

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



EFICACIA DE LA VITAMINA K EN LOS TRASTORNOS DE COAGULACIÓN EN LOS  
PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

RONALD ENRIQUE GALDAMEZ FUENTES

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

MARZO 2017





ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.192.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **Ronald Enrique Galdamez Fuentes**

Carné Universitario No.: **200510321**

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS EFICACIA DE LA VITAMINA K EN LOS TRASTORNOS DE COAGULACIÓN EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Que fue asesorado: **Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.**

Y revisado por: **Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2017**

Guatemala, 28 de febrero de 2017

  
**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

  
**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala  
Tels. 2251-5400 / 2251-5409  
Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



Guatemala, 02 de octubre de 2,015

Doctor

**Oscar Fernando Castañeda**

Coordinador Específico Programas de Maestrías

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Universidad de San Carlos de Guatemala

PRESENTE

Doctor Castañeda:

Por este medio le informo que revise el contenido del informe final de tesis con el título:

**"Eficacia de la Vitamina K en los Trastornos de Coagulación en los  
Pacientes con Enfermedad Hepática Crónica"**

Del Doctor **Ronald Enrique Galdamez Fuentes**, el cual **APRUEBO** por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Ciencias Médicas en la Especialidad de Medicina Interna de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular,

**Dr. Jorge Luis Romero Méndez, MSc.**

Asesor y Revisor de Tesis

Docente de Investigación

Maestría en Ciencias Médicas en la Especialidad de Medicina Interna  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social



**Dr. Jorge Luis Romero M.**  
**JEFE DE SERVICIO MEDICO**  
**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**UNIDAD FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

C.c.: Archivo

## AGRADECIMIENTOS

A mis maestros del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, a quienes debo respeto eternamente.

## INDICE DE CONTENIDOS

Índice de Tablas	i
Índice de Gráficas	ii
Resumen	iii
I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
III. Objetivos	6
3.1 General	6
3.2 Específicos	6
IV. Material y Métodos	7
4.1 Tipo y diseño de investigación	7
4.2 Universo y Muestra	7
4.2.1 Población/Universo	7
4.2.2 Muestra y Marco Muestral	7
4.3 Unidad de Análisis	7
4.4 Criterios de Inclusión	7
4.5 Criterios de Exclusión	8
4.6 Definición de Variables	8
4.7 Operacionalización de Variables	9
4.8 Captación de la Información	11
4.8.1 Procedimiento	11
4.9 Tabulación de la Información	12
4.10 Procedimiento de Análisis de la Información	12
4.11 Alcances y Límites	12
4.12 Aspectos Éticos	13
V. Resultados	15
VI. Discusión y Análisis	18
6.1 Conclusiones	21
6.2 Recomendaciones	22
VII. Referencias Bibliográficas	23
VIII. Anexos	25

## INDICE DE TABLAS

Tabla No. 1: Características Basales de los Grupos a Estudio	15
Tabla No. 2: Tiempos de Coagulación según día de administración de Vitamina K	15

## INDICE DE GRAFICAS

Gráfico No. 1: Grupos a Estudio distribuidos por sexo	16
Gráfico No. 2: Distribución de Edad Según Diagnóstico	16
Gráfico No. 3: Cambio en tiempos de coagulación según día de administración de vitamina K	17

## RESUMEN

La coagulopatía es el denominador común en la amplia gama de procesos hepáticos crónicos, efecto principal de la deficiencia de vitamina K. A pesar de la falta de evidencia que sostiene su eficacia, su administración representa una parte del manejo de muchos pacientes con coagulopatía. Por tanto, el objetivo primario de este estudio fue comparar los tiempos de coagulación tras la administración de vitamina K en pacientes con enfermedad hepática crónica y trastornos de coagulación. Se postularon como secundarios la caracterización del paciente hepatópata según grupo nosológico por edad y sexo, así como las diferencias existentes entre las pruebas de coagulación basales con respecto a cada grupo. 72 pacientes fueron reclutados en 4 grupos, grupo 1: hepatitis B inactiva (n=6), grupo 2: hepatitis B crónica-hepatitis C (n=14), grupo 3: cirrosis (n=35) y grupo 4: hepatocarcinoma (n=17), se administraron 3 dosis de vitamina K de 10 mg cada una a intervalos de 24 horas, se midieron tiempo de protrombina (TP), radio normalizado internacional (INR) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TPT) basales y cada 24 horas después de cada dosis. Se logró establecer una diferencia estadísticamente significativa en la corrección del tiempo de protrombina ( $31.04 \pm 9.62$  a  $21.69 \pm 8.48$   $P$  0.0001) así como del INR ( $2.81 \pm 1.013$  a  $1.92 \pm 0.81$ ,  $P$  0.0001), hubo diferencia en cuanto a grupo diagnóstico y edad de presentación, así como en cuanto a tiempos de coagulación basales según diagnóstico. Por tanto se demostró la efectividad de la vitamina K en la corrección del TP e INR.



## I. INTRODUCCIÓN

Diariamente en cada una de nuestras unidades hospitalarias, atendemos a gran cantidad de pacientes quienes conviven con hepatopatía crónica de diferentes causas, por epidemiología, dentro de nuestros hospitales, secundaria a cirrosis hepática criptogénica, alcohólica, procesos infecciosos virales y procesos neoplásicos hepáticos, con un efecto denominador común: la coagulopatía<sup>1-14</sup>.

La enfermedad hepática crónica, principalmente en estadio terminal, está caracterizada por sangrado clínico y decremento de los niveles de la mayoría de los factores procoagulantes, con excepción del factor VIII y factor de von Willebrand, los cuales se encuentran elevados. Toda esta constelación de alteraciones de coagulación y deficiencia de factores, representan una causa importante de mortalidad dentro de los pacientes con hepatopatía crónica secundaria a sangrado<sup>11,15-17</sup>.

La causa más importante de la coagulopatía en pacientes con enfermedad hepática crónica es la asociación de esta con la deficiencia de vitamina K, la cual, no es secundaria a la patología de base. La desnutrición y la mala absorción de esta vitamina liposoluble secundaria a la colestasis intra o extrahepática son los principales factores asociados. El efecto directo de esta deficiencia es la generación de precursores descarboxilados de los factores de vitamina K dependientes, llevando al paciente con hepatopatía crónica a una discrasia sanguínea que en muchas ocasiones pone en riesgo su vida<sup>11,15-19</sup>.

Durante muchos años se ha tratado la coagulopatía en los pacientes cirróticos justificado solo en situaciones especiales como sangrado activo persistente, antes de procedimientos diagnósticos o tratamientos invasivos o estados prequirúrgicos, para lo cual el tratamiento nunca ha sido basado en guías obtenidas de estudios aleatorizados multicéntricos, sino aplicado de forma empírica o basado en estudios de bajo peso estadístico<sup>20-25</sup>. El uso de derivados hematológicos tiene un efecto de inicio rápido pero de duración corta; mientras que el uso de vitamina K como derivado no hematológico ha presentado un efecto más duradero; sin embargo existe un único estudio de farmacocinética y pocos estudios no concluyentes respecto a su efectividad, forma de uso y dosis terapéutica<sup>20-22</sup>.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia de la vitamina K en los trastornos de coagulación en los pacientes con enfermedad hepática crónica, definiendo si su uso realmente corrige la coagulopatía en el enfermo hepático crónico, con el uso de tres dosis continuas separadas por intervalo de 24 horas cada una, evaluado mediante la medición del tiempo de protrombina y el radio normalizado internacional (INR por sus siglas en inglés) pretendiendo alcanzar una base sobre la cual justificar el uso diario que hacemos de este tratamiento.

## II. ANTECEDENTES

No existe más que un estudio de farmacocinética acerca de la eficacia de la vitamina K IV vs la vitamina K<sub>1</sub> oral en pacientes con hepatopatía crónica. En un estudio donde 49 adultos con hepatopatía aguda severa fueron aleatorizados a doble cola con una única dosis de 10 mg de vitamina K intravenosa y vitamina K<sub>1</sub> oral, donde se evaluaron los niveles séricos de filoquinona y de protrombina descarboxilada (PIVKA-III), se demostró que 6% de los pacientes que utilizaron vitamina K intravenosa tuvieron fallo en el tratamiento, comparado con un 80% de los pacientes que tuvieron fallo terapéutico de los que recibieron vitamina K<sub>1</sub> oral (p 0.0001). En este estudio se concluyó también que una minoría de pacientes con disfunción hepática severa aguda, presentan deficiencia subclínica de vitamina K, el cual puede ser corregido con una única dosis de vitamina K intravenosa; además, la absorción intestinal de la vitamina K<sub>1</sub> oral es irrelevante<sup>20</sup>.

Cuando la  $\gamma$ -carboxilación no se da debido a la deficiencia o antagonismo de la vitamina K, se produce una elevación de las proteínas precursoras dependientes de vitamina K, conocidas como **Proteínas Inducidas por la Ausencia de Vitamina K** o **Antagonismo (PIVKA, por sus siglas en inglés)**, las cuales son sintetizadas en el hígado y depositadas en la sangre circulante. En el caso de la protrombina, inmunoensayos de especificidad y sensibilidad han sido desarrollados dando lugar a detectar pequeños incrementos en el contenido de ácido  $\gamma$ -carboxiglutamato (Gla) de protrombina antes de que cualquier cambio ocurra en los test convencionales de coagulación, tal como el Radio Normalizado Internacional (INR por sus siglas en Inglés). Por lo cual, es mucho más específico medir los PIVKA que el tiempo de protrombina o INR, los cuales están elevados en una gran cantidad de enfermedades hepáticas<sup>21</sup>.

A pesar de la falta de evidencia que sostiene la eficacia de la vitamina K en la corrección de la coagulopatía en la enfermedad hepática crónica, su administración representa una parte del manejo de muchos pacientes con cirrosis y hepatopatía en fase terminal, los cuales mostraron anomalías en los parámetros de coagulación. Es entendible que la administración de vitamina K pueda corregir la coagulopatía en la enfermedad del tracto biliar y en la esterilización del intestino por antibióticos de amplio espectro, en el cual hay escaso aporte de vitamina K hacia el hígado desde la flora intestinal. De cualquier manera

cuando existe disfunción hepática avanzada con la consecuente reducción en las funciones hepáticas, el beneficio de la administración de vitamina K resulta cuestionable<sup>21</sup>.

Tomando en cuenta que la vitamina K es requerida para la síntesis de formas activas funcionales de un número de factores de coagulación e inhibidores por el hígado, incluyendo protrombina, factor VII, IX, X, proteína C y proteína S; se realizó un estudio (Saha Maha et al) que pretendía medir el efecto de la administración de la vitamina K sobre los niveles circulantes de los factores dependientes de esta, factor VII, proteína C y proteína S; en los diferentes estadios de la enfermedad hepática, que incluían a cuatro grupos: pacientes con hepatitis B inactiva, paciente con hepatitis B crónica y hepatitis C, pacientes con cirrosis y por último, pacientes con carcinoma hepatocelular. En los resultados demostraron que tras la administración de vitamina K, el nivel de proteína C declinó en los pacientes con hepatitis B crónica y hepatitis C, mientras que el factor VII y la proteína S libre no se incrementó en ninguno de los grupos; concluyeron que la terapia con vitamina K no causó mejoría significativa en los parámetro de coagulación, por lo que no recomiendan su uso rutinario en pacientes con enfermedad hepática. Sin embargo la administración de la vitamina K en este estudio fue subcutánea, donde se ha demostrado que su absorción no es uniforme y no es recomendado por otros estudios de farmacocinética, prefiriendo la vía intravenosa. Además se realizó una sola administración y dos mediciones, lo que podría variar con la administración muchas veces rutinaria de 30mg dividido en 3 dosis<sup>21</sup>.

En el sangrado digestivo alto, la administración de vitamina K es usada como una intervención suplementaria, pero no se sabe si beneficia o al contrario daña al paciente con enfermedad hepática aguda o crónica con sangrado digestivo alto. Con dicho objetivo se realizó una revisión del registro de ensayos controlados del Grupo Cochrane Hepatobiliar (2004), que contiene referencias mediante la búsqueda exhaustiva en base de datos electrónicas, búsquedas manuales en revistas pertinentes y en libros de resúmenes de congresos, El Registro Cochrane Centro de Ensayos Controlados, MEDLINE, EMBASE y LILACS no encontrando estudios clínicos aleatorizados que demuestren su beneficio. Por lo que dicho estudio concluye que no hay evidencia para recomendar o refutar el uso de vitamina K para el sangrado digestivo alto en pacientes con enfermedades hepáticas<sup>22</sup>.



A pesar de esto, el uso de la vitamina K es mucho más frecuente de lo esperado. En un estudio multicéntrico hospitalario sobre los modelos de prescripción para la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis, Lucena y cols. (Lucena 2002) han mostrado que al momento del alta, la tasa de utilización de la vitamina K ha sido 24% (4% a 53%). Lucena et al (Lucena 2002) también observaron que había una amplia variabilidad en las prácticas prescritas entre los centros y que el uso de tratamientos no basados en pruebas como la vitamina K fue mayor de lo esperado (Lucena 2002)<sup>23</sup>. En contraste con estas prácticas observadas, otro estudio ha revelado que hay un riesgo de reacciones anafilactoides asociadas con el uso de la vitamina K (ADRAC 2000)<sup>24</sup>.

La base para el uso racional de la vitamina K en los pacientes hepáticos sigue siendo desconocida. Esto está influenciado por varios factores, desde la prevalencia de la enfermedad hasta la disponibilidad de recursos para desarrollar la investigación. Mantener la incertidumbre clínica no beneficia a los pacientes y puede aumentar los costos de los servicios de salud. Por otro lado, admitir la incertidumbre clínica ayuda a aclarar las opciones de tratamiento y promueve la investigación adicional. La escasez de datos sobre la vitamina K para los pacientes hepáticos con hemorragia gastrointestinal alta debe estimular el desarrollo de ensayos aleatorios bien planificados, que traten de dar una respuesta a esta práctica de amplio uso en los pacientes con enfermedades hepáticas<sup>22</sup>.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 General**

- 3.1.1 Comparar los tiempos de coagulación tras la administración de vitamina K en pacientes con enfermedad hepática crónica y trastornos de coagulación.

#### **3.2 Específicos**

- 3.2.1 Caracterizar en cuanto a edad y sexo a los pacientes con enfermedad hepática crónica.
- 3.2.2 Comparar las mediciones basales de los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina, INR y tiempo de tromboplastina parcial activado) en cuanto a tipo de hepatopatía crónica, dígase hepatitis B inactiva, hepatitis B crónica-hepatitis C, cirrosis y hepatocarcinoma.
- 3.2.3 Medir los parámetros de coagulación tiempo de protrombina, radio normalizado internacional y tiempo parcial de tromboplastina activado como factores determinantes de la eficacia del uso de vitamina K en coagulopatía en el paciente con hepatopatía crónica.
- 3.2.4 Comparar el efecto de la administración de vitamina K sobre los tiempos de coagulación a medir, a las 24, 48 y 72 horas de administración.

## **IV. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1 Tipo y Diseño de Investigación**

Estudio no observacional, prospectivo, longitudinal, analítico.

### **4.2 Universo y Muestra**

#### **4.2.1 POBLACION/UNIVERSO**

Pacientes ingresados a cualquier servicio de encamamiento de medicina interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con diagnóstico de enfermedad hepática crónica dígase hepatitis B inactiva, hepatitis B crónica o hepatitis C, cirrosis y carcinoma hepatocelular quienes presentaron al momento del ingreso alteración de los tiempos de coagulación tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y radio normalizado internacional.

#### **4.2.2 MUESTRA Y MARCO MUESTRAL**

Método no probabilístico por conveniencia, según el criterio del investigador. Se enrolaron 72 pacientes, logrando una potencia del estudio del 82.8%.

### **4. 3 Unidad de Análisis**

Datos clínicos, día de medición y valores de tiempos de coagulación reportados por el laboratorio del Hospital General de Enfermedades.

### **4.4 Criterios de Inclusión**

- Ambos sexos
- Edad mayor de 18 años.

- Ingresados en servicio de encamamiento de medicina interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Diagnóstico establecido de Hepatitis B inactiva, hepatitis B crónica o hepatitis C, cirrosis y Carcinoma Hepatocelular
- Alteración de TP, TPT, INR.

#### **4.5 Criterios de Exclusión**

- Historia de diátesis hemorrágica o desorden protrombótico
- Enfermedad renal crónica
- Pacientes embarazadas o embarazo reciente en los últimos 6 meses.
- Transfusión de hemoderivados en el último mes.
- Uso de cualquiera de los siguientes medicamentos: heparina, warfarina, inmunomoduladores como esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, terapia antiviral en los últimos 6 meses, concentrado protrombínico, vitamina K o multivitaminas.
- Pacientes con enfermedades colestásicas crónicas o episodio de colangitis en los últimos 6 meses.

#### **4.6 Definición de Variables**

1. Edad
2. Sexo
3. Enfermedad Hepática Crónica
4. Hepatitis B inactiva
5. Hepatitis B crónica
6. Hepatitis C
7. Cirrosis
8. Carcinoma Hepatocelular
9. Tiempo de protrombina
10. Tiempo de tromboplastina parcial activado
11. Radio normalizado Internacional (INR)
12. Día de Medición



#### 4.7 Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo.	Edad registrada en la hoja de admisión de cada expediente.	Numérica	De Razón
Sexo	Maculino/Femenino	Características físicas que definen a un individuo como masculino o femenino	Categórica	Nominal
Enfermedad Hepática Crónica	Paciente que cumple los criterios para definir la enfermedad como hepatitis B inactiva, crónica, hepatitis C, cirrosis y carcinoma hepatocelular.	Criterios de laboratorio que definen a cada entidad como hepatitis B inactiva, crónica, hepatitis C, cirrosis y carcinoma hepatocelular.	Categórica	Nominal
Hepatitis B Inactiva	Aminotransferasa sostenidamente normal, niveles bajos de DNA VHB (< 20,000 UI/ml), Antígeno de superficie (HBsAg) mayor a 6 meses y anti-HBe positivos.	ALT y AST normales, HBsAg positivo, medido mediante ELISA procesado en inmunoanализador Cobas e 601 más incorporado modular Cobas 6000 HITACHI de Roche. HBV DNA al menos de 20000 visto en el resultado de laboratorio en el expediente médico.	Categórica	Nominal
Hepatitis B crónica	HBsAg positivo, HBV DNA al menos de 20,000. Anti Core IgG positivo.	HBsAg positivo, HBV DNA al menos de 20,000, visto en el resultado de laboratorio en el expediente médico	Categórica	Nominal
Hepatitis C	Anticuerpos IgM	IgM positivo para	Categórica	Nominal

	contra hepatitis C medidos mediante ELISA	hepatitis medido mediante ELISA procesado en inmunoanalizador Cobas e 601 más incorporado modular Cobas 6000 HITACHI de Roche. C visto en el resultado de laboratorio en el expediente médico		
Cirrosis	Fibrosis del tejido hepático que ha de delimitarlo con la formación de nódulos con pérdida de la relación entre los hepatocitos y los vasos sanguíneos.	Al menos dos de los siguientes: Biopsia hepática con evidencia de cirrosis, trombocitopenia menor a 90,000, USG o TAC con evidencia de cirrosis, várices esofágicas, 2 signos de cirrosis: hipoalbuminemia, INR al menos de 1.3 e hiperbilirrubinemia.	Categórica	Nominal
Carcinoma Hepatocelular	Cáncer de Hígado dado por un único tumor o múltiples tumores en su parénquima	Estudio anatomopatológico intra o extrahospitalario con evidencia de carcinoma hepatocelular	Categórica	Nominal
Tiempo de Protrombina	Es el tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición del factor tisular	Medición de laboratorio mediante equipo Sysmex CA-1500 de Merck.	Numérica	De Razón
Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado	Capacidad de la sangre para coagular que mide la vía intrínseca y común de	Medición de laboratorio mediante equipo Sysmex CA-1500 de Merck.	Numérica	De Razón

	la coagulación			
Radio Normalizado Internacional	Forma de estandarizar los valores obtenidos a través del tiempo de protrombina	Medición de laboratorio mediante equipo Sysmex CA-1500 de Merck.	Numérica	De Razón
Día de Medición	Día de enrolamiento, 1, 2 o 3 de medición de los tiempos de coagulación.	Día de medición de los tiempos de coagulación que incluye el día de enrolamiento y tras la administración intravenosa de 10 mg de vitamina K con medición a las 24, 48 y 72 horas desde la administración.	Categórica	Nominal

## 4.8 Captación de la Información

### 4.8.1 Procedimiento

- Fase I: *gestión de avales institucionales*; mediante la presentación de anteproyecto y protocolo de investigación a los asesores de la institución.
- Fase II: *preparativos de investigación*; se estandarizó la obtención de la información mediante una muestra de tres pacientes para evidenciar los problemas y facilidades en la obtención de la información.
- Fase III: se evaluó cada una de las variables a estudio mediante la revisión de los expedientes clínicos físicos y en el sistema electrónico de MEDIIGSS y examen físico de paciente, a resaltar datos clínicos de hepatopatía crónica, criterios de diagnóstico de cada uno de los grupos a estudio y resultados de laboratorio.
- Fase IV: luego de confirmar el diagnóstico de cada uno de los grupos a estudio y contar con resultados basales de tiempo de protrombina, INR y tiempo parcial de tromboplastina activada se procedió a administrar primera dosis de Vitamina K de 10 mg vía intravenosa, se evaluaron mismos parámetros de laboratorio a las 24 horas, con la consiguiente administración de segunda dosis de vitamina K, evaluación de laboratorios a las 48 horas, con la consiguiente administración de la

tercera dosis de vitamina K y evaluación final de parámetro de laboratorios mencionados a las 72 horas.

- Fase V: se procedió a la creación de una base de datos y análisis de la misma.

#### **4.9 Tabulación de la Información**

Se creó una base de datos en el programa pspfire.exe 0.8.3-g2dab1e. En el cual se hizo el análisis y procesamiento de la información.

#### **4.10 Procedimiento de Análisis de la Información**

El análisis descriptivo de los datos se realizó presentando las variables categóricas en frecuencias y porcentajes, las variables numéricas en medias y desviación standard. El análisis de la varianza (ANOVA) modelo lineal general univariante fue utilizado para comparar las medias de las variables continuas entre más de dos grupos (en este ensayo clínico, la relación de los 4 grupos diagnósticos -variables categóricas- con las variables continuas). El análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas intrasujetos se utilizó para comparar las variables continuas dependientes en mediciones repetidas tras la intervención. Se aplicó el contraste de Levene para evaluar la homocedasticidad. Se calculó la potencia del estudio en 82.8% con una muestra de 72 pacientes. Se realizaron contrastes múltiples calculando la traza de Pillai, Lambda de Wilks, Traza de Hotelling y Raíz mayor de Roy para asegurar la diferencia estadística en las comparaciones realizadas cuando no se logró comprobar la esfericidad de la muestra. Un *P* valor menor a 0.01 fue tomado como estadísticamente significativo. El paquete estadístico pspfire.exe 0.8.3-g2dab1e fue utilizado para el análisis estadístico.

#### **4.11 Alcances y Límites**

Mediante la presente investigación se logró establecer la eficacia en la corrección de los tiempos de coagulación prolongados -tiempo de protrombina y radio normalizado internacional- en los pacientes con hepatopatía crónica tras la utilización de tres dosis de vitamina K. Esto aporta un nivel de evidencia para la utilización de la misma disminuyendo así, su uso empírico en los distintos trastornos de coagulación donde se ven implicados los factores de coagulación dependientes de vitamina K.



Es importante mencionar las cuatro limitaciones más importantes del estudio. Primero, el plasma y los reactivos usados durante la medición de los tiempos de protrombina no contienen trombomodulina, por lo que el test utilizado en el presente estudio midió la cantidad de trombina generada en el plasma como una función de los conductores del procoagulante pero no mide la trombina inhibida, especialmente por la proteína C, la cual no está completamente activada en ausencia de trombomodulina, por lo que el medir TP en nuestro laboratorio no representa el balance de la coagulación in vivo y por tanto puede resultar inadecuado para evaluar el riesgo de hemorragia en aquellas condiciones adquiridas, tales como coagulopatías en enfermedad hepática<sup>11</sup>. Segundo, no tuvimos la posibilidad en nuestro laboratorio de medir niveles de proteína C y S, así como PIVKA (precursores inducidos por la ausencia de vitamina K, por sus siglas en inglés) lo que hubiera aumentado la certeza de la corrección de la coagulopatía tras la administración de esta vitamina<sup>18,19,21</sup>. Tercero, en el sangrado digestivo alto, la administración de vitamina K es usada como una intervención suplementaria, pero no se sabe si beneficia o al contrario daña al paciente con enfermedad hepática aguda o crónica con sangrado digestivo alto<sup>22</sup>, nuestro estudio no incluye dicha evaluación, lo que debe estimular el desarrollo de ensayos aleatorios que traten de dar respuesta a esta práctica de amplio uso. Por último, la investigación fue realizada únicamente para nuestro centro de referencia, por lo que no podemos inferir dichos resultados para otros centros asistenciales de otro nivel, aunque tomando en cuenta la similitud de los centros asistenciales de tercer nivel en nuestro país, podría extrapolarse dicha información para los demás hospitales nacionales de nuestro país, lo que quedaría a consideración del facultativo.

#### **4.12 Aspectos Éticos**

- El presente estudio se incluye dentro de la categoría II (riesgo moderado), comprende extracción sanguínea, administración de medicamento inocuo, encuestas, entrevistas y la realización de tiempos de coagulación como seguimiento, no se manipula la conducta de las personas, existe una relación favorable entre riesgo/beneficio, existe confidencialidad, anonimato, privacidad, integridad y consentimiento informado. El estudio se realizó de una manera honesta, responsable, equitativa, respetando siempre la

integridad del paciente, sin que se afectara el pronóstico y evolución del mismo.

Este estudio tomó en cuenta los cuatro principales principios éticos de la investigación.

- *Autonomía:* se garantizó informando a cada paciente del estudio a realizar, respetando su decisión de someterse a él o no.
- *Beneficencia:* es obligación moral y jurídica del investigador lograr el máximo beneficio de la población a estudio, teniendo la salud e integridad de ésta como prioridad por encima de todo beneficio que la investigación misma pueda proporcionarnos. En este caso los beneficiarios directos fueron los pacientes con enfermedad hepática crónica y trastornos de la coagulación, tanto los que formaron parte del estudio como los que un futuro se encuentren en la misma situación.
- *Justicia:* la población que cumplió con los criterios de inclusión fue elegida de forma aleatoria, procurando que el beneficio de la investigación favorezca a cada uno de los investigados por igual.
- *Consentimiento Informado:* previo al enrolamiento, se solicitó por escrito autorización a cada paciente incluido en el estudio, para esto se les explicó verbalmente, con lenguaje claro y sencillo la naturaleza, objetivos y metodología de la investigación.

## V. RESULTADOS

**TABLA No. 1**  
**CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS GRUPOS A ESTUDIO**

Parámetro	Grupo 1 (n=6)(8.33%)	Grupo 2 (n=14)(19.44%)	Grupo 3 (n=35)(48.61%)	Grupo 4 (n=17)(23.61%)	Valor P
Edad (años)	47.33±7.55	57.07±11.49	63.57±8.82	66.41±8.26	<0.001 <sup>*</sup>
Sexo					
Masculino (%)	4 (5.6%)	9 (12.5%)	18 (25.0%)	9 (12.5%)	0.796
Femenino (%)	2 (2.8%)	5 (6.9%)	17 (23.6%)	8 (11.1)	
TP basal (seg)	24.66±8.06	25.19±7.97	33.64±9.85	32.74±8.35	0.010 <sup>a</sup>
INR basal	2.14±0.79	2.24±0.83	3.06±1-03	3.0±0.95	0.017
TPT basal (seg)	40.93±8.94	42.74±7.55	47.49±6.40	46.46±7.28	0.063

Grupo 1: Hepatitis B inactiva. Grupo 2: Hepatitis B Crónica o Hepatitis C. Grupo 3: Cirrosis. Grupo 4: Hepatocarcinoma. TP: tiempo de protrombina, INR: radio normalizado internacional, TPT: tiempo de tromboplastina parcial activado.

\*Contraste de Levene: 0.830. <sup>a</sup>Contraste de Leven: 0.864, Potencia: 82.8%.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**TABLA No. 2**  
**TIEMPOS DE COAGULACIÓN SEGÚN DÍA DE ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA K**

Parámetro	Valor basal	24 horas	48 horas	72 horas	Valor P
TP (seg)	31.04±9.62	28.42±9.11	25.12±10.50	21.69±8.48	<0.001 <sup>a</sup>
INR	2.81±1.013	2.48±0.97	2.19±1.0	1.92±0.81	0.001 <sup>a</sup>
TPT (seg)	45.78±7.29	42.35±6.14	40.95±5.80	37.19±5.26	0.527 <sup>*</sup>

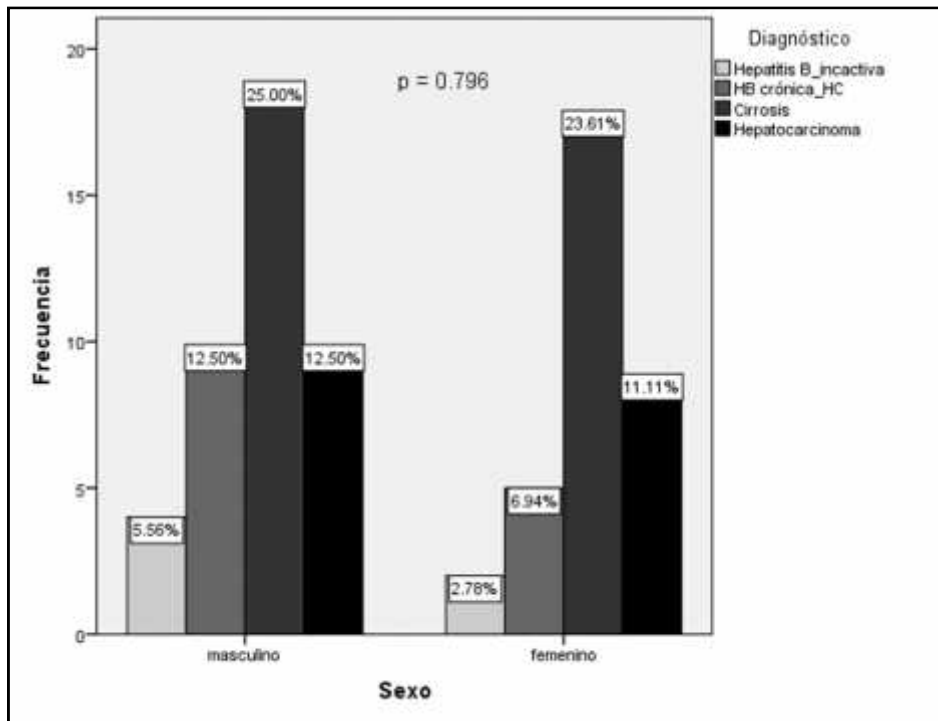
TP: tiempo de protrombina, INR: radio normalizado internacional, TPT: tiempo de tromboplastina parcial activado.

<sup>a</sup>Traza de Pillai, Lambda de Wilks, Traza de Hotelling, Raíz mayor de Roy 0.0001.

\*Cuadrático. En lineal p 0.001

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

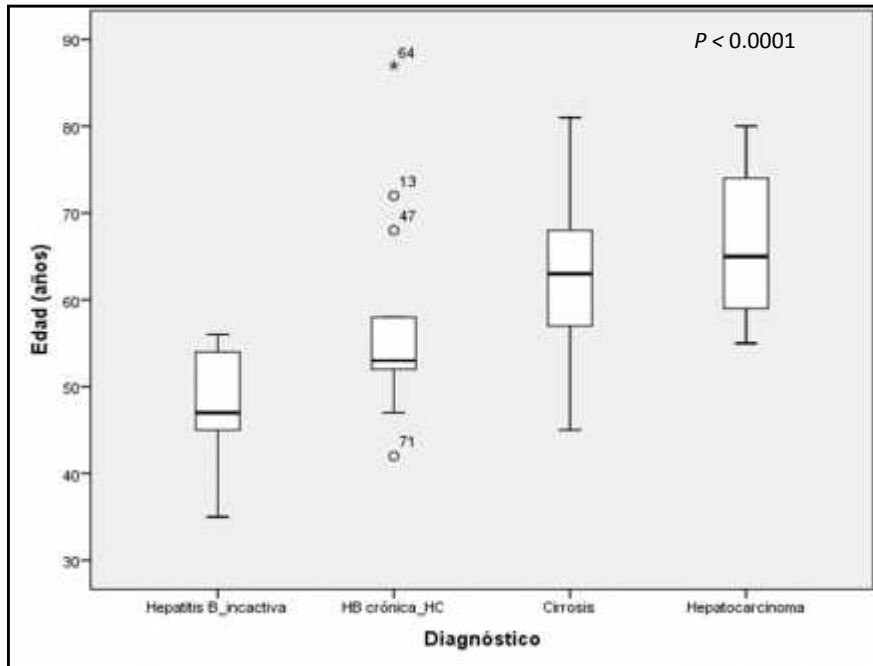
**GRÁFICO No. 1**  
**GRUPOS A ESTUDIO DISTRIBUIDOS POR SEXO**



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**GRÁFICO No. 2**  
**DISTRIBUCIÓN DE EDAD SEGÚN DIAGNÓSTICO**

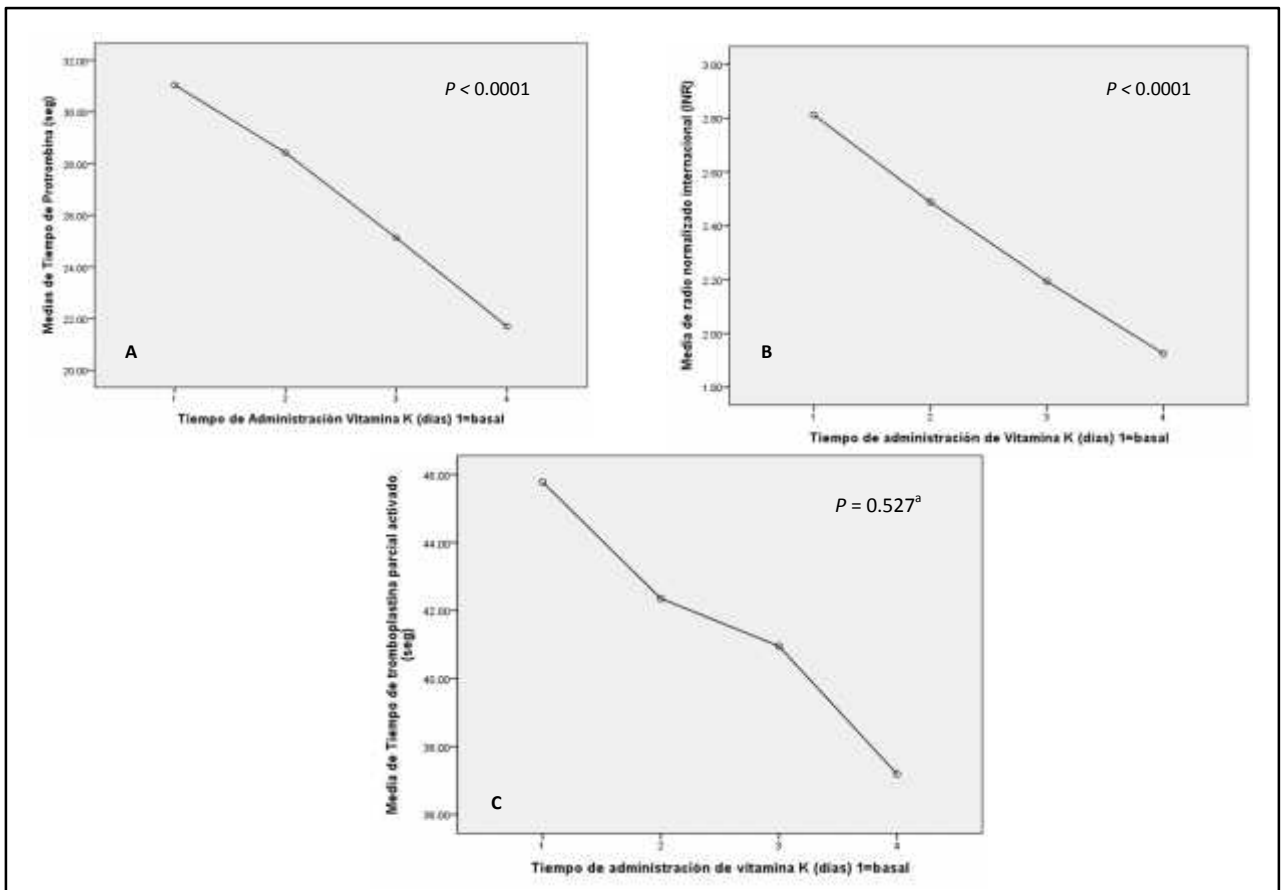




Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**GRÁFICO No. 3**

**CAMBIO EN TIEMPOS DE COAGULACIÓN SEGÚN DÍA DE ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA K**



A. Tiempo de protrombina, B. Radio normalizado internacional, C. Tiempo de tromboplastina parcial activado

<sup>a</sup>Cuadrático. Lineal  $p < 0.001$

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La enfermedad hepática crónica, principalmente en estadio terminal, está caracterizada por sangrado clínico y decremento de los niveles de la mayoría de factores procoagulantes, exceptuando, como es bien sabido al factor VIII y el factor de von Willebrand, los cuales se encontrarán elevados. El decremento de los niveles de procoagulantes, se acompañan de disminución en los niveles de anticoagulantes, como la antitrombina y la proteína C y S. Los tests básicos de coagulación (TP, INR, TPT) han sido usados para evaluar el riesgo de sangrado, aunque son pobremente correlacionados con la instauración y la duración del sangrado<sup>11,15-17</sup>. En el presente estudio uno de los objetivos fue evaluar los tiempos de coagulación basales en cada uno de los grupos, considerados como hepatopatías crónicas, enmarcados dentro de cuadros infecciosos y enfermedad hepática en estadio terminal como la cirrosis y el hepatocarcinoma. Se evidenció que tanto el tiempo de protrombina como su radio normalizado internacional, el cual, como es sabido, estandariza los valores en los diferentes centros asistenciales, se presentaron elevados o prolongados evidenciando una diferencia significativa entre los grupos diagnósticos, con un valor más elevado entre las fases terminales de la enfermedad hepática (cirrosis y hepatocarcinoma), lo cual es lógico por la mayor noxa hepática. No existió diferencia entre los distintos grupos diagnósticos en cuanto al valor basal de tiempo de tromboplastina parcial activado, aunque en todos los grupos este valor estuvo prolongado.

En la evolución de las hepatopatías crónicas, también interviene el factor edad, lo que se evidenció en el presente ensayo clínico, ya que la edad fue mayor progresivamente desde una infección viral inactiva, pasando por infección crónica, hasta la hepatopatía terminal, cirrosis y hepatocarcinoma, evidenciándose diferencia significativamente estadística entre los grupos, con una de edad de presentación mayor a 60 años en los pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma. Característica que no se cumplió en cuanto al sexo, ya que no hubo diferencia entre los grupos en cuanto a esta variable.

De 72 pacientes que fueron enrolados en el estudio 40 (55.6%) correspondieron al sexo masculino con mayor proporción (25% vs 23.62%) de estos en pacientes cirróticos y con hepatocarcinoma (Gráfico 1,  $P = 0.796$ ), sin diferencia estadística significativa. La edad media de los pacientes fue incrementando según la cronicidad de la enfermedad. (Tabla 1; Gráfico 2,  $P = 0.0001$ ).

La protrombina y varias proteínas del sistema de coagulación sanguíneo (factores VII, IX y X, además de las proteínas C y S), contienen entre 4 y 6 residuos de  $\gamma$ -carboxiglutamato que quelan iones calcio, por lo que permiten la unión de las proteínas de coagulación sanguínea a las membranas; en la deficiencia de vitamina K, asociada a hepatopatía crónica, se libera a la circulación un precursor anormal de la protrombina (preprotrombina) que contiene poco o ningún  $\gamma$ -carboxiglutamato y, por tanto, es incapaz de quelar al calcio<sup>17,18,25</sup>. La desnutrición y la mala absorción de esta vitamina liposoluble son los principales factores asociados a su deficiencia en los pacientes con hepatopatía crónica. Es bien sabido que la vitamina K requiere de sales biliares para su absorción, para lo cual la colestasis intra o extra hepática puede afectar a la misma, por ello se excluyeron en el presente estudio a los pacientes con cualquier tipo de colestasis crónica o periodo de colangitis<sup>18,19,25</sup>. Esta deficiencia puede ser corregida mediante la administración de 30 mg de vitamina K en una sola dosis o dividida en tres diferentes, lo que no ha demostrado corregir el tiempo de protrombina de forma significativa, la administración intravenosa tiene un efecto rápido (6-8 horas), por lo que se prefiere a la oral y a la subcutánea, esta última vía, no se recomienda<sup>20</sup>. Por lo que en el presente estudio se administró vía intravenosa.

En cuanto a los tiempos de coagulación basales, se describieron en segundos, expresando las medias y desviación standard en cada grupo de diagnóstico. El tiempo de protrombina se presentó significativamente prolongado en hepatitis B crónica-hepatitis C y Cirrosis ( $25.19 \pm 7.97$  y  $33.64 \pm 9.85$ ;  $P = 0.026$ ), aunque en la intersección de todos los

grupos, existió diferencia significativa (Tabla 1,  $P=0.010$ ). De la misma forma se presentó el INR ( $P = 0.017$ ). El TPT se presentó prolongado en los cuatro grupos aunque sin diferencia significativa ( $P = 0.063$ ).

Es entendible que la administración de vitamina K pueda corregir la coagulopatía en la enfermedad del tracto biliar y en la esterilización del intestino por antibióticos de amplio espectro, en el cual hay escaso aporte de la vitamina hacia el hígado desde la flora intestinal, por lo que el beneficio de su administración en la disfunción hepática avanzada *per se*, ha sido cuestionada<sup>21</sup>. Más aun por los escasos estudios de farmacocinética disponibles<sup>20</sup>, la evaluación del efecto tras monodosis de la misma y la escasez de pruebas exactas disponibles para la medición de su efectividad<sup>21,22</sup>. También se han descrito efectos adversos como reacciones anafilactoides asociadas a su uso<sup>24</sup>. Por lo que en el presente estudio se estableció como punto primario evaluar la efectividad en la corrección de los tiempos de coagulación tras la administración repetida de dosis de 10 mg de vitamina K en tres dosis separadas con mediciones 24 horas después de cada una. Se logró establecer una diferencia significativa en la reducción de los valores prolongados basales de tiempos de coagulación (TP e INR), en los cuatro grupos especificados al inicio del enrolamiento; esto abre el marco a la utilización rutinaria de dicha dosis en los pacientes con coagulopatía y hepatopatía crónica, la cual no tenía evidencia en monodosis<sup>20-23</sup>.

En cuanto al objetivo primario, tras la administración de vitamina K, el tiempo de protrombina se redujo significativamente desde un valor inicial de  $31.04 \pm 9.52$  sin la administración, con reducción progresiva a las 24 horas  $28.42 \pm 9.11$ , a las 48 horas de  $25.12 \pm 10.5$  y a las 72 horas ( $21.69 \pm 8.49$ ; Tabla 2, Gráfico 3A,  $P 0.001$ ). El radio normalizado internacional se redujo también de forma significativa (Gráfico 3B,  $P 0.001$ ), hasta una media de  $1.92 \pm 0.81$ .

De forma lineal el tiempo de tromboplastina parcial activado también se redujo de forma significativa, sin embargo en intersección según tiempo, no presentó cambio significativo (Tabla 2, Gráfico 3C,  $P = 0.527$ ).

## 6.1 Conclusiones

- 6.1.1 La administración de vitamina K en tres dosis de 10 mg cada 24 horas demostró ser efectiva para corregir el tiempo de protrombina prolongado e INR en los pacientes con hepatopatía crónica. En cuanto al TP desde un valor inicial de  $31.04 \pm 9.52$  sin la administración, con reducción progresiva a las 24 horas  $28.42 \pm 9.11$ , a las 48 horas de  $25.12 \pm 10.5$  y a las 72 horas ( $21.69 \pm 8.49$ ,  $P = 0.001$ ), lo cual es significativamente estadístico. El INR se redujo también de forma significativa ( $P = 0.001$ ), hasta una media de  $1.92 \pm 0.81$ .
- 6.1.2 Existe diferencia ( $P = 0.001$ ) en cuanto a la edad de presentación de los diferentes cuadros de insuficiencia hepática, mostrando una tendencia de presentación de enfermedad hepática avanzada (cirrosis y hepatocarcinoma) en edad mayor de 60 años, es decir, la edad media de los pacientes fue incrementando según la cronicidad de la enfermedad. No así en cuanto a sexo en los diferentes grupos de hepatopatía crónica ( $P = 0.796$ ), la cual se presentó sin diferencia estadística significativa.

- 6.1.3 Los tiempos de coagulación basales estaban prolongados en todos los pacientes, existiendo diferencia significativa en cuanto al tipo de hepatopatía crónica, tanto en el TP e INR ( $P=0.010$ ), no así en el TPT ( $P = 0.063$ ).
- 6.1.4 No existe diferencia en la corrección del tiempo de tromboplastina parcial activado tras la administración de vitamina K ( $P = 0.527$ ).
- 6.1.5 Tras la administración de vitamina K, el tiempo de protrombina y radio normalizado internacional se redujo progresivamente de forma significativa a las 24, 48 y 72 horas de administración. No hubo cambio significativo en los valores de tiempo de tromboplastina parcial activado.

## **6.2 Recomendaciones**

- 6.2.1 Evaluar la similitud en la eficacia de corrección de los tiempos de coagulación en otros centros asistenciales fuera de nuestro hospital.
- 6.2.2 Realizar estudios aleatorizados sobre el efecto beneficioso vs deletéreo de la vitamina K en los trastornos digestivos hemorrágicos en pacientes con hepatopatía crónica.
- 6.2.3 Gestionar la disponibilidad y el uso de pruebas específicas para la evaluación de la coagulopatía en nuestro centro asistencial.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Buey L. González M. Moreno-Otero R. Cirrosis Hepática. *Medicine*. 2012;11(11):625-33.
2. Hofmann Edmundo. Cirrosis. Unidad de Gastroenterología. Universidad de la Frontera.
3. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro Luigi. Natural History and Prognostic indicators of survival in cirrosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 44(2006):217-231
4. O' Shea Robert S, et al. Alcoholic Liver Disease. American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines. *Hepatology*, Vol. 51, No. 1,2010: 307-321
5. García-Tsao, et al. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis, AASLD Practice Guidelines. *Hepatology*, Vol. 46, No. 3,2007:922-934
6. Terraut Norah A. et al. Guidelines for treatment of Chronic Hepatitis B. American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines. *Hepatology*, Vol. 63, No. 1,2016:261-283
7. Bruix Jordi, Sherman Morris. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology*, Vol. 53, No. 3,2011
8. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *Journal of Hepatology* 38(2003):S69-S89.
9. Alberti Alfredo, Benvegna L. Management of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 38(2003):S104-S118
10. Fattovich G, Bortolotti Flavia, Donato Francesco. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology* 48(2008):335-352
11. Tripodi Armando, et al. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56
12. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, Whitehall VH, ShorthouseC, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlatessignificantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*1999;29:1215–1219.

13. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328–333.
14. Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed non-alcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001;21:266–271.
15. Kujorich JL. Coagulopathy in Liver Disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:243-9
16. Potze Wilma, Porte Rober J. Lisman Ton. Management of Coagulation Abnormalities in Liver Disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Vol. 9,2015: 103-114
17. Téllez-Ávila Feliz I, et al. Trastornos de Coagulación en el cirrótico. *Rev de Inv Clinica* vol. 59, Num 2, 2007:153-160
18. Bender David A. Mayes A. Peter. Vitaminas Liposolubles. Harper, Bioquímica. 16a. Ed. 538-545.
19. Furie Bruce M.D. Furie Barbara C. Molecular and Cellular Biology of Blood Coagulation. *N Engl J Med* 1992;326 No. 12
20. Pereira Stephen, et al. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phylloquinone (vitamin K<sub>1</sub>) in sever acute liver desease. *Journal of Hepatology*, Vol. 32(2005)365-370
21. Saja Maha F. et al. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013: 10-17
22. Martí-Carvajal Aj. Solá I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in patients with acut or chronic liver diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Jun 9;6: CD004792.
23. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sánchez de la Cuesta F, and the Spanish Collaborative Study Group on Therapeutic Management in Liver Disease. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2002;58:435-40.
24. Adverse Drug Reaction Advisory Committee (ADRAC). Take care with vitamin K. *Australian Adverse Drug Reaction Bulletin* 2000;19(1). Tomado de <http://www.tga.gov.au/docs/html/aadrbltn/aadr0002.htm#vitk>.
25. Northup Patrick G. Caldwell Stepheentt. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1064-1074.

## VIII. ANEXOS

### 8.1 ANEXO No. 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE			
No De Orden			
Fecha _____	24 horas <input type="checkbox"/>	48 horas <input type="checkbox"/>	72 horas <input type="checkbox"/>
Edad _____ años	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F	
Diagnóstico			
Hepatitis B inactiva <input type="checkbox"/>	Hepatitis B crónica o Hepatitis C		<input type="checkbox"/>
Cirrosis Hepática <input type="checkbox"/>	Carcinoma		<input type="checkbox"/>
Datos de Laboratorio			
TP _____ segundos	INR	TPT _____	

## **PERMISO DE AUTOR**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: EFICACIA DE LA VITAMINA K EN LOS TRASTORNOS DE COAGULACIÓN EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.