

Alteración de los factores de coagulación y presencia de sangrado variceal en pacientes cirróticos descompensados

Raúl Contreras-Omaña, Edwin Martínez-Silvestre, Lizeth Rojas-Corona y Armando Sinco-Ángeles

Autor para correspondencia

Dr. Raúl Contreras Omaña. Dirección: Hospital "INTERMÉDICA", Boulevard Luis Donaldo Colosio No 212 Fraccionamiento Arboledas de San Javier C.P. 42083. Teléfono: 771-184-02-48
Contacto al correo electrónico: drcontreras@hotmail.com

Palabras clave: cirrosis hepática, coagulopatía, sangrado variceal, tiempo de protrombina, trombocitopenia.
Keywords: coagulopathy, liver cirrhosis, prothrombine time, thrombocytopenia, variceal bleeding



Alteración de los factores de coagulación y presencia de sangrado variceal en pacientes cirróticos descompensados

Contreras-Omaña R^{a,c}, Martínez-Silvestre E^b, Rojas-Corona L^c, Sinco-Ángeles A^d

Resumen

Introducción

Hasta hace algunos años se pensaba que la tendencia hemorrágica en pacientes cirróticos descompensados se asociaba a la alteraciones de la coagulación; en especial las de tipo crónico, como la falta de producción de factores vitamina K dependientes. Sin embargo, en la actualidad sabemos que es la hipertensión portal y no las alteraciones de dichos factores, la principal causa de sangrado en estos pacientes.

Objetivo

Demostrar la relación entre riesgo de sangrado variceal y las alteraciones en el proceso de coagulación en pacientes cirróticos descompensados.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, analítico con diseño de casos y controles en el cual se reclutó un total de 64 pacientes. Se trabajó con dos grupos; en ambos grupos se midieron los distintos parámetros de la coagulación marcados en la hoja de recolección de datos, el primer grupo se conformó con pacientes Child Pugh B o C sin evidencia de sangrado variceal y el segundo grupo se conformó con pacientes con un Child Pugh B y C que presentaron sangrado variceal documentado por endoscopia.

Resultados

En general se encontró un estado de hiperfibrinólisis cuantificado mediante la determinación de la lisis de euglobulinas del grupo control de 6%, y en el grupo de casos de 19% (RM de 3.3615, IC al 95% 0.0564 a 3.4222). Alteraciones en el TPT en 53% de los pacientes de grupo control y 40 % de los pacientes del grupo de casos, sin existir diferencia significativa (RM 0.5050, IC 95% 0.2438 a 1.7360), (RM 2.0668, IC 95% 1.0818 a 3.8230). En cuanto a la medición del tiempo de sangrado (RM de 1.711, IC 95% 0.2397 a 2.2855), 69% de los pacientes del grupo de casos con sangrado variceal tuvieron una prolongación en el tiempo de sangrado, comparado con el 56% de los controles, sin existir diferencias significativas. En cuanto a la presencia de várices esofágicas y sangrado variceal, y su relación con las distintas variables de la coagulación que se estudiaron (plaquetas, TP, TPT, INR, tiempo de sangrado y lisis de euglobulinas) no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos. La presencia de várices esofágicas se encontró asociada a un estado de hiperfibrinólisis en la mayoría de los pacientes (RM 1.200, IC 95% 1.2089 a 3.3735).

Conclusión

En nuestro estudio no se encontró relación entre el sangrado variceal y las alteraciones en los factores de coagulación en el paciente cirrótico descompensado.

Palabras clave: *cirrosis hepática, coagulopatía, sangrado variceal, tiempo de protrombina, trombocitopenia.*

a. Clínica de Enfermedades Hepáticas Hospital Intermédica Pachuca, Hidalgo, México.

b. Servicio de Medicina Interna. Hospital General SSA, Pachuca, Hidalgo, México.

c. Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología HGZMF No.1 IMSS, Pachuca, Hidalgo.

d. Servicio de Hematología, Hospital General SSA, Pachuca, Hidalgo, México.

Autor para correspondencia:

Dr Raúl Contreras Omaña. Dirección: Hospital "INTERMÉDICA", Boulevard Luis Donaldo Colosio No 212 Fraccionamiento Arboledas de San Javier C.P. 42083. Teléfono: 771-184-02-48 Contacto al correo electrónico: drcontreras@hotmail.com

Coagulation factor abnormalities and variceal bleeding in decompensated cirrhotic patients.

Abstract

Background

For several years it was thought that bleeding events in decompensated cirrhotic patients, was associated with coagulation disorders. Nowadays, we know that the main cause of bleeding in these patients is portal hypertension.

Aims

To demonstrate the relationship between variceal bleeding risk and coagulation anomalies in decompensated cirrhotic patients.

Methods

We conducted a prospective, cross-sectional, analytical case-control design, in which 64 patients were enrolled. We worked with two groups and different coagulation parameters were measured such as: prothrombin time, platelets, partial thromboplastin time, bleeding time and euglobulin lysis. The first group was made up of patients classified as Child Pugh B or C without evidence of variceal bleeding and the second group was made up of patients classified as Child Pugh B and C who had endoscopically documented variceal bleeding. Statistical analysis was performed using odds ratios.

Results

In the analysis, we identified a state of hyperfibrinolysis quantified by determining euglobulins lysis: 6% control group, the case group 19%. Values of TPT were found prolonged in 53% of control group patients and in 40% of patients in the case group, with no significant statistical difference. On the measurement of bleeding time, 69% of patients who presented variceal bleeding showed a prolonged time, compared with 56% of controls without significant statistical difference. As for TP, alterations were found in 97% of patients with variceal bleeding, and 94% of controls, with no significant differences between groups. Regarding the various clotting variables studied, none was significantly associated with the presence of variceal bleeding when compared with controls. Finally, we found that the presence of esophageal varices is associated to a state of hyperfibrinolysis, regardless of the presence or absence of variceal bleeding.

Conclusions

Our study showed that there is no relationship between variceal bleeding risk and coagulation alterations in decompensated cirrhotic patients.

Key words: Liver cirrhosis, coagulopathy, bleeding Variceal, PT, Thrombocytopenia.

Introducción

El buen funcionamiento hepático contribuye hasta con un 80% en el equilibrio en el sistema de coagulación^{1,2}. Es por esta razón que una de las manifestaciones más tempranas y fidedignas en la insuficiencia hepática crónica son las alteraciones de las pruebas hemostáticas. El TP (tiempo de protrombina) y el TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado) se han considerado los marcadores que reflejan el grado de afección al sistema de coagulación en estos pacientes³. Ahora es bien sabido que no solo los factores procoagulantes están disminuidos, también lo están los sistemas anticoagulantes naturales como son los inhibidores de proteasa, la proteína C, la proteína S,^{4,5} y la antitrombina III, es por esto que se considera que el TP no refleja el estado real de la coagulación en la insuficiencia hepática crónica, pues éste solo mide la vía procoagulante quedando en duda su contraparte que es fundamental en el equilibrio. De hecho, de acuerdo con algunos autores, mientras más avanza la insuficiencia hepática crónica los pacientes presentan un elevado riesgo procoagulante que no puede medirse con los

laboratorios de rutina, y que puede provocar que emplear vitamina K o plasmas en estos pacientes termine en complicaciones como trombosis de la vena porta o tromboembolia pulmonar.^{6,7}

Por otro lado, en la actualidad es bien sabido que el riesgo de sangrado en estos pacientes está relacionado más con la severidad del gradiente de hipertensión portal que con las alteraciones sobre los factores de coagulación. Es por eso que en el presente estudio buscamos determinar si dichas alteraciones influyen directamente en el riesgo de sangrado en pacientes cirróticos.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, analítico con diseño casos y controles en el cual se reclutó un total de 64 pacientes. Se trabajó con dos grupos; en ambos grupos se midieron los distintos parámetros de la coagulación marcados en la hoja de recolección de datos; el primer grupo se conformó con pacientes cuya estadificación de su insuficiencia hepática crónica correspondía a un Child Pugh

B o C sin evidencia de sangrado variceal y el segundo grupo se conformó con los pacientes con un Child Pugh B y C que presentaron sangrado variceal documentado por endoscopia. Los casos corresponden a los pacientes con insuficiencia hepática secundaria al consumo de alcohol que presentaron sangrado de tubo digestivo y los controles son los pacientes con insuficiencia hepática secundaria al consumo de alcohol que no presentaron sangrado de tubo digestivo.

Se realizó el reclutamiento de los pacientes sin distinción de género, mayores de edad con insuficiencia hepática Child Pugh B o C secundaria al consumo de alcohol y que cumplieron los lineamientos para considerarse caso o control.

Finalmente a todos los pacientes se les solicitaron las siguientes pruebas de coagulación:

1. Estado de hiperfibrinólisis mediante cuantificación de lisis de euglobulinas y fibrinógeno.
2. Tiempos de coagulación con TP, TPT e INR.
3. Tiempo de sangrado.

Cada una de estas pruebas se compararon con el riesgo de sangrado en el paciente cirrótico verificado por endoscopia.

Resultados

En nuestro análisis, el estado de hiperfibrinólisis cuantificado mediante la determinación de la lisis de euglobulinas no se relacionó con el riesgo de sangrado de tipo variceal toda vez que en el grupo control se identificó en un 6% y en el grupo de caso se presentó en un 19% (RM de 3.3615, IC al 95% 0.0564 a 3.4222)

En cuanto al TPT, se encontró que 53% de los pacientes del grupo control y 40 % de los pacientes del grupo de casos mostraban valores prolongados, sin existir diferencia significativa (RM 0.5050, IC 95% 0.2438 a 1.7360), (RM 2.0668, IC 95% 1.0818 a 3.8230).

Se realizó medición del tiempo de sangrado en ambos grupos (casos y controles) y no se encontró relación entre este último y el incremento del riesgo del sangrado de tipo variceal (RM de 1.711, IC 95% 0.2397 a 2.2855) toda vez que el 69% de los pacientes con sangrado variceal tuvieron una prolongación en el tiempo de sangrado, comparado con el 56% de los controles.

Posteriormente se realizó análisis estadístico entre la presencia de várices esofágicas, las cuales se encontraron en el 97% de los casos, y las distintas variables de la coagulación que se estudiaron (plaquetas, TP, TPT, INR, tiempo de sangrado) sin encontrar relación significativa en ninguno de los casos.

De los distintos parámetros que se analizaron, se encontró que la presencia de várices esofágicas se encuentra asociada a un estado de hiperfibrinólisis en estos pacientes, ya que la presencia de las mismas se asoció a un acortamiento en el tiempo de la lisis de euglobulinas (RM 1.200, IC 95% 1.2089 a 3.3735) pero sin diferencia significativa al comparar pacientes con sangrado variceal vs grupo control (Tabla 1).

Discusión

Una de las principales causas de morbi-mortalidad en

pacientes cirróticos descompensados ha sido el riesgo de sangrado que dicha población presenta.

Hasta hace unos años se pensaba que las alteraciones hepáticas sobre los factores de coagulación acompañaban frecuentemente el riesgo de sangrado.

En los últimos años, con el surgimiento de nuevas terapéuticas y un mejor entendimiento de la hemostasia normal así como una mayor especificidad en las pruebas de laboratorio, el enfoque sobre los trastornos de la coagulación en el paciente con afección hepática han cambiado sustancialmente.⁴⁴

En el presente estudio se encontraron una serie de resultados que nos hacen afirmar que el riesgo de sangrado y las alteraciones sobre los factores de coagulación en el paciente cirrótico no tiene una relación significativa.

En base al análisis estadístico llevado a cabo encontramos que el estado de hiperfibrinólisis cuantificado mediante la determinación de la lisis de euglobulinas no incrementa el riesgo de sangrado de tipo variceal.

En la literatura este tema es aun motivo de debate, Boks y Brommer reportaron que no existía relación entre la fibrinólisis en el sangrado variceal.⁴⁵ Dominco Ferro y cols. hacen referencia que la hiperfibrinólisis puede ser un buen predictor de sangrado de tipo variceal y que a su vez puede retrasar la hemostasia primaria haciendo más severo el sangrado, por nuestra parte no encontramos relación de la fibrinólisis con el sangrado variceal.

Dentro de los parámetros estudiados se evaluó la prolongación de los tiempos de coagulación. La prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPT) no incrementa el riesgo de sangrado variceal. Valerie y cols. reporta que el TPT prolongado no se relacionaba con incremento en el riesgo de sangrado de tipo variceal.¹⁸ De igual modo, nuestro análisis no encontró relación estadística entre el sangrado de tipo variceal y el incremento del TPT. Observamos que en la determinación del tiempo de protrombina no existe incremento en el riesgo de sangrado variceal cuando se encuentra prolongado. Valerie y cols reporta que la prolongación del TP es pobre predictor de sangrado de tipo variceal.¹⁸

En el análisis estadístico que se llevó a cabo se encuentra que no existe relación entre el sangrado variceal y el incremento del TP como predictor de riesgo de sangrado. La divergencia en resultados se da a partir de si el TP se toma

Tabla 1. Alteración de factores de coagulación en los grupos

	Control	Casos	RM (IC 95%)
	n (%)	n (%)	
Incremento de tiempo de sangrado	22 (56)	15 (69)	1.711 (0.239 – 2.285)
Prolongación de TPT	21 (53)	10 (40)	0.50 (0.243 – 1.736)
Acortamiento de lisis de euglobulinas	21 (53)	11 (46)	1.20 (1.208 – 3.373)

como variable para determinar si su prolongación incrementa el sangrado de tipo variceal directamente, sin la interacción de otras variables como son insuficiencia renal, grado de ascitis o procesos infecciosos, lo cual sí interrelacionan Valerie y Tripodi.⁴³

Greg y cols reportan que el tiempo de sangrado se prolonga hasta en 40% de los pacientes sin evidencia de sangrado variceal¹⁰. Dougald y cols hacen referencia a que el tiempo de sangrado prolongado no incrementa el riesgo de sangrado variceal⁶ y lo atribuyen al hecho de que a pesar de existir trombocitopenia, la capacidad de adhesión de las plaquetas esta incrementada; este incremento en la adhesión plaquetaria no podemos medirlo con los laboratorios de rutina, pero en nuestro estudio coincidimos en que la trombocitopenia no es un factor de riesgo que incremente el sangrado variceal (RM 0.6190, IC 95% 0.5611 a 2.1849).

Al respecto Domino Ferro refiere que la fibrinólisis puede predisponer a la ruptura espontánea del vaso, refiere que el deterioro de la función hepática incrementa la hipertensión portal y que conforme se deteriora la función hepática se incrementa el estado de hiperfibrinolisis,²⁰ Bannani hace referencia a que el acortamiento de la lisis de euglobulinas es el mejor parámetro para medir el estado de hiperfibrinolisis y que este estado puede contribuir a la ruptura espontánea del vaso.⁴⁶

En nuestro estudio, encontramos que la trombocitopenia no incrementa el riesgo de sangrado variceal, por lo que no se justifica la corrección de la cuenta plaquetaria como medida profiláctica para prevenir dichos eventos.

En nuestro análisis la prolongación del tiempo de protrombina no incrementa el riesgo de sangrado variceal. Consideramos que este es un campo que debe seguirse estudiando, y dar pauta a un protocolo de investigación que analice la prolongación de tiempo de protrombina, pero tomando en cuenta también otras variables frecuentes en cirróticos descompensados como son infección, deterioro en la función renal, grado de ascitis, encefalopatía o varices gástricas. Nuestra recomendación al respecto es individualizar cada paciente con prolongación del TP y en su caso corregirlo mediante plasma fresco congelado sólo cuando el paciente deba prepararse para algún procedimiento invasivo o quirúrgico, y mediante la administración de vitamina K sólo en aquellos casos de prolongación de INR

secundarios a colestasis, y no en aquellos con insuficiencia hepática crónica. En nuestro análisis, que coincide con la literatura, la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada no incrementa el riesgo de sangrado variceal, por lo que no justificamos el uso de crioprecipitados, factores recombinantes específicos o plasma para su corrección. El INR prolongado en nuestro análisis no incrementa el riesgo de sangrado variceal, por lo que no se recomienda su corrección con plasmas para evitar hemorragia variceal. La prolongación del tiempo de sangrado no es un factor de riesgo para el paciente cirrótico que lo predisponga a hemorragia variceal, este resultado se obtiene de nuestro análisis, por lo que no se debe de administrar plaquetas para tratar de corregirlo. La hiperfibrinolisis, como lo refiere la literatura médica, es un campo de estudio y por lo mismo de controversia, aún está sin definir el método ideal para poder determinarla con claridad. En nuestro análisis utilizamos la medición del tiempo de la lisis de euglobulinas y observamos que el acortamiento del tiempo de la misma sí se relaciona con la presencia de várices esofágicas,⁴⁵ pero no con el riesgo de sangrado variceal. Por tal razón recomendamos que ante la presencia de acortamiento de la lisis de euglobulinas se valore el uso de antifibrinolíticos en pacientes con sangrado variceal de difícil control.

Dentro de los criterios de inclusión se reclutaron pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh B y C. Esto deja la puerta abierta para investigar cómo se comportan los distintos parámetros de la coagulación en el paciente Child Pugh A, darles seguimiento por mayor tiempo y tratar de identificar a partir de qué momento repercuten en su morbilidad la prolongación del tiempo de protrombina y el estado de hiperfibrinolisis. De igual modo, sugerimos realizar estudios similares en grupos más grandes de pacientes, con el fin de corroborar nuestros resultados en forma confiable.

Conclusiones

En el presente estudio se demostró que no existe relación clara entre el riesgo de sangrado variceal y las alteraciones entre los factores de coagulación en los pacientes cirróticos descompensados. Sin embargo es posible que se ameriten más estudios sobre el presente tema con muestras y poblaciones más grandes.

Referencias bibliográficas

1. Tuddenham EG: Haemostatic problems in liver disease. *Gut*. 1986;27:339–349.
2. Rapaport S: Coagulation problems in liver disease. *Blood Coagul Fibrinol* 2000; 11: S69–S74.
3. Tripodi A. Tests of coagulation in liver disease. *Clin Liver disease*. 2009; 13(1):55–61.
4. Caterina M, Torantino M, Farina C: Haemostasis unbalance in Pugh-scored liver cirrhosis: characteristic changes of plasma levels of Protein C versus Protein S. *Haemostasis* 1993; 23: 229–35.
5. Rayo S, Gonzalez R, Rodriguez M. coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis: *Alcohol* 1998; 15: 19–23.
6. Dougald M, Mauseane H. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver disease*. 2009; 13(1):1–9.
7. Tripodi A, Mannuccio Mannucci P. The Coagulopathy of Chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011; 365: 147–156.
8. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878–885.
9. Tripodi A, Coldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. The prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(2):141.
10. Greg G.C, Hugenoltz, Robert J, Tom L. The platelet and platelet function testing in liver disease. *Clin Liver disease*. 2009; 13(1):11–20.
11. Tadataka Y, William L. Manual de gastroenterología. 3a edición. EEUU. Editorial Lippincott. Williams & Wilkins; 2008. 532–533.
12. Goulis J, Chau TN, Jordan S. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44: 754–58.
13. Dushenko G. Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C. *Clin Liver disease* 2009; 13: 487–501.
14. Kajihara M, Okazaki Y, Kato S, Ishii H, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(1):112.
15. Lisman T, Adelmeijer J, de Groot PG, Janssen HL, Leebeek FW. No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis—studies under flow conditions. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(9):2070.
16. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, Salerno F, Mannucci PM. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006; 44(2):440.
17. Van T, Fareed J. Low levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease. *Thromb Haemost* 2001; 85: 667–70.

18. Valerie L. Liver Disease, Coagulation testing, and hemostasis. *Clin Lab Med* 2009; 29(2): 265–82.
19. Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1): 21.
20. Ferro D, Celestini A, Francesco V. hiperfibrinolysis in liver disease. *Clin Liver disease* 2009; 13(1)21–31.
21. Agarwal S, Joyner KA Jr, Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3218.
22. Senzolo M, Coppell J, Cholongitas E, The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007; 18(3):227.
23. Smalberg HH, Leebeek F.W. Coagulopathic conditions in cirrhosis: infection and endogenous, renal failure, and endothelial dysfunction. *Clin Liver disease* 2009; 13(1)33–42.
24. Northup PG. Hipercoagulation in liver disease. *Clin Liver disease* 2009; 13: 109–116.
25. 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*. 2010; 137(5):1145.
26. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1524.
27. Saleh T, Matta F, Alali F, Stein PD. Venous thromboembolism with chronic liver disease. *Am J Med*. 2011; 124(1):64.
28. Wanless IR, Liu JJ, Butany J. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). *Hepatology*. 1995; 21(5):1232.
29. Contreras Omaña R. Gastroenterología y hepatología temas selectos y visión multidisciplinaria. 1a edición. México 2011; 201–212.
30. Catro Martínez M.G. Liceaga Craviotto M. G. Temas selectos en medicina interna. 1ª edición. México D.F. Editorial Alfil. 2010. 38.
31. Uptodate.com. Prediction of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. 16 de Julio del 2010, 03 2012. 01 mayo 2012. <http://www.uptodate.com/index>
32. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362(9):823
33. Encuesta nacional de adicciones 2008. 30. Agosto. 2010. 1 mayo 2012. <http://www.conadic.salud.gob.mx/pie/ena> 2008.html.
34. Archivo clínico, departamento de estadística Hospital general de Pachuca. Junio 2012.
35. Bosch J.:Memorial Lecture. Prevention and treatment of variceal hemorrhage. *PR Health Sci J* 19. 57-67.2000
36. Atucha N.M., Shah V., Garcia-Cardena G. Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 111. 1627-1632.1996
37. Vianna A., Hayes P.C. Moscoso G. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction: a route to understanding varices. *Gastroenterology* 93. 876-889.1987.
38. Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 5. 419-424.1985.
39. Uptodate.com Liver function tests that detect injury to hepatocytes. 31 agosto 2010. 05 2012. 15 junio 2012. <http://www.uptodate.com/index>.
40. Child, CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. In: The Liver and Portal Hypertension, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50.
41. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646.
42. Christensen, E, Schlichting, P, Fauerholdt, L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4:430
43. Apan_globia.com/temas/del maguey y el pulque. 18 jul. 2006. 1 mayo 2012. <http://apan.blogia.com/temas/del-maguey-y-el-pulque.php>
44. Contreras Omaña R. Gastroenterología y hepatología temas selectos y visión multidisciplinaria. 1a edición. México 2011; 171–183.
45. Boks AI, Brommer EJ, Schalm SW. hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology*. 1986; 6: 79–86.
46. Bennani-Baiti N, Daw HA. Primary hyperfibrinolysis in liver disease: a critical review. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011;9(3):250.