

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

RELACION ENTRE LOS NIVELES DE ACTIVIDAD DEL FACTOR VII, TIEMPO DE PROTOMBINA Y ESTADIO DE CHILD-PUGH EN PACIENTES CON CIRROSIS.

27.957

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A
DR. ERIC PIMENTEL CRUZ



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

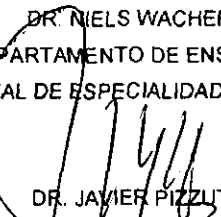
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

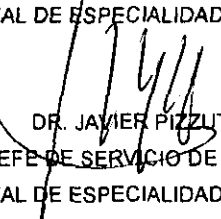
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


**RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ACTIVIDAD DEL FACTOR VII, TIEMPO
DE PROTROMBINA Y ESTADIO DE CHILD-PUGH EN PACIENTES CON
CIRROSIS**

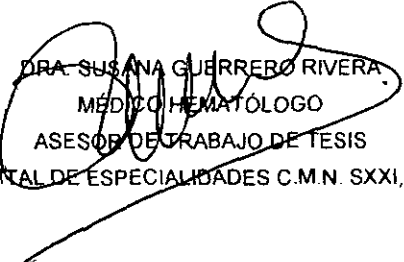
TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA, PRESENTA:


DR. ERIC PIMENTEL CRUZ


DR. NIELS WACHER RODARTE
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SXXI, IMSS


DR. JAVIER PIZZLITO CHÁVEZ
JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SXXI, IMSS.


DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA.
MÉDICO HEMATÓLOGO
ASESOR DE TRABAJO DE TESIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SXXI, IMSS.


DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA.
MÉDICO HEMATÓLOGO
ASESOR DE TRABAJO DE TESIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SXXI, IMSS

A MIS PADRES: ROSALINO Y CHERY
POR SU APOYO INCONDICIONAL Y SU CARIÑO SINCERO.

A MI ESPOSA E HIJO: CLAUDIA Y ADRIÁN
POR COMPARTIR SU AMOR, SU PACIENCIA Y SU VIDA.

CON RESPETO Y ADMIRACIÓN A MIS MAESTROS
POR SUS ENSEÑANZAS, HUMANISMO Y AMISTAD:

DR. JAVIER PIZZUTO CHÁVEZ

DR. ENRIQUE GÓMEZ MORALES

DRA. ELIZABETH SÁNCHEZ VALLE

DR. GABRIEL CHÁVEZ SÁNCHEZ

DR. GUILLERMO GUTIÉRREZ ESPÍNDOLA

DRA CECILIA GUILLÉN MARISCAL

DRA. CYNTHIA GÓMEZ CORTÉS

DRA VIRGINIA PEÑA HERNÁNDEZ

DR FERNANDO PÉREZ ROCHA

DRA. DULCE MARÍA GRAILLET

Y A MIS MAESTROS ASESORES DE TESIS:
POR SU PACIENCIA, APOYO Y DEDICACIÓN:

DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA.

DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA.

A MIS COMPAÑEROS POR SU AMISTAD FRATERNAL:

ODINA, MARTHA, CARMEN, GREGORIO.

A DIOS POR DEJARME VIVIR Y SERVIR

COLABORADORES:

Dr. Javier Pizzuto Chávez.

Jefe del servicio de hematología

Dr. Luis Antonio Meillón García

Médico de Base Asesor de Tesis

Dra. Susana Guerrero Rivera

Médico de Base Asesor de Tesis

Dra. Margarita Dehesa Violante

Jefe del servicio de Gastroenterología

Dr. Miguel Angel Reyes

Médico Patólogo Clínico en adiestramiento

Dra. Gloria Patiño

Médico Residente de Gastroenterología

Químico Guadalupe Montiel

Encargada del laboratorio de coagulación.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPOTESIS	16
OBJETIVOS	17
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
TABLA 1	30
TABLA 2	31
TABLA 3	32
TABLA 4	34
GRÁFICA 1	35
GRÁFICA 2	36
GRÁFICA 3	37
RESUMEN	38
BIBLIOGRAFÍA	40

ANTECEDENTES:

La cirrosis es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia histopatológica de fibrosis y nódulos de regeneración que conducen a una alteración de la arquitectura vascular. El pronóstico de la enfermedad es grave y los pacientes fallecen por hemorragia digestiva, insuficiencia hepatocelular, degeneración neoplásica o procesos intercurrentes sobre todo infecciosos (1). La mayoría de los tipos de cirrosis pueden clasificarse eficazmente combinando criterios morfológicos y etiológicos del modo siguiente: 1) Alcohólica, 2) Criptogénica, 3) Biliar, 4) Cardíaca, 5) Metabólica, hereditaria y producida por medicamentos y 6) Diversa (2).

La cirrosis alcohólica es el tipo más frecuente en Norteamérica, en muchas áreas de Europa occidental y de Sudamérica. La enfermedad hepática alcohólica en los Estados Unidos se estima que afecta a más de 2 millones de personas. De las 26,000 personas que mueren de cirrosis cada año al menos 40% y hasta el 90% tienen historia de abuso en el consumo de alcohol. En España también es la causa más frecuente abarcando del 50-60% de todos los casos, solo una minoría, 5-10 % de cirrosis se deben al virus de hepatitis B, un elevado porcentaje de pacientes (80%) con cirrosis criptogénica presentan anticuerpos contra el virus de hepatitis C lo cual sugiere que éste virus tiene una estrecha relación con éste tipo de cirrosis. Por otro lado llama la atención que una proporción importante (25-40%) de pacientes con cirrosis alcohólica o cirrosis HBsAg-positiva presenta positividad de los anticuerpos contra el virus C lo que indica que éste virus puede intervenir también en la patogenia de la cirrosis.

La cirrosis puede diagnosticarse a cualquier edad aunque más frecuentemente entre los 40 y 60 años, afecta a ambos sexos y es más frecuente en el hombre(1). El hígado graso alcohólico aparece en la mayoría de los grandes bebedores, pero es reversible al interrumpir el consumo de

alcohol y no se le considera como precursor inevitable de hepatitis alcohólica o de cirrosis. Por el contrario la hepatitis alcohólica se considera el precursor más importante de la cirrosis, la cicatrización posterior acompañada de fibrosis distorsiona la arquitectura lobulillar normal. De hecho se considera que el depósito de colágena en los espacios perivenulares puede ser la manifestación inicial del proceso que finalmente conduce a la cirrosis, las manifestaciones clínicas del hígado graso alcohólico suelen ser mínimas o faltar por completo, la hepatomegalia a veces algo dolorosa suele ser el único hallazgo, la ictericia, ascitis, edema y encefalopatía sólo se observan con grados más graves de afectación hepática.

En la hepatitis alcohólica las manifestaciones son parecidas a las de hepatopatías virales o medicamentosas, se manifiesta con anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, pérdida de peso, molestias abdominales, ictericia, la mitad de los casos cursan con fiebre, hasta de 39°.4 C, pueden cursar con hepatomegalia dolorosa, esplenomegalia en una tercera parte de los casos, angiomas cutáneos en araña e ictericia, los casos más graves pueden complicarse con ascitis, edema, tendencia hemorrágica y encefalopatía. La cirrosis puede ser silente, en muchos casos los síntomas comienzan en forma insidiosa, la anorexia y desnutrición originan pérdida de peso y *disminución de la musculatura esquelética, pueden presentarse erosiones cutáneas con facilidad*, debilidad creciente y cansancio, más adelante aparecen las manifestaciones clínicas propias de la disfunción hepatocelular y de hipertensión portal como son ictericia progresiva, hemorragia por várices esofágicas, ascitis y encefalopatía. Otros signos físicos frecuentes son ictericia, eritema palmar, angiomas en araña, tumefacción de las glándulas parótidas y lagrimales, acropaquias, *esplenomegalia, hipotrofia muscular y ascitis con o sin edemas periféricos*. Los hombres pueden mostrar una disminución del vello corporal, ginecomastia y atrofia testicular, trastornos que, al igual que los detectados en la piel, se deben a alteraciones del metabolismo hormonal, una de las cuales es el aumento de la formación periférica de estrógenos debido a la reducción en la eliminación hepática de su precursor, la androstenodiona. La atrofia testicular puede ser *consecuencia de alteraciones hormonales o del efecto tóxico del alcohol sobre los testículos*. En las mujeres pueden detectarse ocasionalmente signos de virilización o irregularidades menstruales.

Después de 3 a 5 años el paciente cirrótico puede mostrar un aspecto emaciado, debilidad, ictericia crónica, la ascitis y los signos de hipertensión portal se hacen cada vez más llamativos. Muchos pacientes con cirrosis avanzada mueren por coma hepático desencadenado habitualmente por una hemorragia por varices esofágicas o por una infección intercurrente (2).

En los pacientes con cirrosis encontramos alteraciones de la hemostasia que incluye.

- *Alteraciones en la hemostasia primaria:*
 - Trombocitopenia y trombocitopatía.
- *Alteraciones de la hemostasia secundaria:*
 - Deficiencia de vitamina K.
 - Disminución en la síntesis y producción anormal de factores de la coagulación.
 - Daño en el aclaramiento y aumento en el consumo de los factores de coagulación.
- *Alteraciones en la fibrinólisis caracterizadas por:*
 - Disminución del plasminógeno.
 - Daño en el aclaramiento de los activadores del plasminógeno.
 - Disminución de la alfa 2 antiplasmina .
- *Otras alteraciones:*
 - CID.
 - Defectos vasculares.*

La trombocitopenia puede atribuirse a varios factores:

1. Esplenomegalia e hiperesplenismo secundario a hipertensión portal, que puede ser grave en enfermedad avanzada y la cuenta de plaquetas puede disminuir por debajo de $50 \times 10^9/L$.
2. Trombopoyesis ineficaz por dieta insuficiente de folatos.

3. Efecto directo del alcohol sobre el megacariocito afectando la producción plaquetaria.
4. Incremento en el consumo plaquetario por CID.
5. Acortamiento en la supervivencia plaquetaria por un mecanismo autoinmune. La cuenta plaquetaria media disminuye significativamente y los niveles de IgG asociada a plaquetas se incrementan significativamente en relación con la severidad de la enfermedad hepática (3,4,5,6,8,10,11).

La trombocitopatía, determinada por adhesión y agregación plaquetarias anormales, está dada por diversos mecanismos, entre ellos a un defecto plaquetario intrínseco con daño en la *transmisión de señal a través de la membrana plaquetaria*, incremento de apolipoproteína E de alta densidad, disminución de la expresión de la Gplb por incremento en la actividad proteolítica, alteración en la liberación del factor 3 plaquetario, deficiencia en la producción plaquetaria de tromboxano A2 e incremento en la síntesis de prostaciclina, aumento de productos de degradación de fibrinógeno-fibrina (PDF), uso de medicamentos como analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, naproxén, indometacina, fenilbutazona, sulindac, sulfpirazona), antibióticos (ampicilina, penicilina, cefalosporinas), drogas psiquiátricas, drogas cardiovasculares, anestésicos, efecto directo del etanol en la función plaquetaria, incremento en las plaquetas viejas con menor actividad hemostática, el tiempo de sangrado se encuentra prolongado correlacionándose con una agregación plaquetaria anormal, severidad de la enfermedad hepática, cuenta de plaquetas y niveles altos de bilirubinas (3,4,6,9).

Los factores vitamina K dependientes son producidos por el hígado (II, VII, IX, X). La vitamina k se requiere para la gamma carboxilación de los residuos de ácido glutámico de éstos factores así como de las proteínas C y S; ésta carboxilación es necesaria para que éstos factores se unan al calcio y se adhieran a las membranas fosfolipídicas para su activación. También son producidos los factores I, V, VIII, XI, XII, XIII, *precalicreína*, *cininógeno de alto peso molecular (CAMP)*, anticoagulantes naturales reguladores de la coagulación: proteína C (PC), S (PS), antitrombina III (ATIII) y factores del sistema fibrinolítico: plasminógeno y alfa 2 antiplasmina (A2AP)(3,4,5,6,7).

Los factores que no son sintetizados por el hígado son: el factor VIII (una parte sí es sintetizada en éste órgano), el inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-I), el factor de Von Willebrand y el activador del plasminógeno tisular (t-PA), por ser sintetizados por el endotelio, el activador del plasminógeno tipo urocinasa es sintetizado por el riñón. El sistema reticuloendotelial hepático está íntimamente involucrado en el aclaramiento de los factores de la coagulación activados, complejos activados, t-PA, u-PA, PAI-1 y en el de los productos intermedios y finales de la conversión del fibrinógeno y fibrina, así las enfermedades hepáticas pueden estar asociadas con disminución en la síntesis de factores de la coagulación, de los reguladores, de componentes del sistema fibrinolítico, producción de factores anormales, disminución de la depuración de componentes de la coagulación circulantes, de t-PA, u-PA, PAI-1 e incremento en el consumo de los factores de la coagulación(3,4,5,6,11).

En la hemostasia secundaria, los niveles plasmáticos de los factores dependientes de vitamina K son los que disminuyen primero y paralelamente con el daño hepático; esto se debe a la deficiente gamma carboxilación, que trae como consecuencia déficit en la producción de éstos factores disfuncionales; reflejando una utilización inapropiada de la vitamina k o liberación proteica prematura por las células parenquimatosas enfermas. La administración de vitamina k no corrige ésta anomalía. La necrosis hepática puede estar asociada con liberación prematura de precursores no carboxilados (Primero disminuye el VII, PC, luego el II, X y el menos afectado es el IX). Así la disminución también puede ser ocasionada por obstrucción biliar intra o extrahepática con mala absorción de vitamina K. En la hepatopatía la alteración de éstos factores y la disminución de su síntesis, específicamente la deficiencia del factor VII, por su vida media corta de 1 a 5 horas hace que el tiempo de protrombina (TP) se prolongue en contraste con el tiempo parcial de tromboplastina (TTP) que permanece normal hasta que los niveles de otros factores se vean afectados.

El tiempo de protrombina es la prueba más sensible para detectar deficiencia de éstos factores. El factor V puede estar disminuido y junto con la hipofibrinogenemia se asocia con mal

pronóstico. Las disfibrinogemias están asociadas con un incremento en el contenido de ácido siálico del fibrinógeno que repercute en su polimerización al igual que el aumento de los PDF produciendo un TT prolongado con concentraciones normales o elevadas de fibrinógeno. La inhibición del sistema fibrinolítico puede estar en relación con la disminución de la proteína C, la disminución de la PC antigénica es proporcional al daño hepático, también existe disminución moderada de la proteína S antigénica con actividad de la proteína S libre significativamente reducida. Existe disminución de ATIII asociándose ésta última a coagulación intravascular diseminada (CID) y a enfermedad hepática más avanzada, los niveles menores a lo esperado para la severidad de la falla hepática sugieren que un aumento en su consumo contribuye a la deficiencia. La disminución de los factores XII, XI, XIII, precalicreína, CAMP al parecer no tienen relevancia clínica. El factor VIII:C y el factor de von Willebrand (FvW) se encuentran elevados y el último puede ser cualitativamente anormal (3,4,5,6,12,13,14).

La fibrinólisis patológica en pacientes con enfermedad hepática ha sido reconocida desde 1914, cuando Goodpasture describió lisis acelerada de sangre coagulada incubada tomada de pacientes cirróticos. El tiempo de lisis de euglobulina acortado, signo de actividad fibrinolítica incrementada, niveles elevados de PDF, activadores del plasminógeno, disminución de los niveles de fibrinógeno, plasminógeno y A2AP apoyan la presencia de fibrinólisis primaria. La fibrinólisis acelerada se asocia a fenómenos hemorrágicos que es la condición más frecuente en pacientes con hepatopatía crónica, en un estudio se comparó historia de hemorragia de 46 pacientes cirróticos con fibrinólisis acelerada (tiempo de lisis del coagulo completo < 2 horas) y 44 pacientes cirróticos con fibrinólisis normal (>4 horas) encontrando que los primeros tenían mayor riesgo para hemorragias en tejidos blandos después de trauma y mostraban una tendencia incrementada para hemorragia intracraneana usualmente fatal, su patogenia es multifactorial y depende de la activación directa o indirecta del plasminógeno, aclaramiento hepático inadecuado de los activadores del plasminógeno, disminución y/o disfunción de los inhibidores del t-PA, baja actividad del PAI, niveles disminuidos de la A2AP. El aumento de la plasmina produce proteólisis de los factores V,VIII,IX, XI, con TP, TTP prolongados, disminución del plasminógeno, lisis de

euglobulinas acortada, hipofibrinogenemia, incremento de PDF y de activadores del plasminógeno, se ha encontrado que el t-PA está marcadamente aumentado en pacientes con cirrosis y fibrinólisis incrementada (<2 horas), moderada (2-4 horas) o normal (>4 horas), en contraste existe una correlación significativa entre la actividad fibrinolítica global y la actividad de t-PA e igualmente una correlación significativa entre la actividad fibrinolítica y la inhibición del t-PA disminuida, la actividad media de A2AP es significativamente más baja en pacientes con fibrinólisis acelerada o moderada en comparación con aquellos que tienen fibrinólisis normal, la patogénesis de la fibrinólisis acelerada en pacientes con cirrosis hepática parece depender críticamente de la capacidad de los inhibidores plasmáticos para inhibir el t-PA circulante incrementado (3,4,5,6,15,16)

La CID se origina al activarse la coagulación debido a sustancias procoagulantes originadas de la destrucción de hepatocitos trayendo como consecuencia el consumo de plaquetas, fibrinógeno y plasminógeno. La caída súbita de los niveles del factor VIII:C es un indicador del incremento del consumo de los factores y apoya el diagnóstico de CID. La pérdida de la función del sistema reticuloendotelial hepático puede predisponer a la perpetuación de la CID. La presencia de niveles elevados de fibrinopéptido A, de complejos de fibrinógeno de alto peso molecular sugieren un incremento de la activación del sistema de coagulación, el catabolismo incrementado del fibrinógeno, su corrección con heparina o con la infusión de ATIII, niveles elevados de dímero D (DD) y del complejo trombina antitrombina (TAT) indican claramente que los cirróticos tienen incrementados tanto la formación de plasmina como la generación de trombina y sugieren coagulación intravascular de bajo grado, la activación de ambos sistemas de fibrinólisis y coagulación no necesariamente crean un desequilibrio, cambios adicionales en el sistema como infección o intervención quirúrgica pueden llevar a descompensar el estado de CID. Existe evidencia de CID en cirrosis hepática severa cuando los niveles de ATIII son menores a 0.30 U/ml debido a que con niveles bajos de ATIII la trombina escapa a su inactivación y puede actuar sobre el fibrinógeno llevando a la formación de fibrina insoluble y CID de bajo grado (3,4,5,6,17,18,19).

En el daño hepatocelular leve no hay cambios en la hemostasia, existe discreta prolongación del TP, los factores vitamina K dependientes discretamente disminuidos, la disminución < al 10% del factor VII está relacionado con pronóstico desfavorable. En el grado moderado existe disminución de los factores vitamina K dependientes, F IX normal o discretamente disminuido, fibrinólisis aumentada y lisis de euglobulinas acortada, en el daño hepatocelular grave todos los factores de la coagulación están disminuidos, existe disfibrinogenemia, fibrinólisis aumentada y CID (3).

De acuerdo con los grupos A, B y C de la CCT, la cuenta de plaquetas, antitrombina, plasminógeno disminuyen progresivamente e incrementan progresivamente los PDF, DD, tiempo de sangrado, TP, TTPa, factor VIII, t-PA, la severidad de la cirrosis se correlaciona con cambios hemostáticos, parece ser que el TTPa es mejor que el TS o el TT para demostrar la severidad del daño hepático y los cambios hemostáticos en la cirrosis(20).

La clasificación de Child-Turcotte (CCT) ha sido usada por muchos años como un instrumento clínico pronóstico para pacientes cirróticos, incluye las siguientes características clínicas: ascitis (ausente, ligera, a tensión), encefalopatía (ausente, grados I-II, grados III y IV) y los siguientes parámetros de laboratorio: billrubinas totales (<2 mg/dl, 2-3 mg/dl, >3mg/dl), albúmina sérica (>3.5 gr./dl, 3.0-3.5 gr./dl y < de 3.0 gr./dl) y TP (< de 4, de 4-6 y >de 6 segundos por arriba del control), sus ventajas son numerosas: las variables que definen la clasificación no requieren para su medición de tecnología invasiva o sofisticada, el costo para obtener información es mínimo, permite una comparación fácil entre poblaciones de pacientes estudiados. La modificación de Pugh parece ser usada mas comúnmente en estudios controlados, éste score puede usarse en diferentes formas, como una escala ordinal (Grados A, B y C), como una escala continua (score de 5 a 15) o como un modelo multivariado con variables indicadores y continuas, la modificación de Pugh de la CCT es clínicamente muy útil para predecir quienes morirán de cirrosis y quienes no lo harán dentro del primer año de seguimiento. El estudio realizado por Infante y col. en 177 pacientes para validar la escala de Child-Pugh resulta interesante ya que compara los factores considerados como pronóstico para sobrevida, en el cuadro 1 se agrupan los 177 pacientes con cirrosis hepática

que fueron distribuidos en clases A, B y C de acuerdo a la clasificación de Child que incluye alteraciones clínicas como ascitis y encefalopatía y parámetros de laboratorio como albúmina sérica, bilirubina sérica y tiempo de protrombina. Modificación de Pugh (Child-Pugh): A cada variable se le dió el valor de 1, 2 o 3 respectivamente al incrementarse la anormalidad y se sumó el valor de las 5 variables para cada paciente asignándose así la escala de Pugh: 5-6: clase A, 7-9: clase B y 10 a 15: clase C que se muestra en la tabla 2 y en la cual se observa una mortalidad de 55% en C que es superior en B y A (0 y 20.3% respectivamente), desde el punto de vista estadístico no todas las variables que componen éste score son predictores independientes de mortalidad y juntas alcanzan una sensibilidad para mortalidad de 78% y especificidad de 83%(21).

Cuadro 1: CCT y su distribución en 177 pacientes con cirrosis (modificación de Pugh)(No. y %) (21)

Variables	A(1)	B(2)	C (3)
Ascitis	Ausente, 87 (49%)	Leve a moderada, 58 (33%)	A tensión, 32 (18%)
Encefalopatía	0, 140 (79%)	I-II, 29 (16%)	III-IV, 8 (5%)
Albúmina sérica (g/dl)	>3.5, 45 (25%)	3.0-3.5, 53 (35%)	<3.0, 79 (45%)
Bilirubina sérica mg/dl)	<2.0, 94 (53%)	2.0-3.0, 38 (22%)	>3.0, 45 (25%)
Tiempo de Protrombina (segundos arriba del control)	<4, 154(87%)	4.0-6.0, 20(11%)	>6.0, 3 (2%)

Cuadro 2: Supervivientes de acuerdo al score de Pugh (%) (21).

Score Pugh	Muertos	Vivos	Total
5-6	0(0%)	59(100%)	59
7-9	14(20.3)	55(79.7)	69
10-15	27(55.1)	22(44.9)	49
Total	41	136	177

Se considera que a mayor grado en la escala de Child-Pugh existe mayor grado de afectación hepática y que las manifestaciones clínicas y de laboratorio son un reflejo del daño en las funciones del hígado. Por otro lado el hígado participa en la síntesis y degradación de la mayor parte de los factores de la coagulación, de la fibrinólisis y de sus inhibidores, por lo tanto desempeña un papel esencial en mantener la homeostasis de la hemostasis.

En el seguimiento a 2 años de 165 pacientes con cirrosis hepática, los pacientes que no sobrevivieron tuvieron valores significativamente más altos de bilirrubinas y DD, valores más bajos de albúmina, actividad de protrombina, fibrinógeno, precalicreína, factor VII y un TTP activado más prolongado que los sobrevivientes. Todas estas variables y la clasificación de Child-Pugh estuvieron asociadas significativamente con la sobrevida en el análisis univariado, el análisis multivariado demostró que solo la precalicreína y el factor VII fueron predictores independientes de sobrevida, 93% de pacientes con precalicreína <34% murieron dentro de los 32 meses de seguimiento, mientras que 93% de los pacientes con factor VII <34% murieron dentro de los 10 meses de seguimiento, esto sugiere que el factor VII es un predictor temprano de sobrevida y puede ser útil para identificar pacientes cirróticos que pueden ser candidatos para trasplante hepático (22).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con cirrosis hepática presentan diferentes grados de afectación clínicas y de laboratorio de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh, como ya se mencionó algunos autores han encontrado una *relación directa entre ésta escala y la sobrevida*, sin embargo se ha intentado identificar indicadores pronósticos relacionados con otros factores relacionados con la coagulación, existen pocos estudios que demuestren alteraciones en otros parámetros de la hemostasia, uno de éstos estudios propone que los niveles de actividad del factor VII son de valor pronóstico significativo. Si bien se sabe que la hemostasia tiene una estrecha relación con la función hepática, resulta interesante ver el comportamiento de los factores procoagulantes y anticoagulantes en pacientes con diferentes estadios de Child-Pugh y por otro lado buscar alguna relación entre los factores clínicos, paraclínicos, la clase de Child-Pugh y los niveles de actividad del factor VII, lo anterior resulta interesante porque habrá situaciones en que no sea posible medir los niveles de actividad del factor VII y se cuente únicamente con la valoración clínica y estudios básicos de laboratorio

Tiene importancia identificar las variables pronósticas más significativas porque nos permitirá identificar pacientes candidatos a un tratamiento curativo oportuno cuando sea el caso y para iniciar tratamiento preventivo y oportuno de las complicaciones en éste grupo de pacientes de más alto riesgo. Así nos planteamos los siguientes problemas:

- 1.- *¿Existe alguna diferencia entre los niveles de actividad del factor VII de la coagulación y las diferentes clases de Child-Pugh?*
- 2.- *¿Exite alguna relación entre los niveles de actividad del factor VII y TP?*
- 3.- *¿Existen diferencias entre pacientes cirróticos de los 3 estadios de Child en lo que respecta a los parámetros de hemostasia?*

HIPÓTESIS

- 1.- Si existen diferencias entre los niveles de actividad del factor VII con respecto a los diferentes estadios de Child-Pugh.
- 2.- Si existen diferencias entre los niveles de actividad del factor VII y TP.
- 3.- Los pacientes con cirrosis hepática presentan *diferencias en los parámetros de hemostasia* entre cada estadio de Child-Pugh.

OBJETIVOS

- 1.- Determinar si los niveles de actividad del factor VII son diferentes en los 3 estadios de Child-Pugh.
- 2.- Determinar si el TP tiene alguna relación con los niveles de actividad del factor VII.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO: transversal, comparativo.

2.- UNIVERSO DE TRABAJO: Se estudiaron pacientes con diagnóstico clínico de cirrosis hepática internados en el servicio de Gastroenterología del hospital de Especialidades CMN SXXI del primero de julio de 1998 al 31 de diciembre de 1999.

3.- DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

VARIABLES DEPENDIENTES: factor VII

VARIABLES INDEPENDIENTES: Clase de Child-Pugh, ascitis, encefalopatía, estigmas de insuficiencia hepática, hepatomegalia, esplenomegalia, hemoglobina, cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado, fibrinógeno, albúmina, bilirrubina total.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

DEMOGRÁFICAS:

SEXO: De acuerdo a fenotipo, escala de medición nominal, masculino o femenino.

EDAD: años cumplidos, medición cuantitativa continua.

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD:

CLASIFICACIÓN DE CHILD-TURCOTTE CON MODIFICACIÓN DE PUGH (CHILD-PUGH): Es una escala ampliamente usada considerada como un buen método para establecer el grado de falla hepática y la probabilidad de supervivencia, utiliza la ascitis y la encefalopatía como parámetros clínicos y el nivel de albúmina sérica, bilirrubina sérica total y el tiempo de protrombina como parámetros de laboratorio, a cada uno de éstos le asigna el valor 1,2 y 3 al incrementarse progresivamente sus parámetros, sumándose al final el valor de todos y agrupándolos en:
A: 5-6, B: 7-9, C: 10-15. Escala ordinal A, B y C.

ASCITIS: Acumulación de un exceso de líquido en el interior de la cavidad peritoneal, escala de medición: nominal dicotómica: presente o ausente.

ENCEFALOPATÍA: Es un complejo síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por alteraciones de la conciencia y de la conducta, trastornos de la personalidad, signos neurológicos fluctuantes, asterixis, y alteraciones electroencefalográficas características, escala de medición: nominal dicotómica, presente o ausente.

ESPLENOMEGALIA: Aumento en el tamaño normal del bazo, considerándose normal cuando a la exploración física no pueda palparse en su el hipocondrio izquierdo o cuando por ultrasonido abdominal sus dimensiones se encuentren en el rango normal. Escala de medición: dicotómica, presente o ausente.

HEPATOMEGALIA: Aumento en el tamaño normal del hígado, considerándose normal palpable en la exploración física en el reborde costal derecho o cuando por ultrasonido abdominal sus dimensiones se encuentren dentro del rango normal. Escala de medición: dicotómica, presente o ausente.

ESTIGMAS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA: Incluye las manifestaciones clínicas físicas como son ictericia, eritema palmar, angiomas en araña, tumefacción de las glándulas parótidas y lagrimales, acropaquias, esplenomegalia, hipotrofia muscular, ascitis con o sin edema periférico, los hombres pueden mostrar una disminución del vello corporal, ginecomastia y atrofia muscular, en las mujeres pueden detectarse ocasionalmente signos de virilización o irregularidades menstruales. Escala de medición: Nominal dicotómica, presente o ausente, se considera la presencia de 3 signos para considerarlo presente.

PARÁMETROS DE LABORATORIO:

TIEMPO DE PROTROMBINA: Es el tiempo en segundos que tarda un plasma anticoagulado in vitro (citratado) en coagular después de agregar la tromboplastina completa y calcio en condiciones óptimas de temperatura, pH y fuerza iónica. Escala de medición cuantitativa continua en segundos.

TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADA: Es el tiempo en segundos que tarda un plasma citratado en coagular después de agregarle la fracción lipídica de la tromboplastina mas calcio mas un activador en condiciones óptimas de temperatura, pH y fuerza iónica. Escala de medición cuantitativa continua en segundos.

TIEMPO DE TROMBINA: tiempo en segundos que tarda un plasma citratado en coagular al agregarle trombina en condiciones óptimas de temperatura, pH y fuerza iónica. Escala de medición cuantitativa continua en segundos.

FIBRINÓGENO: La cuantificación del fibrinógeno por técnica de Clauss permite evaluar la cantidad y función del fibrinógeno plasmático en concentraciones bajas. Escala de medición : cuantitativa continua en miligramos por decilitro.

FACTOR VII: Es una glicoproteína vitamino K dependiente, sintetizada por el hígado, su papel dentro de la coagulación es la de activar al factor IX y éste en presencia de calcio, fosfolípidos y del factor VIII-C como cofactor convertir el factor X en Xa, los valores esperados son de 70% a 130% de actividad. Diagnóstica Stago, escala de medición: cuantitativa.

HEMOGLOBINA: cantidad de hemoglobina por decilitro de sangre. Escala de medición: cuantitativa continua en gramos/ decilitro.

CUENTA DE LEUCOCITOS: Número de leucocitos por microlitro de sangre total. Escala de medición cuantitativa continua.

CUENTA DE PLAQUETAS: Número de plaquetas por microlitro de sangre total. Escala de medición: cuantitativa continua.

4.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

a) TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se realizó un estudio piloto de 37 pacientes en los que se calculó la varianza de acuerdo a los estadios de Child-Pugh y se tomó la diferencia menor para el cálculo del tamaño de la muestra en epistat siendo de 170 pacientes.

b) CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de cualquier sexo.
- Pacientes mayores de 18 años edad.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis.

Cirrosis: La cirrosis es una entidad definida desde el punto de vista anatomopatológico que se acompaña de un conjunto de manifestaciones clínicas características. Las peculiaridades anatomopatológicas básicas reflejan una alteración crónica e irreversible del parénquima hepático y consisten en fibrosis extensa, asociada a la formación de nódulos de regeneración. En ausencia de diagnóstico histopatológico se considerará éste en base a parámetros clínicos (antecedente de alcoholismo, ascitis, encefalopatía, estigmas de insuficiencia hepática, esplenomegalia, hepatomegalia), de laboratorio, (hipoalbuminemia, bilirrubina sérica total elevada, tiempo de protrombina prolongado, marcadores virales positivos para virus de hepatitis B y/o C) y de gabinete, ultrasonido abdominal, endoscopia (esplenomegalia, hepatomegalia, ascitis, hipertensión portal) valorados en conjunto por un médico experto en el área. Este proceso patológico puede ser considerado como la vía final común de muchos tipos de lesión crónica del hígado y se tomará en cuenta cualquier etiología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no acepten entrar al estudio.
- Pacientes con cuadro infeccioso.
- Pacientes con fiebre.
- Pacientes con hemorragia activa.
- Pacientes que tengan antecedente de ingesta de medicamentos que afecten las pruebas de funcionamiento hepático o de la hemostasis.
- Pacientes que hayan recibido transfusión de plasma en los últimos 5 días

5.- PROCEDIMIENTOS:

Los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática fueron sometidos a un interrogatorio y examen físico completo para determinar la presencia o ausencia de cardiopatía, antecedente de alcoholismo, infección por virus de hepatitis, esplenomegalia, hepatomegalia, ascitis, estigmas de insuficiencia hepática, encefalopatía, se les realizarán exámenes de laboratorio que comprenden: ALT, AST, Fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina, globulinas, relación albúmina/globulinas, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, hemoglobina, hematócrito, leucocitos, neutrófilos, bandas, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado, tiempo de trombina, fibrinógeno, plasminógeno, antitrombina III, productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, dímero D, lisis de euglobulinas, Factor VII todos éstos datos se captarán en una hoja especial de recolección de datos. Fueron clasificados en base al cuadro clínico y a los estudios de laboratorio de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh y se midieron las variables descritas.

6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La estadística descriptiva se hizo con mediana y cuartiles, la estadística inferencial se hizo con ANOVA de un factor con el programa estadístico de SPSS versión 7.5.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue puramente observacional, las muestras de sangre se tomaron en una sola ocasión y fueron aproximadamente 20, mililitros. No se realizó intervención alguna por lo tanto el riesgo fue mínimo.

No obstante se solicitó la autorización por escrito de los pacientes para ser incluidos en el protocolo.

RESULTADOS:

La presente información corresponde a un estudio piloto realizado del primero de julio de 1998 al 31 de diciembre de 1999 donde se estudiaron un total de 37 pacientes con diagnóstico de cirrosis, hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del hospital de Especialidades del CMN SXXI que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio. 19 correspondieron al sexo masculino y 18 al femenino, tuvieron una edad media de 60.8 años con una desviación estándar (DE) de 12.03 años, en 15/37 (40.5%) casos la etiología fue viral, 11/37 (29.7%) alcohólica y 11/37 (29.7%) criptogénica, de acuerdo al cuadro clínico y estudios de laboratorio se clasificaron usando la clasificación de Child-turcotte con modificación de Pugh (Child-Pugh) en clase A: 15 pacientes (A), B: 15 pacientes (B) y C: 7 pacientes (C). Se tomó como control a un grupo de 16 personas sanas (S), con una edad media de 30.5 años con desviación estándar (DE) de 5.3 años, 15 de sexo masculino y 1 de sexo femenino (Tabla 1).

En la tabla 2 se muestran los datos clínicos de los pacientes clasificados de acuerdo a la clasificación de Child. En la clase A tuvieron una menor frecuencia de ascitis y encefalopatía con mayor frecuencia de hepatomegalia, por el contrario, los pacientes de la clase C tuvieron mayor frecuencia de ascitis, encefalopatía, esplenomegalia y ninguno presentó hepatomegalia, la presencia de estigmas hepáticos estuvo presente en el 100 % de los casos sin importar la clase a la que pertenecieran, esto corrobora que los pacientes fueron clasificados adecuadamente y como se ha descrito la hepatomegalia se presenta más frecuentemente en las etapas iniciales de la cirrosis.

En la tabla 3 se encuentran resumidos la media, mediana, cuartil 25 y 75 de los parámetros de laboratorio analizados y en la tabla 4 se señalan las diferencias en los valores de P de estos parámetros entre cada uno de los grupos.

Al comparar el grupo S contra todos los pacientes cirróticos (A,B,C) observamos que solo el TTP y el fibrinógeno no tuvieron diferencias estadísticas significativas con ninguno de los grupos, el resto de parámetros analizados que incluyó cifra de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, albúmina, factor VII disminuyeron sus valores en forma progresiva de acuerdo al grado de afectación hepática determinada con la clasificación de Child-Pugh, así mismo los valores de la bilirrubina total, el TP y TT incrementaron progresivamente de acuerdo al grado de daño hepático. La diferencia estadística fue significativa en todos estos parámetros al comparar el grupo S contra el B y el C y solo la cifra de hemoglobina, la cuenta de leucocitos, de plaquetas y el TT tuvieron diferencias significativas al comparar el grupo S con el A, B y C.

Solo tres parámetros mostraron diferencia estadística significativa cuando se compararon las 3 clases de Child-Pugh entre sí, que son: la cifra de albúmina sérica, el TP y los niveles de actividad del factor VII, siendo la albúmina la que tuvo una mayor diferencia para cada una de las comparaciones (A vs B y C, B vs C, S vs A, B y C).

En la gráfica 1 se observa que en la clase C de Child-Pugh los niveles de actividad del factor VII son menores comparados con los otras clases de Child-Pugh y sujetos sanos.

En la gráfica 2 observamos que la prolongación del TP es mayor en la clase Child-Pugh C que en B, A y sujetos sanos.

En la gráfica 3 se observa una correlación directa del TP con respecto a los niveles de actividad del factor VII.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que la cirrosis viral es más frecuente en la población estudiada correspondiendo a un tercer nivel de atención, a diferencia de algunos informes en los que han encontrado más cirrosis por alcoholismo (1); sin embargo, es importante considerar que muchos de los pacientes con cirrosis alcohólica y criptogénica presentan serología positiva para hepatitis C, de tal forma que esto pudiera explicar el porqué nuestros resultados muestran mayor frecuencia de cirrosis viral (1).

La frecuencia por género fue similar en ambos sexos, anteriormente se consideraba que la cirrosis afectaba en mayor proporción a los hombres, sin embargo, en la actualidad es posible que el riesgo sea semejante para ambos sexos dado el cambio de etiología comentado previamente y cambios en los factores culturales.

Desafortunadamente no se contó con controles sanos en edad similar a los cirróticos debido a que se tomó de un grupo de donadores cuya frecuencia de edad es menor a los sujetos estudiados.

Los parámetros clínicos y de laboratorio de los pacientes, de acuerdo al grado de daño hepático secundario a cirrosis, son similares a lo informado por otros autores(2,3,20,22).

Aunque se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre TP, niveles de actividad del factor VII y Child el intervalo de confianza y las DE fueron amplias lo cual indica que es necesario incrementar el tamaño de muestra.

Por otra parte, los niveles de actividad del factor VII de los grupos S, A y B se encuentran dentro del rango normal (70-130%) y sólo los valores del grupo C están por debajo de éste rango con una media de 68.71, DE \pm 24.88, mediana de 69, Q1 39 y Q3 de 94, lo cual parece indicar que los niveles de dicho factor se ven realmente afectados en los pacientes con estadios avanzados de

cirrosis. Ninguno de los pacientes estudiados tuvo un valor menor al 34%, cifra que ha sido considerada como factor pronóstico.

Se observa una correlación directa entre la disminución de los niveles de actividad del factor VII, la prolongación del TP y las clases de Child-Pugh es posible que con una correcta valoración clínica de acuerdo a los criterios de Child se pueda predecir de manera indirecta los niveles de actividad del FVII, así como con la realización de el tiempo de protrombina, en los casos en los que no se cuenta con medios para realizar la cuantificación de factores. Considerando nuestros resultados, los niveles de FVII están directamente relacionados con el Child así como es de suponerse con el tiempo de protrombina.

Aunque nuestra muestra para este estudio piloto es pequeña pudo demostrar diferencias entre los grupos estudiados, Es necesario contar con un tamaño de muestra adecuado para corroborar los datos obtenidos y probablemente se encuentren mayores diferencias en los parámetros utilizados, ya que como vemos solo 7 pacientes fueron agrupados en la clase C de Child-Pugh.

CONCLUSIONES

1. Existen diferentes niveles de actividad del factor VII para cada clase de Child-Pugh que disminuyen en forma progresiva en relación con el daño hepático.
2. La prolongación del TP tiene una relación directa con la disminución de los niveles de actividad del factor VII y estos a su vez con los estadios de Child.
3. El TP fue el único de los parámetros de la hemostasia habitualmente estudiados que mostró diferencias estadísticas significativas entre los grupos S vs Child-Pugh A,B,C y Child-Pugh A vs B y C.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE 37 PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y 16 CONTROLES SANOS. CMN SXXI HE

CARACTERÍSTICAS		CIRRÓTICOS: N 37	SANOS: 16
EDAD	MEDIA Y DE	60.8 ± 12.03 AÑOS	30.5 ± 5.3 AÑOS
	MEDIANA	62	29
	Q1	52.5	26.25
	Q3	68.5	32.75
SEXO	MASCULINO	19	15
	FEMENINO	18	1
ETIOLOGÍA	VIRAL	15	-
	ALCOHÓLICA	11	-
	CRIOGÉNICA	11	-
CHILD-PUGH	A	15	-
	B	15	-
	C	7	-

DE: Desviación Estándar.

Q1: Cuartil 25

Q3: Cuartil 75

TABLA 2: DIFERENCIAS POR LA CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH EN LOS PARÁMETROS CLÍNICOS PRESENTES EN 37 PACIENTES CON CIRROSIS. CMN SXXI HE

PARÁMETRO	CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
ASCITIS	7.1%	57.1%	85.7%
ENCEFALOPATÍA	7.1%	50%	57.1%
ESPLENOMEGALIA	72 %	64%	100%
HEPATOMEGALIA	7.1%	0	0
EIH	100%	100%	100%

EIH: Estigmas de insuficiencia hepática.

TABLA 3: DIFERENCIAS POR LA CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH EN LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO EN 37 PACIENTES CON CIRROSIS Y 16 CONTROLES SANOS, CMN SXXI HE IMSS.

PARÁMETRO	CHILD-PUGH	MEDIA Y DE	MEDIANA	Q1	Q3
Hemoglobina gr./dl	A	13.12±2.22	13.90	11.80	14.60
	B	12.78±2.51	12.90	10.10	15.30
	C	10.53±2.00	9.8	9.40	12.80
	S	15.92±0.829	16	15.92	16.17
Leucocitos/μl	A	4,100±1,136	4,000	3,400	5,300
	B	4,867±1,416	4,900	3,800	5,900
	C	4,257±1,792	3,900	2,500	5,500
	S	6,400±1,351	6,400	5,350	7,235
Plaquetas/μl	A	92,933±49,122	81,000	61,000	106,000
	B	91,133±61,271	72,000	44,000	130,000
	C	54,714±22,418	47,000	39,000	80,000
	S	225,250±44,424	218,500	193,750	251,500
Albúmina gr./dl.	A	4.08±0.45	4.1	3.9	4.3
	B	3.42±0.827	3.60	2.3	4.0
	C	2.35±0.346	2.5	2.0	2.7
	S	4.42±0.28	4.5	4.22	4.6
Bilirubinas Totales mg/dl.	A	1.03±0.4	1.0	0.8	1.4
	B	1.63±0.95	1.2	1.0	1.9
	C	2.04±0.774	1.9	1.5	2.9
	S	0.75±0.31	0.8	0.42	0.87
Tiempo Protrombina (segundos)	A	14±1.19	14	13	15
	B	15.93±4.35	15	14	18
	C	17.42±3.1	17	15	20
	S	13.31±1.01	13	12.25	14

DE: Desviación estándar.

Q1: Cuartil 25.

Q3: Cuartil 75.

S: SANOS

TABLA 3: DIFERENCIAS POR LA CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH EN LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO EN 37 PACIENTES CON CIRROSIS Y 16 CONTROLES SANOS, CMN SXXI HE IMSS.

Continuación.....

TTP (segundos)	A	34.60±5.22	35	35	39
	B	33.26±5.09	32	32	38
	C	38.71±9.82	36	36	50
	S	34.37±4.36	33	33	36.75
TT (segundos)	A	23.6±3.88	23	19	26
	B	22.26±3.28	22	20	25
	C	26.0±5	27	22	31
	S	18.75±1	18.50	18	20
Fibrinógeno mg/dl	A	288.13±78.74	272	218	327
	B	317.53±109.35	302	238	372
	C	208.14±102.75	221	125	252
	S	291.18±41.1	299.5	250	323
Factor VII (%)	A	106.40±32.68	100	79	131
	B	76.66±22.65	70	62	94
	C	68.71±24.88	69	39	94
	S	116.93±20.93	116	112.5	134.5

DE: Desviación estándar.

Q1: Cuartil 25.

Q3: Cuartil 75.

S: SANOS

TABLA 4: DIFERENCIAS POR LA CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH EN LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO EN 37 PACIENTES CON CIRROSIS Y 16 CONTROLES SANOS. CMN SXXI HE IMSS.

PARÁMETRO	VALOR DE P					
	A vs B	A vs C	B vs C	S vs A	S vs B	S vs C
Hemoglobina gr/dl	NS	.030	NS	.001	.0001	.0001
Leucocitos / μ l	NS	NS	NS	.001	.016	.006
Plaquetas / μ l	NS	NS	NS	.0001	.0001	.0001
Albúmina gr/dl	.008	.0001	.0001	NS	.0001	.0001
BT mg/dl	NS	.006	NS	NS	.002	.0001
TP (segundos)	.022	.001	NS	NS	.001	.0001
TTP (segundos)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TT (segundos)	NS	NS	NS	.001	.022	.0001
Fibrinógeno mg/dl	NS	NS	.031	NS	NS	NS
Factor VII (%)	.014	.012	NS	NS	.0001	.001

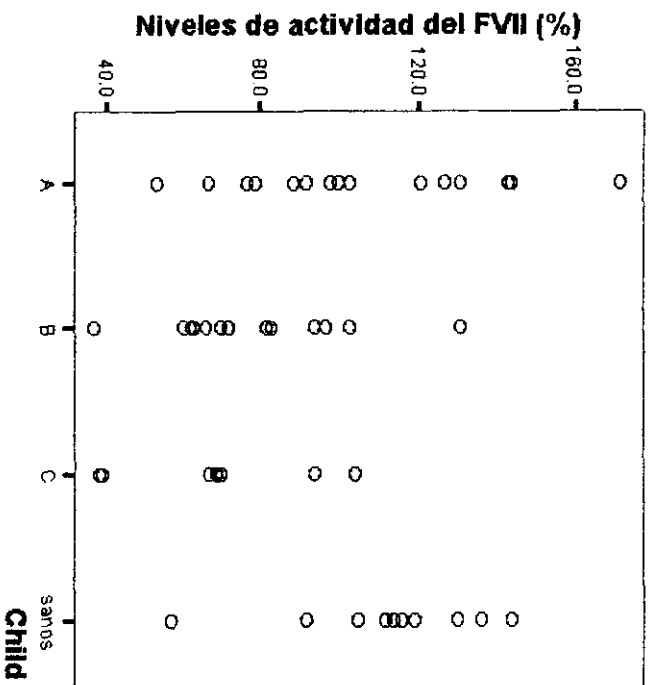
NS: No significativo.

A: Clase A de Child-Pugh

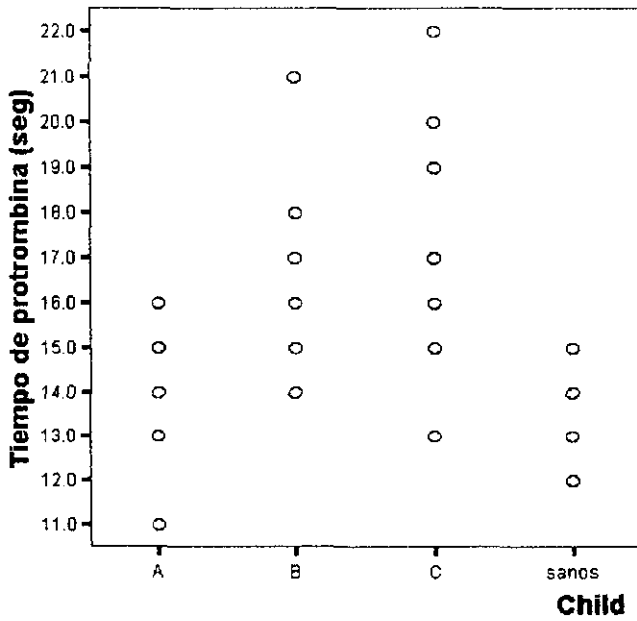
B: Clase B de Child Pugh.

C: Clase C de Child-Pugh.

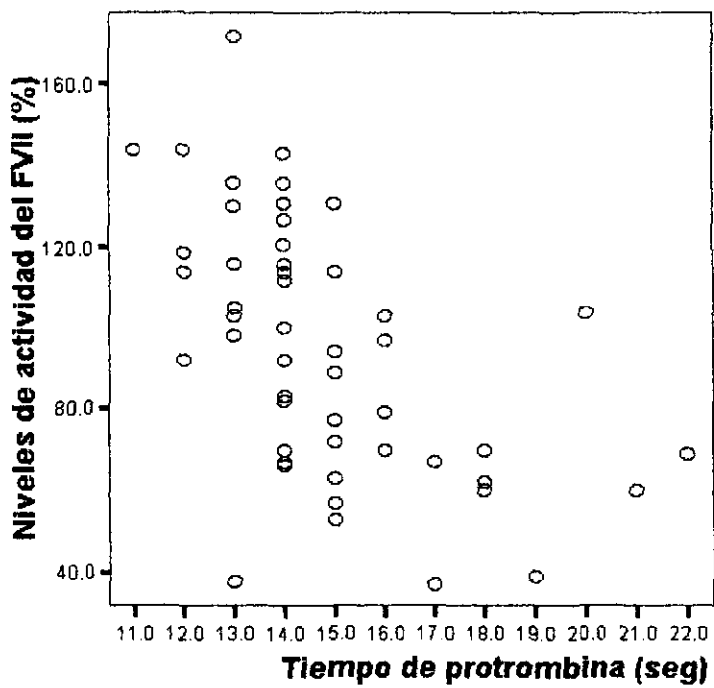
S: Sanos.



Gráfica 1. Correlación entre los niveles de actividad del factor VII y Child.



Gráfica 2. Correlación entre el tiempo de protrombina (TP) y Child-Pugh.



Gráfica 3. Correlación entre el tiempo de protrombina (TP) y Niveles de actividad del FV

RESÚMEN

ANTECEDENTES: La cirrosis es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado, en las etapas iniciales puede ser silente, asintomática y en las etapas avanzadas cursar con un cuadro clínico florido con encefalopatía, ictericia, ascitis, esplenomegalia, estigmas de insuficiencia hepática, edema, tendencia hemorrágica, desnutrición, cursan con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, transaminasemia, hipoalbuminemia, incremento de las bilirrubinas totales y prolongación de los tiempos de la coagulación, el pronóstico de la enfermedad es grave y los pacientes fallecen por diversas causas, una de las cuales es la hemorragia. En los pacientes con cirrosis encontramos alteraciones de la hemostasia primaria, de la hemostasia secundaria, dentro de estas la disminución en la síntesis y producción de factores de la coagulación vitamina K dependientes considerándose el nivel de actividad del factor VII (FVII) de importancia pronóstica y se ha considerado el tiempo de protrombina como la prueba más sensible para detectar deficiencia de éstos factores. Cursan también con fibrinólisis, CID y defectos vasculares. La clasificación de Child-Pugh agrupa a los pacientes de acuerdo a los diferentes grados de daño hepático considerando manifestaciones clínicas (ascitis, encefalopatía) y de laboratorio (albúmina, bilirrubinas, TP) y algunos autores han encontrado relación directa con ésta escala y la sobrevida, resulta interesante buscar alguna relación entre los factores clínicos, paraclínicos, clase de Child-Pugh y los niveles de actividad del FVII, debido a que habrá situaciones en que no sea posible medir la actividad del FVII y se cuente únicamente con la valoración clínica y los estudios básicos de laboratorio.

OBJETIVOS: Determinar si los niveles de actividad del FVII son diferentes en los 3 estadios de Child-Pugh y si la prolongación del tiempo de protrombina tiene alguna relación con los niveles de actividad del FVII.

MATERIAL, METODOS Y PACIENTES: Este estudio se realizó en el hospital de Especialidades del CMN XSSI del 1º de julio de 1998 al 31 de diciembre de 1999, se estudió un grupo piloto de 37 pacientes con diagnóstico histopatológico o clínico de cirrosis hepática que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, de acuerdo a valoración clínica y por laboratorio fueron agrupados por clases A, B y C de la clasificación de Child-Pugh y además de los parámetros utilizados en ésta se determinó la presencia de estigmas de insuficiencia hepática, esplenomegalia, hepatomegalia, hemoglobina, cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, TTP, TT, fibrinógeno y niveles de actividad del FVII. Se contó con un grupo control de personas sanas(S).

RESULTADOS: De 37 pacientes 19 fueron hombres, 18 mujeres, edad media de 60.8 años, etiología viral en 40.5%, alcohólica de 29.7% y criptogénica de 29.7%, 15 pacientes correspondieron a la clase A, 15 a la clase B y 7 a la clase C. El grupo control estuvo formado por 16 personas sanas, 15 hombres y 1 mujer con edad media de 30.5 años. Al comparar el grupo S contra todos los pacientes cirróticos (A,B,C) observamos que solo el TTP y el fibrinógeno no tuvieron

diferencias estadísticas significativas con ninguno de los grupos, el resto de parámetros analizados que incluyó cifra de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, albúmina, niveles de actividad del FVII disminuyeron sus valores en forma progresiva de acuerdo al grado de afectación hepática determinada con la clasificación de Child-Pugh, así mismo los valores de la bilirrubina total, el TP y TT incrementaron progresivamente de acuerdo al grado de daño hepático. La diferencia estadística fue significativa en todos estos parámetros al comparar el grupo S contra el B y el C y solo la cifra de hemoglobina, la cuenta de leucocitos, de plaquetas y el TT tuvieron diferencias significativas al comparar el grupo S con el A, B y C. Solo tres parámetros mostraron diferencia estadística significativa cuando se compararon las 3 clases de Child-Pugh entre sí, que son: la cifra de albúmina sérica, el TP y niveles de actividad del FVII, siendo la albúmina la que tuvo una mayor diferencia para cada una de las comparaciones (A vs B y C, B vs C, S vs A, B y C).

CONCLUSIONES: Existen diferentes niveles de actividad del FVII para cada clase de Child-Pugh que disminuyen en forma progresiva en relación con el daño hepático. La prolongación del TP tiene una relación directa con la disminución de los niveles de actividad del factor VII y estos a su vez con los estadios de Child. El TP fue el único de los parámetros de la hemostasia habitualmente estudiados que mostró diferencias estadísticas significativas entre los grupos S vs Child-Pugh A,B,C y clase Child-Pugh A vs B y C.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreras V. P. Rozman C. Medicina Interna, 13ª edición, Madrid, España, Mosby-Doyma Libros, 1995, 333-336.
2. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, HARRISON. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA, 13ª edición, MCGRAW-HILL – INTERAMERICANA, 1994, 1705-1719.
3. Martínez Murillo, Quintana González, Manual de Hemostasia y trombosis, 1ª edición, México, Editorial Prado, 1996, 243-257.
4. Mamen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6, 1247-1257.
5. Martínez J. Coagulation abnormalities of liver failure. Education Program Of The American Society of Hematology 34 th Annual Meeting 1992: 53-55.
6. Páramo JA, Rocha E. Hemostasis in advanced Liver disease. Seminars in Thrombosis and hemostasis, 1993,19:184-190.
7. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen BA, Kruger SF, Furie B. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. N Engl J Med 1981; 305:242-8.
8. Kajiwara E, Akagi K, Azuma K, Onoyama K, Fujishima M. Evidence for an immunological pathogenesis of thrombocytopenia in chronic liver disease. Am J Gastroenterol;1995;90:962-966.
9. Blake JC, Sprengers D, Grech P, McCormick PA, McIntyre N, Burroughs AK. Bleeding time in patients with hepatic cirrhosis. Br Med J 1990;301:12-5.
10. Rutherford CJ, Frenkel EP, Thrombocytopenia issues in diagnosis and therapy. Med Clin of North Am, 1994, 78:555-575.
11. Stein SF, Harker LA, Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis. J Lab Clin Med 1982; 99:217-230.

12. Viganó S, Mannucci PM, D'Angelo A, Rumi MG, Viganó P, Del Ninno E, Cargnel A, Colombo M, Podda M. The significance of protein C antigen in acute and chronic liver biliary disease. *Am J Clin Pathol* 1985, 84:454-458.
13. D'Angelo A, Viganó S, Esmon CH, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S, *J Clin Invest*, 1988,81:1445-1454.
14. Mannucci L, Dioguardi N, Del Dinno E, Mannucci PM. Value of normotest and antitrombin III in the assessment of liver function. *Scand J Gastroent.*1973, 8, Suppl 19: 103-107.
15. Stump DC, Taylor FB, Nesheim ME, Giles AR, Dzik WH, Bovill EG. Pathologic fibrinolysis as a cause of clinical bleeding. *Sem Throm and hemos.* 1990,16:260-273.
16. Hersch SL, Kunelis T, Francis RB Jr, The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: A critical role for tissue plasminogen activator inhibitor . *Blood*, 1987, 69, 1315.
17. Schipper HG, Ten JW. Antithrombin III transfusion in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Haematol*, 1982,52: 33.
18. Takahasi H, Tatewaki W, Wada K, Yoshikawa A, Shibata A. Thrombina and plasmin generation in patients with liver Disease. *Am J Hematol*, 1989, 32: 30-35
19. Bakker CM, Knot EA, Stibbe J, Wilson JH. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. *J. Hepatol*, 1992, 15:330-5.
20. Infante RC, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*, 1987,7:660-664.
21. Ho CH, Hou MC, Lin HC, Lee FY, Wu JC, Lee SD. Hemostatic changes in patients with liver cirrhosis. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*, 1999; 62: 376-82.
22. Violi F, Ferro D, Basili S, Cimminiello C, Saliola M, Vezza E, Cordova C, CALC group. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. *Hepatology*, 1995, 22:96-100.