



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOEMBOLISMO
VENOSO EN PACIENTES CIRRÓTICO
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016 - 2017**

PRESENTADO POR

ELOY MANERINC PEÑA MONGE

ASESOR

JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA**

LIMA – PERÚ

2018



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOEMBOLISMO
VENOSO EN PACIENTES CIRRÓTICO
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016 - 2017**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTADO POR
ELOY MANERINC PEÑA MONGE**

**ASESOR
DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	
1.3 Objetivos	
1.3.1 Objetivo general	
1.3.2 Objetivos específicos	
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	
1.4.2. Viabilidad	
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	
2.2 Bases teóricas	13
2.3 Definición de términos básicos	17
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	18
3.1 Formulación de la hipótesis	
3.2 Variables y su operacionalización	18
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	20
4.1 Diseño metodológico	20
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Procedimientos de recolección de datos	22
4.4 Procesamiento y análisis de datos	23
4.5 Aspectos éticos	23
CRONOGRAMA	
FUENTES DE INFORMACIÓN	25
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Ficha de recolección de datos paciente cirrótico	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La fisiopatología de la trombosis venosa (TV) en paciente con cirrosis no está claramente definido, la prevalencia a nivel mundial se estima que esta entre 0,6 y 12%.¹ y cuando está asociado a hepatocarcinoma puede aumentar hasta un 33%.² Los factores asociados a trombosis son más conocidos en pacientes sin patología hepática, pero con cirrosis hepática los niveles de los inhibidores naturales de la coagulación como proteína C, proteína S y antitrombina III, así como los procoagulantes se encuentran en una media más baja, lo que hace difícil discriminar los factores congénitos de los adquiridos.³ El anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina están presentes en la enfermedad hepática de diversa etiología pero no está claro cuál es su papel en estos pacientes.⁴

Los pacientes con cirrosis hepática presentan un mayor riesgo de TV, que la población en general, y el sitio más frecuente de trombosis es la vena porta, debido a diversos factores como la hemostasia alterada y la estasis venosa. En América Latina no se han reportado estudios respecto a este tema, por lo que no se conoce la prevalencia ni los factores de riesgo de estos pacientes, tampoco hay estudios de tratamiento con anticoagulación en este grupo.⁵

En nuestro medio se desconoce la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes cirróticos, y las guías actuales no definen las recomendaciones específicas para profilaxis de TEV en estos pacientes.

Se cree empíricamente que los pacientes con cirrosis hepática son anti coagulados naturalmente, y aún en la fecha es considerada el epítome de las coagulopatías hemorrágicas. Siendo corregidas, las alteraciones de la hemostasia en el perfil de coagulación, con infusión de plasma fresco congelado (PFC) o plaquetas.⁶

Ahora hay un cambio en el paradigma, se sabe que no es una patología puramente hemorrágica, sino más bien, una patología mixta, y propensa a trombosis, en algunos casos y a hemorragias en otros. Pero no se conoce la incidencia de la trombosis en pacientes de nuestro medio, aunque hay información de otras realidades que contemplan una incidencia cercana al 10%.⁷

No queda claro cómo se comportan los pacientes cirróticos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Tampoco se conoce con exactitud, cuales son los factores que determinan, que un paciente con cirrosis hepática, presente cuadros hemorrágicos o trombóticos, por lo que se hace necesario estudiar estos factores con el fin de determinar que cuales necesitan ser anti coagulados.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo para tromboembolismo venoso en pacientes con cirrosis hepática en el hospital Edgardo Rebagliati Martins hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna 2016 - 2017?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar los factores de riesgo para tromboembolismo venoso en los pacientes con cirrosis hepática, en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna 2016 - 2017.

1.3.2 Objetivo específico

Determinar la incidencia de tromboembolismo venoso en los pacientes con cirrosis hepática en el hospital Edgardo Rebagliati Martins hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna en el periodo junio 2016 - 2017.

Establecer cuáles son las enfermedades asociadas, que aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso en los pacientes con cirrosis hepática, en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna 2016- 2017.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Los pacientes cirróticos no están anticoagulados naturalmente un porcentaje importante de ellos tienen condición pro coagulante, sin embargo, en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), se trata a todos como si fueran anticoagulados naturalmente.

La cirrosis hepática es un problema de salud mundial, y nuestro país, no es ajeno a esta realidad, las principales causas de cirrosis son la infección crónica por el virus de la hepatitis C y el consumo excesivo y crónico de alcohol. Otras causas frecuentes de lesión hepática crónica con evolución hacia cirrosis son la esteatohepatitis no alcohólica, con una importancia creciente en occidente; la infección crónica por el virus de la hepatitis B, la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria o la hemocromatosis. Independientemente de su etiología las complicaciones de la enfermedad son inexorables, y entre ellas los trastornos de la coagulación, debido a la disminución de síntesis de factores de coagulación y niveles bajos de factores anticoagulantes. La fisiopatología en la hemostasia en la enfermedad del hígado es compleja y los pacientes cirróticos pueden presentar sangrado o complicaciones tromboticas.⁸

Por lo que es muy importante conocer qué porcentaje de los pacientes, en nuestro hospital, presentan TVP. Y cuáles son los factores asociados a este tipo de complicaciones. Esto permitirá reconocer a los pacientes con factores de riesgo para minimizarlos, y si fuera el caso identificar a aquellos que requieran

tratamiento profiláctico con anticoagulantes, evitando de esta forma la TVP. Complicación que en muchos casos compromete la vida del paciente.

1.4.2 Viabilidad

El estudio es factible por que se cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios, existe también la predisposición de las autoridades, tanto de los servicios como del hospital, para la obtención de los datos. Lo que nos permitirá acceso a las historias clínicas y demás información estadística para realizar nuestro trabajo.

El presupuesto de la investigación es accesible a los recursos personales.

1.5 Limitaciones

La validez de este trabajo está limitada a los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, por cuanto la prevalencia e incidencia de la enfermedad difiere, un poco de otros hospitales, además que las razones epidemiológicas de la enfermedad, las condiciones sociales que interfieren en los factores de riesgo para la TVP. Son propias de este nosocomio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Algunos estudios han intentado determinar los factores de riesgo asociados con trombo embolismo venoso en los pacientes con cirrosis.

Northup G, et al. en el 2006 realizaron un estudio con el objetivo de determinar la incidencia y los predictores de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con cirrosis, emplearon el método de estudio retrospectivo de casos y controles, durante un periodo de ocho años en el que de 113 pacientes cirróticos con TEV, concluyeron en que la albúmina sérica baja fue el factor de riesgo más importante de TEV (OR = 0,25, IC del 95%: 0,10 - 0,56, P - 0,001). Además, el valor de INR o el recuento de plaquetas no se asociaron con el riesgo de TEV.⁹

Gulley D, et al. (2008) realizaron un estudio con el objetivo de estudiar la relación de la cirrosis con los eventos tromboembolicos, utilizaron el método de estudio de casos y controles en el que los pacientes con diagnóstico confirmado, por biopsia y análisis clínico fueron comparados con pacientes sin cirrosis, en el que se incluyó 963 cirróticos y 12 405 controles, entre los resultados encontrando que la albúmina sérica baja (OR = 0,47, IC del 95%: 0,23 - 0,93, P = 0,03) y tiempo parcial de tromboplastina (PTT) (OR = 0,88: IC del 95%: 0,84-0,94, P = 0,04) fueron factores de riesgo para desarrollar TEV en cirróticos.¹⁰

Lesmana, CR, et al. (2010) realizaron un estudio con el objetivo de conocer la prevalencia de trombosis venosa profunda en pacientes con cirrosis y comparar las diferencias clínicas entre los que no presentaban trombosis, emplearon el método de estudio tipo casos y controles, entre los resultados hallaron que de 256 pacientes con cirrosis hepática se encontró 12 pacientes con TVP y de los cuales la diabetes fue una enfermedad que se presentó como factor de riesgo de TEV (OR = 4,26; IC del 95%: 1,206-15,034; P = 0,024). Por lo que concluyeron que la prevalencia de trombosis venosa profunda en pacientes cirrótico fue de 4.7% y que la trombosis no es una condición rara en estos pacientes, por lo que se necesitan estudios adicionales para determinar sus mecanismos y su prevención.¹¹

Lizarraga A, et al. (2010) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la incidencia de TVP y establecer los factores de riesgo, en pacientes con cirrosis hepática, realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles, en un periodo de cuatro años de 14 790 pacientes admitidos, se identificó a 108 con TVP, se encontró una incidencia de TVP de 0.73%, la edad promedio de los casos fue 56 años, cirrosis de etiología alcohólica y hepatitis viral representa la mayoría de los casos, la embolia pulmonar fue el evento trombotico más frecuente. Por lo que concluyeron que la incidencia fue de TVP fue 0.73%, también encontraron que la hipoalbuminemia, los valores elevados de bilirrubina y la anemia confieren un aumento en el riesgo de trombosis, mientras que la trombocitopenia puede ser un factor protector, este estudio resalta el hecho de que el equilibrio entre los pro

coagulantes y los anti coagulantes es difícil de valorar por lo que se necesitan más estudios para comprender mejor la interacción entre el sangrado y el coagulo en estos pacientes.¹²

Walsh KA, et al. realizaron un estudio con el objetivo de evaluar los factores de riesgo para TVP en pacientes con cirrosis hepática, emplearon la metodología de estudio retrospectivo de tipo casos y controles, entre los resultados hallaron que desde octubre de 2006 hasta julio de 2010 se admitieron 2606 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, de los cuales 27 pacientes, 1.0%, desarrollaron tromboembolismo venoso, de ellos el 0.65% durante su hospitalización, estos pacientes. Estos pacientes tenían una mediana de aspartato aminotransferasa (AST) significativamente menor (47 frente a 70 U / l, $p = 0,04$), alanina transaminasa (ALT) (24,5 frente a 36 U / l, $p = 0,02$), albúmina (2,1 frente a 2,4 g / dl , $p = 0.02$) y el hematocrito (Hct) (28.3% Vs. 32%, $p = 0.03$) valores comparados con los pacientes control. Los pacientes con albúmina inferior a 1,9 g / dl tenían un riesgo 5.1 veces mayor de TEV en comparación con los pacientes con albúmina de 2.8 g / dL y más (OR 5.14, IC 95% 1.05-25.2). Concluyeron en que los pacientes con cirrosis hepática que desarrollaron TEV tenían un índice menor de AST, ALT, albúmina y hematocrito, en comparación con los pacientes de control.¹³

Dabbagh O, et al. (2010) realizaron un estudio con el objetivo de valorar si la relación internacional normalizada (INR) prolongada, en paciente con enfermedad hepática crónica protege contra el tromboembolismo venoso, emplearon la metodología de estudio de tipo retrospectivo que duro siete años, incluyeron 190 pacientes que se dividieron en cuartiles según su valor de INR al ingreso. Los eventos de TV y las tasas de profilaxis se compararon entre los cuartiles de INR. Los resultados que hallaron fueron que 12 desarrollaron episodios de TEV, produciendo una incidencia de TEV del 6.3%. No hubo diferencias significativas en la incidencia de TEV entre los cuartiles de INR. Las tasas de mortalidad hospitalaria fueron más altas en los cuartiles de INR más altos que en los inferiores ($p < 0,001$), pero la duración de la hospitalización no fue significativamente diferente. De los pacientes con TEV documentado, uno (4.2%) fue estadio A de Child-Pugh, tres (4.6%) fueron estadio B y ocho (8.0%) estadio C ($P = .602$). La profilaxis con TEV no se utilizó en el 75% de los pacientes. Y concluyeron que un INR elevado en el contexto de enfermedad hepática no parece proteger contra el TEV, la noción de que la autoanticoagulación protege contra el tromboembolismo venoso no tiene fundamento y el uso de profilaxis fue extremadamente baja.¹⁴

Garcia-Fuster MJ, et al. (2008) con el objetivo de describir las características de los pacientes de los pacientes cirróticos con tromboembolismo venoso, emplearon la metodología retrospectiva en que evaluaron las historias de los pacientes cirróticos hospitalizados entre el 1999 al 2007, de los cuales

encontraron 17 con TEV de los cuales registraron los factores de riesgo y los datos epidemiológicos. Los resultados encontraron que aproximadamente el 0.8% de todos los pacientes hospitalizados con cirrosis tenían TEV no portal a pesar del INR elevado y el bajo recuento de plaquetas. Encontraron como factores de riesgo bajo contenido de albúmina sérica, antitrombina III adquirida, proteína C y deficiencia de proteína S, presencia de anticuerpos antifosfolípidicos e hiperhomocisteinemia. Muchos pacientes tuvieron complicaciones hemorrágicas durante la terapia de anticoagulación, y el 35% necesitaron transfusiones de sangre.¹⁵

Ananthakrishnan A, McGinley EL, Saeian K, en el 2011 realizaron un estudio con el objetivo de determinar los factores de riesgo para tromboembolismo venoso en pacientes cirróticos, emplearon un estudio de corte transversal retrospectivo, entre los resultados hallaron que, el 2005 hubieron 449 798 hospitalizaciones por cirrosis, de las cuales 8.231 fueron por TEV (1.8%). Esta tasa fue menor que la tasa de hepatitis C crónica (2.4%) o de hospitalizaciones por cualquier causa (3.7%). Los pacientes con TEV eran mayores que los controles y tenían una mayor comorbilidad y tenían más probabilidades de tener desnutrición, nutrición parenteral, ventilación mecánica prolongada y colocación de catéter venoso central. Las complicaciones de la cirrosis, incluida la encefalopatía hepática, la hemorragia varicosa, la ascitis y la coagulopatía, fueron menos frecuentes en los pacientes con TEV que en los controles. Se vio mayor prevalencia en la raza negra, la desnutrición y colocación de catéter

venoso central se asociaron independientemente con TEV. Y concluyeron en que a pesar de la coagulopatía asociada, el TEV es significativo en pacientes con cirrosis. Se deben hacer esfuerzos dirigidos a la prevención del TEV, especialmente en pacientes de alto riesgo.¹⁶

Wu H, Nguyen GC, en 2010 realizaron un estudio con el objetivo de evaluar el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con cirrosis compensada y descompensada, emplearon la metodología de caso control, entre los resultados hallaron que los pacientes con cirrosis menores de 45 años tenían un mayor riesgo de TV. (OR 1,23; IC del 95%, 1,04 -1,46 y OR, 1,39; IC 95%, 1.15-1.69, respectivamente). Después 45 años de edad, la cirrosis compensada se asoció con una disminución en las probabilidades ajustadas de TEV (OR, 0,90; IC del 95%, 0,85-0,95) mientras que la cirrosis descompensada no se asoció con mayor riesgo de TEV (OR, 0,97, IC 95%, 0,91-1,04). TEV. Se asocia con una mayor mortalidad entre los pacientes con cirrosis compensada (OR, 2,16; IC del 95%, 1,96 a 2,38) o descompensada cirrosis (OR, 1.66, IC 95%, 1.47-1.87). Concluyeron que los pacientes con cirrosis menores de 45 años tienen un mayor riesgo de TEV en comparación con los pacientes sin enfermedad hepática, y debe considerarse la anticoagulación profiláctica.¹⁷

Zhang X, et al. realizaron un estudio en 2016 con el objetivo de establecer los factores de riesgo y mortalidad intrahospitalaria, en los paciente con cirrosis hepática y TEV. Emplearon la metodología de estudio observacional retrospectivo

en un solo centro. Entre los resultados hallaron que Los factores de riesgo para TEV incluyeron una proporción significativamente mayor de hipertensión arterial y hemoglobina en valores más altos, así como valores más altos en alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, tiempo de protrombina (PT), índice internacional normalizado (INR), dímero D y puntajes Child-Pugh. La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con TEV que en aquellos sin TEV (33.3% Vs. 3.4%, $P < 0.001$). Concluyeron que el 0.4% de pacientes con cirrosis hepática presentaron TEV. Los valores de TP e INR aumento el riesgo de TVP. Los pacientes con TVP y Cirrosis tienen una mayor mortalidad.¹⁸

Stine JG, et al. realizaron un estudio en 2018 con el objetivo de establecer si los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática por esteatohepatitis no alcohólica (NASH) presentaban mayor riesgo de TEV. Emplearon la metodología de estudio de tipo casos y controles, en el que incluyeron 290 pacientes, con una edad media de 58.4 ± 11.8 años y una puntuación MELD de 16.0 ± 7.2 . Las características basales fueron similares entre casos y controles entre los resultados encontraron que los factores de riesgo independientes ajustados para TEV incluyeron NASH (OR: 2,46, IC 95%: 1,07-5,65, $p = 0,034$), TEV previo (OR: 7,12, IC 95%: 1,99-25,5, $p = 0,003$) y presencia de TPV (O: 2.18, IC 95%: 1.03-4.58, $p = 0.041$). La trombocitopenia se asoció con una disminución del riesgo (OR: 0,49; IC del 95%: 0,26-0,95, $p = 0,035$). Concluyeron que NASH es un factor de riesgo independiente de TEV entre pacientes con cirrosis y proporciona

evidencia adicional de que la Esteatohepatitis no alcohólica es un estado de hipercoagulabilidad. Si bien todos los pacientes hospitalizados con cirrosis con riesgo de TEV deben considerarse para tromboprofilaxis médica, aquellos con cirrosis por Esteatohepatitis no alcohólica tienen un riesgo particularmente alto y, por lo tanto, se debe mantener un alto índice de sospecha de TEV incluso en presencia de tromboprofilaxis.¹⁹

2.2 Bases teóricas

Cirrosis hepática

Es un proceso caracterizado por la aparición progresiva de zonas de extinción del parénquima hepático, sustituidas por fibrosis, con desarrollo de nódulos de regeneración y alteración de la arquitectura normal del hígado.²⁰

Hipertensión portal (HTP)

Se refiere a la existencia de un gradiente hemodinámico patológico entre la vena porta y la vena cava (mayor de 5 mmHg) constituye el acontecimiento fisiopatológico clave en la mayor parte de las complicaciones de la cirrosis. Sus consecuencias (hemorragia por rotura de varices esofágicas, ascitis y síndrome hepatorenal (SHR), peritonitis bacteriana espontánea (PBE), encefalopatía hepática, síndrome hepatopulmonar) representan la principal causa de muerte y de necesidad de trasplante hepático en los pacientes cirróticos.

La insuficiencia hepatocelular (IHC) es un acontecimiento casi siempre tardío en su historia natural, y asociado a la existencia de HTP²¹

La cirrosis hepática se asocia con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Durante décadas, se creyó que el valor de INR aumentado y el número de plaquetas disminuidas, observada en estos pacientes era suficiente para protegerlos de desarrollar complicaciones como trombosis, y por lo tanto el concepto de autoanticoagulación. Sin embargo, la evidencia acumulada durante los últimos años indica que la enfermedad hepática crónica puede estar asociado a mayor riesgo de complicaciones trombóticas.²²

La disminución de los niveles de la mayoría de los factores procoagulantes y la trombocitopenia son las principales anomalías hemostáticas asociado con enfermedad hepática crónica (EHC) como consecuencia. Esta condición fue, hasta hace poco, considerada como un prototipo de coagulopatía adquirida. Los pacientes fueron, y siguen siendo, sometidos a pruebas de laboratorio con protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado (PT y APTT) y aquellos con valores anormales están siendo tratados con plasma o agentes procoagulantes para corregir las anomalías y para prevenir hemorragia durante procedimientos invasivos o para detener el sangrado del tracto gastrointestinal.²³

Se prestó poca atención al hecho de que, al igual que los factores procoagulantes, sus contrapartes anti coagulantes (es decir, la proteína C, proteína S y la antitrombina) también se reducen en la misma medida.

Por lo tanto, la posibilidad de un equilibrio de la coagulación en la EHC ha sido ignorada por muchos años.

Recientemente, se proporcionó evidencia de que el plasma de pacientes con cirrosis podría generar cantidades similares o incluso mayores de trombina, que el plasma de sujetos sanos, la generación de trombina se mide siempre, en presencia de trombomodulina, esto ha sido interpretado como evidencia de que, bajo estas condiciones experimentales, la coagulación se equilibra debido a la concomitancia de los anticoagulantes que se producen en la cirrosis.²⁴

Por como son medidas, las pruebas tradicionales de coagulación tales como el PT y el APTT no es adecuado para evaluar el equilibrio de la coagulación. De hecho, se basan en la tasa de conversión de fibrinógeno a fibrina que comienza poco después de generar el 5% de la trombina total, dejando así el restante 95% sin ser detectado. Además, estas pruebas se han realizado en ausencia de trombomodulina. Por lo tanto, reducen los niveles de los pro-coagulantes, pero no son sensibles a la reducción paralela de los anticoagulantes que ocurren en la cirrosis y otras coagulopatías adquiridas como en el caso de pacientes neonatos.²⁵

De esto surgen dos consecuencias lógicas; la primera es que las pruebas de coagulación son de escasa utilidad para evaluar el riesgo de hemorragia en pacientes con cirrosis, porque no representan el equilibrio de la coagulación. Estas pruebas no predicen de forma adecuada el riesgo de sangrado en estos pacientes.

En segundo lugar, el valor de infusión de plasma u otros agentes pro-coagulantes, sigue siendo una práctica común para detener o prevenir el sangrado en estos pacientes, es cuestionable. Esto concuerda con la evidencia procedentes de ensayos aleatorios recientes que muestran que el factor VII activado recombinante no logra detener el sangrado en pacientes Con hemorragia variceal.^{26, 27} Las razones por las que los pacientes con cirrosis presentan sangrado son la hipertensión portal, alteración en la función endotelial, infecciones bacterianas y alteraciones hepáticas y renales que son comunes en esta patología.²⁸

El papel de la trombocitopenia que podría explicar, al menos en parte. La tendencia hemorrágica observada en la cirrosis, ha sido cuestionado basándose en la evidencia de que la adhesión in vitro de las plaquetas en los pacientes con cirrosis en condiciones de flujo, es normal, debido al aumento del factor de von Willebrand. Por último, el aumento de la fibrinólisis, para explicar el riesgo hemorrágico, aún no está claro, debido a la falta de pruebas globales que reflejen verdaderamente el equilibrio de fibrinólisis derivado de la acción de los factores pro y antifibrinolíticos, que se reducen en la cirrosis.²⁹

2.3 Definición de términos básicos

Cirrosis hepática: La cirrosis es un proceso caracterizado por la aparición progresiva de zonas de extinción del parénquima hepático, sustituidas por fibrosis, con desarrollo de nódulos de regeneración y alteración de la arquitectura normal del hígado.²⁰

Tromboembolismo venoso: La ocupación de las venas por un trombo.²¹

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El trabajo a realizar no requiere hipótesis por ser descriptivo.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Grupo etario	Conjuntos de personas agrupadas por rangos de edades.	Cuantitativa	Años	Ordinal	Años	18-40 41- 60 61- 80	Historia clínica
Sexo	Condición orgánica que distingue a hombres de mujeres.	Cualitativa	sexo	Nominal	Femenino masculino		Historia clínica
Raza	Características físicas que diferencian a unos individuos de otros.	Cualitativa	Características físicas	Nominal	Mestizo Blanco Oriental negro		Historia clínica
Tiempo de enfermedad	Periodo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta la actualidad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad.	Nominal	Años	Más de 10 Menos de 10	Historia clínica
Clasificación Child-Pugh de la cirrosis	Score que permite establecer un pronóstico y la gravedad de la enfermedad	Cuantitativo	A B C	Ordinal	A: enfermedad bien compensada B: compromiso funcional significativo	A: 5-6 B: 7-9 C: 10-15	Historia clínica
Dispositivos intravasculares	Dispositivos en vasos sanguíneos de pacientes cirróticos.		Presencia o no de dispositivos intravasculares.	nominal	Si No		Historia clínica
Enfermedades asociadas	Enfermedad adicional ocasionada a consecuencia de la cirrosis		Dato de Historia clínica	nominal	Si No		Historia clínica
Albumina	Proteína principal de la sangre.	Cuantitativo	Valor de albúmina sérica	De Razón	Albumina sérica encontrada	4-3 3-2 2-1	Historia clínica
Hematocrito	Determinación cuantitativa por centrifugación de sangre	Cuantitativo	Valor del HTC serico	De Razón	Hematocrito serico encontrado		Historia clínica
Bilirrubina	Pigmento biliar producto de la degradación de hemoglobina	Cuantitativo	Valor de bilirrubina sérica	De Razón	Determinación cuantitativa		Historia clínica

TTPa	Tiempo parcial de tromboplastina activada.	Cuantitativa	Valor de TTPa sérico	De Razón	Determinación cuantitativa		Historia clínica
------	--	--------------	----------------------	----------	----------------------------	--	------------------

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

La investigación es un estudio de tipo observacional, descriptivo, trasversal y retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con cirrosis hepática.

Población de estudio

La totalidad de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo comprendido entre junio 2016 - junio 2017 con diagnóstico de cirrosis hepática.

Muestreo o selección de la muestra

Se identificarán las historias clínicas de los pacientes con cirrosis hepática, usando el código CIE 10, en la oficina de estadística del Hospital, luego se revisarán las historias, llenando el formato de recolección de datos.

Criterios de selección**Criterios de inclusión**

Edad igual o superior a 18 años.

Presentar una cirrosis hepática diagnosticada por criterios anatomopatológicos (fibrosis y nódulos de regeneración), radiológicos (hígado heterogéneo de superficie nodular, atrofia del lóbulo hepático derecho, hipertrofia del lóbulo caudado, esplenomegalia, presencia de circulación colateral), clínicos (presencia de encefalopatía hepática, ascitis o varices en la gastroscopia) o analíticos (hipoalbuminemia, alargamiento del tiempo de protrombina, plaquetopenia).

Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años y mayores de 80 años de edad, ya que no representan un porcentaje significativo en el estudio.

Presencia de factores de riesgo de tromboembolismo venoso como Neoplasias activas, antecedente de tromboembolismo venoso previo o cirugía en las doce semanas previas a la hospitalización ya que podrían dar lugar a sesgos.

Historias clínicas de pacientes con enfermedad hepática pero que no cumplan con los criterios de diagnóstico de cirrosis.

4.3 Procedimiento de recolección de datos

Ingresarán al estudio los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, que hayan sido hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del hospital Edgardo Rebagliati Martins, comprendido en el periodo entre junio 2016-junio 2017.

Se solicitará la autorización de la jefatura del servicio así como de la oficina de capacitación del hospital para posteriormente acceder a las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática.

Una vez identificadas las historias clínicas de cada paciente seleccionado para el estudio, se procederá a revisar dicha historia; los datos relevantes para el estudio se colocarán en una hoja de recolección de datos previamente diseñada para tal fin (anexo 2).

Se recogerá la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

Como instrumento se utilizará una ficha de recolección de datos que contemplara el registro de la información necesaria a fin de responder a las preguntas de investigación planteadas, denominada "Ficha de recolección de datos" (anexo 2).

4.4 Procesamiento y análisis de datos

El registro de datos que están consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0, los que luego serán presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Los datos continuos se compararán utilizando el método de Kruskal-Wallis y se expresan como rango la mediana y el intercuartil de acuerdo a las pruebas de normalidad utilizando KolmogorovSmirnov. En el análisis estadístico se hará uso de la prueba t de student para variables cuantitativas y se expresan como un porcentaje. La significación estadística se definirá como alfa Menos de 0,05. El análisis estadístico se realizará utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0.

4.5 Aspectos éticos

Por la naturaleza del estudio no requiere consentimiento informado.

Los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio serán archivados y custodiados por el investigador y solo serán utilizados para fines relacionados con el estudio. Los datos obtenidos se identificarán con el número de historia clínica y en ningún caso identificando a los pacientes de forma personal tanto para el análisis posterior ni para la publicación de resultados. Ninguna otra persona o entidad tendrá acceso a estos datos.

CRONOGRAMA

FUENTES DE INFORMACIÓN

Etapas	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Elaboración del Proyecto	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Presentación del Proyecto												X	X
Recolección de datos									X	X	X	X	X
Elaboración de Resultados													X
Corrección de la trabajo							X	X					
Presentación del proyecto de investigación													X

1. Violi F, Ferro D, Basili S, D'Angelo A, Mazzola G, Quintarelli C, et al. Relation between lupus anticoagulant and splanchnic venous thrombosis in cirrhosis of the liver. Br Med J [internet]. 1994; 309:239-240. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2540757/pdf/bmj00450-0031.pdf>.
2. Mahmoud AEA, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. Gut [internet]. 1997; 40:798-800. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1027208/pdf/gut00039-0112.pdf>
f

3. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* [internet]. 1992; 16(5):1195-1198. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2989675/pdf/nihms249143.pdf>
4. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* [internet]. 2004; 40(5):736-741. Disponible en: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(04\)00006-6/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(04)00006-6/pdf)
5. Biron C, Andreani H, Blanc P, Ramos J, Ducos J, Guigue H, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with chronic liver disease related to alcohol or hepatitis C virus: correlation with liver injury. *J Lab Clin Med* [internet]. 1998; 131(3):243-250. Disponible en: [http://www.translationalres.com/article/S0022-2143\(98\)90096-8/pdf](http://www.translationalres.com/article/S0022-2143(98)90096-8/pdf)
6. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, Civeira MP, Riezu JI, Aguirre B, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* [internet]. 1996;23(2):199-204. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.510230201>

7. Leroy V, Arvieux J, Jacob MC, Maynard-Muet M, Baud M, Zarski JP. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis. *Br J Hematol* [internet]. 1998; 101(3):468-474. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2141.1998.00722.x>
8. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* [internet]. 2009; 104(1):96-101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.34>
9. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, VolkBednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* [internet]. 2006; 101(7):1524-1528; quiz 1680. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00588.x>
10. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* [internet]. 2008; 53(11):3012-3017. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0265-3>
11. Lesmana CR, Inggriani S, Cahyadinata L, Lesmana LA. Deep vein thrombosis in patients with advanced liver cirrhosis: a rare condition?. *Hepatol Int* [internet]. 2010; 4(1): 433-438. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2836440/pdf/12072_2010_Article_9166.pdf

12. Lizarraga W, Dalia S, Reinert SE, Schiffman FJ. Venous thrombosis in patients with chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* [internet]. 2010; 21(5): 431-435. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001721-201007000-00008>
13. Walsh KA, Lewis DA, Clifford TM, Hundley JC, Gokun Y, Angulo P, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Ann Pharmacother* [internet]. 2013; 47(3): 333-339. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1345/aph.1R496>
14. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* [internet]. 2010; 137(5):1145-1149. Disponible en: [http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(10\)60242-5/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(10)60242-5/pdf)
15. Garcia-Fuster MJ, Abdilla N, Fabia MJ, Fernandez C, Oliver V, Forner MJ. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* [internet]. 2008; 100(5):259-262. Disponible en: <http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=460542&TO=RVN&Eng=1>
16. Ali M, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci* [internet]. 2011; 56(7):2152-2159. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1582-5>

17. Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* [internet]. 2010; 8(9):800-805. Disponible en: [http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(10\)00500-8/pdf](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(10)00500-8/pdf)
18. Zhang X¹, Qi X¹, De Stefano V², Hou F¹, Ning Z¹, Zhao J, et al. Epidemiology, Risk Factors, and In-Hospital Mortality of Venous Thromboembolism in Liver Cirrhosis: A Single-Center Retrospective Observational Study. *Med Sci Monit* [internet]. 2016; 22:969-976. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809389/pdf/medscimonit-22-969.pdf>
19. Stine JG, Niccum BA, Zimmet AN, Intagliata N, Caldwell SH, Argo CK, et al. Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Transl Gastroenterol* [internet]. 2018; 9(3): 140. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41424-018-0002-y.pdf>
20. Rincóna D, Bañares R. Cirrosis hepática. *Medicine* [internet]. 2016; 12(11):597-605. Disponible en: <http://123userdocs.s3.amazonaws.com/d/45/db/282882357513411397/8969beb-7d51-4590-9b6f-3a2ff80f951b/Cirrosis%20hepatica%20.%20Medicine%202016..pdf>
21. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* [internet]. 2011;

- 9(9):1713-1723. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1538-7836.2011.04429.x>
22. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* [internet]. 2005; 41(3): 553–558. Disponible en:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.20569>
23. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol* [internet]. 2009; 147(1): 77–82. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2141.2009.07833.x>
24. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González AJ, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* [internet]. 2004; 127(4): 1123–1130. Disponible en:
[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(04\)01235-1/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(04)01235-1/pdf)
25. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* [internet]. 2008; 47(5):1604–1614. Disponible en:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.22216>
26. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and

- critical assessment of current management. *Hepatology* [internet]. 2006; 44(4): 1039–1046. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.21303>
27. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* [internet]. 2006; 44(1): 53–61. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.21231>
28. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* [internet]. 2001; 121(1):131–139. Disponible en: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(01\)80205-5/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(01)80205-5/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
29. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* [internet]. 2003; 38(1): 230-237: Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1053/jhep.2003.50277>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivos de la investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de la recolección
Factores de riesgo para tromboembolismo venoso en pacientes cirrótico hospital edgardo rebagliati martins 2016 - 2017	¿Cuáles son los factores de riesgo para tromboembolismo venoso en pacientes con cirrosis hepática en el hospital Edgardo Rebagliati Martins hospitalizado en el Servicio de Medicina Interna 2016-2017?	Determinar los factores de riesgo para tromboembolismo venoso en los pacientes con cirrosis hepática, en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna en el periodo junio 2016- junio 2017.	La hipoalbuminemia, el valor del hematócrito, de las plaquetas, el uso dispositivos invasivos y algunas comorbilidades como la diabetes mellitus son factores de riesgo para tromboembolismo venoso en pacientes con cirrosis hepática, en el hospital Edgardo Rebagliati Martins hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna en el periodo junio 2016-junio 2017.	La investigación es un estudio de tipo observacional, descriptivo, trasversal y retrospectivo.	La totalidad de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo comprendido entre junio 2016 - junio 2017 con diagnóstico de Cirrosis hepática.	Anexo 2

2. Ficha de recolección de datos paciente cirrótico

Fecha.....Número de ficha.....Número de HCL.....

Datos del paciente:

Edad..... Sexo.....M.....F.

Raza.....

Clasificación Child-Pugh de la cirrosis. 1..... 2.....3.....

Diagnóstico, cirrosis sin TV..... Con TV.....

Enfermedades asociadas.....

Albumina.....

Bilirrubina.....

Hemoglobina..... Hematocrito.....

Tp..... Ttpa.....

Plaquetas.....

Tgo..... Tgp.....

Uso de dispositivos invasivos (catéter) si no

Uso de anticoagulación si no