



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

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

***“TROMBOCITOPENIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
HEPÁTICA”***

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA  
DRA. ANGÉLICA PANIAGUA PÉREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS  
Dra. Guadalupe Flores Alcántar  
Dr. Roberto Espinoza Soriano

2011



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.

“TROMBOCITOPENIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
HEPÁTICA”

Autor: Dra. Angélica Paniagua Pérez

Vo.Bo.  
Dr. José Juan Lozano Nuevo

---

Titular del Curso de Especialización  
en Medicina Interna

Vo.Bo.  
Dr. Antonio Fraga Mouret

---

Director de Educación e Investigación

“TROMBOCITOPENIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
HEPÁTICA”

Autor: Dra. Angélica Paniagua Pérez

Vo.Bo.  
Dra. Guadalupe Flores Alcántar

---

Director de Tesis  
Médico Internista. Jefe de Enseñanza e Investigación.  
Hospital General Xoco.

Vo.Bo.  
Dr. Roberto Espinoza Soriano

---

Director de Tesis  
Médico Internista: Hospital General Xoco

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres, Beatriz y Javier, por el apoyo esmerado que siempre me han dado. A los que les debo desde la vida hasta mi carrera profesional.*

*A mi esposo Saúl por el amor que me ha brindado desde que nos conocimos, y el apoyo para recorrer este camino.*

*A mi hermana, Rosaura, por estar siempre a mi lado incondicionalmente.*

*Al Dr. Lozano, por el interés que pone en cada uno de sus alumnos, y porque me enseñó lo lejos que puedo llegar.*

## ÍNDICE

I.	Resumen .....	1
II.	Introducción.....	2
III.	Planteamiento del problema .....	12
IV.	Justificación .....	13
V.	Hipótesis de trabajo .....	15
VI.	Objetivos .....	15
VII.	Material y métodos .....	16
VIII.	Resultados .....	23
IX.	Discusión.....	30
X.	Conclusión.....	31
XI.	Referencias bibliográficas.....	32
XII.	Anexos:	
	Cronograma.....	34
	Hoja de recolección de datos .....	35

## RESUMEN

**Introducción:** La insuficiencia hepática crónica es un problema de salud mundial. La encefalopatía hepática, es una de sus complicaciones, que puede llegar al coma y muerte; la prevalencia es de 30-80%. Los factores de riesgo conocidos para esta entidad son: alteraciones electrolíticas, infecciones, sangrado digestivo, fármacos y dieta. En este estudio, proponemos que la trombocitopenia frecuentemente observada en estos pacientes debido a hipertensión portal, hiperesplenismo es factor de riesgo para la encefalopatía.

**Objetivo:** Evaluar si la trombocitopenia es factor de riesgo para desarrollar encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

**Material y métodos:** estudio de casos y controles que incluyó a dos grupos (un grupo de pacientes con encefalopatía hepática y otro sin encefalopatía), en hospitales de la Ciudad de México, de marzo del 2007 a enero del 2010.

Se registraron las variables edad, género, tiempo de diagnóstico, comorbilidades, leucocitos, hemoglobina, plaquetas, bilirrubina total, albúmina, AST, potasio.

En el análisis estadístico comparamos estas variables con  $X^2$ , t student, razón de momios e intervalos de confianza.

**Resultados:** La muestra fue de 60 pacientes, 30 con encefalopatía y 30 sin encefalopatía. Los grupos fueron homogéneos en las variables edad, género, tiempo de diagnóstico, número de episodios previos de encefalopatía, leucocitos, hemoglobina, y albúmina ( $p > 0.05$ ).

Hubo diferencia estadísticamente significativa en el número de plaquetas ( $p < 0.05$ ). La trombocitopenia (plaquetas  $< 150\ 000$ ) y asociación de riesgo con una razón de momios de 4.03, IC 95%: 1.3 a 11.8.

**Conclusión:** la trombocitopenia ( $< 150\ 000$ ) es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática crónica (RM 4.03).

**Palabras clave:** encefalopatía hepática, factores desencadenantes, trombocitopenia.

## INTRODUCCIÓN

En la literatura nacional existe consenso en torno a la importancia de la mortalidad por cirrosis hepática, como uno de los problemas prioritarios de salud y como una de las manifestaciones más relevantes del impacto de las bebidas alcohólicas sobre la salud pública. La insuficiencia hepática se ha ubicado en las últimas décadas dentro de las primeras 10 causas de muerte. Por lo tanto esta patología toma relevancia porque es una importante causa de muerte, particularmente entre los individuos del sexo masculino en edad productiva, la magnitud de la mortalidad por esa causa presenta una distribución regional desigual, y las tasas de mortalidad por esta patología en nuestro país se encuentran entre las más altas a nivel internacional.<sup>1</sup>

De acuerdo a las estadísticas reportadas en el 2000 por el INEGI la insuficiencia hepática fue la octava causa de muerte entre mujeres y en los hombres es la tercera causa de muerte.<sup>2</sup>

La insuficiencia hepática constituye una de las 10 principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada causa de mortalidad, 20.3 defunciones por 100 000 habitantes.<sup>3</sup>

Existen informes que indican que hay diferencias epidemiológicas importantes de la enfermedad, según el género y los factores de riesgo, aparte de las ya conocidas en relación con las diversas áreas geográficas o con el tipo de bebidas que consumen los pacientes con insuficiencia hepática.<sup>18</sup> se ha visto que el alcoholismo es la principal causa de insuficiencia hepática en nuestro país.<sup>3</sup>

El hígado juega un papel central en el mantenimiento de la función homeostática, algunas de las proteínas requieren para la coagulación, que son sintetizadas en el hígado, incluyendo protrombina (factor II), fibrinógeno, factores V, VII, VIII, X, XI, XII y XIII, antitrombina III y plasminógeno. En adición el hígado es responsable de la producción de factores anticoagulantes, incluyendo proteína C y S. debido a que la enfermedad hepática altera las vías de la coagulación y anticoagulación, los pacientes quienes tienen enfermedades avanzadas pueden experimentar sangrados severos o complicaciones trombóticas. Complicaciones de enfermedad hepática avanzada también puede contribuir al sangrado o trombosis. La hipertensión portal incrementa el riesgo de sangrado.<sup>4</sup>

Las células plaquetarias son células pivote en el proceso de hemostasia y trombosis. La hemostasia es el proceso fisiológico que ayuda a que cese el sangrado después de que la vasculatura ha sido lesionada.<sup>5</sup>

En enfermedades agudas y crónicas del hígado existen múltiples alteraciones en la hemostasia, entre las que se pueden mencionar disminución en la síntesis de factores de la coagulación, deficiencia de vitamina K, deficiencia de carboxilasa dependiente de vitamina K.

Recientemente se han hecho estudios sobre la generación de trombina en presencia de inhibidores de la coagulación, que han demostrado que los pacientes con enfermedad hepática tienen la misma capacidad de generar trombina igual que los controles sanos cuando la trombomodulina es adherida a la prueba. Lo que indica que la formación del coagulo en pacientes con cirrosis no necesariamente mejora y la hemostasia secundaria en pacientes con cirrosis a menudo es equilibrada.<sup>5</sup>

En los pacientes con enfermedad hepática son comunes las alteraciones en el número y función de las plaquetas. Tripodi y colaboradores hicieron investigaciones sobre los efectos de las anormalidades de las plaquetas en la generación de trombina, encontrando que la capacidad de las plaquetas para la generación de trombina fue indistinguible de sujetos sanos cuando el recuento plaquetario es normal.<sup>5</sup>

Las anormalidades en el número y función de las plaquetas son comunes en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas. Se han investigado los efectos de esas anormalidades sobre la generación de trombina.<sup>5</sup>

La trombocitopenia es una característica general en estos pacientes. Lo que se atribuye al secuestro esplénico aumentado asociado con hipertensión portal.<sup>5</sup>

Así mismo, la trombocitopenia puede ser consecuencia de disminución en la síntesis de trombopoyetina por enfermedad hepática. Igualmente la mielosupresión causada por infecciones por el virus de la hepatitis C, deficiencia de ácido fólico o toxicidad por etanol tienen un efecto negativo sobre la megacariocitopoyesis. Los autoanticuerpos y la coagulación intravascular diseminada se han relacionado con reducción en la supervivencia de las plaquetas e incremento del consumo plaquetario.<sup>5</sup>

La trombopoyetina se produce en el hígado y se degrada por las plaquetas circulantes. Todos los estadios de megacariocitosis, incluyendo la proliferación de progenitores y el desarrollo y completa maduración de megacariocitos poliploides, son estimulados por la trombopoyetina.<sup>4</sup>

El papel preciso de la trombopoyetina en la trombocitopenia, esta poco claro. En los estadios tempranos de la enfermedad hepática los niveles de trombopoyetina son normales, pero cuando la enfermedad progresa a la cirrosis y a falla hepática, los niveles de trombopoyetina disminuyen sustancialmente, con la disminución del funcionamiento hepático.<sup>0</sup>

La restauración de la masa hepática normal después del trasplante hepático esta asociado con elevación en los niveles de TPO y conteo plaquetario.<sup>4</sup>

La trombocitopenia es una condición en la que existe disminución en el nivel plaquetario en sangre, resulta de un desequilibrio entre la producción y la destrucción de plaquetas.<sup>6</sup> se define por un conteo plaquetario menor a 150 000/mcL. Es frecuente en pacientes con cirrosis y es un marcador del estadio de la enfermedad. Más del 75% de pacientes con cirrosis tienen trombocitopenia.<sup>6</sup>

En la enfermedad hepática avanzada y en la cirrosis descompensada pueden ocurrir grados de trombocitopenia más severos.<sup>2</sup> 13% de pacientes con cirrosis tienen un grado moderado de trombocitopenia, definida como un conteo plaquetario de 50 000 a 75 000.<sup>6</sup>

La trombocitopenia se asocia con varias alteraciones como anemia aplásica, mielodisplasia, y púrpura trombocitopénica idiopática.<sup>6</sup>

En la enfermedad hepática crónica se asocia con varios factores que pueden actuar en conjunto entre los que se encuentran reducción en la producción de factor de crecimiento trombopoyético, trombopoyetina (TPO), y el incremento de secuestro por el bazo.<sup>6</sup>

Las plaquetas tienen su origen en los megacariocitos en la médula ósea, su proliferación y diferenciación esta controlada por TPO, una citosina predominantemente sintetizada por el hígado.<sup>6</sup>

El hiperesplenismo es la causa más común de trombocitopenia en pacientes cirróticos. La función normal del bazo es remover células hematopoyéticas viejas, disfuncionales o dañadas de la circulación. Este proceso involucra reconocimiento de células defectuosas por su inhabilidad de permanecer en el parénquima esplénico.<sup>4</sup>

Las células reticuloendoeliales dentro del bazo reconociendo sus defectos. Los pacientes con cirrosis tienen hiperesplenismo, el cual se caracteriza por exceso de atrapamiento de elementos celulares por el hígado congestivo.

Algunos estudios han demostrado mejora en la trombocitopenia después de la descompresión portal, presumiblemente por reducción del secuestro de plaquetas por el bazo.<sup>4</sup>

La hipertensión portal es una complicación de enfermedades que obstruyen el flujo sanguíneo portal, como son la cirrosis y la trombosis venosa portal. En estas enfermedades esta incrementada la resistencia vascular al flujo sanguíneo portal. En los pacientes con cirrosis, el incremento de las resistencias vasculares intrahepáticas es resultado tanto de vasoconstricción y otros factores mecánicos como el depósito de colágena y nódulos regenerativos. Hay evidencias de que la vasoconstricción intrahepática contribuyen en 25% del incremento de las resistencias vasculares y que esto es resultado de deficiencia de producción de óxido nítrico por las células endoteliales sinusoidales.<sup>7</sup>

La hipertensión portal esta también asociada con el desarrollo de circulación colateral portosistémica que descomprime el sistema vascular portal.<sup>7</sup> La circulación colateral puede favorecer la introducción de sustancias derivadas del intestino en la circulación sistémica causando encefalopatía.<sup>7</sup>

La hipertensión portal esta asociado con un síndrome hiperdinámico, ya que la circulación esplénica es hiperdinámica. Incremento en el flujo sanguíneo en la circulación portal contribuye al mantenimiento de la hipertensión portal. Así

mismo, la circulación sistémica también está hiperdinámica: gasto cardiaco esta incrementado, la presión arterial y las resistencias vasculares sistémicas están disminuidas.<sup>7</sup>

La hipertensión portal esta también asociada con el desarrollo de circulación colateral portosistémica que descomprime el sistema vascular portal.<sup>7</sup> La circulación colateral puede favorecer la introducción de sustancias derivadas del intestino en la circulación sistémica causando encefalopatía, sepsis, o hipertensión pulmonar.<sup>7</sup>

La circulación colateral portosistémica juega un papel muy importante en los mecanismos de las complicaciones de la hipertensión portal.<sup>7</sup>

Se ha visto que el desarrollo de la circulación colateral se debe a la apertura de canales vasculares en respuesta al incremento de la presión portal. También se ha sugerido que se debe a la angiogénesis estimulada por el factor de crecimiento endotelial.<sup>7</sup>

La trombocitopenia es una característica general en estos pacientes. Lo que se atribuye al secuestro esplénico aumentado asociado con hipertensión portal.<sup>5</sup> Siendo esta la relación con la encefalopatía hepática, ya que la presencia de cortocircuitos portosistémicos, las toxinas metabólicas que son compuestos nitrogenados, a través de estos cortocircuitos llegan al sistema nervioso central y cruzan la barrera hematoencefálica, que se encuentra alterada por el amonio, produciendo efectos neurotóxicos.<sup>19</sup>

Grewal et al, han encontrado que la encefalopatía hepática tiene una incidencia de 50 a 70% de pacientes con cirrosis. Los pacientes con encefalopatía hepática tienen alteraciones en las funciones intelectuales, cambios de personalidad, y alteraciones en el nivel de conciencia y disfunción neuromuscular.<sup>8</sup>

La trombocitopenia mediado por mecanismos autoinmunes también se activa en pacientes cirróticos, particularmente se ha reportado en pacientes con hepatitis C y cirrosis biliar primaria. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antiplaquetarios.<sup>4</sup>

Se han estudiado múltiples terapias para la trombocitopenia de acuerdo a las características de cada paciente.<sup>4</sup>

La terapia más simple y común para restaurar el número de plaquetas es la infusión de plaquetas, la cual incrementa el conteo plaquetario de 10 000 a 20 000/mcL rápidamente. La infusión de plaquetas es más útil en procedimientos o cirugías que requieren elevación por corto tiempo del conteo plaquetario. La desventaja es el contagio de infecciones, desarrollo de anticuerpos que ocasionan reacción transfusional.<sup>4</sup>

La observación de la disminución de los niveles de trombopoyetina en pacientes cirróticos sugiere que la administración farmacológica de trombopoyetina recombinante puede ser un tratamiento para la trombocitopenia.<sup>4</sup>

Otro tratamiento potencial es la administración de IL-11, que estimula directamente la estimulación de células hematopoyéticas y megacariocitos resultando en incremento de producción plaquetaria.<sup>4</sup>

La ablación de tejido esplénico reduce la función del bazo e incrementa el conteo plaquetario periférico, por reducción del secuestro. La medida directa es la esplenectomía. Existen series de casos que reportan la eficacia de la esplenectomía en el incremento del conteo plaquetario. N'Kontchou et al reportaron su experiencia con 32 pacientes con cirrosis, con un conteo plaquetario promedio de 48 000/mcL. La embolización se realizó para reducir el flujo sanguíneo esplénico en 50%. El conteo plaquetario aumentó a 164 000/mcL, disminuyendo a 164 000 y 111 000 al mes y tres meses respectivamente.<sup>4</sup>

El impacto de shunt portosistémico intrahepático transyugular ha sido poco claro. Algunos estudios han reportado incremento en el conteo plaquetario, pero otras investigaciones no han encontrado diferencia.<sup>4</sup>

La encefalopatía hepática es una complicación importante de enfermedad hepática crónica con manifestaciones neuropsiquiátricas desde alteraciones del sueño hasta coma. El estímulo de astrositos y del estrés oxidativo inducido por el amonio, citocinas inflamatorias, benzodiazepinas e hiponatremia han sido consideradas causas esenciales de HE.<sup>11</sup>

La encefalopatía hepática mínima se presenta en 30-80% de pacientes con cirrosis, el cual es un serio problema por la repercusión que tiene en la calidad de vida. Para el manejo de los pacientes con encefalopatía hepática, remover las causas precipitantes como sangrado gastrointestinal, ingesta excesiva de proteínas, alcalosis hipokalémica, infección, constipación (con el incremento de niveles de amonio), hipovolemia, hipoglucemia, hipoxia y la administración de sedantes, son importantes.<sup>11</sup>

Lactulosa es la terapia más efectiva para la encefalopatía hepática.<sup>11</sup>

Desde su primera descripción en 1970, la encefalopatía hepática ha sido diagnosticada en varias ciudades del mundo con una razón de 30 hasta 80%.<sup>9</sup> en Europa hay una elevada prevalencia de encefalopatía hepática en pacientes quienes predominantemente no alcohólica y sin uso de drogas psicoactivas. El diagnóstico generalmente se realiza con pruebas neuropsicológicas y neuropsiquiátricas.<sup>9</sup>

Pacientes con cirrosis hepática están predispuestos a desarrollar disfunción cognitiva, denominada encefalopatía hepática. Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática son muy variadas desde cambios en la personalidad que se detectan únicamente por pruebas neuropsicológicas hasta el coma. La patogénesis de la encefalopatía hepática es desconocida, pero se ha considerado que el amonio juega un papel central.<sup>10</sup>

Existen varios estudios que explican la función cognitiva en pacientes alcohólicos, pacientes con hepatitis C, y cirrosis biliar primaria, sin embargo pocos estudios han analizado la importancia de la etiología de la enfermedad

hepática en la función cognitiva de cirrosis, y datos sobre el efecto de la etiología de la enfermedad hepática.<sup>10</sup>

La calidad de vida se ve afectada en pacientes con cirrosis. La severidad de la enfermedad hepática y la encefalopatía hepática se han conocido como factores con un impacto negativo sobre la calidad de vida.<sup>10</sup>

Hay fuertes evidencias de la participación del amonio en el desarrollo de encefalopatía hepática. Se han hallado elevaciones de los niveles de amonio circulantes en humanos con encefalopatía hepática. Se ha demostrado que el amonio induce cambios en la síntesis de neurotransmisores, en el estrés oxidativo neuronal, deterioro de la función mitocondrial, y alteraciones osmóticas, dando como resultado alteraciones del metabolismo del amonio astrocítico a glutamina.<sup>12</sup>

La magnitud de la elevación del amonio, particularmente arriba de 150  $\mu\text{mol/L}$ , se ha reportado como relación de un incremento del riesgo de complicaciones cerebrales incluyendo reducción en el nivel de conciencia, crisis convulsivas, herniación cerebral, y muerte.<sup>12</sup>

Así los pacientes identificados con alto riesgo de encefalopatía hepática pueden ser tratados con manejos específicos para reducir las concentraciones de amonio circulantes.<sup>12</sup>

La relación entre encefalopatía hepática y otros factores clínicos es poco conocido.<sup>8</sup>

En un estudio en el que se reclutaron 257 sujetos, 165 con encefalopatía hepática grado III, 33 pacientes con enfermedad hepática descompensada, y 9 por cirugía hepatobiliar electiva sin cirrosis. En todos los pacientes los niveles de amonio se midieron 24 horas de su admisión. Y se tomaron diariamente en los que permanecían con encefalopatía hepática. Las concentraciones de amonio arterial fueron significativamente mayores en el grupo con encefalopatía hepática grado III ( $p < 0.0001$ ), en los pacientes hospitalizados por enfermedad hepática descompensada el amonio medido fue de 86  $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.03$ ), en los pacientes hospitalizados por cirugía hepatobiliar electiva las concentraciones fueron de 29  $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.0001$ ). En el grupo 1, las concentraciones de amonio se correlacionaron con el INR al ingreso ( $p < 0.0001$ ), bilirrubina ( $p < 0.01$ ), lactato ( $p < 0.03$ ) y MELD ( $p < 0.003$ ).<sup>12</sup>

El amonio existe en la sangre predominantemente en la forma ionizada ( $\text{NH}_4$ ). Pacientes con niveles de amonio por arriba del corte (124  $\mu\text{mol/l}$ ) tenían alta frecuencia de edema cerebral, y encefalopatía hepática a su admisión. Presentando otras complicaciones como necesidad de ventilación, crisis convulsivas.<sup>13</sup>

La neurotoxicidad por el amonio es un importante componente de disfunción cerebral en pacientes con insuficiencia hepática. Los altos niveles de amonio se encuentran en pacientes con insuficiencia hepática aguda (ALF) comparados con aquellos con cirrosis compensada y descompensada. El cerebro está expuesto a altas concentraciones de amonio. La exposición a

amonio induce múltiples anomalías celulares en el cerebro como deterioro de la neurotransmisión, edema astrocitario, toxicidad, estrés oxidativo, e incremento en la síntesis de neuro-esteroides.<sup>13</sup>

La ALF tiene una alta mortalidad, el curso natural de la enfermedad puede ser interrumpido por el trasplante de hígado y las terapias de reemplazo. Solo un estudio en humanos ha reportado que los altos niveles de amonio en pacientes con ALF están asociados con una subsecuente herniación cerebral.<sup>13</sup>

Se realizó un estudio para evaluar la relación entre las concentraciones de amonio y la presencia de encefalopatía hepática, así como su mortalidad y se encontró que de un total de 80 pacientes con ALF fueron incluidos en este estudio. Niveles de urea >40 mg/dl estuvieron presentes en 17 pacientes a la admisión, de esos 17 se normalizaron con la hidratación y 5 tenían insuficiencia renal. Los niveles de amonio arterial a la admisión fue de 128.6 micromoles/l. 15 pacientes (18.8%) tenían niveles de amonio dentro del rango normal. Los niveles de amonio fueron significativamente altos en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes.<sup>13</sup>

Niveles de amonio >124 se encontraron con una sensibilidad de 78.6% y 76.3% de especificidad como predictor de mortalidad. 33 de los no sobrevivientes y uno de los sobrevivientes tenían niveles de amonio >124 a la presentación ( $p < 0.001$ ).

Los pacientes con niveles de amonio >124 tuvieron alta frecuencia de edema cerebral ( $p = 0.020$ ) y desarrollaron encefalopatía a la admisión ( $p = 0.055$ ), estos pacientes también necesitaron ventilador, desarrollaron convulsiones e insuficiencia renal y otras complicaciones comparados con los pacientes con niveles menores de amonio.

Los pacientes con encefalopatía grado 3 y 4 tenían niveles de amonio mayores que los de encefalopatía grado 1 y 2 (148 vs 105,  $p = 0.021$ ). Del resto de los parámetros únicamente se correlacionó los niveles de amonio con los de bilirrubina. 15 de 43 pacientes (35%) con amonio >124 desarrollaron convulsiones. Los niveles de amonio no se correlacionaron con el tiempo de muerte.<sup>13</sup>

Por otro lado debido a que algunos factores de coagulación se sintetizan en el hígado, predispone a que pacientes con insuficiencia hepática presenten predisposición al sangrado, todos a excepción del VIII, disminuyen en la insuficiencia hepática por lo que el factor VIII se encuentra elevado, todo esto se traduce en el alargamiento del TP, alteración que en la hemostasia se encuentra con frecuencia en pacientes con insuficiencia hepática<sup>14</sup>.

Además de que los factores de coagulación estén disminuidos, también se han encontrados déficit de los inhibidores de la proteasa como Proteína C y S, sin embargo esto no se refleja en los tiempos de coagulación.

Los niveles de las proteínas de la coagulación no son los únicos factores anomalías en la hemostasia. Los pacientes con insuficiencia hepática

sufren de defectos en la función plaquetaria, lo que contribuye de forma importante a la tendencia al sangrado<sup>14</sup>.

Los defectos en las plaquetas esta equilibrado por el incremento en los niveles del factor VIII, el cual puede incrementar la adhesión plaquetaria y el efecto hemostático de las plaquetas. En la insuficiencia hepática también hay alteraciones en el aclaramiento de enzimas procoagulantes y fibrinolíticas, incrementando el impacto en las alteraciones hemostáticas.<sup>14</sup>

El papel de las plaquetas en la hemostasia, se lleva a cabo en la fase primaria, con la finalidad de evitar pérdidas sanguíneas. En caso de trombocitopenia, cuando hay una lesión algunas personas experimentan sangrado, pero no todas. Durante procesos inflamatorios hay tendencia a la hemorragia. Las endotoxinas inducen inflamación durante la trombocitopenia. Las hemorragias en la inflamación en ocasiones no es tan grave por aumento de la adhesión plaquetaria y activación de sus receptores. Las plaquetas promueven la activación endotelial y reclutamiento de células inflamatorias, indispensables para mantener integridad vascular en tejido inflamado. De acuerdo a estas observaciones, se ha propuesto que la inflamación puede causar hemorragia durante la trombocitopenia.<sup>15</sup>

Por lo tanto la encefalopatía hepática es una importante complicación, que puede sucumbir hasta la muerte neurológica, con edema cerebral e hipertensión intracraneala.<sup>16</sup>

El término encefalopatía porto sistémica es usado y refleja la influencia de shunts porto-sistémicos en el desarrollo de cambios en el estado mental. La contribución de esos shunt al estado mental anormal es difícil para separar de la presencia de anormalidades en el paciente con insuficiencia hepática.<sup>16</sup>

El término encefalopatía aguda es la presencia de episodios reversibles en pacientes con cirrosis. En cambio la encefalopatía crónica fue usada para describir a ambos pacientes con episodios recurrentes de encefalopatía, o bien como sujetos con continuas anormalidades en el estado mental.<sup>16</sup>

La encefalopatía hepática también se puede dividir de acuerdo si existen factores precipitantes o sin factores precipitantes (espontánea). Aunque antes de utilizar el término espontáneo se deben excluir factores como hemorragia gastrointestinal, uremia, uso de drogas psicoactivas, transgresión dietética, infección, constipación, deshidratación, hipo o hiperkalemia, e hiponatremia.<sup>16</sup>

El término de encefalopatía recurrente se utiliza cuando ocurren dos episodios de encefalopatía en un año.<sup>16</sup>

El diagnóstico sintomático de encefalopatía hepática se basa en hallazgos de cambios en la vida diaria, disminución en el nivel de energía, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, alteraciones cognitivas. En el examen del estado mental se debe hacer una evaluación del nivel de conciencia, ya que este generalmente se encuentra afectado. Los nervios craneales están respetados, pero puede haber disartria.<sup>16</sup>

En el sistema motor generalmente se pueden encontrar movimientos anormales, ataxia, incremento en el tono muscular, incremento en los reflejos de estiramiento muscular, asterixis.<sup>16</sup>

Después de un episodio de encefalopatía hepática, la sobrevida al año es del 40%, por lo cual esta justificado el estudio de esta complicación y la búsqueda de tratamientos oportunos. La característica anatomopatológica de estos pacientes que fallecen es el edema cerebral citotóxico, de predominio en los astrositos.<sup>17</sup>

Hay tres componentes fundamentales que interactúan para el desarrollo de este síndrome: derivaciones portosistémicas (que es en donde esta implicada la trombocitopenia, secundario al hiperesplenismo ocasionado por la hipertensión portal), disfunción hepatocelular y los factores precipitantes.<sup>18</sup>

Todas las teorías que quieren explicar la fisiopatología de la encefalopatía hepática coinciden en alteraciones metabólicas, morfológicas y funcionales, a nivel de las membranas sinápticas neuronales, de sus neurotransmisores así como alteraciones energéticas cerebrales fundamentado en tres conceptos: las toxinas metabólicas son compuestos nitrogenados predominantemente de origen intestinal, por los cortocircuitos portosistémicos, las sustancias metabólicas no son metabolizadas en el hígado y cruzan la barrera hematoencefálica, que se encuentra alterada por acción del amonio, y producen efectos neurotóxicos directos e indirectos a nivel del sistema nervioso central.<sup>19</sup>

Los Stent portosistémicos intrahepáticos transyugular han sido utilizados para el manejo de las complicaciones de hipertensión portal por más de 15 años. Sin embargo la encefalopatía es una importante limitación que sigue a la administración de TIPSS. La incidencia reportada de encefalopatía hepática post-TIPSS varía dependiendo de los criterios usados para el diagnóstico, las características de los pacientes, la población estudiada, y el tiempo de seguimiento. La encefalopatía se ha reportado en 17 a 46%.<sup>20</sup>

Los sistemas neurotransmisores específicos implicados en la patogénesis de la encefalopatía incluye al ácido amino glutamato excitatorio así como el neuroactivo y/o neurotóxico amino biogénico.<sup>21</sup> Así se ha propuesto que las alteraciones en el ácido gamma-amino butírico (GABA) puede jugar un papel importante en la encefalopatía hepática asociada con insuficiencia hepática aguda y crónica.<sup>21</sup>

Hay evidencias que sugieren que el subgrupo de pacientes con encefalopatía tienen incremento sanguíneo y concentraciones de sustancias que se relacionan con los receptores GABA.<sup>21</sup>

Alteraciones en los sistemas neurotransmisores glutamaérgico y serotoninérgico, resultan de las consecuencias metabólicas de exposiciones a niveles tóxicos de amonio. En adición para este efecto, los sistemas

glutamaérgico y serotoninérgico, han sido asociados íntimamente con el edema cerebral.<sup>21</sup>

Varios estudios han mostrado que los niveles séricos del factor de necrosis tumoral (TNF) son significativamente altos en pacientes con enfermedad hepática aguda y crónica y las elevaciones son independientes de la etiología de la enfermedad.<sup>22</sup>

Los niveles séricos de TNF son significativamente más altos en pacientes con cirrosis que en aquellos sin cirrosis. También se ha mostrado que los niveles plasmáticos de TNF se correlacionan con la severidad de encefalopatía hepática en insuficiencia hepática fulminante. Sin embargo no hay publicaciones que muestren una relación entre los niveles sanguíneos de TNF y la presencia o severidad de la encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática aguda.<sup>22</sup>

En un estudio se buscó determinar la relación entre los niveles séricos de TNF y los grados clínicos de encefalopatía. En el que se encontró una correlación positiva significativa fue encontrada entre los niveles séricos de TNF y la severidad de encefalopatía hepática y se concluyó que los niveles séricos de de TNF se correlacionó positivamente con la severidad de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica.<sup>22</sup>

## **PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA**

La insuficiencia hepática es un problema de salud en nuestro país, y es uno de los principales motivos de hospitalización en nuestros hospitales. La encefalopatía hepática es una complicación altamente frecuente en pacientes con insuficiencia hepática, que esta en nuestro medio generalmente se debe a alcoholismo, sin embargo en una minoría también existen otras causas como infección por virus de hepatitis B o C.

Una complicación importante de la insuficiencia hepática es la presencia de encefalopatía, la cual no solo trae consigo morbilidad, mortalidad, sino además disminución de la funcionalidad para la vida diaria de los paciente, empeorando el pronóstico y disminuyendo la sobrevida.

Los pacientes con insuficiencia hepática tienen alta predisposición a trombocitopenia debido a hipertensión portal, hiperesplenismo, alteraciones para la producción de trombina, disminución en la síntesis de trombopoyetina, mielosupresión.

El conocimiento de los factores de riesgo para encefalopatía son múltiples, con poca investigación sobre variables como la trombocitopenia, en nuestro medio observamos que muchos de los pacientes con encefalopatía presentan trombocitopenia, y muchos de estos pacientes presentan trombocitopenia menor de 100 000. Motivo por el cual hicimos la revisión de la literatura y en base a ello nos propusimos elaborar un estudio de casos y controles para buscar la probabilidad de una relación causal entre trombocitopenia y encefalopatía hepática, y así demostrar que el nivel de trombocitopenia se encuentra relacionado con el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática que acuden a hospitales del sistema de salud pública del D.F.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es la trombocitopenia un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía hepática en los pacientes con insuficiencia hepática?

## JUSTIFICACIÓN

En la literatura nacional existe consenso en torno a la importancia de la mortalidad por cirrosis hepática, como uno de los problemas prioritarios de salud y como una de las manifestaciones más relevantes del impacto de las bebidas alcohólicas sobre la salud pública. La insuficiencia hepática se ha ubicado en las últimas décadas dentro de las primeras 10 causas de muerte. Por lo tanto esta patología toma relevancia porque es una importante causa de muerte, particularmente entre los individuos del sexo masculino en edad productiva, la magnitud de la mortalidad por esa causa presenta una distribución regional desigual, y las tasas de mortalidad por esta patología en nuestro país se encuentran entre las más altas a nivel internacional.<sup>1</sup>

De acuerdo a las estadísticas reportadas en el 2000 por el INEGI la insuficiencia hepática fue la octava causa de muerte entre mujeres y en los hombres es la tercera causa de muerte.<sup>2</sup>

La insuficiencia hepática constituye una de las 10 principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada causa de mortalidad, 20.3 defunciones por 100 000 habitantes.<sup>3</sup>

La encefalopatía hepática es una seria complicación neuropsiquiátrica de enfermedad hepática tanto aguda como crónica. Puede estar presente en 50-70% de todos los pacientes con cirrosis, incluyendo a aquellos con anomalías demostrables en pruebas psicométricas. Algunas de las manifestaciones de la encefalopatía son reversibles con tratamiento médico.

Algunos pacientes con encefalopatía hepática tienen progresión, síndrome de debilitamiento, demencia, paraparesia espástica, degeneración cerebelar, desórdenes extrapiramidales.

El problema que pretendemos estudiar es causa de gran morbi-mortalidad para los pacientes que lo padecen. Dado el gran número de pacientes que desarrollan encefalopatía hepática, consideramos necesario conocer si la trombocitopenia, que también es muy frecuente en pacientes con insuficiencia hepática es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía.

De comprobar la existencia de marcadores de riesgo de encefalopatía como pudiera ser la trombocitopenia, se podrá detectar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de esta complicación y optimizar medidas terapéuticas para la prevención de encefalopatía y con esto motivo de internamiento. De resultar la trombocitopenia un factor de riesgo para encefalopatía, los médicos tendrían un fundamento objetivo para predecir la probabilidad de encefalopatía en cada internamiento y realizar una vigilancia estrecha y tratamiento oportuno.

Si la trombocitopenia resultase un buen indicador del riesgo de encefalopatía, sería una herramienta útil y accesible, ya que se realiza con relativa facilidad y prontitud, se cuenta con ello en la mayoría de los hospitales de 2º nivel, siendo una prueba de bajo costo y fácil acceso. Para poder demostrarlo tenemos la ventaja de tratar a muchos pacientes con insuficiencia hepática, con características homogéneas entre sí, y gran cantidad de ellos presentan trombocitopenia de diversos grados, así que tenemos las condiciones para realizar estudio de causalidad aislando variables confusoras y aislando las variables de interés.

Este estudio tiene gran viabilidad ya que es observacional, no se realiza ninguna intervención, salvo la toma de muestra, las variables (trombocitopenia y presencia de encefalopatía hepática) se pueden medir con datos duros, están bien definidos y los resultados son reproducibles. Además contamos con gran número de pacientes con las características que la investigación requiere.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

### **Alternativa**

La trombocitopenia es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Nula**

La trombocitopenia no es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía hepática.

## **2.5 OBJETIVO GENERAL**

1. Determinar si la trombocitopenia es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Objetivos específicos**

1. Realizar un análisis descriptivo de las características demográficas y las variables de los grupos de estudio (casos y controles), mediante medidas de tendencia central (medias, percentiles y porcentajes) y medidas de dispersión como la desviación estándar.
2. Hacer un comparativo de ambos grupos, estableciendo la homogeneidad de variables y un comparativo estadístico entre cada una de las variables para establecer diferencias entre grupos por medio de T de student y chi cuadrada según se requiera.
3. Determinar mediante una tabla de contingencia para casos y controles, la razón de momios, como prueba estadística para establecer la asociación de riesgo entre trombocitopenia y encefalopatía hepática.
4. Realizar razón de momios al resto de las variables implicadas para observar una posible relación de riesgo para encefalopatía con cada una de ellas.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del diseño:

Se trata de un estudio de casos y controles, que tiene las siguientes características:

- ◆ Por la captación de los datos en el tiempo: *Retropectivo*.
- ◆ Por la comparación de variables entre grupos: *Analítico*.
- ◆ Por la dirección del análisis: *Causa a efecto*.
- ◆ Por la medición de las variables: *Transversal*.
- ◆ Por la manipulación de las variables: *Observacional*.

La población esta comprendida pacientes de los hospitales de la Secretaria de Salud del Distrito Federal (Ticomán, Xoco, Balbuena) con el diagnóstico de insuficiencia hepática y que requieren hospitalización por encefalopatía hepática u otras causas.

La muestra se junto captando a los pacientes que se atendieron en el periodo de marzo del 2007 a enero del 2010. Se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se seleccionaron de acuerdo a la presencia o no de encefalopatía hepática en grupo de casos o controles.

Se realiza en pacientes con insuficiencia hepática, que se encuentran hospitalizados por encefaloptía o por otra causa, pero con enfermedad de base insuficiencia hepática en Hospitales de la Secretaria de Salud del D.F.

El grupo de casos contiene 40 pacientes con encefalopatía y el grupo control 40 pacientes sin encefalopatía, los cuales son pacientes de los hospitales generales Xoco, Balbuena, Ticoman

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Hombres o mujeres con insuficiencia hepática que ingresen con encefalopatía hepática.
- 2) Hombres o mujeres con insuficiencia hepática que ingresen sin encefalopatía, pero por otras causas.
- 3) Edad entre 18 y 60 años de edad.
- 4) El grupo de casos debe cumplir con criterios para encefalopatía.
- 5) El grupo de controles no deben tener encefalopatía.
- 6) Pacientes que cuenten con determinación de plaquetas obtenidos durante su internamiento.
- 7) Ausencia de cualquier otra patología que cause encefalopatía (hipertensión, insuficiencia renal crónica, medicamentosa).

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1) Encefalopatía de origen diferente a la hepática.
- 2) Otras comorbilidades como demencia, delirium o evento vascular cerebral.
- 3) No dar consentimiento para participar en el estudio.
- 4) Alguna enfermedad hematológica ya diagnosticada.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- 1) Retiro de consentimiento de información.
- 2) Cambio de unidad hospitalaria.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

### CLACULO DE LA n

Formula propuesta para estudios de casos y controles, la cual se base en la frecuencia de exposición al factor de riesgo en el grupo de enfermos y no enfermos.

W= OR que se pretende demostrar (3)

p1= exposición entre los casos

p2= exposición entre los controles= .40

Alfa= 0.05.

Beta= 0.20

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2}$$

$$p_1 = \frac{3(.40)}{(1-.40) + 3(.40)} = \frac{1.2}{0.6 + 1.2} = \frac{1.2}{1.8} = 0.66$$

$$P_1 = 0.66$$

$$P = \frac{0.66 + .40}{2} = \frac{1.06}{2} = 0.53$$

$$n = \frac{\left[ z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

$$n = \frac{[1.96 (1+1) .53 (1-.53) + 0.84 \sqrt{1(0.66)(1-0.66) + .40(1-.40)}]^2}{1(.40-0.66)^2}$$

$$n = 30$$

30 Pacientes con encefalopatía hepática (Casos)

30 Pacientes sin encefalopatía hepática (Controles)

## Definición de variables

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	FUENTE (forma genérica)	ANÁLISIS/CONTROL
Trombocitopenia	Independiente	Determinación de plaquetas séricas. Se miden en K/uL. Disminución en el nivel plaquetario en sangre. Conteo plaquetario menor de 150 000 K/uL, 100 000-150 000 leve, 50 000 a 100 000 moderada, <50 000 severa.	Ordinal  Nominal	Presente o ausente	Suero	$\chi^2$ , OR, t student
Encefalopatía hepática	Dependiente	Presencia de dos de los siguientes datos: alteraciones del estado de despierto, asterixis, rueda dentada, hiperreflexia.	Ordinal	Presente o ausente	Paciente	$\chi^2$
Edad y grupo de edad	Independiente	Número de años cumplidos al momento de ser captados. Grupo de edad avanzada si pasa de los 60 años y grupo de edad no avanzada si es menor de la misma.	Nominal Continua	>60, < 60 Años	Paciente	$\chi^2$ tstudent
Sexo	Independiente	Genero asignado de acuerdo a sus características sexuales.	Nominal	Masculino, femenino	Paciente	$\chi^2$
Tiempo de diagnóstico de insuficiencia hepática	Independiente	Tiempo transcurrido desde que se hace el diagnóstico de insuficiencia hepática, hasta que se capta al paciente para estudio.	Nominal	>1 año, <1 año	Paciente	$\chi^2$
Leucocitos en suero	Independiente	Número de leucocitos en un mm <sup>3</sup> de suero. Se divide en cuenta normal y anormal.	Continua	Leucos/mm <sup>3</sup>	Paciente	t student
Sodio	Independiente	Cantidad de sodio en mmol/L en suero. Normal y disminuido	Continua	Na mmol/L	Paciente	t student
Potasio	Independiente	Cantidad de potasio en mmol/L en suero. Normal, disminuido, aumentado.	Continua. Nominal	K mmol/L	Paciente	t student $\chi^2$

## **DISEÑO**

Se realiza en pacientes con insuficiencia hepática, que se encuentran hospitalizados por encefalopatía o por otra causa, pero con enfermedad de base insuficiencia hepática en Hospitales de la Secretaria de Salud del D.F.

El grupo de casos contiene 30 pacientes con encefalopatía y el grupo control 30 pacientes sin encefalopatía, los cuales son pacientes de los hospitales generales Xoco, Balbuena, Ticoman.

Pacientes hospitalizados en medicina interna que cumplan con los criterios de inclusión, que firmen la carta de consentimiento informado. Toma de biometría hemática y clínicamente verificar la existencia de encefalopatía.

Se valoran pacientes que ingresan a los 3 hospitales (Xoco, Balbuena, Ticoman) en el periodo marzo del 2007 a enero del 2010; a todos se les realiza biometría hemática, así como examen clínico para clasificarlos en el grupo con encefalopatía o sin encefalopatía.

Seguido a esto, se revisan los expedientes de los pacientes, se incluyeron los que tienen determinación de plaquetas. De esta manera cumplimos con las características que exige el diseño de casos y controles donde se tiene un grupo de enfermos, casos (encefalopatía) y otro de no enfermos, controles (sin encefalopatía) y se busca retrospectivamente si han estado expuestos al factor de riesgo asociado (trombocitopenia).

### **Recolección de datos**

Todos los pacientes al ingresar al Servicio de Medicina Interna, con diagnóstico de insuficiencia hepática se les realizó historia clínica, exploración general, con detenimiento en la búsqueda de datos clínicos de encefalopatía hepática, se les midió la tensión arterial, temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria. De acuerdo a si tenían datos de encefalopatía se asignaron al grupo de casos y sin datos de encefalopatía al grupo de controles.

Se revisaron los expedientes de cada paciente que cumplió con criterios de inclusión y que tuvieran al menos una determinación de plaquetas en los últimos 30 días. De esta manera se logró tener dos grupos, uno de pacientes enfermos y otro de pacientes no enfermos, para revisar si la exposición al actor de riesgo estuvo presente o ausente (trombocitopenia). Así también se registraron otras variables como edad, sexo, tiempo de diagnóstico de insuficiencia hepática, cuadros previos de encefalopatía, niveles de leucocitos, hemoglobina, albúmina, bilirrubina total, AST y potasio.

### **Intervención y consideraciones bioéticas:**

Es un estudio observacional donde no se realiza intervención alguna en los pacientes, salvo por la toma de muestras de laboratorio para la determinación de biometría hemática, la cual se realiza al ingreso al hospital junto con la toma de muestras habituales que requieren estos pacientes, así como la realización de exploración general, poniendo énfasis en datos de encefalopatía hepática.

El tratamiento y las intervenciones durante su estancia hospitalaria esta sujeto a la evolución, características clínicas y complicaciones propias de cada paciente, de

acuerdo al conocimiento médico y juicio clínico de los médicos de cada hospital y es independiente de los fines de esta investigación.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realiza análisis descriptivo, exponiendo variables con medidas de tendencia central como media, mediana y moda, así como medidas de dispersión, desviación estándar. Se compararon variables demográficas, de contexto, entre ambos grupos para establecer si existen diferencias estadísticamente significativa, utilizando pruebas de  $X^2$  y T de student.

Se compara el nivel de plaquetas entre casos y controles con la realización de razón de momios, con la finalidad de establecer si existe riesgo, con aplicación de intervalos de confianza (del 95%) correspondiente.

Así mismo se aplicarán razón de momios e intervalos de confianza a otras variables (potasio, bilirrubinas totales, niveles de AST) para analizar si también son factores de riesgo.

Se consideró significativo si existe  $p < 0.05$ .

**Recursos humanos**

En el estudio participan médicos residentes que en el momento del ingreso de los pacientes se encuentren en el servicio de Medicina Interna, y realizaran el protocolo de ingreso acostumbrado para cualquier paciente, es decir, realización de historia clínica, que incluya exploración física, así como toma de muestras de laboratorio para los estudios que consideren solicitar.

**Recursos materiales**

Se utiliza hoja de recolección de datos, entre los que incluye nombre, número de expediente, edad, cama, género, grado de encefalopatía, tiempo de diagnóstico de encefalopatía, otras comorbilidades, cuadros previos de encefalopatía, resultados de laboratorio: leucocito, hemoglobina, hemetácrito, plaquetas, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, AST, ALT, GGT, Fosfatasa alcalina, glucosa, BUN, creatinina, sodio, potasio, cloro.

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, para así obtener algunos datos de cada participante.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reunieron a 60 pacientes, de los cuales 30 constituían el grupo de casos, es decir pacientes que cumplían con criterios de definición para encefalopatía hepática y 30 controles quienes son pacientes con insuficiencia hepática pero sin encefalopatía. El grupo de casos estaba constituido por 25 hombres y 5 mujeres, y el de controles por 24 hombres y 6 mujeres, no hubo diferencia significativa entre sexos ( $p>0.05$ ). La edad promedio entre casos fue de 49.4 años y de 48 años para el grupo control. No se encontró diferencia significativa en la edad entre ambos grupos de acuerdo a t de student ( $p>0.05$ ).

El tiempo promedio de diagnóstico entre los casos fue de 21 meses y de controles de 19 meses, y de acuerdo a la  $\chi^2$  para esta variable, no hubo diferencia significativa entre grupos ( $p>0.05$ ). De los pacientes del grupo de casos, 26% tenía encefalopatía hepática grado 1, 33% encefalopatía hepática grado 2, y 40% grado 3.

En el grupo de encefalopatía, 63% ( $n=19$ ) no tenían antecedente de cuadros previos de encefalopatía, 13% ( $n=4$ ) tenía antecedente de un cuadro previo, 16% ( $n=5$ ) dos cuadros previos, 13% ( $n=1$ ) con tres cuadros previos, 13% con cinco cuadros previos. De los pacientes pertenecientes al grupo de controles, es decir, sin encefalopatía en el momento del estudio se encontró que el 70% no tenía antecedentes de cuadros previos de encefalopatía, 13% con un cuadro previo, 6% con dos cuadros previos, 6% con tres cuadros previos y 3% con cuatro cuadros. Para esta variable se calculó chi cuadrada, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ).

En cuanto al recuento plaquetario se encontró que el promedio en el grupo de casos es de 132 856 plaquetas, y en el grupo sin encefalopatía 200 046 plaquetas. La diferencia fue significativa mediante una T de student ( $p<0.05$ ). Al comparar de acuerdo a la presencia o ausencia de trombocitopenia, con un valor de corte de 150 000 se encontró que entre los pacientes con encefalopatía, 63% tenían trombocitopenia y 37% no la presentaban. En el grupo sin encefalopatía 70% no tenían trombocitopenia y 30% si tenían. Con una Chi cuadrada  $p<0.05$ .

El conteo leucocitario fue similar en ambos grupos, con un promedio de 10 800 para el grupo de casos, y de 9 400 para los controles, sin ser estadísticamente significativa esta variable ( $p>0.05$ ).

Con respecto a las cifras de hemoglobina no hubo diferencia entre grupos, con un valor promedio en los casos de 9.9, y en pacientes sin encefalopatía de 9.5, sin presentar diferencia significativa ( $p>0.05$ ).

También se hizo un análisis comparativo de los valores de bilirrubinas totales encontrándose diferencia estadísticamente significativa, en el grupo casos el promedio fue de 7.23, y en el de controles de 2.3, con una diferencia estadísticamente significativa entre grupos con la t de student ( $p<0.05$ ). Al hacer el comparativo de acuerdo a la presencia o ausencia de hiperbilirrubinemia con un valor de corte de 3, se encontró que 20 pacientes con encefalopatía y 7 sin encefalopatía presentaron niveles de bilirrubina  $>3$ . Los que presentaron  $<3$  fueron 10 y 30 de los casos y controles, respectivamente.

Los valores de AST se encontraron mas elevados en pacientes con encefalopatía, con un promedio de 119, mientras que en el grupo sin encefalopatía el promedio fue de 60.2, siendo estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ) con una prueba de t de student. Al tomar en cuenta un punto de corte de 60, como valor de AST, se observó que quienes presentaban mayor a 60 eran 24 pacientes con encefalopatía y 14 sin encefalopatía; los que presentaron un valor de AST  $<60$  se encontró que 6 eran del grupo de casos y 16 en el grupo de controles, que de acuerdo a la chi cuadrada se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ).

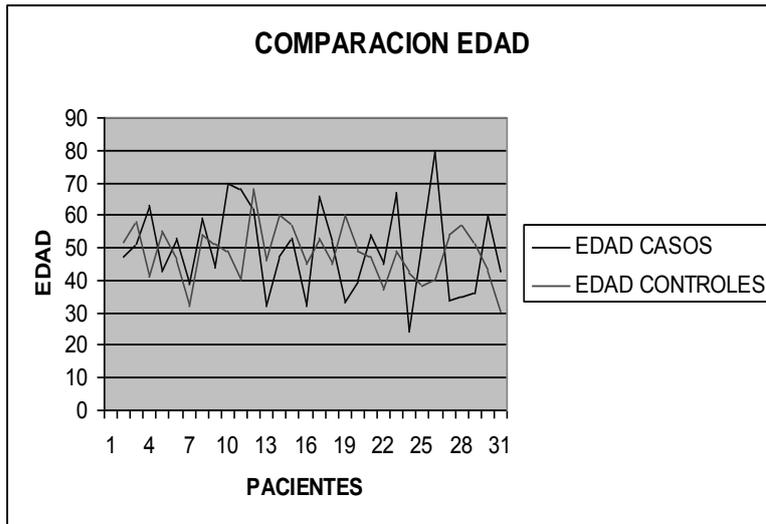
Con respecto a los niveles de potasio, se encontró diferencia en t de student ( $p<0.05$ ), Se hizo análisis tomando como punto de corte para potasio  $<3.5$  encontrándose que 7 de los casos y 4 de los controles tenían estas cifras de este electrólito. Mayor a 3.5, tuvieron 23 pacientes con encefalopatía y 26 sin encefalopatía, y con esto se obtuvo chi cuadrada no significativa ( $p>0.05$ ).

En la tabla I se exponen las características demográficas de ambos grupos y la compararon estadística de las principales variables. Se observó que fueron homogéneas con  $p>0.05$ , en cuanto a edad, sexo, cuadros previos de encefalopatía, leucocitos, nivel de hemoglobina, albúmina. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en conteo plaquetario, niveles de bilirrubina, AST y potasio ( $p<0.05$ ).

**TABLA I COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS**

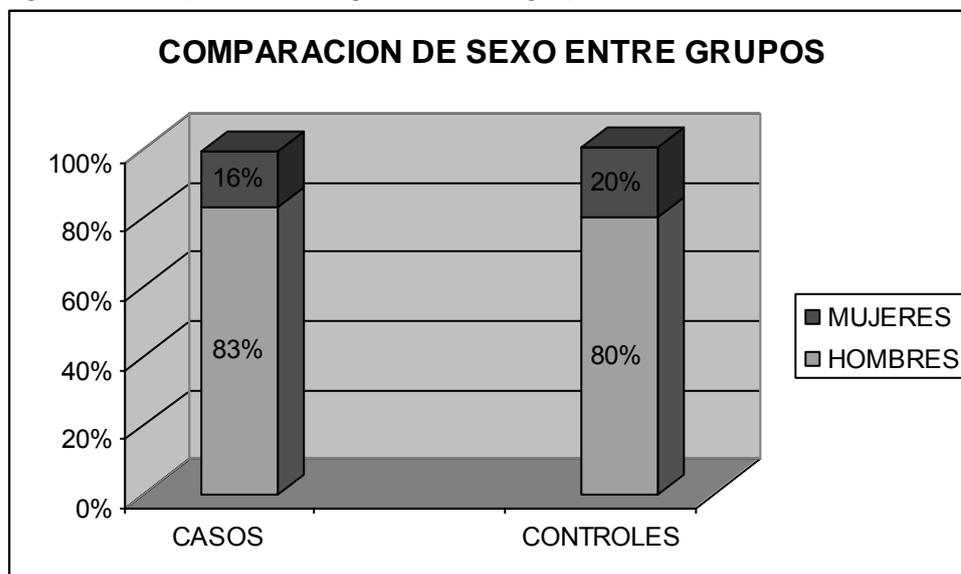
VARIABLES	ENCEFALOPATIA			SIN ENCEFALOPATIA			X <sup>2</sup> o T STUDENT	p
	X	%	DE	X	%	DE		
Edad (años)	49.4		13.6	48.3		8.7	0.053	>0.05
Sexo								
Fem	5	16		6	20		0.11	>0.05
Masc	25	83		24	80			
Tiempo de Diagnóstico (meses)	21.6		45.6	19.2		22.3	0.35	>0.05
Cuadros Previos								
Si	11			9			0.3	>0.05
No	19			21				
Leucocitos Xmm <sup>3</sup>	10.8		6.4	9.4		4.4	1.38	>0.05
Hemoglobina	9.9		2.4	9.5		2.5	0.89	>0.05
Plaquetas	132856.667			200046.667			4.28	<0.05
<150 000	19	63.3		9	30		6.6	<0.05
>150 000	11	36.6		21	70			
Bilirrubina Total	7.23		8.8	2.3		2.5	4.02	<0.05
> 3	20	66.6		7	23.3		11.3	
< 3	10	33.3		23	76.6			
AST	119.8		97.7	60.2		22.3	4.5	<0.05
> 60	24	80		14	46.6		16.8	
< 60	6	20		16	53.3			
Potasio	3.6		0.99	4.05		0.65	2.3	<0.05
< 3.5	7	23.3		4	13.3		1.001	>0.05
> 3.5	23	76.6		26	86.6			

Figura 1: EDAD: comparación entre grupos.



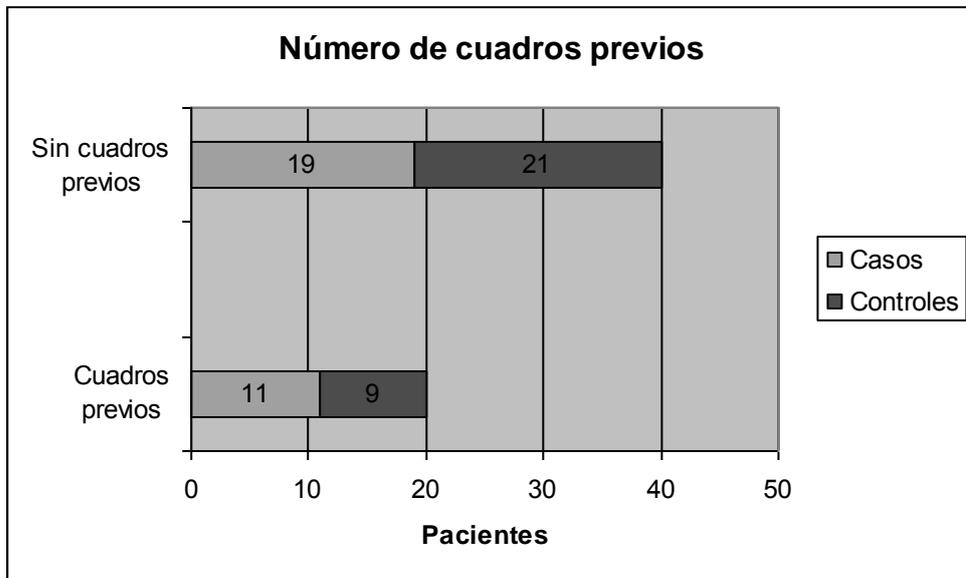
$p > 0.05$  no existe diferencia entre grupos ( $\chi^2$ ).

Figura 2: Comparación de género entre grupos



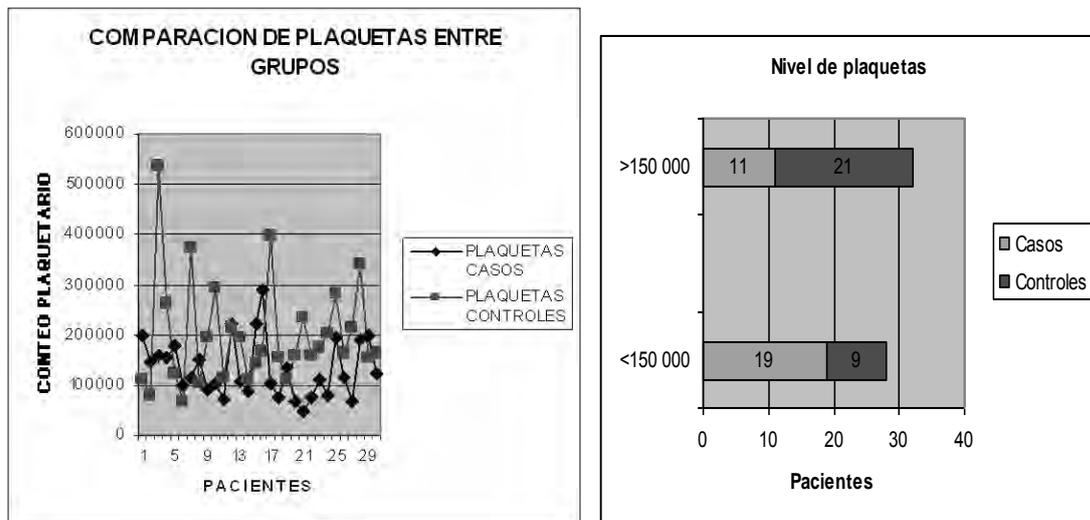
$p > 0.05$  mediante  $\chi^2$ , no se mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Figura 3. Cuadros previos de encefalopatía. Comparación entre grupos.



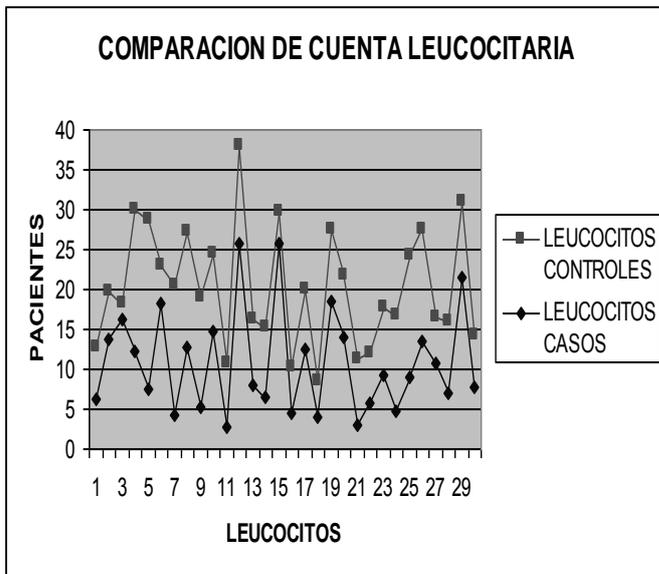
Observe la diferencia entre grupos, que indica que en el grupo de casos hay más pacientes con encefalopatía previa, esta diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa  $p > 0.05$  en base a  $X^2$

Figura 4. Comparación del nivel de plaquetas entre grupos.



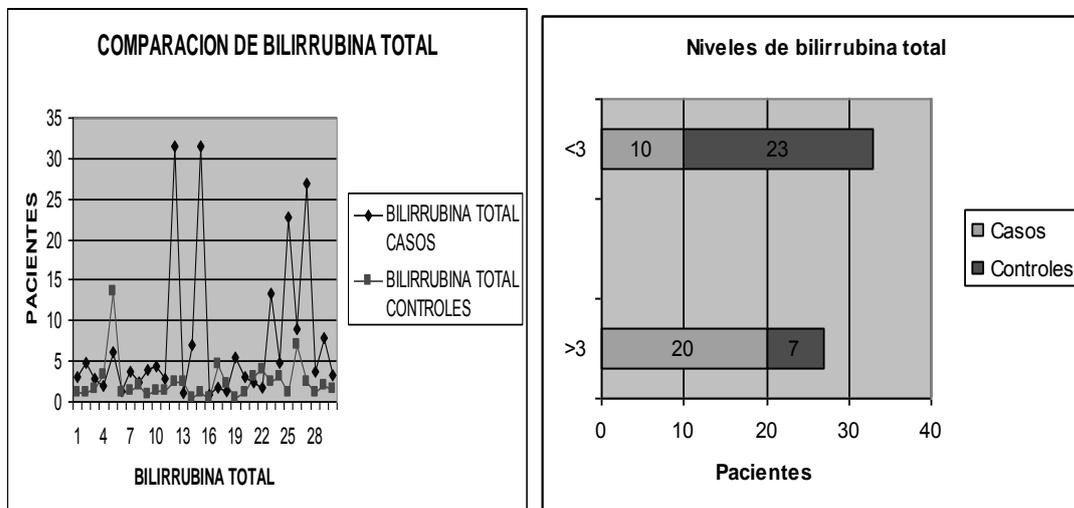
Se observa la diferencia entre grupos, los valores de plaquetas son mas bajos en el grupo de casos  $p < 0.05$ .

Figura 5. Comparación del nivel de leucocitos entre grupos



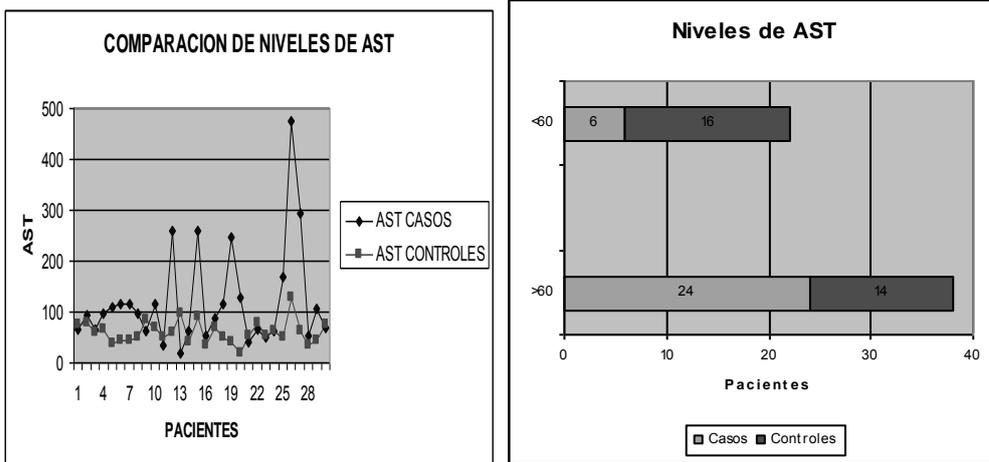
No existe diferencia entre los grupos de acuerdo a la cuenta leucocitaria  $p > 0.05$  (T de student)

Figura 6. Niveles de bilirrubina



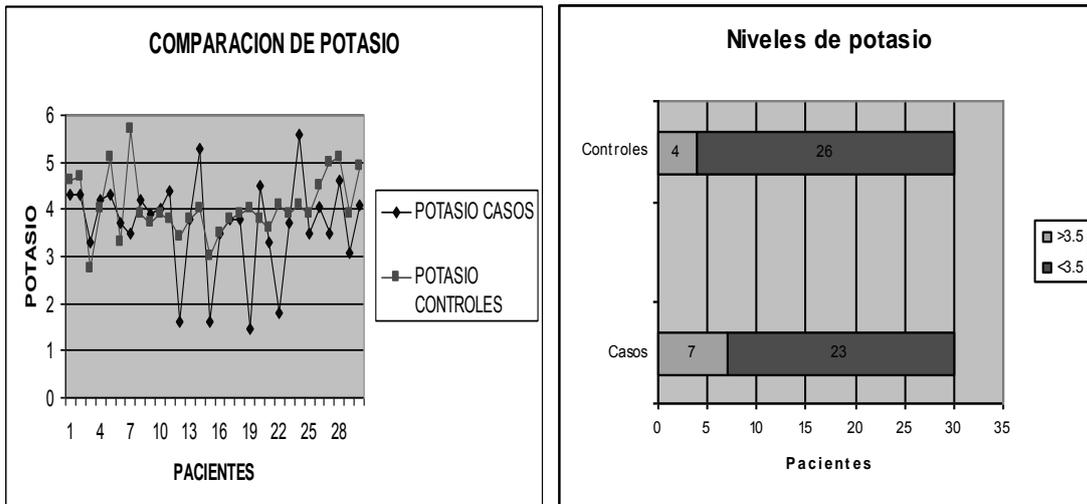
Los valores de bilirrubina total es mayor en los pacientes con encefalopatía, y encontrándose diferencia estadísticamente significativa  $p < 0.05$ .

Figura 7: Niveles de AST entre casos y controles



Existe diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos  $p < 0.05$

Figura 8. Niveles de potasio, comparación entre grupos



Existe diferencia significativa entre ambos grupos. Se observan mas pacientes con hipokalemia  $<3.5$ , en el Grupo de casos,  $p < 0.05$ .

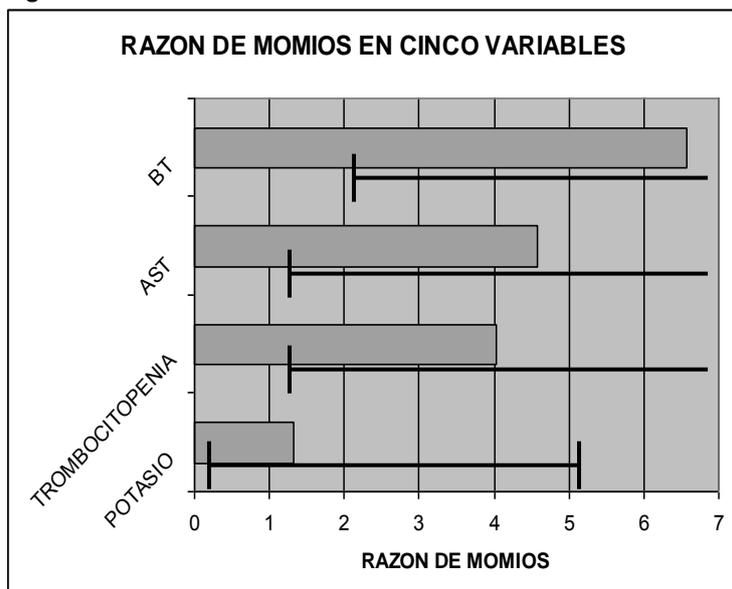
Finalmente se aplicó prueba de razón de momios a las variables, cuyos promedios o frecuencias mostraron diferencias entre grupos, aún cuando no fuesen francamente significativas de acuerdo a las pruebas estadísticas iniciales. Se sometieron a análisis de razón de momios: niveles de potasio (mayor o menor a 3.5), plaquetas (mayor a 150 000 o menor a 150 000), AST (< o > de 60) y bilirrubinas totales (punto de corte 3).

Se encontró una razón de momios de 1.33 para la variable potasio (con IC del 95% 0.34 a 5.10). La elevación de AST un OR de 4.57 (IC del 95% de 1.45 a 14.38). Y finalmente los niveles de bilirrubina total con un IR 6.57 (IC 95% 2.10 a 20). Se encontró una RM 4.03 para el factor de trombocitopenia (<150 000) con IC 95% de 1.3 a 11.83. Demostrándose que esta razón de momios fue significativa como riesgo para el desarrollo de encefalopatía.

Tabla II Variables con significancia para factor de riesgo de acuerdo a la razón de momios.

VARIABLE	RM	p	IC
Potasio	1.3	>0.05	0.34 - 5.10
Trombocitopenia	4.03	<0.05	1.3 - 11.83
AST	4.57	<0.05	1.45 - 14.38
BT	6.57	<0.05	2.10 - 20.2

Figura 9. Razón de momios



Obsérvese el valor de razón de momios y los intervalos de confianza. El único intervalo de confianza que pasa por la unidad es el potasio, por lo que no es estadísticamente significativo.

## DISCUSIÓN

Se realizó un estudio de casos y controles cumpliendo con las características metodológicas que el diseño exige. Logramos un estudio sobre factores de riesgo de encefalopatía hepática, contando con una muestra homogénea y representativa de la población abierta no derechohabiente de la Ciudad de México. Hasta la fecha no encontramos algún estudio que tuviera como objetivo valorar el nivel de plaquetas como factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía.

Cabe mencionar que aunque el estudio de casos y controles es retrospectivo y la gran mayoría de estudios que se realizan bajo este diseño, incluyen solo datos tomados del expediente; este estudio difirió en el sentido de que al tener a los pacientes como población cautiva (dado que se tomaron los datos de pacientes hospitalizados), se pudieron incluir al grupo de casos o controles durante un ingreso hospitalario, realizando una valoración directa con el paciente presente y no solo del expediente, corroborando así la presencia o ausencia de encefalopatía y trombocitopenia y obteniéndose posteriormente todas las variables de interés.

En este estudio teniendo como objetivo valorar la relación entre trombocitopenia y desarrollo de encefalopatía hepática, contando con la ventaja de encontrarnos en un medio donde pacientes con insuficiencia hepática es altamente prevalente, ya que este es el grupo en donde se buscaba la presencia de encefalopatía hepática y su relación con la presencia de trombocitopenia.

Se logra que la población sea de características similares, es decir homogénea, el mismo número de hombres y mujeres, con edades similares, sin comorbilidades que pudieran sesgar los resultados y en diferencia estadísticamente significativa. Así empezamos a observar que entre los pacientes con encefalopatía y sin encefalopatía no hubo diferencia entre la edad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características sociodemográficas en ambos grupos, garantizando así la homogeneidad de las muestras.

Nuestros resultados encontraron diferencias entre grupos en cuanto a las medias y frecuencias, pero al aplicar las pruebas estadísticas para comparar las medias entre grupos obtuvimos que hubo diferencia estadísticamente significativa en las variables: conteo plaquetario, niveles de AST, bilirrubina total y potasio.

Al obtener la razón de momios para las diferentes variables encontramos que la presencia de trombocitopenia, de niveles elevados de AST, de bilirrubina total aumentan el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática (RM 4.03, 4.57, 6.57 respectivamente). Al aplicar los intervalos de confianza todos estos mostraron razón de momios contundente, con lo que se puede afirmar que la presencia de trombocitopenia (plaquetas <150 000) aumenta cuatro veces el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática. Así mismo los niveles de AST mayores a 60 y bilirrubina total mayor a 3 incrementan este riesgo 4.5 y 6.5 veces respectivamente.

Como se ha mencionado, los factores que contribuyen al desarrollo de trombocitopenia principalmente se conoce la presencia de hipertensión portal, por secuestro esplénico, mielosupresión, así como disminución de los niveles de trombopoyetina. Es importante resaltar que la trombocitopenia aumenta el riesgo de desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática, independientemente del grado de esta.

### **CONCLUSIONES**

Se demostró que la presencia de trombocitopenia (plaquetas <150 000) aumenta cuatro veces el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática. Otras variables como edad, género, tiempo de diagnóstico, cuadros previos de encefalopatía, conteo leucocitario, y niveles de albúmina no se relacionan con el desarrollo de peritonitis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narro-Robles J, Gutiérrez H, López M, et al. *La mortalidad por cirrosis hepática en México I. características epidemiológicas relevantes*. Salud Pública de Mex 1992; 34: 378-387.
2. Estadística demortalidad en México: muertes registradas en el año 2000. Salud Pública de México 2002; vol 44 (3):266- 282.
3. Campollo O, Valencia J, Berumen A, et al. *Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital civil de Guadalajara*. Salud Pública de México 1997; vol 39(003): 195-200.
4. Trotter J. *Coagulation abnormalities in patients who have liver disease*. Clin liver dis (2006) 665-678.
5. Hugenholtz G, Porte R, Lisman T, et al. *The platelet and platelet function testing in liver disease*. Clin Liver Dis 13 (2009) 11-20.
6. Dusheiko G. *Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C*. Clin Liver Ds 13 (2009) 487-501.
7. Moreau R, Lebrec D. *Molecular and structural basis of portal hypertension*. Clin Liver Dis 10 (2006) 445-457.
8. Grewal P, Martin P. *Care of the cirrhotic patients*. Clin Liver Dis 13 (2009) 331-340.
9. Bajaj J. *Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life*. World J gastroenterol 2008 june 21; 14(23): 3609-3615.
10. Kalaitzakis E, Josefsson A, et al. *type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health related quality of life: a cross-sectional study*. BMC Gastroenterology 2008, 8:46.
11. Minemura M, Tajiri K, Yukihiro S. *Systemic abnormalities in liver disease*. World Gastroenterol 2009 june 28; 15(24): 2960-2974.
12. Bernal W, Hall C, Karvellas C, et al. *Arterial Ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure*. Hepatology 2007; 46: 1844-1852.
13. Bhatia V, Singh R, Acharya S. *Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure*. Gut 2006; 55:98-104.

14. Monroe D, Hoffaman M. *The coagulation cascada in cirrhosis*. Clin Liver disease 13 (2009) 1-9.
15. George T, Ho-Tin-Noe B, et al. *Inflamacion induces hemorrhage in thrombocytopenia*. Blood.2008 may 15; 111(10): 4958-4964.
16. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. *Hepatic ebcephalopathy – Definition, nomenclature, diagnosis and quantification: Final report of the working party al the 11<sup>th</sup> world Congresses of gastroenterology, Vienna, 1998*. Hepatology vol 35(3), 2002.
17. Planas R, Balleste B, et al. *Natural history of descompensated hepatitis C virus related cirrosis*. J Hepatol 2004; 40: 823-830.
18. Sherlock S, Dolley J. *Hepatic encephalopathy* . Blackwell Science, 1997: 87-102.
19. Abou Assi, Vlahcevic R. *Hepatic encephalopathy: a metabolic cosequence of cirrosis often is reversible*. Postgrad Med 2001; 109:52-70.
20. Kochar N, Tripathi D, Ireland H, Redhead D, Hayes. *Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) modification in the management of post-TIPSS refractory hepatic encephalopathy*. Gut 2006; 55 1617-1623.
21. Mauseau D, Butterworth RF. *Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy*. Proc Soc Exp Biol Med 1994, sep; 206 (4): 329-344.
22. Odeh M, Sabo E, Srugo I, Oliven A. *FERUM levels of tumor necrosis factor alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure*. Liver int, 2004; 24 (2): 110-116.

## CRONOGRAMA

Año/ mes	E N E	F E F	M A R	A B R	M A Y	J U N	J U L	A G O	S E P	O C T	N O V	Dic
2007			problema			Antecedentes y marco teorico		Entrevista con tutores		Protocolo completo		Presentar a comité de salud
2008		Dictamen de comité				Inicia recolección de datos			5% de la muestra			10% de la muestra
2009		15% de la muestra			50% de la muestra		100% de la muestra		Resultados			
2010			Análisis Gráficos	Revisión final								

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

SECRETARIA DE SALUD DEL D.F.  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL TICOMAN  
HOSPITAL GENERAL XOCO  
HOSPITAL GENERAL BALBUENA

TROMBOCITOPENIA COMO FACTOR DE RIESGO DE ENEFALOPATIA HEPÁTICA  
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

### DATOS GENERALES

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Cama \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_

Género \_\_\_\_\_

Grado de encefalopatía \_\_\_\_\_

Tiempo de diagnóstico de IH \_\_\_\_\_

Otras comorbilidades \_\_\_\_\_

Factor desencadenante \_\_\_\_\_

Cuadros previos de encefalopatía \_\_\_\_\_

### LABORATORIOS

BH: leucos \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ Hto \_\_\_\_\_ Plaq \_\_\_\_\_

BT \_\_\_\_\_ BD \_\_\_\_\_ Alb \_\_\_\_\_ AST \_\_\_\_\_

ALT \_\_\_\_\_ FA \_\_\_\_\_ GGT \_\_\_\_\_

Glucosa \_\_\_\_\_ Creat \_\_\_\_\_ BUN \_\_\_\_\_

Na \_\_\_\_\_ K \_\_\_\_\_ Cl \_\_\_\_\_