

# Alteraciones de la hemostasis en cirrosis hepática

Dr. Federico Gerzso Rivera\*

La glándula hepática participa activamente en la regulación del sistema coagulación-fibrinólisis, produciendo 6 factores procoagulantes, las alfa 1 y 2 antiplasminas, la antitrombina III y retirando de la circulación, a través de las células de Kupffer, factores activados de la coagulación (X, XII y trombina) y activadores del sistema de fibrinólisis.

Las hepatopatías graves, entre las que sobresale la cirrosis hepática por su alta frecuencia, producen trastornos múltiples a la hemostasis, que magnifican las hemorragias de estos casos e incrementan su morbimortalidad.

La cirrosis hepática, por su alta frecuencia, produce trastornos múltiples a la hemostasis, que magnifican las hemorragias de estos casos e incrementan su morbimortalidad.

En la cirrosis hepática puede haber alteraciones cualitativas y cuantitativas de las plaquetas: deficiencia de factores de la coagulación; anticoagulante circulante y fibrinólisis anormal primaria. También hay producción de fibrina de mala calidad y alteración del árbol vascular.

## Anormalidades plaquetarias

La trombocitopenia en la cirrosis hepática, se produce como resultado de secuestro esplénico, secundario al desarrollo de hiperesplenismo, al instalarse la hipertensión portal que condiciona la presencia de congestión esplénica en una etapa inicial y posteriormente hiperfusión.

Se ha comunicado que la deficiencia de fola-

## Resumen

*Se analizan las alteraciones que la cirrosis hepática produce al mecanismo de la hemostasis, emanados del síndrome de hiperesplenismo y del de insuficiencia hepática.*

*Se comenta el empleo de hemoderivados y de fármacos en el manejo de dichas alteraciones, principalmente en el pre, trans y postoperatorio.*

\* Hematólogo del Departamento de Cirugía Facultad de Medicina, U.N.A.M.

tos, hecho frecuente en el cirrótico puede contribuir al desarrollo de trombocitopenia por falta de factores de maduración celular. La hemorragia frecuente en este tipo de pacientes, hace necesaria la utilización repetida de fracciones sanguíneas, que exponen al desarrollo de isoanticuerpos antiplaqueta, lo que favorece también la trombocitopenia.

La trombocitopenia, aunque frecuente, generalmente es moderada observándose las cuentas plaquetarias entre 80.000 y 100.000 por  $\text{mm}^3$ , siendo rara como agente causal de la hemorragia directamente.

En cuanto a la alteración de la función plaquetaria se desconoce el mecanismo exacto de producción, aunque parece estar relacionada con el incremento de los productos de degradación del Sistema Fibrinógeno-Fibrina y la acción de éstos sobre la membrana plaquetaria, probablemente a nivel de la glicoproteína II.

#### **Deficiencia de factores de Coagulación Vitamina K dependientes**

La glándula hepática se encarga de la síntesis de la protombina (Factor II), proconvertina (Factor VIII), Christmas (Factor IX) y Prower-Stuart (Factor X), que utilizan para su correcta producción vitamina K. La vitamina K, se demostró en 1974 que participa en una reacción de gamacarboxilación de residuos del ácido glutámico de los factores vitamina K dependientes, lo que da funcionalidad a estos factores.

La producción de los factores de coagulación dependientes de vitamina K se encuentra disminuída en la cirrosis hepática, hecho que se refleja desde el punto de vista del laboratorio en el alargamiento del tiempo de protombina en forma temprana.

La utilización de antibióticos no absorbibles, del tipo de la neomicina, en el tratamiento del sangrado de estos pacientes, puede acentuar la falta de producción de los factores, al interferir con la absorción de la vitamina K.

La respuesta a la administración de la vita-

mina K en pacientes con insuficiencia hepática sólo se observa cuando existe reserva funcional, pero cuando el hepatocito está severamente dañado no hay incremento en los niveles de factores dependientes de vitamina K y por lo tanto, no se produce corrección del tiempo de protombina.

#### **Deficiencia de proacelerina**

La proacelerina (Factor V) también tiene como sitio de síntesis, el hígado, pero no utiliza vitamina K. Este factor participa en la formación del complejo denominado tromboplastina, así como en el complejo protrombínico.

La disminución en la producción de este factor, es causa del alargamiento tanto del tiempo de tromboplastina como del tiempo de protrombina.

#### **Anormalidades del fibrinógeno**

El fibrinógeno (Factor I) es otro de los factores procoagulantes sintetizados por el hígado, que al igual que la proacelerina no requiere para su síntesis, la participación de vitamina K.

La hipofibrinogenemia en la cirrosis se produce por dos mecanismos: por insuficiente producción por parte del hepatocito y por fibrinogenolisis, por acción de la plasmina; el segundo mecanismo es el más importante.

La polimerización anormal de la fibrina se observa en los porcentajes siguientes: en el 50 por ciento de pacientes con cirrosis hepática avanzada, 47 por ciento en enfermedad hepática crónica y 100 por ciento en insuficiencia hepática aguda.

La polimerización anormal de fibrina se relaciona con la producción de moléculas de fibrinógeno estructuralmente anormales, como consecuencia de la defectuosa biosíntesis prótica, la digestión enzimática por parte de la plasmina, la hipofibrinogenemia y, finalmente, por la acción de los productos de degradación del sistema fibrinógeno-fibrina.

La presencia de moléculas de fibrinógeno anormales, además de participar en la formación defectuosa de fibrina, parece tener significado pronóstico en la evolución de la enfermedad, ya que la mayor proporción de estos cambios se encuentran en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

Bajo estas condiciones, el tiempo de trombina se encuentra prolongado por los mecanismos antes mencionados.

### **Fibrinólisis anormal primaria**

Una de las alteraciones más importantes observadas en la cirrosis hepática, la constituye la presencia de la llama Fibrinólisis anormal primaria. Aunque no se conoce el mecanismo intrínseco que genera la producción de fibrinólisis, ésta parece estar relacionada con la pérdida de la capacidad por parte de la glándula hepática para inactivar metabólicamente a los activadores del sistema plasminógeno plasmina. Por otra parte, la disminución en la producción de antiplasminas por parte del hígado, contribuye en forma importante a la perpetuación del sistema fibrinolítico activado, al no desarrollar su función de inactivación sobre la plasmina. También parece ser que algunos metabolitos hepáticos tienen acción sobre la activación de la fibrinólisis.

La fibrinólisis, al actuar sobre diversos substratos es capaz de alterar la activación de las tres fases plasmáticas e incluso modificar la función plaquetaria. El alargamiento de los tres tiempos plasmáticos (T.T.P., T.P. Y T.T.), es producido por la digestión enzimática que lleva a cabo la plasmina sobre el fibrinógeno, proacelerina y globulina antihemofílica.

Como resultado de la presencia de fibrinólisis el tiempo de lisis de euglobulinas es menor de dos horas y se aprecia aumento de los productos de degradación del sistema fibrinógeno-fibrina.

### **Alteración del árbol vascular**

El daño al hepatocito condiciona alteraciones múltiples de la función del mismo, siendo una de ellas, la incapacidad para metabolizar en forma adecuada a los estrógenos, presentándose bajo estas condiciones un hiperestrogenismo secundario.

El incremento de estrógenos circulantes se ha relacionado en cirróticos con daño al capilar, probablemente en la formación de una colágena de mala calidad que se traduce, desde el punto de vista clínico, como un incremento de la permeabilidad y fragilidad capilar.

Esta alteración capilar junto con los trastornos cualicuantitativos de la plaqueta explican la anormalidad en el tiempo de sangrado y prueba del lazo, observadas en estos pacientes. Asimismo, encontramos alteradas las pruebas de adhesividad y agregación plaquetarias.

Las múltiples alteraciones en la hemostasis en presencia de daño hepático severo, que incluyen al capilar, la plaqueta, tanto en calidad como en cantidad, la disminución en la producción de factores de coagulación, así como la aparición de fibrinólisis anormal, han sido denominadas por Rodríguez-Erdman coimo "Coagulopatía sin consumo".

La coagulación intravascular diseminada, es un evento poco frecuente en estos pacientes que prácticamente se encuentran anticoagulados endógenamente, sin embargo, cuando se presenta lo hace acompañado a la sepsis y el estado de choque.

A pesar de que en la cirrosis hepática el sistema de la hemostasis se afecta en forma global, la presencia de hemorragia se encuentra en relación fundamentalmente, con la ruptura de várices esófago-gástricas, hemorroides, etc., secundarias a la hipertensión portal. Sin embargo, en presencia de un accidente de este tipo y con imposibilidad para formar un coágulo de buena calidad, el sangrado es prácticamente incoercible y constituye una de las primeras causas de morbimortalidad en este padecimiento.

### Tratamiento

El tratamiento de las alteraciones hemostáticas en el paciente cirrótico está indicado sólo en 2 circunstancias: en presencia de hemorragia activa o cuando se va a realizar algún procedimiento quirúrgico (biopsia hepática, cirugías derivativas o descompresivas, etc.).

Para el tratamiento de la hemorragia se podrán administrar concentrados plaquetarios, siempre y cuando exista la evidencia de trombocitopenia. En cuanto a la corrección de la imagen plasmática se llevará a cabo con la transfusión de plasma fresco o congelado, administrándose de 10 a 15 ml por Kg de peso cada 12 a 24 horas.

El bloqueo del sistema fibrinolítico representa probablemente el aspecto más importante, ya que la fibrinólisis anormal por sí misma puede alterar, tanto la hemostasis primaria, como la secundaria. Este bloqueo se lleva a cabo en forma adecuada con la administración de sustancias antifibrinolíticas del tipo de ácido epsilon amino caproico a dosis de 5 g intravenosos inicialmente y posteriormente, 1 g IV cada hora.

Contando con la posibilidad de concentrados plaquetarios, plasma y sustancias antifibrinolíticas ha sido posible reducir en forma importante, la morbimortalidad del cirrótico, particularmente cuando éste es sometido a procedimiento quirúrgicos.

### Referencias

- Bajaj SP y col. Heterogeneity in human prothrombin: analysis of cause. *Blood* 1981;58:886-891.
- Barrer M. Platelet function. *Anesthesiology* 1977;46:202.
- Bastl CP. Role of kidney in the catabolic clearance of human platelet antiheparin proteins from rat circulation. *Blood* 1981;57:233-238.
- Blanchard R. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med* 1981;305:242-245.
- Bloom A. Intravascular coagulation and the liver *Br J Haemath* 1975;30:1.
- Comp PC, y col. A lysine-adsorbable plasminogen activator is elevated in conditions associated with increased fibrinolytic activity. *J Clin Med* 1981;97:637.
- Deikin D. Emerging concepts of platelet function. *N Engl J Med* 1974;290:144.
- Dettoni S. Alteración de la formación de fibrina en la cirrosis. *Hemost* 1977;6:137-148.
- Duarte L. Alteraciones de la hemostasis en pacientes con cirrosis hepática. *Memorias de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología*, 1972.
- Gallp PM y col. Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N Engl J Med* 1980;302:1460-66.
- Lerriew M. Comparative effects of fibrinogen degradation fragments D and E *Br J Haemathol* 1972;22:719.
- Lurie B. y col. Coagulation studies for severe liver disease detection in a gastroenterologic department. *Digestion* 1981;21:244-247.
- Maisonneuve P y col. Modification of Factor VIII complex properties in patients with liver disease. *J Clin Path* 1977;30:221-227.
- Roy TI y col. Effect of fibrin degradation products and thrombin of fibrinogen synthesis. *Br J Haemath* 1979;43:661-668.
- Smokovitis A y cols. The fibrinolytic response in injured animals tissues normally low in fibrinolytic activity. *Haemostasis* 1980;9:175-187.
- Tytzat G. Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver *J Clin Inv* 1971;50:1690.