



**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

**Medicina Interna**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR EDUARDO  
LICEAGA”**

**RELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD BIOQUIMICA DE LA INSUFICIENCIA  
HEPÁTICA CON LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES TROMBÓTICAS EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO  
LICEAGA” EN EL PERIODO DE 2008 A 2012. ESTUDIO POST-MORTEM**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. LÓPEZ BAÑUELOS JORGE ARMANDO**

**Asesores:**

**Tutor de tesis:**

**DR. ANTONIO GONZALEZ CHAVEZ**

**Co-Tutor de tesis**

**DR CRISTIAN RAMOS PEÑAFIEL**

**México, D. F. 23 DE JULIO DE 2013**



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.

<b>CONTENIDO</b>	
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>IV</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>V</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>VI</b>
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b>MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>4</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>5</b>
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b><u>6</u></b>
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>6</b>
<b>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>6</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN</b>	<b>6</b>
<b>VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN</b>	<b>7</b>
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>8</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>9</b>
<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b><u>10</u></b>
<b><u>DISCUSIÓN</u></b>	<b><u>13</u></b>
<b><u>CONCLUSIONES</u></b>	<b><u>15</u></b>
<b><u>REFERENCIAS</u></b>	<b><u>16</u></b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1 características Generales de la Población en Estudio-----	11
Tabla 2 severidad de la insuficiencia hepática de acuerdo a CHILD y MELD-----	12
Tabla 3 asociación de la presencia de trombosis única o múltiple con la severidad de la falla hepática-----	12

## **AGRADECIMIENTOS**

“Aquel que ama la práctica sin la teoría es como el navegante que dirige un barco sin timón o sin brújula y no sabe por dónde navega.” LEONARDO DA VINCI (1945)

## **ABREVIATURAS**

EHC Enfermedad hepática cónica.  
INR Razón Normalizada internacional.  
TVP Trombosis venosa profunda  
TP Tiempo de protrombina  
TPT tiempo de tromboplastina parcial activado  
ETV Enfermedad tromboembolica venosa  
TEP Tromboembolia pulmonar

## **RESUMEN**

### Antecedentes

Cirrosis: enfermedad hepática progresiva que altera la arquitectura normal del parénquima. En México representa, en los hombres la tercera causa de mortalidad general y en las mujeres la octava. Considerada durante mucho tiempo como un estado hipo coagulante. Sin embargo existe también un déficit en la síntesis de factores anticoagulantes y aumento de factores pro-coagulantes. Condición que genera riesgo de trombosis en el paciente cirrótico.

### Método

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional que incluyó 76 pacientes mayores de 18 años fallecidos durante el periodo de 2008-2012 con diagnóstico de trombosis (principalmente tromboembolia pulmonar), que contaban con estudio de necropsia. Buscando la relación entre insuficiencia hepática y riesgo de trombosis.

### Resultados.

Se estudiaron 78 casos obtenidos de los reportes de patología clínica con el diagnóstico de egreso de trombosis en territorio venoso o arterial y que en su conjunto presentaran alteraciones macroscópicas de cirrosis hepática. De los 78 casos registrados se excluyeron 2 casos debido a que no se contaba con el registro clínico completo para su análisis

De los 76 pacientes el 67.9% correspondieron al género femenino, 29.5% al género masculino, y 2 el 2.6% fueron excluidos del análisis final. La mediana de edad fue de 63 años rango 23-95 años, 95% IC. De acuerdo a los registros médicos, un 19.2% de los casos contaban con un puntaje CHILD-A, 67.9%, CHILD-B y un 10.3% CHILD-C, el 100% de los pacientes presentaba tromboembolia pulmonar y solo del 2.6-5.1% presentaba trombosis múltiple.

### Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que la enfermedad hepática crónica no es un estado de anticoagulación y que el riesgo de trombosis incluso se encuentra incrementado debido al nuevo equilibrio de factores anti-coagulantes, pro-coagulantes, y este riesgo se encuentra probablemente en relación al estadio de la falla hepática crónica.

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes.

La cirrosis es una condición patológica hepática progresiva caracterizada por la fibrosis del parénquima, así como la evidencia de actividad regenerativa, nodular, que altera la arquitectura normal del parénquima.<sup>(22,23)</sup> Es la fase avanzada de un gran número de padecimientos inflamatorios crónicos que afectan al hígado.<sup>(23)</sup>

De acuerdo con el Boletín de Estadísticas de Mortalidad en México, emitido por la Dirección General de Información en Salud, de la Secretaría de Salud, para el año 2003, se registraron 26,810 defunciones por cirrosis hepática en México; de las cuales 6,332 fueron en mujeres y 20,478 en hombres.<sup>(23)</sup> En el caso de los hombres representa la tercera causa de mortalidad general, precedida por la diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica. En el caso de las mujeres la cirrosis hepática, representa la octava causa de mortalidad.<sup>(22)</sup> La principal causa de cirrosis la representa el alcoholismo seguidas de la infección por virus de la hepatitis B y C y en menor medida las relacionadas con las hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y las hepatopatías metabólicas. Se considera que existen alrededor de 100,000 a 200,000 pacientes cirróticos en México.<sup>(5,23)</sup>

La cirrosis ha sido considerada durante mucho tiempo como un estado hipo coagulante en función del hallazgo de un déficit de síntesis hepáticas de factores pro coagulantes, que da como resultado una alteración de las pruebas convencionales de la coagulación (INR y tiempo de protrombina), y en la presencia de trombocitopenia.<sup>(2,10)</sup> Sin embargo, en la cirrosis existe también un déficit en la síntesis de factores anticoagulantes, como la proteína C, proteína S y antitrombina y un aumento de factores pro coagulantes como el factor VIII o el factor von Willebrand.<sup>(12,13)</sup>

Esto a menudo provoca en el equipo médico un sentido de seguridad sobre el riesgo de presentar un evento trombo embólico, debido a la idea de la "auto-anticoagulación."<sup>(1,14)</sup> Sin embargo, la síntesis defectuosa de los factores anticoagulantes, incluyendo la proteína C, proteína S y la antitrombina III, que se presentan en la EHC puede aumentar el riesgo de trombosis, además también se han encontrado niveles elevados de anticuerpos anti fosfolípidos en algunos pacientes con cirrosis que pueden ser un factor de riesgo de trombosis.<sup>(3,4)</sup>

Los estudios indican que, además de una disminución de los factores pro coagulantes sintetizadas por el hígado, hay una disminución igual o incluso mayor de los factores anticoagulantes, lo que puede predisponer a la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar.<sup>(6,7)</sup>

En condiciones fisiológicas el sistema de coagulación se encuentra balanceado por los factores pro coagulante y anticoagulante. Pero el mecanismo de la disminución paralela de pro coagulante y anticoagulante en pacientes con enfermedad hepática crónica ha escapado a la atención durante muchos años. (15,16)

La reducción de factores pro coagulantes y factores anticoagulantes da lugar a un nuevo estado de equilibrio. Este equilibrio se vuelve precario en determinadas situaciones y puede condicionar que exista una tendencia pro coagulante. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado un aumento en la incidencia de fenómenos trombóticos en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en especial con la cirrosis hepática. (17,18)

El relativo equilibrio o desequilibrio en estos pacientes no se refleja en los índices convencionales de coagulación, tales como el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o INR. (19)

El desequilibrio pro coagulante observado in vitro asociada a la enfermedad crónica del hígado puede tener importantes implicaciones clínicas. En primer lugar, pone en cuestión el uso de la infusión de plasma para corregir los resultados de las pruebas convencionales de coagulación en pacientes sometidos a procedimientos invasivos, a pesar de la falta de pruebas de ensayos controlados y aleatorizados, y las recientes recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, que advierten sobre el uso indiscriminado de la terapia de plasma. En segundo lugar, el desequilibrio pro coagulante puede ayudar a explicar por qué estos pacientes de manera mecánica, no están protegidos de eventos clínicos como la trombosis venosa periférica, trombosis de la vena porta, la aterotrombosis, y la progresión de la fibrosis hepática. Presentando complejos dilemas de manejo en pacientes con cirrosis, ya que la terapia tradicional basada en la anticoagulación con warfarina se valora al medir el INR, recordando que en estos pacientes los valores de INR son poco claros. En este momento, no hay recomendaciones claras basadas en evidencia para el tratamiento de la Trombosis en pacientes con cirrosis y generalmente la terapia debe ser individualizada. (19, 20,21)

En cuanto a la enfermedad tromboembolica encontramos que la trombosis venosa profunda y la Tromboembolia pulmonar son el espectro de una enfermedad definida como ETV. La TEP es la obstrucción del tronco de la arteria pulmonar o de algunos de sus ramos. La verdadera incidencia en la población general de la TVP es difícil de conocer aproximadamente 100 de 100 000 personas al año y de estas el 50% tiene riesgo de presentar TEP. (11)

La incidencia de TEP es de 1 en 1000 personas año con una alta tasa de mortalidad de 50000 a 200000 muertes por año en USA. En el periodo comprendido de enero 1 de 2002 al 31 de diciembre de 2006 en el Hospital General de México se reportaron un total de 2264 trombosis con un total de

egreso de 203,447 de estos, 37404 correspondieron a partos cesáreas y abortos. El total de trombosis arteriales fue de 1699 casos 75% y el de trombosis venosas de 543 (24%) y en el restante 1% no es específico el tipo de trombosis. La prevalencia de todas las trombosis del hospital general de México es de 11/1000 casos, la prevalencia de trombosis arterial es de 8.35/1000 casos, siendo la primera causa el infarto agudo de miocardio con el 51.55% de todos los casos y de estos 6.57% son casos subsecuentes. La segunda causa corresponde a infarto cerebral 28% y el tercer lugar la trombosis arterial de los miembros con 19.88%. <sup>(11)</sup>

En cuanto a la trombosis venosa su prevalencia fue de 2.67/1000 la primera causa es la tromboflebitis con 39.78% de los casos de los cuales el 7% corresponde a mujeres embarazadas y 0.46% a puérperas, el segundo lugar lo ocupa la tromboembolia pulmonar que se encontró en 31.49% de todos los casos reportados de trombosis venosa con una prevalencia d 0.84/1000. El 27.8 de los casos corresponde a otras trombosis venosas.

En el año 2006 se realizaron 684 necropsias de las cuales 621 estuvieron disponibles para su revisión encontrando un total de 102 casos de trombosis. Y de estos se registraron 53 casos de tromboembolia pulmonar que corresponde al 45% de todas las trombosis encontradas en las necropsias los cuales se dividieron en 2 grupos a) TEP antigua 3.77% de los casos N=2, b) TEP reciente 96.23%.en el 66% de los casos la TEP fue la causa directa de la muerte sin embargo solo el 9.4% de los casos contaba con el diagnóstico clínico de TEP. En el 11.32% de los casos también se realizó el diagnóstico anatomopatológico de trombosis venosa profunda. <sup>(11)</sup>

La insuficiencia hepática crónica representa una de las principales causas de atención en hospitales de referencia. Se ha considerado de forma general que el paciente con insuficiencia hepática se encuentra "auto-anticoagulado" debido a las diversas alteraciones en las pruebas de síntesis hepática, esta situación finalmente no es cierta ya que en promedio un 3% de los pacientes cursa con una complicación trombótica. De forma general el riesgo trombótico se encuentra subestimado, No se han considerado hasta el momento medidas de trombo profilaxis, solo en algunos casos con cardiopatía concomitante (Fibrilación auricular), al igual que no existen escalas de riesgo de trombosis para este subtipo específico de población.

Por lo que tratamos de evaluar esta relación, permitiendo que los resultados de este y futuros estudios conduzcan a recomendaciones sobre la profilaxis de trombo embolismo venoso y el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática crónica.

## ***Justificación***

La trombosis se encuentra subestimada en pacientes con insuficiencia hepática crónica, inclusive como diagnóstico de defunción la sospecha de trombosis es pobre. Es necesario determinar las condiciones bioquímicas de los pacientes que fallecen por alguna complicación de trombosis y muestran alteraciones patológicas que sugieren la presencia de cirrosis. En nuestro hospital no existe una serie de casos de trombosis asociada a insuficiencia hepática, la cual puede contribuir al conocimiento y a la modificación de la terapéutica en diversas condiciones

## ***Objetivos***

### **Objetivo General**

Establecer la relación existente entre la trombosis venosa o arterial y la severidad del daño hepático determinado por el perfil bioquímico

### **Objetivos Específicos**

1. Demostrar la relación entre enfermedad hepática y la enfermedad tromboembólica (trombosis venosa profunda, TEP) en pacientes del hospital general de México.
2. Definir el riesgo de enfermedad tromboembólica en pacientes con insuficiencia hepática crónica del hospital general de México.
3. Valorar el inicio de profilaxis antitrombótica en los pacientes con insuficiencia hepática crónica del Hospital general de México
4. Probar que la prolongación de los tiempos de coagulación en los pacientes con insuficiencia hepática crónica del hospital general de México no los protege de eventos trombóticos.

## ***Hipótesis***

Actualmente se considera a la insuficiencia hepática crónica como un estado de trombofilia secundaria por lo que establecemos la siguiente hipótesis. Conocemos que a pesar de que cuenta con una frecuencia baja (<3% de todas las complicaciones) esta es selectiva a situaciones específicas de daño hepático. Si los pacientes con insuficiencia hepática crónica muestran un deterioro bioquímico más severo identificado por la escala de puntaje MELD y CHILD-PUGH entonces presentarán una mayor frecuencia de eventos de trombosis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Tipo de estudio***

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional, (revisión de registros médicos y reporte de patología donde se identificó la presencia de trombosis).

### ***Población en estudio y tamaño de la muestra***

Pacientes mayores de 18 años fallecidos durante el periodo de estudio con diagnóstico de trombosis (principalmente tromboembolia pulmonar), que cuenten con estudio de necropsia

Periodo. 2008-2012.

Tamaño de la muestra.

Se realizó un estudio piloto, con un muestreo por conveniencia

### ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación***

Criterios de inclusión.

- Pacientes con expediente en archivo vigente del Hospital General de México.
- Mayores de 18 años.
- Fallecidos en el periodo de 2008 a 2012
- Diagnóstico de defunción de trombosis de territorio venoso o arterial
- Hallazgo patológico de cirrosis hepática en el estudio post-mortem

Criterios de exclusión.

- Causa de defunción no identificada
- Pacientes que no cuenten con registro médico ni perfil bioquímico
- Pacientes con diagnóstico de defunción de trombosis y que no cuenten con alteraciones histopatológicas de cirrosis hepática

Criterios de eliminación.

- Registros médicos incompletos

## ***Variables y escalas de medición***

Variable dependiente: Trombosis

Variable cualitativa, nominal

Se define por el hallazgo es el estudio de necropsia como causa de defunción asociada la presencia de trombosis en algún territorio vascular tanto venoso como arterial

Variable Independiente: Grado de severidad bioquímico de la insuficiencia hepática crónica

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Se dividen los grados de severidad de las escalas tanto

1. Escala CHILD-PUGH (3 estadios)  
CHILD-PUGH A: 5 – 6 puntos  
CHILD-PUGH B: 7 - 9 puntos  
CHILD-PUGH C: 10-15puntos

Variable Independiente: Grado de severidad bioquímico de la insuficiencia hepática crónica

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Se dividen los grados de severidad de las escalas tanto

- Escala MELD (5 estadios)
- Puntaje MELD 1 (<10)
- Puntaje MELD 2 (10-19)
- Puntaje MELD 3 (20-29)
- Puntaje MELD 4 (30-39)

Puntaje MELD 5 (>40)

### **Recolección de datos y análisis de los resultados**

Se realizó la revisión en base de los datos de los certificados de defunción expedidos por el servicio de Patología en el periodo de 2008 a 2012 y se tomaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y como causa de defunción trombosis. Dentro de los hallazgos de patología se verificó que tuvieran la presencia de lesión sugerente de cirrosis hepática. Posteriormente se verificó en los registros médicos y se valoró el perfil bioquímico, los parámetros clínicos de severidad (principalmente ascitis y encefalopatía) para poder establecer la correlación entre la severidad de la falla hepática con la presencia de trombosis.

Cronograma de actividades.

ETAPA	Enero-marzo 2013	Abril-Mayo 13	Junio 13	junio 13
Diseño del proyecto	+++			
Captura de información		+++		
Análisis			+++	
Escribir artículo				+++

Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva para la estimación de frecuencias, porcentajes y diferencias entre los diferentes estadios de severidad de la insuficiencia hepática.

Se realizó un análisis de correlación entre las dos escalas de severidad del daño hepático (CHIL-PUGH, MELD) y la diferencia de frecuencia de trombosis acorde a cada uno de los estadios

### ***Implicaciones Éticas del Estudio***

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal.

## RESULTADOS

Se realizó estadística descriptiva de los principales parámetros del perfil bioquímico y de las características demográficas de los casos (edad, género) para obtener medidas de tendencia central. Se realizó estimación en porcentaje de los principales sitios de trombosis y reclasificando los casos en trombosis única y trombosis múltiple. La severidad de la falla hepática se estimó mediante el puntaje CHILD-PUGH y MELD, brindándose un valor numérico a los diferentes estratos de severidad. Se recodificó la severidad en estadios tempranos o falla hepática leve (CHILD-PUGH estadio A y puntaje MELD <19) y estadios avanzados a puntaje CHILD –PUGH estadio B y C y puntaje MELD >20. Debido a que consideramos a la falla hepática como un estado de trombofilia se realizó una prueba de Ji-cuadrado para estimar la relación entre la severidad de la falla hepática, trombocitopenia, INR menor de 1.5 y la presencia de trombosis única y trombosis múltiple. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 20.0. Todo el análisis se realizó a un 95% de IC.

Se estudiaron 78 casos obtenidos de los reportes de patología clínica con el diagnóstico de egreso de trombosis en territorio venoso o arterial y que en su conjunto presentaran alteraciones macroscópicas de cirrosis hepática. De los 78 casos registrados se excluyeron 2 casos debido a que no se contaba con el registro clínico completo para su análisis

Características generales de la población.

De los 76 pacientes el 67.9% (n=53) correspondieron al género femenino, 29.5% (n= 23) al género masculino, el 2.6% (n=2) fueron excluidos del análisis final. La mediana de edad fue de 63 años (rango 23-95 años, 95% IC), sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a la edad o en cuanto al género ( $p= 0.254$ , 95% IC). Las características generales del perfil bioquímico se describen en la tabla 1.

En cuanto al sitio de trombosis 65 pacientes tenían tromboembolia pulmonar 85.5%, tromboembolia pulmonar + trombo mural del VI 3.9%, TEP + trombo mural en aurícula izquierda 2.6%, TEP + trombosis venosa profunda 5.3% y TEP + trombosis de la vena cava inferior 2.6%. Lo que representa 85.5% para única trombosis y 14.4% para trombosis múltiple. (Tabla 1).

Severidad de la enfermedad.

Acorde a los registros médicos, un 19.2% de los casos (n=15) contaban con un puntaje CHILD-A, 67.9% (n=53) CHILD-B y un 10.3% (n=8) CHILD-C). La frecuencia en porcentaje de la severidad del puntaje MELD se describe en la tabla 2.

Relación entre la presencia de trombosis única o múltiple y las diferentes variables de riesgo.

Se estimó la relación entre la trombocitopenia (cifra de plaquetas menor  $100 \times 10^3/\text{mCL}$ ), INR (mayor de 1.5), Severidad de la falla hepática y la presencia de trombosis única y múltiple. Los resultados se muestran en la tabla 3

<b>TABLA 1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.</b>			
<b>Edad</b>	62	(±33)	
<b>Sexo</b>			
<b>Femenino</b>	53	(67.9%)	
<b>Masculino</b>	23	(29.5%)	
<b>Albumina</b>	2.3153	(1.05-3.6)	
<b>AST</b>	66.85.92	(6.30-431)	
<b>ALT</b>	52.9776	(3.3-338)	
<b>FA</b>	132.763	(46-956)	
<b>GGT</b>	87.7303	(0-427)	
<b>DHL</b>	415.4737	(30-4778)	
<b>TP</b>	18.8395	(0-120)	
<b>INR</b>	1.4547	(0.9-6.2)	
<b>CREATININA</b>	2.1486	(0.3-14)	
<b>UREA</b>	80.5079	(6.4-308)	
<b>PLAQUETAS</b>	213.53	(9-825)	
<b>Sitio de trombosis</b>			
<b>Tromboembolia pulmonar (TEP)</b>	65	(85.5%)	
<b>TEP + trombo mural en Ventrículo izquierdo</b>	3	(3.9%)	
<b>TEP + trombo mural en Aurícula izquierda</b>	2	(2.6%)	
<b>TEP + trombosis venosa profunda</b>	4	(5.3%)	
<b>TEP + trombosis vena cava inferior</b>	2	(2.6%)	

**Tabla 2 SEVERIDAD DE LA INSUFICIENCIA HEPATICA DE ACUERDO A CHILD Y MELD**

<b>CHILD</b>	
CHILD A	15(19.2%)
CHILD B	53(67.9%)
CHILD C	8 (10.3%)
	76 (100%)
<b>MELD</b>	
<10	19 (24.4%)
10-19	33 (42.3%)
20-29	20 (25.6%)
30-39	4 (5.1%)
	76 (100%)

**Tabla 3 asociación de la presencia de trombosis única o múltiple con la severidad de la falla hepática**

	IC 95%
<b>CHILD PUGH ESTADIO TEMPRANOS CHILD A Vs ESTADIOS SEVEROS CHILD B-C</b>	P 0.627
<b>NEWMELD ESTADIOS TEMPRANOS ≤19 Vs ESTADIOS AVANZADOS ≥20</b>	P 0.528
<b>PLAQUETAS ≤100 x 103/mcL, más de 100 x 103/mcL</b>	P 0.316

## DISCUSIÓN

La enfermedad hepática crónica es considerada desde hace mucho tiempo como la causante de desórdenes adquiridos y alteración de las pruebas de coagulación, sugiriendo durante muchos años el factor protector de estas alteraciones, sin embargo el riesgo de trombosis en estos pacientes debido a la producción de trombina y a un equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes en la enfermedad hepática crónica estable tiende a comportarse como en personas normales e incluso con un mayor riesgo de eventos trombóticos.<sup>(1,19)</sup>

Reportándose en múltiples estudios una incidencia de eventos tromboticos en pacientes con cirrosis hepática desde 0.5% hasta el 6.5% y que estos en general se encontraban en etapas iniciales de falla hepática, reportadas como CHILD PUGH A y B<sup>(1, 19,10)</sup>.

Los resultados de nuestro estudio no difieren a otros en relación a que la gran mayoría de nuestros pacientes presentaban etapas iniciales de la enfermedad con 19.2% de los casos puntaje CHILD-A y 67.9% CHILD-B y solo el 10.3% CHILD-C. presentándose el mayor número de eventos trombóticos en estadios tempranos de la enfermedad y en etapas avanzadas el mayor riesgo de sangrado esto muy en relación a lo encontrado por Lisman en donde las complicaciones hemorrágicas son explicadas por múltiples factores entro ellos: la disminución del recuento plaquetario o defectos en la función plaquetaria, niveles bajos de factores de la coagulación como el factor II, V, VII, IX y X, deficiencia de vitamina K, desfibrinogemia, y niveles elevados de activador de plasminogeno tisular entre otros, por otro lado el riesgo de trombosis en estos pacientes se asocia a: niveles elevados del factor Von Willebrand, disminución en los niveles de ADAMTS-13, aumento de factor VIII, disminución de las proteínas C, S, antitrombina y bajos niveles de plasminogeno.<sup>(6,8,10)</sup>

De ahí la importancia de no valorar de una manera ligera los trastornos de la coagulación en los pacientes con enfermedad hepática crónica, quedando fuera de lugar las valoraciones simplificadas de la hemostasia (TP, TTPa, INR). Ya que estas son de gran ayuda en trastornos aislados del sistema hemostático como hemofilia o trombocitopenia, pero no así en el paciente cirrótico.<sup>(1,2)</sup>

Postulando de este modo que en el paciente con enfermedad hepática crónica estable existe un reequilibrio de los factores pro-coagulantes y anti-coagulantes el cual es menos estable que en las personas sin enfermedad hepática. Este precario balance hemostático se explica debido a 2 principales causas primero a que los factores de coagulación en plasma son muy reducidos y segundo debido a que este balance es fácilmente modificado por complicaciones propias de la enfermedad incluyendo infecciones y falla renal.<sup>(1,8,10)</sup>

Tripodi et al demostró que el plasma de los pacientes cirróticos es resistente a la acción de la trombomodulina la cual es menos eficiente en la activación de la proteína C en vitro en comparación con el plasma de personas sanas. Esto tal vez puede ser explicado por la mutación del factor V Leiden o a un desequilibrio en favor de los procoagulantes lo que más tarde puede resultar en un incremento del factor VIII o a una deficiencia de factores anticoagulantes especialmente la proteína C, por lo que encontraron que la incidencia de eventos incrementa con la gravedad de la cirrosis siendo de menos del 1% en los pacientes compensados incrementando hasta el rango de 8-25% en aquellos pacientes candidatos a trasplante hepático. En nuestro estudio encontramos que la mayor cantidad de pacientes con trombosis se encontraba precisamente en los pacientes con MELD por arriba de 19 puntos y CHILD PUGH B con un 30.7 y 67.9% respectivamente, a pesar de no contar con valores séricos de proteína C factor VIII, etc., nuestros resultados son similares a los encontrados por estos autores.<sup>(8)</sup>

La trombocitopenia y la disfunción plaquetaria se encuentran frecuentemente en estos pacientes lo cual es compensado por un incremento en el factor Von Willebrand y a una disminución de los niveles de la metaloproteasa ADAMTS13 lo que incrementa la adhesión plaquetaria en vitro como lo demuestra Lisman et al, los hallazgos encontrados en relación al conteo de plaquetas en nuestros pacientes no es parecido al encontrado en los estudios ya comentados.<sup>(1, 11,12)</sup>

Finalmente nuestro estudio busco la relación existente entre etapa clínica de enfermedad hepática crónica y el riesgo de presentar enfermedad trombótica de acuerdo a la clasificación Child pught, MELD y cuenta de plaquetas, que a pesar de no ser significativas en nuestros resultados finales, si nos orientan hacia el riesgo latente de trombosis en pacientes con enfermedad hepática crónica estable child B y MELD menor de 20 puntos y probablemente a un mayor riesgo de sangrado en aquellos pacientes con enfermedad avanzada CHILD C y MELD mayor de 20. Sin embargo al ser un estudio retrospectivo las limitaciones per se y además de la falta de mediciones cuantitativas de los diversos factores de coagulación involucrados nos permite proponer en un futuro un estudio prospectivo con la finalidad de definir finalmente el riesgo tromboembolico en pacientes con enfermedad hepática crónica y a corto plazo proponer medidas profilácticas en estos pacientes además de desechar la idea de que el paciente cirrótico se encuentra anti-coagulado per se.

## **CONCLUSIONES**

Nuestros resultados sugieren que la enfermedad hepática crónica no es un estado de anticoagulación y que el riesgo de trombosis incluso se encuentra incrementado debido al nuevo equilibrio de factores anti-coagulantes, pro-coagulantes, y este riesgo se encuentra probablemente en relación al estadio de la falla hepática crónica. Sin embargo faltan estudios prospectivos en donde se pueda medir este nuevo equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes y de esta forma dilucidar este nuevo equilibrio y ofertar nuevas medidas profilácticas en estos pacientes.

## Referencias

- 1.- Dabbagh O, Oza A, Prakash S, et al Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease *Chest* 2010; 137(5):1145–1149.
2. Tripodi A, Mannucci P. The coagulopathy of chronic liver disease *N ENGL J MED* 2011;365: 147-56.
3. Lisman T, Bongers T, Adelmeijer J, Janssen H, Maat M, Groot P, Leebeek F Elevated levels of von willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity *Hepatology* 2006;44:53-61.
4. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, Tuddenham G, Makris M, Burroughs A Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis induced coagulopathy *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1994–2000.
5. Seijo S, García-criado A, Darnell A, García-Pagán J Diagnóstico y tratamiento de la trombosis portal en la cirrosis hepática *Gastroenterología y Hepatología*. 2012.
6. García-Fuster MJ, Abdilla N, Fabiá M, Fernández C, Oliver V, Forner M. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100:5: 259-262.
7. Ali M, Ananthakrishnan A, Mcginley E, Saeian K, Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis *Dig Dis Sci* 2011 56:2152–2159.
8. Lisman T Bakhtiari K Intact thrombin generation and decreased fibrinolytic capacity in patients with acute liver injury or acute liver failure. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1312-19.
9. Villa E. Camma C. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis *gastroenterology* 2012; 143 (5), 1253-60.
10. Lisman T Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs *J Hepatol*. 2010;53(2):362-71.
11. García lee MT Prevalencia de la trombosis en el hospital general de México, México df universidad nacional autónoma de México; 2007
12. Lisman T, Porte R. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences *Blood*, 2010;116(6) 878-883

13. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006; 44:1039.
14. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1713.
15. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34:772.
16. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2009; 13:1.
17. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006; 44:440.
18. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005; 21:563.
19. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137:2105.
20. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007; 24:250.
21. Lesmana CR, Inggriani S, Cahyadinata L, Lesmana LA. Deep vein thrombosis in patients with advanced liver cirrhosis: a rare condition? *Hepatol Int* 2010; 4:433.
22. Consenso Mexicano Sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Cirrosis Hepática, Asociación Mexicana de Hepatología, Informe Preeliminar 10 junio 2007.
23. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology* 2004; 3(1): 30-33.