



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"**

Facultad de Medicina



**"EFICACIA DEL USO DE VITAMINA K PARA LA PREVENCIÓN DE
HEMORRAGIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA"**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

Dra. Stephanie Zenaida Moreno Cruz
Médico residente de cuarto año de Medicina Interna

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA:

Dr. Antonio Cruz Estrada
Profesor titular del curso de Medicina Interna

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Virginia Sánchez Hernández
Médico especialista en Medicina Interna
Doctora en ciencias de la salud

Ciudad universitaria, ciudad de México 2019



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.



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.

**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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

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.

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA” CIUDAD DE MÉXICO**

Dr. Antonio Cruz Estrada.

Jefe de Servicio de Medicina Interna y Profesor Titular.

Dra. Virginia Hipólita Sánchez Hernández.

Director de Tesis.

Dra. Stephanie Zenaida Moreno Cruz

Residente de cuarto año de la especialidad de medicina interna

Este trabajo fue realizado en el hospital general de México en los pabellones de medicina interna con el apoyo y dirección del Dr. Antonio Cruz Estrada Jefe de servicio de medicina interna y bajo la supervisión de la Dra. Virginia Hipólita Sanchez Hernandez medico adscrito al servicio de medicina interna y doctora en ciencias de la salud.

Agradecimientos:

A mi familia, a mi padre Enrique Gil Moreno Vera y mi madre María Eugenia Cruz Cruz, por siempre ser mi inspiración y mi única razón de ser. A mi hermano José Enrique Moreno Cruz por ser mi pilar y mi apoyo, por ser mi calma en tiempos de tormenta. Gracias por la espera, por entender las ausencias, por enseñarme a amar sin condición.

A mis maestros Dr. Antonio Cruz Estrada y la Dra. Virginia Sánchez Hernández por la confianza, las enseñanzas y el tiempo que regalaron a mi formación médica.

Dr. Christian Ramos sin usted nada de esto sería posible. Gracias por enseñarme que aún hay médicos con humanidad, humildad, soñadores y enamorados eternos de su profesión.

SIGLAS, ACRONIMOS Y ABREVIATURAS

STDA: sangrado de tubo digestivo alto

IHC: insuficiencia hepática crónica

OMS: organización mundial de la salud

TVP: trombosis venosa profunda

GLA: ácido gama-carboxiglutámico

TP: tiempo de protrombina

Contenido

RESUMEN ESTRUCTURADO:.....	9
1.0 ANTECEDENTES.....	10
2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
3.0 JUSTIFICACIÓN.....	15
4.0 HIPOTESIS.....	16
5.0 OBJETIVOS.....	17
6.0 METODOLOGIA.....	18
6.2 POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	18
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	20
6.4 DEFINICION DE LAS VARIABLES.....	21
7.- PROCEDIMIENTOS.....	22
7.1 TABLA PARA RECOLECCION DE DATOS.....	24
8.0 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	24
9.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
10.0 ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	26
11.0 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	26
12.0 RECURSOS DISPONIBLES.....	26
13.- RESULTADOS.....	27
14.- DISCUSIÓN.....	32
15.- CONCLUSIONES:.....	34
16.0 BIBLIOGRAFÍA.....	34
17.- Anexos:.....	37

RESUMEN ESTRUCTURADO:

INTRODUCCION: La insuficiencia hepática secundaria a cirrosis ha sido considerada desde hace mucho tiempo como un estado hipo coagulante caracterizada por déficit de síntesis hepática de factores pro-coagulantes reflejados en la alteración de pruebas convencionales de coagulación. La administración de vitamina K en pacientes con cirrosis hepática y sangrado de tubo digestivo alto de etiología variceal es una práctica constante por diversos especialistas, esto bajo la hipótesis de que existe una deficiencia de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. El uso de vitamina K es de uso frecuente para manejo de hemostasias primarias en insuficiencia hepática de etiología autoinmune, donde ha demostrado eficacia. Su uso se ha extendido a otros tipos de hepatopatías sin que exista consenso en su eficacia, a pesar de su uso habitual. Actualmente no se cuenta con evidencia científica para recomendar o desacreditar el uso de vitamina k en sujetos con insuficiencia hepática de etiología no autoinmune.

OBJETIVO: se evaluó la eficacia de uso de vitamina K para prevención de Hemorragia en pacientes con “Insuficiencia Hepática Crónica”. Estudio ensayo clínico doble ciego aleatorizado donde se incluyen pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica con presencia de hemorragia. se categorizarán en dos grupos con base al tratamiento otorgado en los cuales se otorgará de manera aleatoria grupo 1 vitamina K 10 mg cada 12 h. por 3 días, grupo 2 administración de placebo, previo consentimiento informado, se tomarán muestras al ingreso, 24 y 72 h. posteriores para evaluar la eficacia (remisión de la hemorragia, soporte transfusional tardío, supervivencia) del uso de vitamina K intravenosa.

RESULTADOS: Estimación de riesgo por la aplicación de vitamina K, se calcula riesgo relativo de 0.96, (Intervalo de confianza de 0.16 a 5.7) posiblemente cumpliendo con efecto protector contra eventos hemorrágicos como sangrado de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática crónica estadio Child Pugh B y C. **CONCLUSIONES:** En conclusión, con los resultados obtenidos en este estudio el beneficio de la administración de vitamina K en pacientes con insuficiencia hepática crónica en estado de descompensación es limitado, pudiendo favorecer la prevención de eventos hemorrágicos en los pacientes con insuficiencia hepática crónica, sin embargo, se requiere realizar más ensayos clínicos para poder ahondar y generar mayor conocimiento sobre este tratamiento.

PALABRAS CLAVE: *Vitamina K, Insuficiencia hepática crónica, hemorragia por insuficiencia hepática.*

1.0 ANTECEDENTES

1.1 ENFERMEDAD HEPÁTICA Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA DE HEMOSTASIA

La cirrosis es una condición patológica hepática progresiva caracterizada por fibrosis del parénquima y evidencia de actividad regenerativa nodular, que altera la arquitectura normal de la glándula ^(1,2). Es la fase avanzada de un gran número de padecimientos inflamatorios crónicos que afectan al hígado ⁽²⁾.

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 2008 se registraron 28 422 defunciones por cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado en México (5.3%), de las cuales 6 969 fueron en mujeres (2.9%) y 20 922 fueron hombres (7%). Representa la cuarta causa de mortalidad en la población en general. En el caso de los hombres es la tercera causa de mortalidad, precedida por la diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica. En las mujeres representa la séptima causa de mortalidad ^(1, 3). La principal causa de cirrosis es el alcoholismo, seguido de la infección por virus de la hepatitis B y C, y en menor medida las relacionadas con hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y las hepatopatías metabólicas. Se considera que existen alrededor de 100,000 a 200,000 pacientes cirróticos en México ⁽⁴⁾.

La cirrosis ha sido considerada durante mucho tiempo como un estado hipocoagulante en función tanto del hallazgo del déficit de síntesis hepática de factores pro-coagulantes, que da como resultado alteración de las pruebas convencionales de coagulación (INR y tiempo de protrombina), como de la presencia de trombocitopenia ⁽⁵⁻⁸⁾. Sin embargo, existe también déficit en la síntesis de factores anticoagulantes, como la proteína C, la proteína S y la antitrombina, y aumento de factores pro-coagulantes como el factor VIII o el factor von Willebrand ^(8,9).

Lo anterior a menudo provoca en el equipo médico un sentido de seguridad sobre el riesgo de presentar un evento tromboembólico, debido a la idea de la "auto-anticoagulación" ^(10,11). Sin embargo, la síntesis defectuosa de factores anticoagulantes (incluyendo proteína C, proteína S y antitrombina III) que se presentan en la Enfermedad Hepática Crónica (EHC) puede aumentar el riesgo de trombosis. Aunado a lo anterior, se han encontrado niveles elevados de anticuerpos anti-fosfolípidos en algunos pacientes con cirrosis, que pueden ser un factor de riesgo de trombosis ^(7, 12, 13).

Los estudios indican que, además de una disminución de los factores pro-coagulantes sintetizados 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 ^(14, 15).

En condiciones fisiológicas el sistema de coagulación se encuentra balanceado por los factores pro-coagulantes y anticoagulantes, 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 ^(16, 17).

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 cirrosis hepática ^(18, 19).

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 ⁽²⁰⁾.

El desequilibrio pro-coagulante observado in vitro asociado 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 como la trombosis venosa periférica, trombosis de la vena porta, la trombosis y la progresión de la fibrosis hepática ^(20, 21, 22).

Existen 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 ^(20, 21, 22).

1.2 GENERALIDADES DE LA VITAMINA K.

Hace más de 50 años, Henrik Dam (bioquímico y fisiólogo danés) descubrió un “factor antihemorrágico” capaz de revertir los eventos hemorrágicos asociados a deficiencias alimenticias en pollos ⁽²³⁾. El nombre “K” proviene de la palabra alemana/danesa *koagulationsvitamin*, vitamina coagulante ⁽²⁴⁾. La vitamina K está compuesta por un grupo de moléculas liposolubles derivadas de la 2-metil-1,4-naftoquinona. La filoquinona (2-metil-3-phytyl-1,4-naphthoquinona) es conocida como vitamina K₁. Las menaquinonas colectivamente son conocidas como vitamina K₂. Dependiendo del número de unidades isofenilo, los compuestos son conocidos como menaquinona-n (MK_n). Otros compuestos también derivados de la vitamina K son solubles en agua, estos incluyen la vitamina K₃ (menadiona) y el menadiol (vitamina K₄) ⁽²⁵⁾. Las vitaminas K₁ y K₄ son empleadas para el tratamiento profiláctico en aquellos episodios hemorrágicos que resultan de la disminución en la actividad de los compuestos dependientes de la vitamina K. En hemostasia, la vitamina K cataliza la carboxilación de factores de coagulación de síntesis principalmente hepática (VII, IX, X y protrombina), formando sitios de unión con el calcio en los residuos de ácido glutámico a los lados de la cadena proteica. Estos sitios ricos en glutamato se refieren como ácido gama-carboxiglutámico (GLA). Las proteínas C y S, anticoagulantes naturales, también requieren de vitamina K para su actividad. Las proteínas que contienen GLA se encuentran en diversos sitios incluyendo hueso, riñón, placenta, páncreas, bazo y pulmón ⁽²⁶⁾.

La carboxilación de los factores de coagulación se lleva a cabo en el hígado, por tanto, los pacientes con hepatopatías crónicas importantes no responden adecuadamente a la

suplementación con vitamina K, y las alteraciones de la coagulación se vuelven de difícil control ⁽²⁷⁾. Después de ser absorbida en el intestino, diversos estudios usando vitamina K radio marcada sugieren que ésta se introduce a la linfa y posteriormente al torrente sanguíneo, donde del 75 al 90% es transportada por diversas lipoproteínas. No existen estudios acerca de la captación de vitamina K a nivel hepático, pero de acuerdo a su vía metabólica se sugiere que la mayoría se utiliza a este nivel por los hepatocitos, el proceso de captación involucra unión a diversas lipoproteínas de baja densidad (principalmente la apoE) ⁽²⁸⁾.

La relevancia de apoE en el transporte y la internalización de vitamina K es que actúa como un ligando que facilita la unión con elementos de alta afinidad, lipoproteínas y otros miembros de la familia de las LDLR. La unión, y posteriormente la internalización de este complejo, es facilitada mediante otras interacciones celulares en el espacio de Disse. La captación rápida de filloquinona mediante el hígado se evidencia mediante la excreción de diversos metabolitos marcados en la orina y las sales biliares (esta es semejante tanto para la administración oral como parenteral) ⁽²⁸⁾.

La vitamina K se excreta principalmente por vía biliar (30–40%), en las heces se degrada de forma parcial, y alrededor de 15% se excreta por la orina como metabolitos hidrosolubles ⁽²⁶⁾.

1.3 PRINCIPALES INDICACIONES DE LA VITAMINA K

La principal indicación de la administración de vitamina K es la deficiencia de la misma en el recién nacido. A pesar de ser una alteración poco frecuente (0.1% de todos los recién nacidos vivos) es potencialmente letal debido a que las reservas de vitamina K en el recién nacido son bajas, igual que los niveles contenidos en la leche materna ⁽²⁹⁾. La administración intramuscular de 1 mg previene en recién nacidos la mayor parte de las complicaciones, a diferencia de las dosis vía oral, que requiere administración múltiple y en diferentes periodos de tiempo ^(29, 30). Esta dosis de 1 mg es eficaz tanto por vía intramuscular como por vía subcutánea, pero no si se administra por vía oral ⁽³¹⁾.

De forma secundaria la administración de vitamina K se utiliza como antídoto en pacientes que se encuentran bajo un régimen de anticoagulación con antagonistas de vitamina K ⁽³²⁾. Usualmente se utiliza vitamina K1 (fitonadiona) en conjunto con plasma fresco congelado o concentrados protrombínicos ⁽³³⁾. Cuando se administra de forma intravenosa es más eficaz en comparación con la vía oral. La dosis de 1 mg o 5 mg vía oral reduce los niveles de INR en un lapso de 2 horas ⁽³⁴⁾.

1.4 VITAMINA K EN PACIENTES CON FALLA HEPÁTICA

La administración de vitamina K es una práctica constante por diversos especialistas. Esto es bajo la hipótesis de que existe una deficiencia de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X, proteína C, S) en pacientes con afecciones hepáticas ⁽³⁵⁾. A pesar de que las alteraciones en hemostasia son obvias en dichos pacientes, la mayor parte de los episodios hemorrágicos son debidos a ruptura de várices esofágicas o úlceras gástricas secundarias, principalmente, a hipertensión portal ⁽³⁶⁾. De acuerdo a lo publicado por Martí-Carvajal y colaboradores, la administración de vitamina K no brindaría algún beneficio sobre la presencia de hemorragia en pacientes con

insuficiencia hepática, no existen a la fecha ensayos clínicos aleatorizados que sustenten esta hipótesis y dicha afirmación se basa en series de casos o estudios observacionales ⁽³⁷⁾.

1.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA K Y PRESENTACIONES.

La Fitonadiona (Vitamina K1) se encuentra en presentaciones de 2mg y 10mg, en un vehículo de 0.2ml y 1ml. En pacientes que se encuentran bajo tratamiento anticoagulante la dosis media es de 10 a 20mg administrándose en un lapso no menor de 30 segundos. En caso de contar con una hemorragia que ponga en riesgo la vida, la dosis puede repetirse cada 12 horas ⁽³⁸⁾. Existen pocos reportes acerca de la toxicidad en humanos: dosis altas de vitamina K3 (menadiona) pueden generar daño oxidativo, fragilidad eritrocitaria y formación de metahemoglobina. Pocas reacciones de hipersensibilidad se han descrito con el uso de vitamina K (principalmente su forma K1). En cuanto a ensayos animales, las dosis de vitamina K1 (fitoquinona) mayores de 25,000 mg/kg no son fatales en ratas ni en otros roedores, en contraste, las dosis orales de vitamina K3, se han asociado a hiperbilirrubinemia y metahemoglobinemia, esta última principalmente en perros. Individuos con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa son más susceptibles a desarrollar metahemoglobinemia (principalmente con menadiona) ⁽³⁹⁾.

2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia hepática secundaria a cirrosis hepática es una de las principales causas de hospitalización en los servicios de Medicina Interna, debido en su mayoría, a las diferentes complicaciones asociadas siendo las complicaciones hemorrágicas las principales responsables. Los episodios hemorrágicos condicionan la muerte en la mayoría de los casos después del primer año de diagnóstico. Diversas estrategias se han establecido para el control de la hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática, siendo la transfusión de plasma fresco congelado, la administración de crioprecipitados y las drogas antifibrinolíticas las más populares. Debido a que en su mayoría los factores de coagulación que son dependientes de vitamina K para su activación (II, VII, IX, X, Proteína C y proteína S) muestran una síntesis hepática, sus niveles circulantes son muy variables. Muy pocas situaciones condicionan deficiencia selectiva de vitamina K en pacientes portadores de insuficiencia hepática, patologías que conllevan alteración en el metabolismo de las sales biliares (ej., cirrosis biliar primaria) pueden cursar con deficiencias parciales o totales de vitamina K, justificando su suplemento. Debido a que la administración de vitamina K mejora el curso clínico de pacientes portadores de cirrosis biliar primaria entre otros padecimientos autoinmunes que afectan el funcionamiento hepático, se sugiere que el uso de vitamina K podría disminuir el riesgo de hemorragia en sujetos con otras hepatopatías, sin embargo, actualmente no se cuenta con evidencia científica suficiente para recomendar el uso de vitamina K en pacientes con insuficiencia hepática crónica. Aun cuando su uso no es frecuente en pacientes con esta patología, no existen recomendaciones actuales para su uso y aplicación. La bibliografía consultada sugiere que debido a la ausencia de funcionamiento hepático estable no se presentará ningún cambio tras la administración de vitamina K y no existirá ningún impacto en la frecuencia de hemorragia y hemostasia en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

3.0 JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones hemorrágicas asociadas a la cirrosis hepática se encuentran dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad. En su mayoría las complicaciones son de tipo hemorrágico seguido de las complicaciones trombóticas. El beneficio de la adición de vitamina K a la terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática crónica aun es controversial y aun cuando el uso de vitamina K no es frecuente en pacientes con insuficiencia hepática crónica, no existen recomendaciones actuales para su uso y aplicación. Debido a que la administración de vitamina K mejora el curso clínico de pacientes portadores de cirrosis biliar primaria entre otros padecimientos autoinmunes que afectan el funcionamiento hepático, se sugiere que el uso de vitamina K podría disminuir el riesgo de hemorragia en sujetos con otras hepatopatías, sin embargo, actualmente no se cuenta con evidencia científica suficiente para recomendar el uso de vitamina K en pacientes con insuficiencia hepática crónica. El presente estudio pretende generar conocimiento para en un futuro se puedan emitir nuevas recomendaciones en base al uso de vitamina K en pacientes con insuficiencia hepática crónica

4.0 HIPOTESIS

Debido a que la vitamina K se encuentra implicada en la carboxilación de los factores de coagulación dependientes de vitamina K y sólo actúa mientras la síntesis hepática sea constante, entonces a aquellos pacientes con falla hepática grave a los que se les administre vitamina K 10 mg. de manera intravenosa dos veces al día durante su internamiento, mostraran beneficio en cuanto a la reducción del porcentaje de complicaciones hemorrágicas así como en la severidad de los mismos, observándose frecuencias diferentes de eventos hemorrágicos en el grupo de pacientes con administración de vitamina K y aquellos que no se les administre vitamina K.

5.0 OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO. -

Evaluar la eficacia del uso de vitamina K para la limitación de la severidad de los eventos hemorrágicos en aquellos pacientes portadores de insuficiencia hepática que acudan al servicio de urgencias y sean atendidos posteriormente en el área de hospitalización de medicina interna.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar la eficacia del uso de vitamina K para el control de la hemorragia en pacientes portadores de insuficiencia hepática crónica.

Determinar la eficacia del uso de vitamina K para disminuir la severidad de la hemorragia en pacientes portadores de insuficiencia hepática crónica.

Determinar la eficacia del uso de vitamina K para disminuir el uso de hemoderivados en pacientes portadores de insuficiencia hepática crónica.

6.0 METODOLOGIA

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Cronología	Prospectivo	El estudio se realizará posterior a la autorización por parte del comité de ética e investigación, ingresando los casos acordes a los criterios de inclusión y realizando un seguimiento prospectivo hasta la última fecha de seguimiento o muerte del caso
Maniobra	Experimental	Se aleatorizarán a los pacientes 1:1 sobre la administración de vitamina K en conjunto con el soporte transfusional El método de aleatorización se realizará mediante bloques.
Temporalidad	Longitudinal	Se realizarán múltiples mediciones para poder analizar la supervivencia de los casos a través del tiempo, a las 72hrs se valorara la resolución de la hemorragia
Finalidad	Analítico	Se describirán la eficacia de la adición de la vitamina K sobre el control de hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática y hemorragia activa

6.2 POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

FÓRMULA DEL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un cálculo de tamaño de la muestra para una proporción considerándose un porcentaje de error del 3% con una Z de alpha a 1.96

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante la fórmula para estudios clínicos, considerándose un intervalo de confianza del 95%.

Desarrollo de la fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * (1-p)}{e^2 * (N-1) + Z_{\alpha}^2 * p * (1-p)}$$

Donde:

n = Tamaño de muestra calculado

Z_α = 1.96 para el 95% de confianza (α=0.05)

p = Población con episodios de hemorragia digestiva

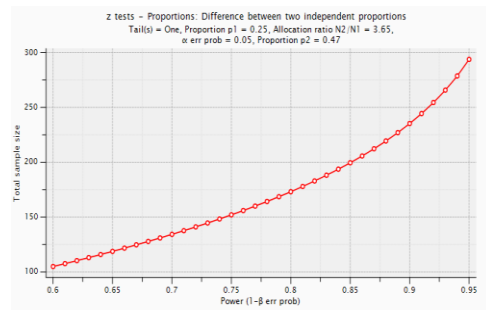
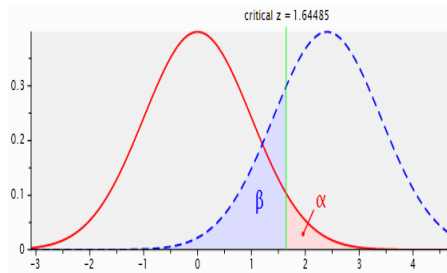
N = Prevalencia esperada (números de casos)

e² = Error estadístico beta (3%)

$$n = \frac{89 * 1.96^2 * 0.39 * (1-0.39)}{[0.03^2 * (89-1)] + [1.96^2 * 0.39 * (1-0.39)]} =$$

$$n = \frac{89 * 3.8416 * 0.39 * 0.61}{[0.0009 * 88] + [3.8416 * 0.39 * 0.61]} = \frac{81.3386}{0.0792 + 0.9139} = 82$$

Se reclutarán 82 pacientes, serán asignados a dos grupos de 41 pacientes, incluyendo 10% adicional para cubrir abandonos.



REEMPLAZO DE LOS SUJETOS

En el caso de abandono o suspensión del tratamiento, con el fin de lograr el tamaño de la muestra especificado (41 pacientes por grupo), se documentará la causa y se reemplazará al sujeto de estudio, siempre y cuando la muestra sea menor de 37 pacientes por grupo. De acuerdo al tiempo de permanencia en el estudio se evaluará la necesidad de llevar a cabo los procedimientos de la visita final a los pacientes que suspendan o abandonen el tratamiento. Para fines de seguridad, los

eventos adversos de estos pacientes deberán ser tomados en cuenta para el reporte final del estudio.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Clínicos**
- Pacientes mayores de 18 años que sean atendidos en los servicios de Urgencias o Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
 - Diagnóstico de insuficiencia hepática primaria sin importar la etiología
 - Pacientes que cuenten con perfil bioquímico y hemostático necesario para establecer la estadificación acorde al puntaje Child-Pugh y puntaje MELD.
 - Pacientes que firmen consentimiento informado para la administración de medicamento
 - Pacientes que ameriten estancia intrahospitalaria mayor de 48 horas
 - Pacientes cuyo motivo de ingreso sea secundario a la presencia de hemorragia de tracto digestivo de cualquier etiología.

6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Clínicos**
- Pacientes que se conozcan con alergia a componentes asociados a la vitamina K
 - Pacientes cuya falla hepática sea considerada de tipo secundaria (cardiaca, inmunológica, Infiltrativo)
 - Pacientes que se encuentren con soporte nutricional parenteral
 - Pacientes sometidos a resección intestinal
 - Pacientes que cuenten con antecedente de cáncer
 - Pacientes embarazadas

6.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que revoquen el consentimiento informado durante su estancia hospitalaria
- Ausencia de registros médicos de la Institución.

6.4 DEFINICION DE LAS VARIABLES

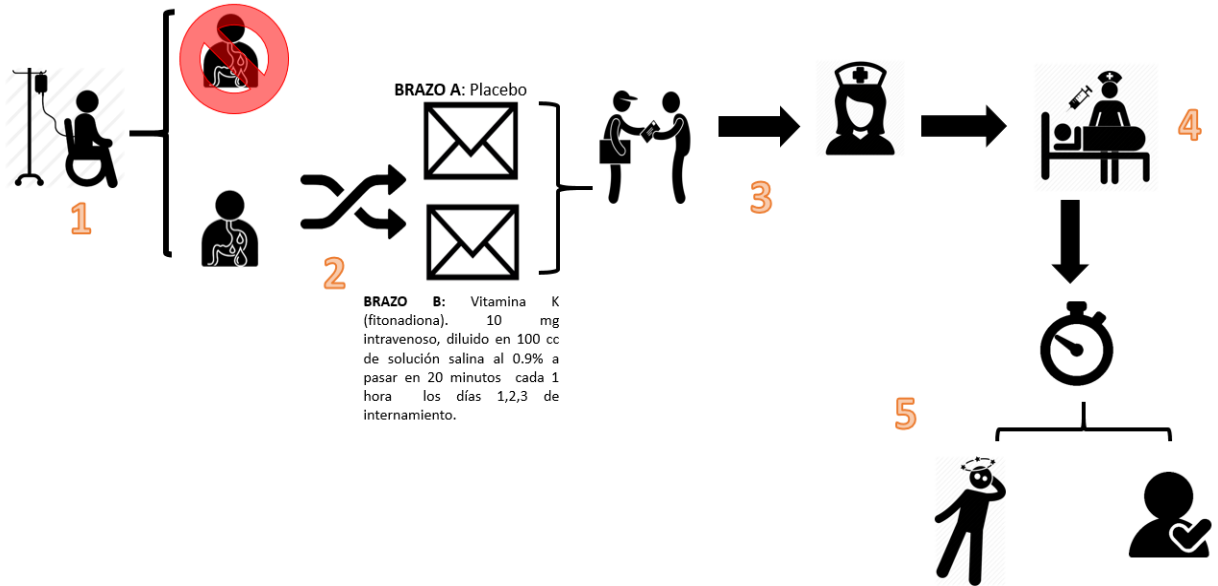
Variable dependiente		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Supervivencia Pacientes los cuales se mantuvieron vivos al final del seguimiento	Cualitativa dicotómica	0) Vivo 1) Muerto
Control de la hemorragia	Cualitativa dicotómica	0) No resolución 1) Resolución
Operacionalización de la variable: Se considerara como resolución de la hemorragia a la ausencia de evidencia de actividad hemorrágica a cualquier nivel apreciada por el médico tratante		
Soporte transfusional tardío	Cualitativa dicotómica	0) si 1) no

Variable independiente		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Tratamiento con vitamina K	Cualitativa dicotómica	0) Sin tratamiento 1) con tratamiento
Operacionalización de la variable: Administración de dosis de vitamina K diariamente		

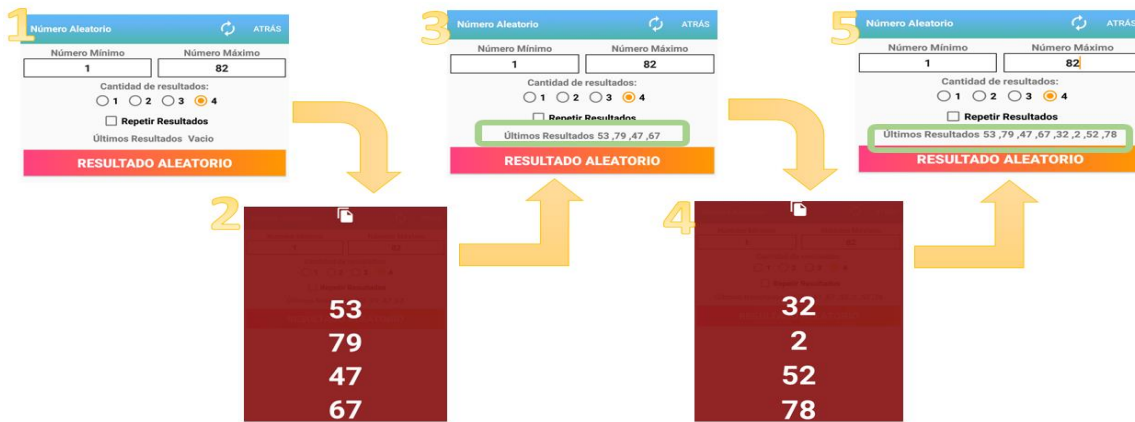
durante 3 días (10 mg vía intravenosa cada 12 horas)		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Tipo de riesgo CHILD PUGH	Cualitativa ordinal	0. Child A 1.Child B 2. Child C
Operacionalización de la variable: cálculo de índice pronóstico de sobrevivencia		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Genero	Cualitativa dicotómica	0. Femenino 1. Masculino
Operacionalización de la variable: que se considera como la presencia de melena, hematemesis, sangre oculta en heces.		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Presencia de sangrado	Cualitativa dicotómica	0. Sin sangrado 1. Sangrado
Operacionalización de la variable: que se considera como la presencia de melena, hematemesis, sangre oculta en heces.		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Tipo de riesgo MELD score	Cualitativa ordinal	0. 0-9 1.10-19 2. 20-29 3. 30-39 4. >40
Operacionalización de la variable: cálculo de índice pronóstico de sobrevivencia		

7.- PROCEDIMIENTOS

Se realizará un ensayo clínico aleatorizado placebo controlado considerándose de forma inicial dos brazos de tratamiento.



En aquellos pacientes que cumplan criterios de inclusión así como episodio de hemorragia aguda de tubo digestivo alto, previa autorización y firma de consentimiento informado (figura 1) se realizará un método de aleatorización simple 1:1 mediante aplicación informática. (Figura 2)



Aquellos casos que correspondan a la maniobra terapéutica (*Brazo B*) se entregará en sobre sellado el medicamento a la enfermera responsable del paciente quien verificará el contenido del mismo y especificaciones a seguir en la administración del medicamento, (figura 3) se les administrará vitamina K₁ de manera endovenosa durante 20 minutos cada 12hrs (dosis total de 10mg) por un total de 6 aplicaciones (3 días) (figura 4), posterior a la aplicación se mantendrá al paciente en vigilancia por un periodo de 5 minutos para descartar la presencia de eventos adversos relacionados con la aplicación del medicamento

entre los cuales podrían presentarse flebitis y anafilaxia (menos del 0.01%) en el cual se realizara interrupción de la administración del medicamento se evaluara la gravedad de la reacción adversa y se aplicara tratamiento específico para la misma con esteroides y/o epinefrina según sea necesario (figura 5). El *Brazo A* (considerándose como placebo) corresponderá a la administración de solución salina 100cc durante el lapso de 20 minutos cada 12hrs durante las primeras 6 dosis (3 días).

Métodos para Asignar a los Pacientes a los Grupos de Tratamiento

Antes de asignar el grupo al que pertenecerá cada paciente, se deberá corroborar:

- Que cada paciente firme la Carta de Consentimiento Informado debidamente comprendida.
- Que cumpla con todos los criterios de inclusión y que no aplica ninguno de los criterios de exclusión.
- Que se hayan realizado las pruebas basales (de ingreso) de laboratorio y de gabinete si se requiere

Los pacientes serán asignados de manera aleatoria a uno de los siguientes grupos de tratamiento, con base a una tabla de números aleatorios. En caso de que algún paciente presente un evento adverso serio relacionado, se realizara por parte del comité investigador ruptura del ciego estableciendo el brazo de tratamiento del paciente.

7.1 TABLA PARA RECOLECCION DE DATOS

En la cual se registrará la recolección de datos por paciente. los siguientes datos: fecha de ingreso y egreso, aplicación de vitamina K ,si se presenta evento hemorrágico, desenlace fatal, nombre de paciente , sexo, edad, número de expediente (ECU), bilirrubina directa e indirecta asi como determinación total, TP, INR, leucocitos, hematocrito, hemoglobina, ancho de distribución plaquetaria, ancho de distribución eritrocitaria, plaquetas, creatinina, albumina, presencia de encefalopatía hepática, ascitis, tensión arterial, presión arterial media, frecuencia cardiaca, CHILD-PUHG, MELD, SHOCK index y requerimientos transfusionales durante su internamiento. (ver Anexo 2).

8.0 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Posterior a la fecha de la autorización del estudio, se inició el protocolo de tratamiento, estimándose completar la muestra de estudio en un lapso de 6 meses. El seguimiento promedio de los pacientes se realizará durante la estancia hospitalaria y el cálculo de supervivencia se estimó a 30 días de seguimiento. (ver anexo 3)

9.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará el Software estadístico SPSS versión 20.0. Inicialmente se realizará estadística descriptiva para la identificación de las proporciones de las diferentes características de la población descrito mediante porcentaje (%). Se analizará la distribución tanto del género como la media de la edad, así como la supervivencia libre de evento hemorrágico, severidad de la hemorragia y tipo de riesgo mediante escalas de MELD, CHILD-PUGH. Se utilizará una prueba T student para la diferencia de medias de las variables cualitativas entre los dos grupos para identificar la homogeneidad entre los dos grupos.

Prueba de contraste de hipótesis

Ji-cuadrado

$$\chi^2 = \sum \frac{(fo - fe)^2}{fe}$$

Se utilizará la prueba de Ji-cuadrada para la prueba de contraste de hipótesis entre las variables cualitativas dicotómicas la muerte y la resolución de la hemorragia en las primeras 72hrs

- Género
- Administración de Vitamina K
- Tipo de riesgo (MELD, CHILD-PUGH)
- Severidad de la hemorragia

Supervivencia

$$\frac{(O_2 - E_2)^2}{Var(O_2 - E_2)} \sim \chi_1^2$$

Para el análisis de supervivencia se utilizará el método Kaplan-Meier, para identificar la supervivencia global, la supervivencia entre cada uno de los grupos y acorde a la administración de vitamina K

- Supervivencia global
- Supervivencia acorde al tipo de tratamiento
- Supervivencia libre de evento hemorrágico

La diferencia entre los dos grupos se estimó mediante el test de log Rank

$$\lambda(t, x_i) = \lambda_0(t) e^{\beta' x_i}$$

Para evaluar la asociación de las diferentes variables sobre el pronóstico se realizó un análisis multivariado mediante el análisis de regresión de Cox

10.0 ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Dicha investigación sigue los reglamentos citados en el reglamento de la ley general de salud en los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en el título segundo “de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I disposiciones comunes artículos 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, y 27. Respetando la dignidad y protección de los derechos del paciente y bienestar del mismo, ajustándose a los principios éticos y científicos que la justifican prevaleciendo en todo momento la probabilidad de beneficio sobre los riesgos predecibles. Siendo realizada por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

11.0 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La relevancia es ver los resultados esperados de mejora de atención efectiva al paciente, presentación del presente estudio en Congreso de Medicina Interna, así como, en Congreso Internacional de Medicina Interna, titulación oportuna del Investigador asociado derivado del trabajo de investigación y posterior publicación en Revista de alto impacto.

12.0 RECURSOS DISPONIBLES

Se solicitó a Investigación estudios de laboratorio necesarios para su ingreso, evolución y término de evaluación durante la estancia hospitalaria de cada uno de los pacientes, se estima aproximadamente 82 pacientes que requerirán material necesario para la elaboración de ingreso al servicio de medicina interna (bolígrafo, computadora, formato impreso de historia clínica e ingreso, consentimiento informado de hospitalización y de tratamiento) estudios de laboratorio: biometría hemática, tiempos de coagulación al inicio, al ingreso 24 y 72 h de inicio de tratamiento, determinación de química sanguínea de 16 elementos.

13.- RESULTADOS

Tabla 1.- Caracterización de la población

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad de los pacientes ingresados	23	32.00	67.00	51.6087	8.85098
Fallecimiento durante el internamiento	23	0	1	.04	.209
Endoscopia	23	0	1	.96	.209
Creatinina	23	.60	7.20	2.7539	1.63351
INR	23	1.30	2.90	1.7848	.33250
Tiempo de protrombina	23	15.50	33.00	20.6261	3.64906
Leucocitos	23	3.50	31.30	12.6522	6.61155
Hemoglobina	23	5.00	13.70	8.1609	2.19312
Hematocrito	23	4.42	38.10	23.5226	7.25865
ADE	23	14.20	23.30	17.5043	2.14973
Plaquetas	23	24.00	461.00	104.5652	86.09341
Transfusiones previas a su ingreso	23	0	1	.26	.449
Albumina	23	1.50	4.10	2.5800	.63410
N válido (por lista)	23				

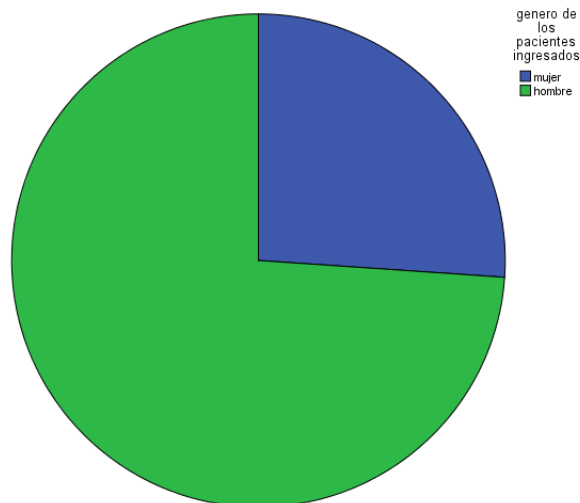
De la población ingresada a nuestro estudio solo se reportó una defunción del grupo de pacientes que no se encontraban dentro del tratamiento con vitamina K. El deceso se reporto secundario a falla orgánica múltiple por sepsis abdominal y pulmonar.

A su ingreso se encontró que la determinación más baja hemoglobina se encontró en 5.0g/dl y el valor mas alto en 13.70 g/dl, con una media de 8.10 g/dl (\pm DE 8.16 g/dl.) Determinación de plaquetas con valores de 24,000 a 461,000 (\pm DE 86, 000). INR al ingreso con valores que oscilan entre 1.30 a 2.90 (DE \pm .33), y una media de 1.78. Factores que predisponen y muestran la severidad de la hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

De los pacientes ingresados a nuestro estudio con un numero total de 23 pacientes el 26.1 % (6 pacientes) de ellos pertenecen al sexo femenino y el 73.9% (17 pacientes) al sexo masculino.

Tabla 1.- Genero de los pacientes ingresados

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Mujer	6	26.1
	Hombre	17	73.9
	Total	23	100.0



La media de edad en los pacientes reclutados se encontró en 51.60 ± 8.8 años. También se observó que en aproximadamente 52.2% de los pacientes tenían consumo activo de tabaquismo mientras que el 47.8% restante negó consumo de tabaco.

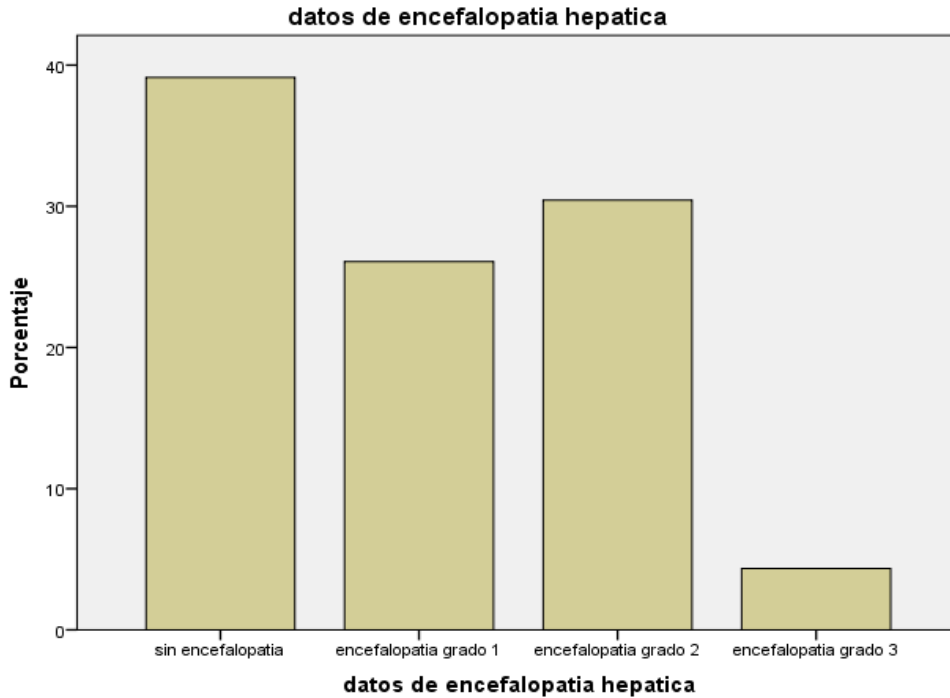
Tabla 2.- Tabaquismo

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no fumador	11	47.8
	Fumador	12	52.2
	Total	23	100.0

Se encontró además que hasta el 39% de los pacientes se encontraban sin datos de encefalopatía a su ingreso, seguido de un 30.4% que presentó encefalopatía hepática grado dos, 26.1% encefalopatía hepática grado uno y solamente el 4.3% de nuestros pacientes presentaron a su ingreso al servicio de medicina interna encefalopatía hepática grado tres lo cual le confiere peor pronóstico y mayor morbimortalidad durante su internamiento.

Tabla 3.- Encefalopatía hepática por severidad, Escala de West Haven

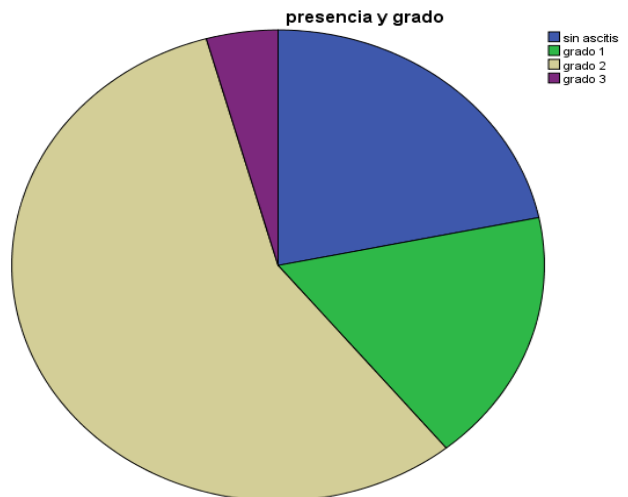
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	sin encefalopatía	9	39.1
	encefalopatía grado 1	6	26.1
	encefalopatía grado 2	7	30.4
	encefalopatía grado 3	1	4.3
	Total	23	100.0



Clínicamente nuestra población a su ingreso presentaba datos de hipertensión portal que se manifiesta entre otras características clínicas por datos de ascitis en diferente magnitud.

Tabla 4.- Ascitis

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	sin ascitis	5	21.7
	grado 1	4	17.4
	grado 2	13	56.5
	grado 3	1	4.3
	Total	23	100.0



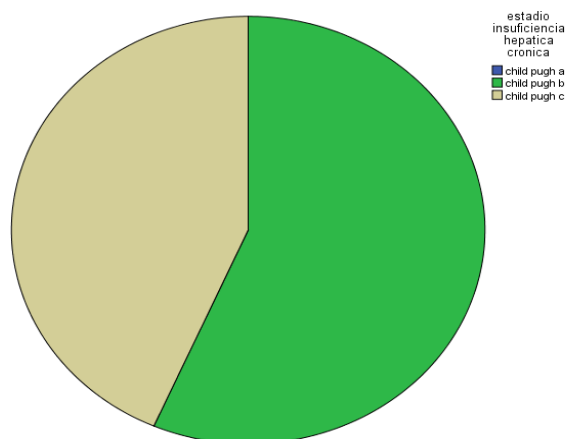
Aunque el sistema Child- Turcotte- Pugh no fue el primero en estadificar el riesgo de los pacientes con cirrosis hepática, esta clasificación ha sido el método más utilizado para la valoración del pronóstico vital de los pacientes. Esta escala emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada criterio médico del 1-3 siendo el número 3 el que indica el daño más severo.

De los pacientes ingresados a nuestro protocolo el 56,5% se clasificó en estadio Child Pugh B y el 43,5% en Child Pugh C. La clase B presenta supervivencia al año de 81% y una supervivencia a los 2 años de 57%. En la clase C se calcula supervivencia al año de 45%

y a los 2 años de 35%. La escala de Child Pugh se trata de un buen predictor de severidad de hepatopatía en fase de cirrosis.

Tabla 5.- Estadio insuficiencia hepática crónica

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Child Pugh b	13	56.5
	Child Pugh c	10	43.5
	Total	23	100.0



En cuanto a la escala de MELD se trata de una escala que nace con el objetivo de predecir la supervivencia los 3 meses. El 47.8% de los pacientes obtuvo una puntuación que se encontraba entre 30 – 39 puntos, 39.1% obtuvo una puntuación entre 20 – 29 puntos y solo el 8.7% obtuvo una puntuación entre 10 -19 puntos.

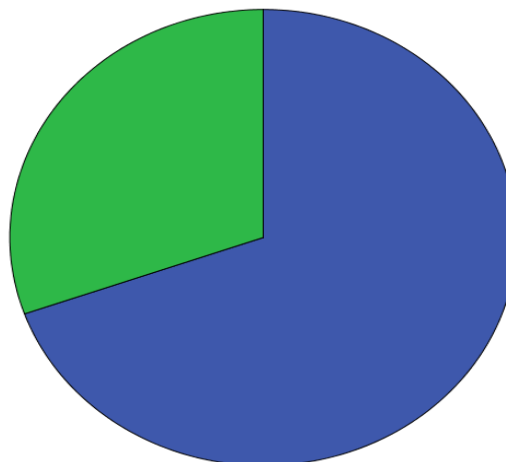
Tabla 6.- Escala de MELD mortalidad a los 3 meses

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	menor de 9	1	4.3
	10-19	2	8.7
	20-29	9	39.1
	30-39	11	47.8
	Total	23	100.0

De los pacientes incluidos en nuestro estudio el 30.4% fueron aleatorizado y recibieron tratamiento con vitamina k, el resto que corresponde al 69.6% no recibieron tratamiento con vitamina k y se continuo con tratamiento medico indicado por servicio tratante. De la totalidad de los pacientes a los que se les administro Vitamina K ninguno refirió presentar eventos adversos relacionados con la administración del fármaco. Como parte del tratamiento indicado el 95.7% de los pacientes recibieron tratamiento con endoscopia como abordaje inicial por sangrado de tubo digestivo alto, mostrando ser una herramienta efectiva para el tratamiento de este tipo de patologías.

Tabla 7.- Vitamina K

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	16	69.6
	SI	7	30.4
	Total	23	100.0



En la siguiente tabla se muestra la distribución de casos de insuficiencia en grupos de vitamina K y aquellos que no recibieron tratamiento. Mostrando similar distribución de casos.

**Tabla cruzada 8.- Estadio insuficiencia hepática crónica
 VITAMINAK**

		VITAMINAK		Total
		NO	SI	
Estadio insuficiencia	Child Pugh B	9	4	13
hepática crónica	Child Pugh C	7	3	10
Total		16	7	23

Se realizó pruebas cruzadas y Ji- cuadrado para el análisis de los grupos y el seguimiento de hemorragia a las 72 horas posteriores al inicio del tratamiento. Se encontró un menor número de eventos hemorrágicos registrados por el servicio médico en el grupo de pacientes que se incluyeron en el tratamiento y administración con vitamina K, en comparación con el grupo control.

**Tabla cruzada 9.- VITAMINAK y eventos hemorrágicos
 a las 72 horas de seguimiento**

Recuento

		dia tres		Total
		sin sangrado	con sangrado	
VITAMINAK	NO	9	7	16
	SI	5	2	7
Total		14	9	23

Estimación de riesgo por la aplicación de vitamina K, se calcula riesgo relativo de 0.96, (Intervalo de confianza de 0.16 a 5.7) posiblemente cumpliendo con efecto protector contra eventos hemorrágicos como sangrado de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática crónica estadio Child Pugh B y C.

Tabla 9.- Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para estadio insuficiencia hepática crónica (Child Pugh b / Child Pugh c)	.964	.160	5.795
Para cohorte VITAMINAK = NO	.989	.574	1.704
Para cohorte VITAMINAK = SI	1.026	.294	3.578
N de casos válidos	23		

14.- DISCUSIÓN

Las complicaciones hemorrágicas asociadas a la cirrosis hepática se encuentran dentro de las primeras causas de morbi-mortalidad en esta población; Lo que genera la búsqueda de nuevos tratamientos y dianas terapéuticas en el manejo de los pacientes con Insuficiencia hepática crónica y sangrado de tubo digestivo alto para prevenir eventos y recurrencias de este.

El beneficio de la adición de vitamina k al manejo de los pacientes con IHC aun es controversial, y aun cuando su uso no es frecuente, actualmente no existen recomendaciones para su uso y aplicación. Lo anteriormente dicho motiva la búsqueda de conocimiento, así como la aplicación de ensayos clínicos controlados que acrediten o no el uso de este fármaco.

En nuestra población se reunieron a 23 pacientes de los cuales se observó una notable prevalencia de la enfermedad en el género masculino que correspondió al 73% de la población y que concuerda con la epidemiología local y nacional.

Con una media de edad de 51 años y por lo menos el 50% de la población reclutada refería toxicomanías positivas a tabaquismo lo que le confiere mayor riesgo de comorbilidades y complicaciones. En este estudio pudimos observar que no solo la presencia de sangrado favorece la mortalidad de este grupo de pacientes, si no que otros factores como toxicomanías, estadio de Child Pugh al ingreso, estadio de MELD, así como descompensación de la insuficiencia hepática por ascitis podría favorecer la mortalidad de los pacientes. De los pacientes ingresados a nuestro protocolo el 56,5% se clasifico en

estadio Child Pugh B y el 43.5% en Child Pugh C. lo cual resulta de una supervivencia global disminuida a los dos años según aumente la calificación en la escala de Child Pugh, siendo en el peor de los casos una supervivencia menor de 35% a los dos años.

Este estudio tiene como objetivo valorar si existen o no beneficio en la disminución de sangrado en los pacientes con IHC. El 30% de la población total de este estudio fue aleatorizada y recibió tratamiento con vitamina K. Es importante mencionar que durante la administración del tratamiento no se reportaron eventos adversos al mismo. Durante el seguimiento de los pacientes se reporto una defunción la cual no se relaciono con la administración de Vitamina K, si no con falla orgánica múltiple secundaria a foco séptico pulmonar y abdominal.

Estimación de riesgo por la aplicación de vitamina K, se calcula riesgo relativo de 0.96, (Intervalo de confianza de 0.16 a 5.7) posiblemente cumpliendo con efecto protector contra eventos hemorrágicos como sangrado de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática crónica estadio Child Pugh B y C.

En los artículos consultados y revisados sugieren que la adición de vitamina K no implica un beneficio en la prevención de las complicaciones hemorrágicas en la enfermedad hepática terminal y que no implica modificaciones en las pruebas de hemostasia implicadas con factores dependientes de vitamina K ni modifica el riesgo de muerte. Sin embargo, en este estudio se demostró un posible efecto protector contra eventos hemorrágicos como sangrado de tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática crónica en estadios Child Pugh B y C. se deberá continuar la recolección de la muestra y seguimiento de los pacientes para poder determinar de manera fidedigna esta posible relación entre la administración de vitamina K y la prevención de sangrado de tubo digestivo alto.

Las debilidades de este estudio se deben a el número no representativo de pacientes ingresados, y que al no completarse el calculo de la muestra en su totalidad le resta poder estadístico. La heterogeneidad en el tratamiento que reciben los pacientes a su ingreso a urgencias puede ser una fuente de sesgo importante para el desenlace y resultados obtenidos durante el seguimiento de los pacientes favoreciendo o no el uso de vitamina K. Se deberá continuar con el estudio para poder completar la muestra poblacional, para valorar cual o cuales son los verdaderos efectos que la vitamina K tiene en este grupo de pacientes. La evidencia actual apunta a que el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con IHC requiere control mecánico de la hemorragia, así como adecuado soporte transfusional.

15.- CONCLUSIONES:

En conclusión, con los resultados obtenidos en este estudio el beneficio de la administración de vitamina K en pacientes con insuficiencia hepática crónica en estado de descompensación es limitado, pudiendo favorecer la prevención de eventos hemorrágicos en los pacientes con insuficiencia hepática crónica, sin embargo, se requiere realizar más ensayos clínicos para poder ahondar y generar mayor conocimiento sobre este tratamiento.

16.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso Mexicano Sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Cirrosis Hepática. Asociación Mexicana de Hepatología. Informe Preeliminar, 10 junio 2007.
2. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, *et al.* Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology*. 2004; 3(1): 30-33.
3. Sistema Nacional de Información en Salud. Mortalidad, Información tabular (s.f.). Recuperado el 4 de marzo de 2014, de <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>.
4. 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; 35 (9): 660-66.
5. Tripodi A, Mannucci P. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Eng J Med* 2011; 365: 147-56.
6. Lisman T. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol*. 2010; 53(2): 362-71.
7. 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.
8. Lisman T, Porte R. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*, 2010; 116(6): 878-83.
9. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, *et al.* Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006; 44:1039-46.
10. 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):1145-49.
11. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, *et al.* Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost*. 2011; 9:1713-23.

12. 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.
13. 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.
14. 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): 259-62.
15. 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: 2152–59.
16. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. Semin Thromb Hemost. 2008; 34:772-78.
17. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. Clin Liver Dis. 2009; 13 (1): 1-9.
18. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. Hepatology. 2006; 44:440-45.
19. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. Crit Care Clin. 2005; 21: 563.
20. 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: 2105-11.
21. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. Dig Surg. 2007; 24(4): 250-8.
22. Lesmana CR, Inggriani S, Cahyadinata L, Lesmana LA. Deep vein thrombosis in patients with advanced liver cirrhosis: a rare condition?. Hepatol Int. 2010; 4:433-38.
23. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick: Occurrence and chemical nature. Nature 1935; 135: 652.
24. Vermeer C, Schurgers LJ. A comprehensive review of vitamin K and vitamin K antagonists. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 339.
25. Booth SL, O'Brien-Morse ME, Dallal GE, Davidson KW, Gundberg CM. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods: comparison of younger and older adults. American Journal of Clinical Nutrition. 1999; 70: 368-77.
26. Lauer B, Spector N. Vitamins. Pediatr Rev. 2012; 33(8): 339–51.
27. Larson AE, Friedman PA, Suttie JW. Vitamin K-dependent carboxylase. Stoichiometry of carboxylation and vitamin K 2,3-epoxide formation. J Biol Chem 2000; 256: 11032.

28. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. Adv Nutr. 2012; 3(2):182-95.
29. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding in early infancy. Blood Rev. 2009; 23(2):49-59.
30. Von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Can 3 oral 2 mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding?. Eur J Pediatr. 1999; 158 (S3): S183-S186.
31. Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. Eur J Pediatr. 1997; 156(2):126-30.
32. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical. Mayo Clin Proc. 2013; 88(5):495-511.
33. Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. Swiss Med Wkly. 2009; 139(5-6): 60-64.
34. Agno W, Gallus A, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek E, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141: e44S-e88S.
35. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. Semin Thromb Hemost. 2008; 34(8):772-78.
36. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. Dig Surg. 2007; 24(4): 250-58.
37. Martí-Carvajal AJ, Solá I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in patients with acute or chronic liver diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 9: CD004792. doi: 10.1002/14651858. CD004792. pub.
38. Hirsch I, Dalen JE, Deykin I, Poller L, et al. Oral anticoagulants: mechanisms of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest. 1998; 114(5): 445S-469S.
39. Shearer MJ. Vitamin K. Lancet. 1995; 28: 345 (8944): 229-34.

17.- Anexos:

Anexo 2.- Tabla de recolección de datos

FECHA EGRESO	FECHA INGRESO	VITAM	dia 1	dia 2	dia 3	Sangrado	MUERTE	Nombre	Sexo	ECU	Edad	BT	BI	BD	TP	INR
				0	0	0			M:O H.1		años					
				0	0	0					años					
				0	0	0					años					
				0	0	0					años					
				0	0	0					años					
				0	0	0					años					
				0	0	0					años					
				0	0	0					años					

Leucocitos	HTO	HB	ADP	RDW	plaquetas	Cr	Albumina	Enfefa	Ascitis	T/A	PAM	FC	SHOCK IN	Child Pug	MELD
		g/dl					g/dl			mmHg		lpm			
		g/dl					g/dl			mmHg		lpm			
		g/dl					g/dl			mmHg		lpm			
		g/dl					g/dl			mmHg		lpm			
		g/dl					g/dl			mmHg		lpm			
		g/dl					g/dl			mmHg		lpm			
		g/dl					g/dl			mmHg		lpm			
		g/dl					g/dl			mmHg		lpm			

Anexo 3.- Cronograma de actividades

Cronograma de actividades				
NOMBRE	FASE UNO	AVANCE	INICIO	CONCLUSION
Revisión bibliográfica	REALIZADO	100%	01/11/2018	25/12/2018
Elaboración del protocolo	REALIZADO	100%	25/12/2018	19/03/2019
Envío de protocolo a revisión	EN PROCESO	25%	20/03/2019	20/04/2019
Recolección de la información	EN ESPERA	0%	20/04/2019	30/08/2019
Analisis de resultados	EN ESPERA	0%	01/09/2019	30/09/2019
Presentación de trabajo concluido	EN ESPERA	0%	01/10/2019	10/10/2019
		38%		

Anexo 4: formato de recolección de datos

Nombre: _____ ECU: _____

NUMERO DE FOLIO: _____

edad:	años
sexo:	
fecha de ingreso:	/ /19
fecha de egreso:	/ /19

TABAQUISMO: _____
 ALCOHOLISMO: _____
 OTRAS TOXICOMANIAS: _____
 TRANSIIONES PREVIAS: _____

Recolección de laboratorios:

BT				BI			
BD				TP			
INR				LEUCOCITOS			
HTO				HB			
ADE				ADP			
PLAQUETAS				CR			
ALBUMINA				ENCEFALOPATIA HEPÁTICA			
ASCITIS				STDA			

CHILD-PUGH: _____
 MELD: _____

Administración de tratamiento

	día 1	día 2	día 3	observaciones
¿Se administró medicamento?	/	/	/	
¿Reacciones adversas? *				
¿Presenta STDA?				
muerte				

Anexo 5.- Escala de Child Pugh

Puntos	1	2	3
Ascitis	Ausente	Fácil control	Pobre control
Encefalopatía	Ausente	Grado 1 y 2	Grado 3 y 4
Bilirrubina (mg/dL)	< 2.0	2.0-3.0	> 3.0
Albumina (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
TP / INR (seg > control)	< 4 / < 1.7	4-6 / 1.8 - 2.3	> 6 / > 2.3
	A	B	C
Puntos totales	5-6	7-9	10-15

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

Rev Hosp Jua Mex 2007; 74(3):126-133 Altamirano-Gómez JT y cols. Utilidad de Meld, Child-Turcotte-Pugh y Rockall para predecir mortalidad y resangrado en cirrosis

Anexo 6: Tarjeta de participante para paciente

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

“Eficacia del uso de vitamina K para la prevención de eventos asociados a hemorragia en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica”

Nombre: _____ ECU: _____

Contactos:

Dra. Virginia Hipólita Sánchez Hernández

Médico adscrito al servicio de medicina interna 110

Teléfono: 5541923519

Dra. Stephanie Zenaida Moreno Cruz

Residente del servicio de medicina interna

Anexo 6.- ESCALA DE WEST HAVEN

GRADO	MANIFESTACIONES
MINIMA	Alteración en test psicométricos o neuropsicológicos
GRADO I	<ul style="list-style-type: none">• Euforia• Atención disminuida• Alteración en el ritmo del sueño• Deterioro en la capacidad de sumar y restar
GRADO II	<ul style="list-style-type: none">• Asterixis o Flapping• Letargia• Desorientación• Cambio en la personalidad• Dispraxia
GRADO III	<ul style="list-style-type: none">• Somnolencia o semiestupor• Letargia• Desorientación grave• Comportamiento bizarro
GRADO IV	Coma