

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

M García Bengoechea
A Fraile
A Castiella

El hígado desempeña un papel muy importante en el control de la hemostasia, protegiendo tanto de la hemorragia como de la activación innecesaria de la coagulación. Las enfermedades hepáticas son, por lo tanto, con frecuencia responsables de anomalías de la hemostasia. Con la excepción de la colestasis, y en ausencia de una situación especial, como el embarazo, las anomalías son las mismas, sea cual sea la causa que las origine, y su intensidad varía en función del grado de insuficiencia hepatocelular.

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LAS HEPATOPATÍAS

Los mecanismos patogénicos responsables de las alteraciones de la hemostasia en las hepatopatías pueden incluir:

ALTERACIONES DE LA SÍNTESIS HEPÁTICA DE PROTEÍNAS

Con la excepción del factor VIII, que también se sintetiza en muchas otras células y tejidos del organismo, el hígado es el principal autor de la síntesis de los factores de coagulación y de los inhibidores de la coagulación (antitrombina-III, proteína C, proteína S) y de la fibrinólisis (d-2-antiplasmina).

En las alteraciones graves del parénquima hepático la alteración de la síntesis proteica conduce a un déficit de las proteínas plasmáticas implicadas en la hemostasia. Los factores vitamina K dependientes, como el II, IX, X y sobre todo el VII parecen ser los índices más sensibles, aunque no está claro si esto depende de su corta vida media (6 horas para el factor VII) o de una especial sensibilidad al daño hepatocelular. El tiempo de protrombina (TP) que explora la actividad de los factores vitamina K dependientes, y la determinación de la actividad del factor VII, son dos de los índices más sensibles para evaluar el daño hepatocelular. Sin embargo, en el caso del fallo hepático fulminante, el mejor índice pronóstico es el nivel de factor V. Otros tests globales, como el tiempo de tromboplastina activada (TTPA), pueden estar alterados aunque su alargamiento puede depender de la pre-

sencia de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico que alargan el TTPA *in vitro*.

Déficit de vitamina K. La vitamina K es liposoluble, por lo que precisa de los ácidos biliares para su absorción intestinal. Por lo tanto, puede haber déficit de vitamina K por malabsorción en las colestasis intra o extra-hepáticas y durante el tratamiento con colestiramina. Por otra parte, la vitamina K es sintetizada en gran medida por las bacterias intestinales, por lo que el uso de antibióticos orales que alteran la flora intestinal normal, puede llevar a déficits importantes de vitamina K.

Disfibrinogenemia. En algunos pacientes con hepatopatía se ha descrito una forma cualitativamente anormal de fibrinógeno. La acción de la trombina sobre éste da lugar a la formación de monómeros de fibrina defectuosos que no pueden polimerizar correctamente. En estos casos el tiempo de trombina está alargado, aunque la cuantificación del fibrinógeno suele ser normal.

Hiperfibrinólisis. Es debida a la disminución de la síntesis hepática de d-2-antiplasmina, que es el principal inhibidor de la plasmina. Se manifiesta por la disminución de los niveles de fibrinógeno y el aumento de los productos de degradación de la fibrina (DD). Desde el punto de vista terapéutico, los intentos de inhibir la fibrinólisis con agentes antifibrinolíticos (épsilon-aminocapróico, ácido tranexámico) no han tenido resultados uniformemente satisfactorios, y están contraindicados si existe coagulación intravascular diseminada.

Coagulación intravascular diseminada (CID). Es difícil concretar el papel que desempeña la CID en la patogenia del sangrado anormal en las hepatopatías. Se han sugerido diversos mecanismos causantes de CID de bajo grado en estos pacientes: entrada de endotoxinas del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo en pacientes con hipertensión portal, paso de células del líquido ascítico a la circulación en el caso de pacientes cirróticos portadores de shunts de Le Veen y de Denver, niveles disminuidos de anti-trombina-III debido a la disminución de la síntesis hepática.

Actualmente se considera que la CID no es un fenómeno habitual de la coagulopatía de la cirrosis estable y que los hallazgos de laboratorio sugestivos de CID son un reflejo de la disminución de la síntesis de los factores de coagulación, y de la disminución del aclaramiento hepático de productos de activación de la coagulación y de la fibrinólisis.

Trombopenia. El origen de la trombopenia en la cirrosis se debe fundamentalmente a la esplenomegalia congestiva, y consecuente secuestro plaquetario en el bazo, que acompaña a la hipertensión portal (trombopenia periférica). En la cirrosis alcohólica pueden estar presentes otras dos cau-

sas, en este caso central: deficiencia de ácido fólico y acción tóxica directa del alcohol sobre los megacariocitos medulares. En las hepatopatías graves existen alteraciones cualitativas de las plaquetas (trombopatías).

PRUEBAS BÁSICAS DE LABORATORIO

1. El alargamiento del TP y del TTPA generalmente indican un déficit de los factores plasmáticos de coagulación de las vías extrínseca e intrínseca, que puede ser debido a disminución de la síntesis hepática y/o déficit de vitamina K. Hay que tener en cuenta que para que se alarguen el TP y el TTPA los factores correspondientes han de disminuir por debajo del 30% de su valor normal o el fibrinógeno a 60-80 mg/dl.

2. Un nivel bajo de fibrinógeno puede deberse a hiperfibrino /fibrinogenolisis, a disminución de la síntesis, a CID o a un fibrinógeno estructuralmente anormal.

3. El aumento de los productos de degradación de la fibrina puede deberse a hiperfibrinolisis o a CID. Dichos productos tienen actividad inhibitoria en el plasma y también son responsables, en parte, de las alteraciones cualitativas de las plaquetas.

4. La disminución del número de plaquetas puede deberse a hiperesplenismo, abuso de alcohol reciente o, si la trombopenia es especialmente marcada, a CID.

TRATAMIENTO

1 Si el TP está alargado más de 3 segundos por encima del límite normal y el paciente **no está sangrando activamente** se puede hacer un intento con vitamina K: una dosis de 10 mg/día, vía subcutánea, durante 3 días consecutivos corrige el TP en los pocos pacientes en los que la alteración se debe a malabsorción de vitamina K. La vitamina K tarda 12-36 horas en corregir el TP, por lo que no es un tratamiento adecuado para los pacientes con sangrado activo.

2 Los pacientes que no presentan sangrado activo y no deben ser sometidos de forma inmediata a intervenciones quirúrgicas ni a maniobras invasivas diagnósticas o terapéuticas, no requieren tratamiento aunque presenten alteraciones de las pruebas de laboratorio.

3 En pacientes que presentan sangrado activo o que van a ser sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos:

Plasma fresco congelado (PFC). Es la piedra angular del tratamiento, ya que aporta todos los factores de la coagulación. Su mayor inconveniente es el riesgo de hipervolemia en pacientes con condiciones cardio-

vasculares inestables. La dosis de PFC es de 10-15 ml/kg. Si continua el sangrado activo, la mitad de la dosis inicial se debe repetir cada 6 horas, ya que la vida media de muchos de los factores de coagulación oscila entre 5 y 8 horas. Si existe ascitis, debido a que el volumen de distribución está aumentado, o en presencia de hiperfibrinólisis o CID, puede ser necesario una dosis mayor, lo que será determinado por las mediciones seriadas del TP y del TTPA.

Crioprecipitado. En casos de enfermedad hepática avanzada puede existir hipobrinogenemia marcada (fibrinógeno < 100 mg/dl); en estos casos hay que administrar crioprecipitado a dosis de 1 U/10 kg de peso. Como la vida media del fibrinógeno es de 3-4 días, será suficiente transfundir la mitad de la dosis inicial de crioprecipitado cada 24 horas para mantener unos niveles adecuados de fibrinógeno. Si se dispone de fibrinógeno comercial se administrará éste en lugar del crioprecipitado (dosis: 0.5-1 gr/10 Kg de peso).

Plaquetas. Si su recuento es inferior a 50.000 / mm³ hay que transfundir plaquetas (dosis: 1 unidad/10Kg de peso). Se debe hacer un nuevo recuento al cabo de una hora de finalizada la transfusión para comprobar la recuperación.

Desmopresina Si se sospecha alteración de la función plaquetar, y la cifra de plaquetas es inferior a 30.000/mm³, se puede administrar desmopresina (DDAVP 0.3 µg/Kg i.v.).

Factor VII activado recombinante (rFVIIa). Actualmente está en estudio la utilización de este preparado en lugar del PFC para la corrección de la coagulopatía de la cirrosis. Una sola dosis i.v. de rFVIIa corrige a los 10 minutos el TP y los defectos de la función plaquetaria, y además, al contrario que el complejo protrombínico, carece de trombogenicidad. El rFVIIa parece presentar muchas ventajas sobre el PFC: no es de origen humano, con lo que se elimina la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos; es efectivo en volumen pequeño, por lo que su administración no aumenta la volemia; la duración del efecto del rFVIIa 80 µg/Kg es de 12 horas, mientras que la del PFC es de 6 horas; su inconveniente puede estar en el coste económico. Se necesitan estudios controlados para determinar si el rFVIIa podría sustituir a los componentes sanguíneos (PFC, plaquetas) en la prevención del sangrado en procedimientos invasivos y en el manejo del sangrado agudo en pacientes cirróticos.

Establecer el diagnóstico de CID en pacientes hepatópatas con clínica de sangrado es especialmente complicado. Su tratamiento es fundamentalmente sustitutivo, con PFC, crioprecipitado y plaquetas. El uso de heparina en la CID ha sido siempre controvertido, especialmente si existe

sangrado activo. Por otra parte, en el contexto de CID y enfermedad hepática no se ha establecido un papel beneficioso de la administración de concentrados de antitrombina-III.

SITUACIONES CLÍNICAS

En los distintos tipos de enfermedad hepática pueden encontrarse problemas específicos.

FALLO HEPÁTICO FULMINANTE (FHF)

En el FHF se produce la alteración de todos los factores relacionados con la hemostasia cuya síntesis o destrucción dependen del hígado. En el tratamiento hay que tener en cuenta algunos aspectos:

a) **Plaquetas.**- En los trastornos hematológicos primarios, cifras mayores de 20.000 mm³ protegen frente a la hemorragia espontánea. En el FHF, si se va a realizar un procedimiento invasivo o si existe hemorragia activa, las complejas alteraciones de la hemostasia aconsejan transfundir plaquetas si su recuento es inferior a 50.000 mm³

b) **Plasma fresco congelado:** Su empleo profiláctico no resulta eficaz en el FHF y no es útil en ausencia de sangrado, excepto si se van a realizar procedimientos de riesgo, como una biopsia hepática o la inserción de un transductor de presión intracraneal. Sin embargo, si hay hemorragia activa y/o grandes requerimientos de transfusión, a pesar de que las cifras de plaquetas sean normales, el plasma fresco congelado, con o sin crioprecipitados, puede ser necesario para una corrección parcial del defecto de coagulación, especialmente si se transfunden concentrados de hematíes en vez de sangre total. Un argumento en contra de su uso en el FHF es que puede corregir parcialmente el TP y los niveles del factor V, que son marcadores dinámicos importantes de la función hepática y forman parte de los criterios de selección del trasplante hepático de urgencia.

c) **Vitamina K:** No existe evidencia de que la necrosis hepatocelular *per sé* induzca su déficit. Su administración a dosis de 10 mgr/vía i.v. se suele prescribir en el momento de la aparición del cuadro y cuando empeora la coagulación. Si mejora el TP, lo hará dentro de las primeras 24 horas.

d) **Inhibidores de la coagulación y de la fibrinólisis:** No está suficientemente demostrada la eficacia de inhibidores de la coagulación (antitrombina III) y de los inhibidores de la fibrinólisis (épsilon aminocapróico, ácido tranexámico) en el tratamiento del FHF.

e) **Heparina:** Su administración i.v. para prevenir la CID no ha demostrado un incremento en la supervivencia y puede aumentar la grave-

dad de la hemorragia. Podría utilizarse en los pacientes que requieran diálisis para prevenir la formación de trombos dentro del circuito. No ha sido determinada la utilidad de las heparinas de bajo peso molecular.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Debido a la intervención de diversos factores resulta difícil conocer la patogenia de las alteraciones de la hemostasia que ocurren en el trasplante hepático. Estas alteraciones son la causa más importante de eventuales hemorragias y su origen es multifactorial; están relacionadas con la coagulopatía preexistente debida a la enfermedad hepática de base, y con el procedimiento del trasplante hepático en sí mismo. La hiperfibrinolisis es la alteración más importante y ocurre principalmente de forma tardía en la fase anhepática e inmediatamente después de la revascularización del hígado transplantado.

Profilaxis

a) Tratamiento antifibrinolítico profiláctico durante el acto quirúrgico: Aprotinina (Trasylo(r)). Su empleo endovenoso continuo intraoperatorio reduce significativamente la pérdida de sangre y las necesidades de transfusión de hemáties y debe recomendarse su uso rutinario en todos los pacientes adultos sometidos a trasplante ortotópico de hígado.

b) Corrección profiláctica de las alteraciones hemostáticas: sólo se realiza cuando las plaquetas son inferiores a 40.000-50.000 / mm³, cuando el tiempo de protrombina (TP) es superior a 2 veces el normal o cuando el fibrinógeno es inferior a 75 g/dl.

Tratamiento

En la fase de extracción del hígado, si se produce hemorragia, el tratamiento sustitutivo (guiado por los parámetros hemostáticos) debe ser generoso e instaurarse rápidamente para evitar trastornos hemodinámicos que pueden conducir a un desequilibrio hemostático irreversible. La obtención de los parámetros hemostáticos y la indicación y realización del tratamiento antihemorrágico deben llevarse a cabo con rapidez, a ser posible en el área quirúrgica; si aparece hemorragia microvascular, debe transfundirse el componente sanguíneo adecuado (plaquetas, PFC, crioprecipitado).

HEPATITIS CRÓNICA Y CIRROSIS HEPÁTICA

Existe una disminución de los factores de coagulación en función del grado de insuficiencia hepatocelular, reflejado por un alargamiento en el TP. Además, se produce una anomalía en la polimerización de la fibrina, siendo la tasa de fibrinógeno generalmente normal. Esta anomalía puede acentuarse en caso de cirrosis evolucionada y suele ser de mal pronóstico.

ENFERMEDADES BILIARES

La bilis es fundamental en la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles, y entre ellas de la vitamina K, indispensable en la síntesis hepática de los factores II, VII, IX, X, proteínas S y C. El déficit de vitamina K complica las enfermedades hepáticas en las que existe colestasis, como la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar primaria. Cuando la obstrucción biliar es completa, como en el caso de neoplasias de cabeza de páncreas, el déficit puede ser marcado y los niveles de vitamina K ser inferiores al 10% de lo normal.

NEOPLASIAS

En el hepatocarcinoma y en las metástasis hepáticas los factores de coagulación suelen estar normales, en ausencia de invasión masiva.

EMBARAZO

El embarazo predispone, fundamentalmente a partir del tercer trimestre, a la aparición de CID o de trombosis, sobre todo si existen factores de riesgo asociados y particularmente enfermedad hepática (síndrome Hellp, esteatosis del embarazo, ictericia).

TROMBOSIS PORTAL Y SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

Las anomalías de la hemostasia solo se observan en presencia de insuficiencia hepatocelular acompañante o están en el propio origen de las manifestaciones trombóticas.

RESUMEN

- Las alteraciones de la hemostasia que aparecen en las hepatopatías (generalmente en el sentido de un sangrado anormal) son de origen multifactorial.
- Las pruebas básicas de laboratorio para evaluar dichas alteraciones de la hemostasia son: TP, TTPA, fibrinógeno, plaquetas, dímero D.
- Como norma general, si el paciente no está sangrando activamente y no va a ser sometido a maniobras diagnósticas o terapéuticas invasivas, no requiere tratamiento aunque presente alteraciones de las pruebas de laboratorio.
- Si existe sangrado activo o el paciente va a ser sometido a maniobras invasivas sí se requiere tratamiento encaminado a la corrección de la

coagulopatía. En estos casos la piedra angular del tratamiento es actualmente el PFC, que contiene todos los factores de la coagulación. Además se pueden añadir crioprecipitado, plaquetas o desmopresina en los casos en que exista hipofibrinogenemia o trombopenia graves o trombopatía, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

Ben-Ari Z, Osman E, Hutton RA et al. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction?. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2977-2982.

Castillo R. Hipocoagulabilidades adquiridas. Síndrome de la coagulación intravascular diseminada (CID). Deficiencias complejas de la hemostasia. En: Sans-Sabrafen J, Besses C, Castillo R, Florensa R, Pardo P, Vives JL, Woessner S, eds. *Hematología Clínica*, 3ra ed. Barcelona: Mosby / Doyma libros, 1994: 543-544.

Denninger MH. *Maladies du foie et hémostase*. *Pathol Biol* 1999; 47: 1006-1015.

Hedner U. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 1998, 9 (suppl 1): S147-S152.

Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K et al. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost*, 1994; 71: 727-730.

Lewis JH, Botempo FA, Kang YG et al. Liver transplantation: intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. *Hepatology* 1989; 9: 710-714.

Llamas P, Cabrera R, Gómez-Arnau J et al. Hemostasis and blood requirements in orthotopic liver transplantation with and without high-dose aprotinin. *Haematologica* 1998; 83: 338-346.

Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. *Sem Liver Dis* 1996; 16: 403-414.

Porte RJ, Knot EAR, Botempo FA. Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology* 1989; 97: 488-501.

Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre ran-

domised double-blind study. EMSALT Study Group. Lancet 2000; 355: 1303-1309.

Zalusky R, Furie B. Hematologic complications of liver disease and alcoholism. In: Hematology: Basic principles and practice. Eds. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Churchill Livingstone, 1999: pag. 2350-2357.