

## Coagulación en daño hepático crónico

Pamela Zúñiga C.<sup>1</sup>

### Coagulation in chronic liver disease

Cirrhotic patients frequently exhibit abnormal coagulation tests such as prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) due to impairment in hepatic synthesis of coagulation factors. Due to these abnormalities and also to the numerous bleeding episodes that characterize advanced or decompensated liver cirrhosis, these patients were traditionally considered as “anticoagulated”. More recently, this paradigm has been challenged due to the increased occurrence of thrombotic complications among this population. This can only be understood when analyzed under the prism of the cellular theory of coagulation, which describes the complex interactions between endothelial, platelets and inflammatory cells that determine the status of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis. The liver participates actively in this process contributing to the maintenance of a dynamic equilibrium in healthy patients. During liver failure there is evidence of impairment of synthesis of factors involved in the coagulation process, but also in anticoagulation and fibrinolysis. However, stable cirrhotic patients tend to maintain a delicate dynamic equilibrium. This equilibrium can be altered in acute decompensations leading to hemorrhagic or thrombotic complications.

**Key words:** Coagulation, cirrhosis, thrombosis, hemorrhage, hemostatic balance.

### Resumen

Los pacientes con cirrosis presentan disminución en la producción de factores de coagulación de síntesis hepática, esto determina alteración del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Esta característica, junto con los episodios de sangrado, que se presentan frecuentemente en pacientes descompensados y en etapa avanzada de la enfermedad, significó que por muchos años se considerara a los pacientes con daño hepático crónico como “anticoagulados”. En los últimos años este paradigma ha sido desafiado por estudios que muestran una mayor frecuencia de trombosis en esta población. Este fenómeno se comprende mejor con la teoría celular de la coagulación que integra a la ecuación las membranas celulares, especialmente de endotelio, plaquetas y células inflamatorias, y que permite visualizar las complejas interacciones entre factores coagulantes, anticoagulantes y fibrinolisis. El hígado participa en forma activa en este proceso que determina un amplio equilibrio dinámico en individuos sanos. El daño hepático claramente altera la coagulación, sin embargo, la evidencia actual demuestra que en la mayoría de los pacientes se produce un delicado rebalance hemostático, que determina una coagulación efectiva. Si este frágil equilibrio se altera, se produce un desbalance que puede generar un estado hemorrágico o trombótico.

**Palabras clave:** Coagulación, cirrosis, trombosis, hemorragia, balance hemostático.

La coagulación comprende una serie de eventos que determinan la contención de la hemorragia, la reparación de la pared vascular y, finalmente, la restitución del flujo normal de la sangre. Este proceso ocurre en distintas fases que se retroalimentan y se superponen. Podemos definir tres etapas principales: 1) coagulación primaria que implica la formación del coágulo primario, a través de la vasoconstricción, la interacción de plaquetas y del factor de von Willebrand; 2) la coagulación secundaria que implica la activación de los facto-

res de coagulación, y que termina con la transformación de fibrinógeno a fibrina, proceso modulado por los anticoagulantes naturales (proteína C, S y antitrombina); y 3) la fibrinólisis que es el proceso por el cual se destruye la fibrina una vez que ha cumplido su función.

Por otra parte, la teoría celular de la coagulación, con sus tres etapas de iniciación, amplificación y propagación, otorga un papel fundamental en todo el proceso a las membranas celulares. De esta forma, ya no son sólo los factores coagulantes o anticoagulantes

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría y Hematología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 2 de julio de 2016

Aceptado: 25 de agosto de 2016

#### Correspondencia a:

Pamela Zúñiga Contreras  
Departamento de Pediatría y Hematología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago, Chile.  
Teléfono: [+56 2] 23543273  
pzuniga@med.puc.cl

## Patología Hepática

los que determinan una coagulación efectiva, si no, su interacción con los receptores de membrana de células del endotelio, plaquetas e inflamatorias que modulan el proceso<sup>1</sup>.

El daño hepático crónico determina una disminución de la síntesis de factores de coagulación ya que todos menos el factor FVIII se producen mayormente en el hígado. Esto se traduce en una prolongación precoz de tiempo de protrombina, ya que depende principalmente del factor FVII que es un factor vitamina K-dependiente, de vida media muy corta (aproximadamente 3 h).

Se ha descrito que pacientes con hepatopatía crónica presentan deficiencia de vitamina K multifactorial, secundaria a obstrucción biliar, sobrecrecimiento bacteriano, o mal nutrición<sup>2</sup>.

Menos marcadamente, o en forma más tardía, se produce una alteración del TTPa, que depende principalmente de factores de la antes llamada vía extrínseca, como factor FXII, factor FXI, factor FVIII y factor IX, que tienen vida media más larga y que de alguna manera son compensados en este examen por el aumento del factor FVIII. Esta alteración de los exámenes clásicos de coagulación, junto con los episodios de sangrado que se presentan frecuentemente en pacientes descompensados y en etapa avanzada de la enfermedad, hizo que por muchos años se considerara a los pacientes con daño hepático crónico como “anticoagulados”. En los últimos años este paradigma ha sido desafiado por estudios que muestran una mayor frecuencia de trombosis en esta población<sup>3</sup>. La evidencia actual demuestra que la mayoría de los pacientes cirróticos logra un re-balance hemostático, con disminución de factores anticoagulantes y modulación de la fibrinólisis, lo que determina una coagulación efectiva. Si este frágil equilibrio se altera, se produce un desbalance que puede generar un estado hemorrágico o trombótico<sup>4</sup>.

Las plaquetas son fundamentales para varios procesos de la coagulación. Inicialmente actúan en el sitio de la lesión uniéndose a la matriz subendotelial a través del factor de von Willebrand (FvW). Luego, una vez que se activan, actúan en la coagulación secundaria al permitir el ensamblaje de los complejos tenasa y protrombinasa, para producir finalmente la formación de grandes cantidades de trombina.

Los pacientes con cirrosis presentan un menor recuento de plaquetas secundario principalmente al hipersplenismo, que produce secuestro de plaquetas. Por otra parte, el hígado es el principal productor de trombopoietina (TPO)<sup>5</sup>. En pacientes con cirrosis los niveles de TPO están bajos y esto se correlaciona directamente con el grado de fibrosis hepática. También se ha descrito mayor frecuencia de anticuerpos antiplaquetarios que pudieran incidir, tanto en la trombocitopenia como en la mala respuesta a transfusiones de plaquetas en estos pacientes<sup>6</sup>.

A pesar de la trombopenia, la sangre de pacientes cirróticos sometida a pruebas funcionales y técnicas viscoelásticas muestra una adecuada capacidad de generar coágulo primario. Esta compensación se debe a un aumento del factor de von Willebrand, que es producido por el endotelio y que además tiene mayor capacidad adherente, debido a que la enzima ADAMTS-13 encargada de su clivaje, esta disminuida por ser de producción hepática<sup>7</sup>.

Desde el punto de vista de la coagulación secundaria, se ha demostrado que pacientes cirróticos con recuento de plaquetas propias de hasta  $60 \times 10^9/L$  tienen una capacidad de generación de trombina normal<sup>8</sup>.

En cuanto a factores de coagulación, todos excepto el factor FVIII, se encuentran disminuidos. Esta disminución, se ve compensada por la disminución de los anticoagulantes naturales, especialmente proteína C, S y antitrombina y por el aumento del factor FVIII secundario al aumento del FvW y a la disminución de su *clearance* hepático. No existe evidencia de que la indicación de plasma fresco congelado en dosis habituales de 15 ml/kg que clásicamente se utiliza para normalizar TP y/o TTPa, logre “mejorar” la coagulación en pacientes cirróticos<sup>9</sup>.

Muy por el contrario, la aplicación de plasma puede aumentar la hipertensión portal, lo cual se ha identificado como importante desencadenante en sangrado especialmente en varices esofágicas<sup>10</sup>. Por cada 100 ml de plasma infundido, la presión portal sube alrededor de 1 mmHg<sup>11</sup>.

Respecto a la fibrinólisis, no existe un examen estandarizado para medir fibrinólisis global. Cuando ocurre en forma marcada, es detectada por técnicas viscoelásticas (TEG o ROTEM)<sup>12</sup>. Los niveles de plasminógeno, antiplasmina, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), y factor FXIII, se encuentran disminuidos. Por otro lado, el activador tisular del plasminógeno (tPA) es producido en mayor cantidad por el endotelio activado, lo cual, junto a la disminución del *clearance* hepático, aumenta su concentración. El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), también es secretado por el endotelio activado y está aumentado, aunque no en tanta proporción como el tPA<sup>13</sup>.

Además, existen condiciones que se asocian al daño hepático crónico que representan por sí mismas un mayor riesgo de sangrado. La insuficiencia renal presenta un riesgo mayor de hemorragia debido principalmente a disfunción plaquetaria y alteración de la interacción de las plaquetas con la pared vascular.

Otro importante factor es la aparición de infecciones bacterianas que activan la inflamación la cual interviene directamente en la modulación que el endotelio produce sobre la coagulación y la fibrinólisis<sup>14</sup>. Por otra parte, se ha demostrado un efecto directo de la endotoxina en la activación de la cascada de coagu-

lación, y algunos estudios sugieren que la endotoxina puede estimular la generación de una sustancia similar a la heparina endógena en pacientes con cirrosis<sup>15</sup>.

Respecto a los exámenes de coagulación, el TP y el TTPa son sensibles a la disminución de factores de coagulación, pero no expresan la interacción con los anticoagulantes, y mucho menos la modulación o interacción de las membranas celulares y la fibrinólisis, midiendo sólo 5% de la trombina generada por el paciente<sup>16</sup>. Existe evidencia de que los *test* de coagulación tradicionales (TP y TTPa) tienen un bajo poder predictivo de sangrado en pacientes con cirrosis y por ello, no deben usarse para decidir conductas a este respecto. Para evaluar el riesgo de sangrado deben usarse exámenes de coagulación global.

En los últimos años se ha evaluado exámenes como la generación de trombina y las técnicas viscoelásticas que permiten una apreciación más integral de los factores que actúan en la coagulación y permiten evaluar el estado del re-balance hemostático en pacientes cirróticos. Ambas técnicas nos han permitido confirmar que a pesar de la alteración de pruebas clásicas

de coagulación, la mayoría de los pacientes pueden mantener una coagulación efectiva, sin embargo, aún se requieren estudios para aclarar su eficiencia en cuanto a predecir riesgo de sangrado o trombosis<sup>17,18</sup>.

En lo que respecta específicamente al riesgo de trombosis, éste es mayor en territorio portal y venas esplácnicas, pero también se ha reportado para trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar<sup>19</sup>. En parte debido a que los pacientes con cirrosis reciben menos profilaxis anticoagulante en situaciones médicas que son de riesgo de trombosis y que, en situaciones de descompensación, su re-balance se altera produciendo un estado procoagulante. Esto último es más evidente en pacientes con hipertensión portal ya que altera uno de los tres componentes de la antigua, pero vigente, "triada de Virchow" produciendo estasis venoso, y esto asociado a alteraciones procoagulantes propias del paciente, favorece la trombosis. Por otro lado, y como tema emergente, se ha visto que la hipercoagulabilidad acelera la fibrosis hepática y puede jugar un rol en el síndrome de hipertensión porto-pulmonar secundario a microtrombosis<sup>19</sup>.

## Referencias

- Hoffman M. Coagulation in liver disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 447-54.
- Kaul VV, Muñoz SJ. Coagulopathy of liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000; 3: 433-8.
- Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1713-23.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-56.
- Giannini, EG, Peck-Radosavljevic M. Platelet dysfunction: status of thrombopoietin in thrombocytopenia associated with chronic liver failure. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 455-61.
- 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* 2006; 44: 53-61.
- Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Lemma L, Jovani M, Rebulla P, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013; 33: 362-7.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Clerici M, Dell'era A, Aghemo A, et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 139-44.
- Barrera F, Zúñiga P, Arrese M. Prediction of esophageal variceal bleeding in liver cirrhosis: is there a role for hemostatic factors? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 481-7.
- Stephen H. Cadwell. Management of coagulopathy in liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 10: 330-2.
- Mallett SV, Chowdary P, Burroughs AK. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 961-74.
- Leebeek F, Rijken DC. The fibrinolytic status in liver diseases. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 474-80.
- Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010; 38 (2 Suppl): S26-34.
- Violi F, Ferro D, Basili S, Saliola M, Quintarelli C, Alessandri C, et al. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 109: 531-9.
- Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev* 2014; 28: 107-13.
- 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* 2005; 41: 553-8.
- Amarapurkar PD, Amarapurkar DN. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 695470.
- Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1524-8.
- Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1713-23.