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

RONAL ENRIQUE GALDAMEZ FUENTES[A], JORGE LUIS RANERO MENESES[B]

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±9.62 a 21.69±8.48 P<0.0001) así como del INR (2.81±1.013 a 1.92±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.

Palabras clave:
Coagulación sanguínea, hepatopatías, hepatitis viral humana, vitamina K, tiempo de protrombina, blood coagulation, liver diseases, vitamin K, prothrombin time

a MSc. Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Hospital General de Enfermedades
Departamento de Medicina Interna
7ma. Ave. 13-36 Zona 9. Condominio Alameda, Apto. 604
Tel. 4770 6737 e-mail: ronaldgaldamez87@gmail.com

B MSc. Medicina Crítica del Adulto-Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Hospital General de Enfermedades
Departamento de Medicina Interna

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[1-14].

La enfermedad hepática crónica, principalmente en estadio terminal, está caracterizada por sangrado clínico y decremento de los niveles de la mayoría de los factores pro coagulantes, 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[11,15-17].

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 extra hepática 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[11,15-19].

Durante muchos años se ha tratado la coagulopatía en los pacientes cirróticos justificado solo en situaciones especiales por sangrado activo persistente, previo a procedimientos diagnósticos o tratamientos invasivos o estados pre quirúrgicos, para lo cual el tratamiento nunca ha sido basado en guías obtenidas de estudios aleatorizados multicéntricos.

Se realizaron contrastes múltiples calculando la traza de Pillai, Lambda de Wilks, Traza de Hotelling y Raiz mayor de Roy para asegurar la diferencia estadística en las comparaciones realizadas cuando no se logó comprobar la esfericidad de la muestra. Un *P* valor menor a 0.01 fue tomado como estadísticamente significativo. El paquete estadístico IBM SPSS Statitics 22.0 fue utilizado para el procesamiento y análisis de los datos.

RESULTADOS

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; Figura 2, *P*<0.0001).

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±7.97 y 33.64±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).

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*
Sexo					0.796
Masculino (%)	4 (5.6%)	9 (12.5%)	18 (25.0%)	9 (12.5%)	
	2 (2.8%)	5 (6.9%)	17 (23.6%)	8 (11.1)	

Femenino (%)					
TP basal (seg)	24.66±8.06	25.19±7.97	33.64±9.85	32.74±8.35	0.010[a]
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. [a]Contraste de Leven: 0.864, Potencia: 82.8%.

Objetivo Primario

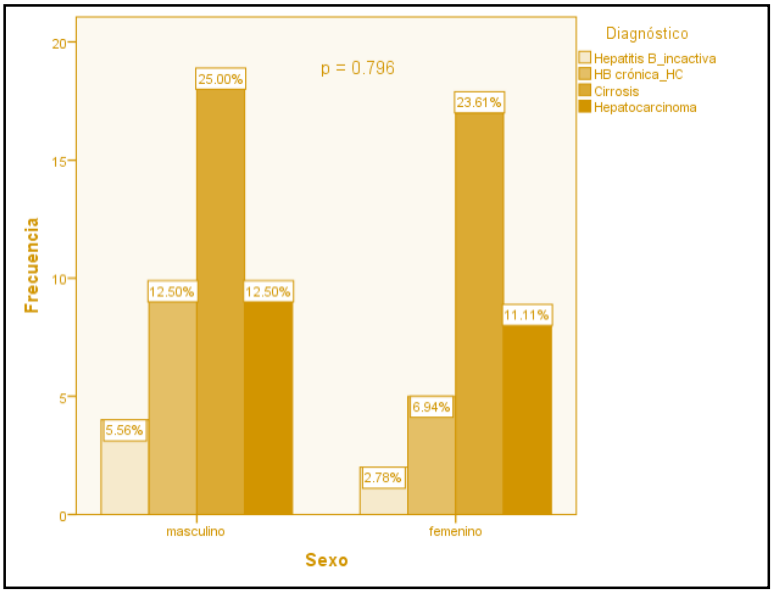
Tras la administración de vitamina K, el tiempo de protrombina se redujo significativamente desde un valor inicial de 31.04±9.52 sin la administración, con reducción progresiva a las 24 horas 28.42±9.11, a las 48 horas de 25.12±10.5 y a las 72 horas (21.69±8.49; Tabla 2, Gráfico 3A, *P*<0.001). El radio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

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[a]
INR	2.81±1.013	2.48±0.97	2.19±1.0	1.92±0.81	<0.001[a]
TPT (seg)	45.78±7.29	42.35±6.14	40.95±5.80	37.19±5.26	0.527*

TP: tiempo de protrombina, INR: radio normalizado internacional, TPT: tiempo de tromboplastina parcial activado.
[a]Traza de Pillai, Lambda de Wilks, Traza de Hotelling, Raíz mayor de Roy <0.0001.
*Cuadrático. En lineal p<0.001

Gráfico No. 1. Grupos a estudio distribuidos por sexo



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).

Gráfico No. 2. Distribución de edad según diagnóstico

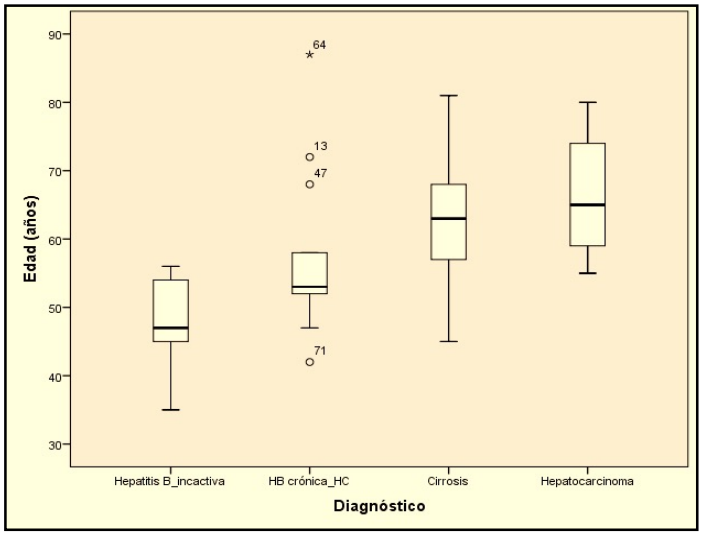
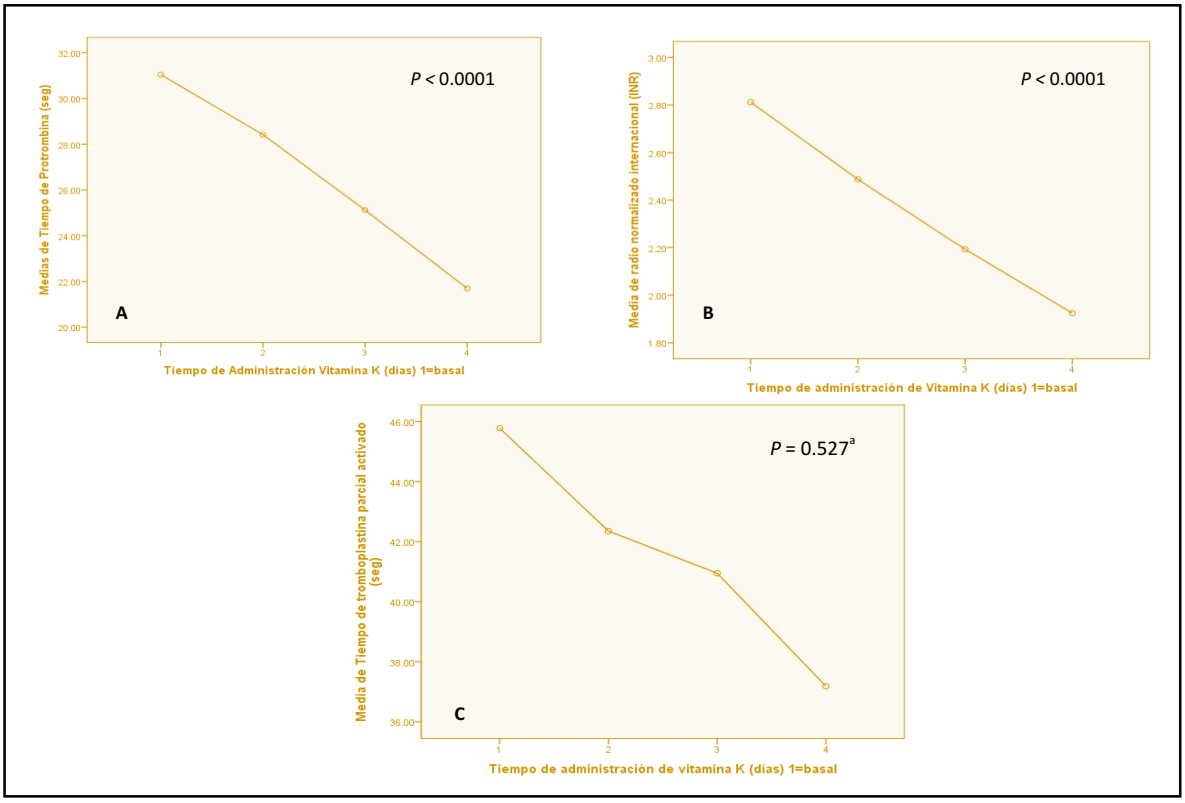


Gráfico No. 3. Cambio en tiempos de coagulación según día de administración de vitamina K



A. Tiempo de protrombina, B. Radio normalizado internacional, C. Tiempo de tromboplastina parcial activado
[a]Cuadrático. Lineal $p<0.001$

DISCUSIÓN

La enfermedad hepática crónica, principalmente en estadio terminal, está caracterizada por sangrado clínico y decremento de los niveles de la mayoría de factores pro coagulantes, 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 pro coagulantes, se acompañan de disminución en los niveles de anticoagulantes, como la antitrombina y la proteína C y S. Los test 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[11,15-17].

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. 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 lo 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.

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 γ-carboxiglutamato que quelan iones calcio, por lo que permiten la unión de la 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 (pre protrombina) que contiene poco o ningún γ-carboxiglutamato y, por tanto, es incapaz de quelar al calcio[17,18,25]. 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[18,19,25]. 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[20]. Por lo que en el presente estudio se administró vía intravenosa.

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[21]. Más aun por los escasos estudios de farmacocinética disponibles[20], la evaluación del efecto tras mono dosis de la misma y la escasez de pruebas exactas disponibles para la medición de su efectividad[21,22].

También se han descrito efectos adversos como reacciones anafilactoides asociadas a su uso[24].

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[20-23].

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 pro coagulante 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 coagulopatía en enfermedad hepática[11]. 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[18,19,21]. 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[22], 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.

Conclusión: 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, no así en la corrección del tiempo de tromboplastina parcial activado. Existe diferencia 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; no hubo diferencia en cuanto al sexo en los diferentes grupos de hepatopatía crónica. 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, no así en el TPT.

Agradecimientos: Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. No existe conflicto de interés.

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 Prognotic 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, Benvegnu 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. Hepatology1999;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_1) 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

25. Northup Patrick G. Caldwell Stephentt. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013;11:1064-1074.