitamina K pueden acumularla en el hígado y hacer insensible a la reductasa (7,8).

Estos trastornos favorecen el sangrado en diversas localizaciones, siendo la más frecuente la del tracto digestivo superior por hipertensión portal, várices esofágicas, gastropatía hipertensiva, lesiones agudas de la mucosa gástrica entre otros (9).

La hemorragia activa de tubo digestivo alto constituye una complicación grave y requiere, por tanto, una atención prioritaria y urgente. El pronóstico de estos enfermos no sólo dependerá de la severidad de la hemorragia sino también del grado de función hepática, del desarrollo de complicaciones en el transcurso del sangrado y de la recidiva hemorrágica precoz (1^a semana) (9).

La anamnesis y la exploración física correcta del enfermo orientan hacia el origen de la hemorragia. En enfermos con cirrosis el 70% de las hemorragias gastrointestinales superiores se originan por várices esofágicas (10% gástricas) y

el resto otras causas como úlcera péptica, lesión de Mallory-Weiss, lesiones agudas de la mucosa gástrica y gastropatía de la hipertensión portal. En un 40-60 por ciento de los casos, la hemorragia cede espontáneamente, facilitado por la vasoconstricción refleja producida por la hipotensión debida al sangrado (9).

El diagnóstico de la hemorragia de tubo digestivo alto habitualmente no ofrece dudas, al referir el paciente hematemesis, melanemesis y/o melena. Cuando la hemorragia es masiva se puede presentar en forma de rectorragia. El 20 por ciento de las rectorragias importantes se deben a una hemorragia digestiva alta masiva o hematoquezia. Por último, síntomas como la palidez, síncope, disnea, angina o incluso el shock (9).

El plasma fresco congelado todavía se evoca para prevenir el sangrado aunque la completa normalización del efecto hemostático no siempre ocurre, así que la rutina de uso de plasma fresco congelado es cuestionable siendo más importante la cuenta plaquetaria, la integridad vascular (10).

La respuesta al plasma fresco congelado en la enfermedad hepática es impredecible y los méritos de diferentes regímenes de infusión como 5ml/kg/h vs. bolos intermitentes no ha sido expuesto su papel y la evidencia sugiere que la enfermedad hepática y tiempo de protrombina más largo que 4 segundos que el control no se beneficia del plasma fresco congelado y se ha demostrado que el plasma fresco congelado contiene insuficiente concentración de factores K dependientes -especialmente factor 9-. (10)

Se ha publicado que la deficiencia de factores procoagulantes (II, VII, IX y X) así como las anticoagulantes proteínas C y S debe ser tratada con 10 mg de vitamina K con corrección del INR a las 48 hs, aunque Shirakawa et al no encontraron

diferencias en los tiempos de coagulación tras la administración parenteral de vitamina K(11,12).

Wright et al estudiaron los cambios en los niveles de factores II, VII, IX y X tras la administración de 10 mg de vitamina K o placebo en un grupo de voluntarios sanos previo a un procedimiento quirúrgico y no encontraron diferencia significativa para ningún factor concluyendo que en estos pacientes sanos la vitamina K no aumenta los factores de la coagulación y no reduce el sangrado y la necesidad de transfusión (13).

Así mismo, Chordary et al analizaron pruebas de coagulación y niveles de factores en pacientes críticos y evaluaron la eficacia de plasma fresco congelado encontrando que los niveles de factores y las pruebas de coagulación no se incrementan significativamente de los de la línea de base concluyendo que los incrementos en los niveles de factores de coagulación con 15ml/kg de plasma fresco congelado resulta en una mínima corrección de los parámetros hemostáticos (14).

Chee et al buscaron la predictividad del riesgo de sangrado de acuerdo a las pruebas de coagulación y encontraron que su sensibilidad y especificidad es limitada con alta prevalencia de falsos positivos y negativos (15).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El daño hepatocelular en los pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh-C produce déficit en la síntesis de proteínas -entre ellas las de la coagulación- y en la absorción intestinal y almacenamiento hepático de vitamina K; con esto, depleción de factores procoagulantes K dependientes -factores II, VII, IX y X-, pero también de dos factores anticoagulantes -proteína C y proteína S-.

También ha sido publicado que los pacientes tratados con amplias dosis de vitamina K pueden acumularla en el hígado e insensibilizar a la reductasa de epóxido de vitamina K -enzima necesaria en la carboxilación de proteínas de la coagulación-. Sin embargo, hasta este momento no se ha establecido de forma clara si en estos pacientes con daño hepatocelular la administración de vitamina K realmente corrige o altera aún mas la coagulación y el funcionamiento hepático.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la vitamina K en las pruebas de funcionamiento hepático y desenlace clínico de pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C con hemorragia de tubo digestivo alto?

JUSTIFICACIÓN

La hemorragia gastrointestinal del tracto superior constituye una de las complicaciones mas frecuentes de los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C, y su desenlace en ocasiones es la muerte. A menudo se logra cohibir la hemorragia, sin embargo por sus trastornos de la coagulación la recidiva dentro de la primera semana los pone nuevamente en alto riesgo, habiendo demostrado su valor pronóstico la actividad de protrombina.

Entre las estrategias para corregir la actividad de protrombina se encuentran la administración de plasma fresco congelado y de vitamina K, aunque se menciona que el primero es deficiente en factores de la coagulación K dependientes y respecto a la segunda algunos autores han referido únicamente la corrección transitoria de los tiempos de coagulación y otros autores han sugerido incluso la ausencia de respuesta a la administración de vitamina K.

Es por ello que resulta interesante conocer si la administración de vitamina K tiene un papel real en el terapéutica de la hemorragia gastrointestinal en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C o bien si ésta deteriora aún mas el funcionamiento hepático.

PROPÓSITO

Es importante determinar si la administración parenteral de vitamina K tiene algún efecto sobre la coagulación y funcionamiento hepático en los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C con hemorragia activa de tubo digestivo alto, para ofrecer evidencia que la justifique como estrategia terapéutica o sea abandonada esta práctica

HIPÓTESIS.

La administración parenteral de vitamina K modifica los tiempos de coagulación, pruebas de funcionamiento hepático y desenlace clínico de pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C que presentan hemorragia activa de tubo digestivo alto.

OBJETIVOS

General:

- Determinar el efecto que tiene la administración parenteral de vitamina K sobre las pruebas de funcionamiento hepático y desenlace clínico en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C que presentan hemorragia de tubo digestivo alto activa.

Específicos:

- Determinar si la administración parenteral de vitamina K modifica las pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación y cuenta plaquetaria en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C que presentan hemorragia de tubo digestivo alto activa.
- Determinar si la administración parenteral de vitamina K modifica el desenlace clínico y complicaciones en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C que presentan hemorragia de tubo digestivo alto activa.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO EXPERIMENTAL: Estudio clínico controlado

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- *Insuficiencia hepática Child-Pugh C*: estadio de la cirrosis hepática que cumple con 10 a 15 puntos de la clasificación de Child Pugh.
- *Hemorragia de tubo digestivo alto activa*: es aquel sangrado originado proximal al ligamento de Treitz y clínicamente se puede manifestar como hematemesis, melanemesis, melena o hematoquezia.
- *Vitamina K*: vitamina liposoluble que se absorbe en el intestino a partir de los alimentos y se transporta al hígado donde es almacenada y convertida en los microsomas hepáticos en un epóxido activo que actúa como cofactor en la carboxilación enzimática de las proteínas del complejo protrombótico.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- *Aspartato amino transferasa*: aminotransferasa producida en orden decreciente de concentración en hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñón, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y eritrocitos, liberada a la sangre por lesión en mayores cantidades por lesiones de la membrana de la célula hepática. Sus valores normales son de 0-40mg/dl.
- *Alanino aminotransferasa*: aminotransferasa que se localiza principalmente en el hígado y que es indicador sensible de la lesión a la célula hepática. Sus valores normales se encuentran entre 0 a 40U/lt.
- *Fosfatasa alcalina*: enzima formada por distintas isoenzimas procedentes de hígado, hueso, placenta y menos a menudo intestino delgado su

elevación no es totalmente específica de colestasis y un incremento inferior a 3 veces puede observarse en cualquier enfermedad hepática como las elevaciones mayores de cuatro se producen en trastornos hepáticos colestásicos, por elevación de la isoenzima hepática, sus valores normales son 25-115U/lt.

- *Gamaglutamil traspeptidasa*: enzima que se localiza en el retículo endotelial y células epiteliales de los conductos biliares. Por su localización difusa no es específica de colestasis y su valoración se ha recomendado para identificar la ingesta de alcohol.
- *Bilirrubina total*: producto de la ruptura del anillo de la porfirina de las proteínas que contienen Hemo. Se encuentra en 2 fracciones, indirecta y directa, la hiperbilirrubinemia directa casi siempre implica enfermedad hepática o de las vías biliares. Sus valores normales son considerados entre 0.00 a 1.0 para la bilirrubina total y de 0.0 a 0.3 para la fracción directa.
- *Albúmina*: proteína sintetizada exclusivamente en los hepatocitos con vida media de 15 a 20 días. Sus valores normales son de 3.4 a 5.4 gr/dl. Dada su recambio lento la hipoalbuminemia es más frecuente en trastornos hepáticos crónicos y refleja lesión grave, no es específica de lesión hepática.
- *Tiempo de protrombina*: explora la activación extrínseca de la coagulación y la vía común. Se prolonga en casos de insuficiencia hepática. Y sus valores normales son de 11-13 segundos.

- *Tiempo de tromboplastina parcial activado*: explora las vías extrínseca y común de la coagulación se prolonga en caso de deficiencia de alguno de esos factores y se considera como valor normal de 25 a 35 segundos.
- *International normalized ratio (INR)*: método de estandarización de las cuantificaciones de TP se calibra comparándolo con la tromboplastina de referencia de la organización mundial de la salud.
- *Plaquetas*: células que provienen de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea que miden 1 a 3 micras y sobreviven de 9 a 19 días. Contribuyen a la hemostasia. Y su déficit se puede deber a producción deficiente, destrucción o utilización acelerada o almacenamiento inadecuado. Su valor normal es de 150 000 a 450 000/mm³.

Para este estudio las variables operacionales se conceptualizaron de acuerdo a la definición de las variables temáticas convencionales

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se llevó a cabo un muestreo aleatorio simple.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se realizó cálculo del tamaño de la muestra de acuerdo a la formula que corresponde a un estudio clínico controlado (16)

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot p(1-p)(r+1)}{(d^2) \cdot r}$$

Z: 1.96 para un valor alfa de 0.05

P2. Proporción de individuos en el peor tratamiento que no se recuperan.

P1. Es la proporción de individuos en el mejor tratamiento que no se recuperan.

P. Promedio ponderado de P2 y P1.

d: Diferencia entre el valor esperado y el error aceptable.

r: Razón entre el número de individuos con el mejor tratamiento contra el peor tratamiento.

$$n = \frac{(7.849) \cdot 0.5 \cdot (1-0.5) \cdot (2)}{(0.44)^2 \cdot 1}$$

$$n = \frac{3.9245}{0.1936}$$

$$n = 20.2$$

$$n = 20.2$$

n= 20 pacientes en cada grupo.

Criterios de inclusión

- Mayor de 18 años

- Insuficiencia hepática Child-Pugh B o C
- Hemorragia de tubo digestivo alto activa al ingreso
- Registro de hemoderivados administrados

Criterios de no inclusión:

- Falta de registro de datos
- Otro grados de insuficiencia hepática
- Hemorragia de tubo digestivo alto inactiva
- Hepatitis alcohólica

Criterios de exclusión:

- Deseo expreso del paciente de no continuar participando en el estudio
- Presencia de efecto adverso a la administración de vitamina K
- Necesidad de otras intervenciones terapéuticas que alteren los resultados del estudio
- Maniobras por parte del paciente que perpetúen o reactiven la hemorragia de tubo digestivo alto

PROCEDIMIENTOS

Previa autorización del Comité de Ética del Hospital General Ticomán y consentimiento informado de los pacientes se realizó un estudio clínico controlado

que incluyó 40 pacientes portadores de insuficiencia hepática en estadio C de la clasificación de Child Pugh, que habían ingresado al servicio de medicina interna por hemorragia de tubo digestivo alto activa.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos para recibir vitamina K o placebo, llevándose a cabo la medición de pruebas de funcionamiento hepático, cuenta plaquetaria y coagulograma al ingreso y después de 3 días de tratamiento con 10 mg de vitamina K intramuscular diarios o placebo.

Durante el periodo de intervención se vigiló la presencia de complicaciones, efectos adversos al fármaco, resangrado o muerte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis estadístico por medio de prueba t para muestras independientes con la siguiente fórmula: (17)

$$t = \frac{\text{media de la diferencia de controles} - \text{media de la diferencia de casos}}{\sqrt{(S^2 \text{ controles} + S^2 \text{ casos}) (1/\text{casos} + 1/\text{controles})}}$$

donde S corresponde a la desviación estándar

Los resultados fueron procesados con el paquete Excel

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes en cada grupo –ambos con 18 hombres y 2 mujeres- (figura 1), de edades entre 25 y 65 años con media de 51.2 años para el grupo de vitamina K y 46.2 años para el grupo placebo. Todos los pacientes se encontraron en estadio C de la clasificación de Child-Pugh con puntaje promedio de 12.1 para el grupo de vitamina K y 11.65 para el grupo placebo y todos los pacientes tuvieron el antecedente de ingesta etílica en los 7 días previos.

El análisis de la cuenta plaquetaria, pruebas de funcionamiento hepático y coagulograma mediante prueba de t para muestras independientes con $P < .05$ que corresponde a 2.2, mostró cambios estadísticamente significativos. En la cuenta plaquetaria tuvo mayor disminución el grupo de vitamina k en relación al grupo placebo (media de 40800 y 16090 células/mm³, respectivamente) con t de 13.13.

Las enzimas hepáticas no específicas tuvieron mayor normalización en el grupo placebo que en el de vitamina K: la aspartato aminotransferasa tuvo una disminución media de 22.0 vs 43.36 mg/dL en el grupo de vitamina K y placebo respectivamente (t de 17.29), la gamma-glutamil transpeptidasa con una media de disminución de 42.3 vs 201.7 mg/dL en el grupo de vitamina K y placebo respectivamente (t de 9.35), la fosfatasa alcalina con media de disminución de 25.6 vs 44.87 mg/dL en el grupo de vitamina K y placebo respectivamente (t de 2.6).

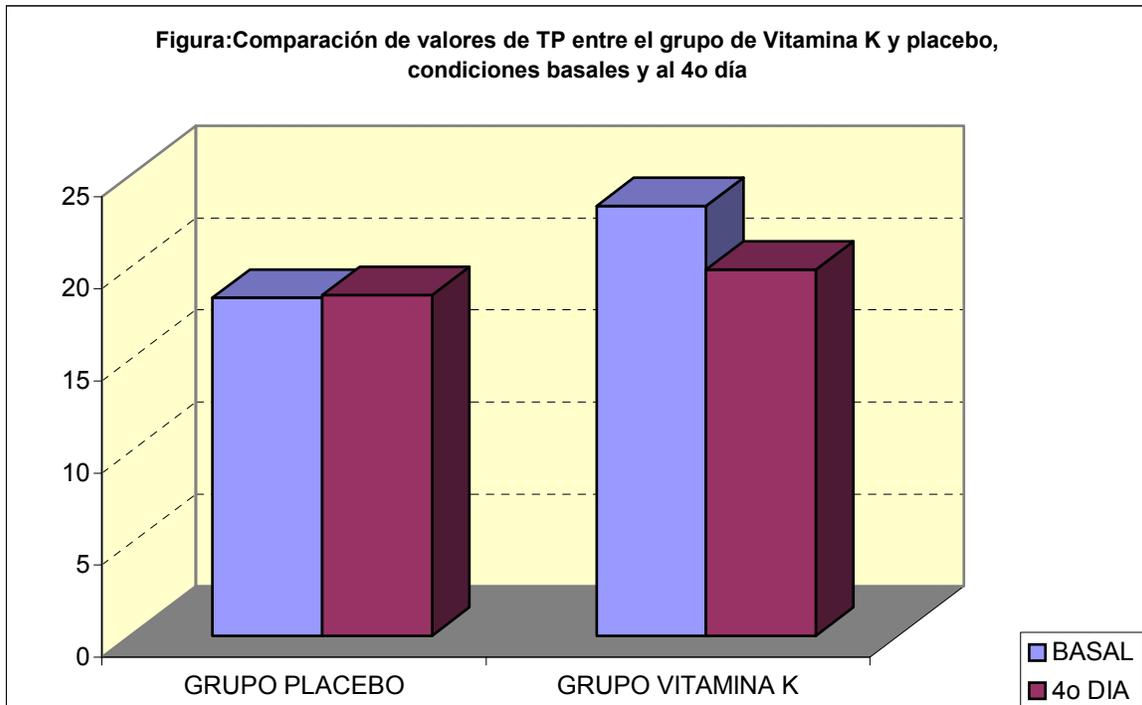
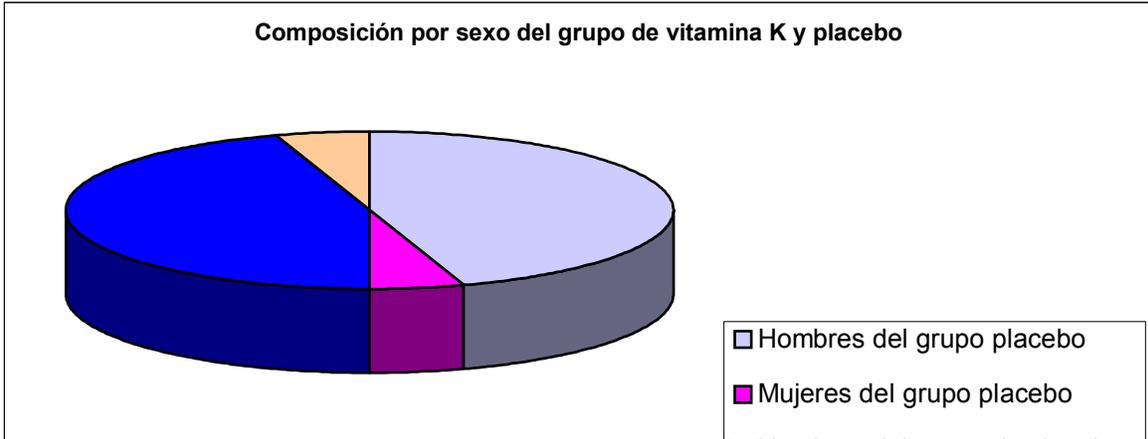
La alanino aminotransferasa tuvo una media de disminución de 19.19 mg/dL en el grupo placebo y una media de elevación de 42.7 mg/dL en el grupo de vitamina K (t de 5.04).

Los niveles de albúmina disminuyeron una media de 0.3 y 0.1 g/dL en el grupo de vitamina K y placebo respectivamente sin diferencia estadística, la bilirrubina total disminuyó 1.1 mg/dL en el grupo de vitamina K y aumentó 1.0 en el grupo placebo sin diferencia estadística.

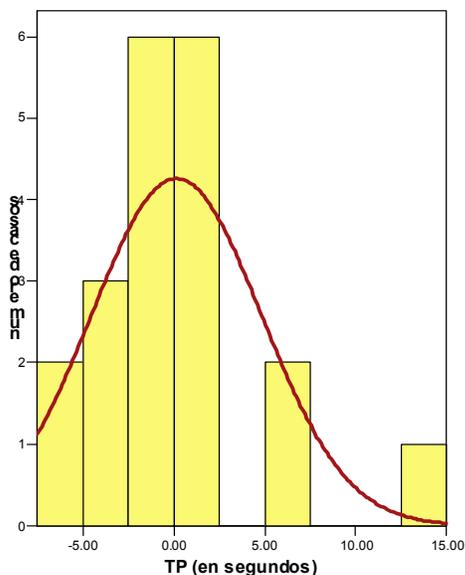
El tiempo de protrombina disminuyó 3.45 segundos en el grupo de vitamina K y aumentó 0.14 en el grupo placebo (t de 3.94). El international normalized ratio disminuyó 0.32 en el grupo de vitamina K y aumentó 0.04 en el grupo placebo (t de 6.62). El tiempo parcial de tromboplastina activada disminuyó 4.17 segundos en el grupo de vitamina K y aumentó 1.5 segundos en el grupo placebo (t de 1.57) sin diferencia estadística.

Ninguno de los pacientes mostró reacciones locales a la administración intramuscular de vitamina K. El desenlace clínico fue el resangrado en 3 pacientes del grupo placebo y 2 del grupo de vitamina K, sin haber tenido diferencia estadísticamente significativa mediante el análisis con prueba exacta de Fischer (P de 0.329). Se presentó una defunción en cada uno de los grupos. Cabe destacar que ambas defunciones ocurrieron en pacientes que tenían un puntaje de 15 según la clasificación de Child-Pugh.

TABLAS Y GRAFICAS.



Curva de distribución de diferencia TP en el grupo placebo



Curva de distribución de diferencia de TP en el grupo de vitamina K

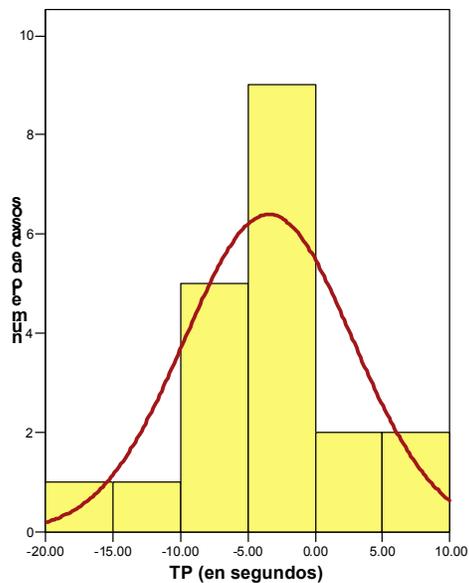
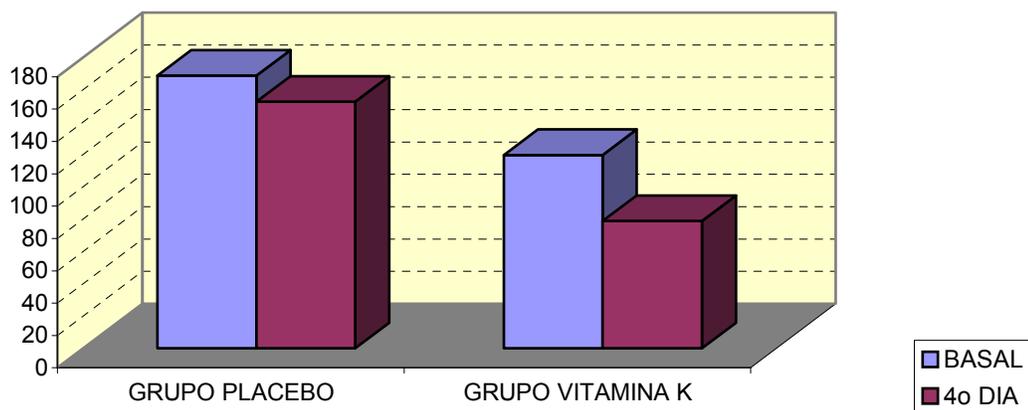
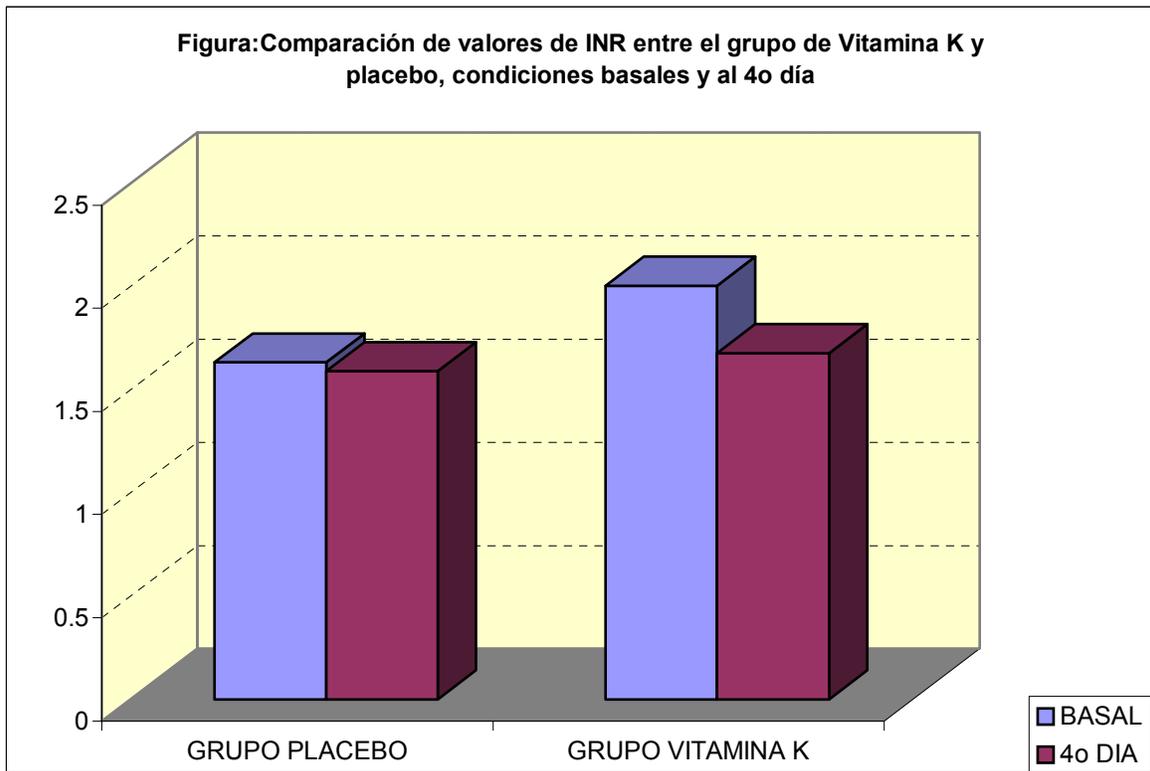
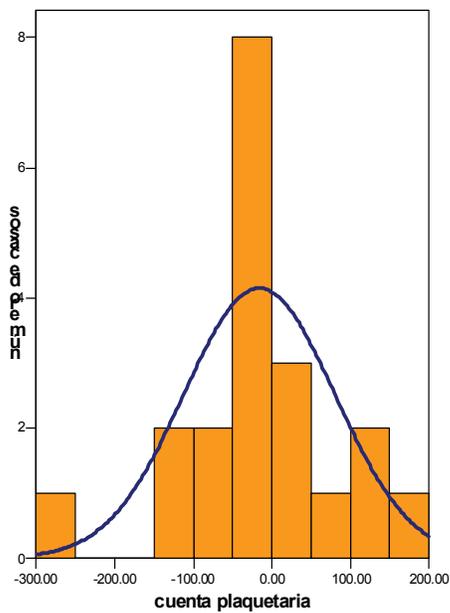


Figura: Comparación de cuenta plaquetaria entre el grupo con vitamina K y placebo, basal y al 4o día

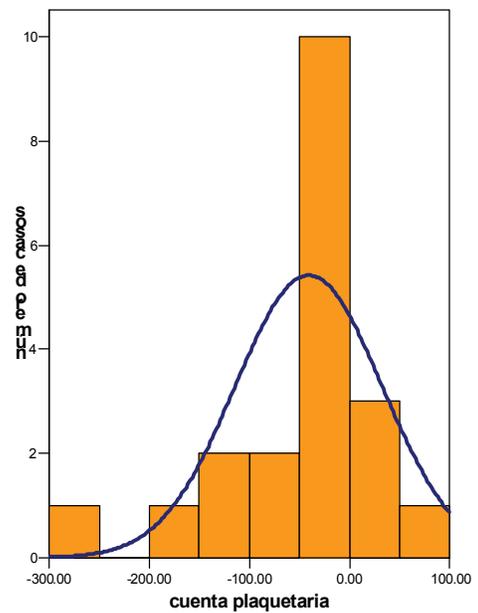




Curva de distribución de la diferencia de cuenta plaquetaria del grupo placebo



Curva de distribución de la diferencia de cuenta plaquetaria del grupo de vitamina K



Variable	Diferencia de medias totales	IC menor	IC mayor
Plaquetas	24.72	18.53	30.91
Bilirrubina total	2.22	1.77	2.67
AST	-21.28	-26.68	-15.87
ALT	-61.9	-68.55	-55.24
ALP	70.47	32.33	108.62
GGT	-158.36	-195.79	-120.93
Albúmina	0.21	0.09	0.33
TP	3.59	2.41	4.78
INR	0.28	0.2	0.36
TPT	5.72	3.34	8.1

DISCUSIÓN:

En esta investigación se demuestra mejoría en las pruebas de coagulación, con acortamiento del tiempo de protrombina y normalización del INR en el grupo de vitamina K con valores estadísticamente significativos. Aunado a esto hubo mayor incidencia de resangrado en el grupo placebo, con lo que se apoyaría el empleo de vitamina K intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C con hemorragia de tubo digestivo alto activa. Sin embargo la incidencia de complicaciones no tuvo diferencia significativa.

En otro aspecto de la coagulación, hubo disminución en la cuenta plaquetaria del grupo al que se le administró vitamina K, lo cual pudiera estar relacionado con la formación de trombo hemostático, pero el análisis de este aspecto escapa de los objetivos de este estudio. Finalmente como se ha comentado, fue menos frecuente el resangrado en el grupo de vitamina K a pesar de tener menor cuenta plaquetaria.

En cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático se observó disminución en los niveles de aspartato aminotransferasa y gamaglutamil transpeptidasa, aclarándose que todos los pacientes habían tenido ingesta etílica previa y era esperable la disminución al suspenderse el consumo de bebidas alcohólicas durante la hospitalización. Aún así, se destaca que ambas enzimas tuvieron mayor descenso en el grupo placebo en comparación con aquellos que recibieron vitamina K. Aunado a esto llamó fuertemente la atención la disociación en el cambio de los niveles de la alanino aminotransferasa hacia la disminución en el grupo placebo y elevación en el de vitamina K lo cual mostró significancia

estadística. Como se sabe la alanino aminotransferasa se considera una transaminasa de localización casi exclusivamente hepática y su elevación se asocia a lesión o toxicidad directa, infiriéndose que la administración de vitamina K podría ejercer toxicidad probablemente por su transporte y localización en el sistema microsomal hepático y que esto en parte explique la lentificación en el desenso de aspartato aminotransferasa y gamaglutamil transpeptidasa en quienes recibieron vitamina K.

Por todo lo comentado se identifica la necesidad de realizar más estudios a fin de que se pueda determinar si la vitamina K se relaciona directamente con las modificaciones descritas en el funcionamiento hepático y en tal caso investigar si existe una dosis con la que además de corregirse el tiempo de protrombina e INR, se disminuya la incidencia de resangrado sin que repercuta a nivel hepatocelular.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio la administración de vitamina K intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C con hemorragia de tubo digestivo alto modificó las pruebas de funcionamiento hepático y mejoró los parámetros de coagulación. A pesar de esto, no hubo cambios significativos en la incidencia de resangrado comparado con el grupo que recibió placebo. Probablemente se requiera una n calculada mayor a la empleada en este estudio para los grupos de vitamina K y placebo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benvegnù, L; Gios, M; Boccato, S; Alberti, A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53(5): 744-49.
2. Blomley, M J K¹; Lim, A K P¹; Harvey, C J¹; Patel, N¹; Eckersley, R J¹; Basilico, R²; et al. Liver microbubble transit time compared with histology and Child-Pugh score in diffuse liver disease: a cross sectional study. *Gut* 2003; 52(8): 1188-93.
3. Beckingham, I, Ryder, S. Investigation of liver and biliary disease - ABC of Diseases of Liver, Pancreas, and Biliary System. *BMJ* 2001;322:336
4. Wiklund, Richard A. MD. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 2004; 32(4): S106-S115.
5. Khan, S.; Williamson, P.; Dolan, K.; Howes, N.; Larman, A.; Morris, A. I.; Gilmore, I. T.; Jenkins, S. A.; Sutton, R. Prognostic power of Child-Pugh grading on admission or after recovery following acute variceal haemorrhage. *Br J Surg* 1997; 84(11): 1621.
6. Bota F, Gianini E, Romagnoli P et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: European study. *Gut*; 52: 134-139.
7. Hirsh, Jack MD, FCCP, Chair; Dalen, James E. MD, Master FCCP; Anderson, David R. MD; Poller, Leon MD; Bussey, Henry PharmD; Ansell, Jack MD; et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical

- Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest* 2001; 119(1): 8S-21S.
8. Therapondos J. Management of gastro-esophageal varices. *Clinical Medicine*. 2002; 2: 297-302.
 9. British Committee for Standards in Haematology & Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126(1): 11-28.
 10. Kerr, R.¹; Newsome, P.²; Germain, L.¹; Stirling, D.¹; Ludlam, C. A.¹. Coagulation factors IX and XI are both preserved in acute liver injury. *Br J Haematol* 2002; 117(1): 81. Thomas H, Jackes P. The use of vitamin K in patients on anticoagulation therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4: 43-55.
 11. Shirakawa Yoshitsugu MD, Shirahata Akira MD, Fukuda Miwaco MD. Differences in Reactivity to Vitamin K Administration of the Vitamin K-Dependent Procoagulant Factors, Protein C and S, and Osteocalcin. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis. Selected Topics in Hemostasis and Thrombosis*. 2000; 26(1):119-126
 12. Chowdary, P.¹; Paulus, U.¹; Hughes, S.¹; McCartney, N.¹; Gharib, M.¹; Saayman, A. G.²; et al. Investigation into the efficacy of FFP to increase coagulation factor levels. *Br J Haematol* 2002; 117(1): 81.
 13. Chee, Y. L.; Greaves, M. Routine coagulation screening to predict surgical bleeding is frequently misleading, of no significant clinical value and should

be abandoned; results of a systematic review. Br J Haematol 2003; 121(1): 64.

14. Wright, S.¹; Westland, G.¹; Jeffrey, R. R.²; Watson, H. G.¹. Oral vitamin K does not affect vitamin K-dependent coagulation factors in normal individuals. Br J Haematol 2004; 125(1): 64-5.

15. Mejía Arangure. El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación Wright, S.¹; Westland, G.¹; Jeffrey, R. R.²; Watson, H. G.¹. Oral vitamin K does not affect vitamin K-dependent coagulation factors in normal individuals. Br J Haematol 2004; 125(1): 64-5.

16. clínica pediátrica. Bol Med Hosp. Infant Mex. 1995;52:383-395.

17. Métodos estadísticos aplicados. Norville M. Downie. Ed Harla 5a Ed. 1995. Cap. 8.