

Coagulopatía en pacientes con enfermedad hepática crónica

María Laura Arribillaga

Introducción

Durante mucho tiempo, se asumió que los pacientes con enfermedad hepática crónica están "*autoanticoagulados*" debido a disminución de proteínas procoagulantes, alteración de las pruebas de coagulación, trombocitopenia y disfunción plaquetaria.

Sin embargo, la disminución de factores procoagulantes va acompañada por la disminución de anticoagulantes naturales, logrando un equilibrio inestable de la hemostasia. La presente revisión es un análisis breve de: las alteraciones hemostáticas en la enfermedad hepática crónica, la interpretación de las pruebas de laboratorio y las diferentes manifestaciones clínicas con sus abordajes recomendados.

Alteraciones de la hemostasia en la enfermedad hepática crónica

La hemostasia en la hepatopatía crónica no es del todo efectiva debido, en parte, a que la mayoría de las proteínas que intervienen son sintetizadas por el hepatocito, a excepción del factor VIII (FVIII), ADAMTS13, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), el factor de von Willebrand (FvW), el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y su inhibidor (t-PAi) (ver Tabla1).

Sin embargo, otros mecanismos descritos (alteración de la depuración de proteínas, consumo de factores de la coagulación y plaquetas por coagulación intravascular y microtrombosis intrahepática, activación de células endoteliales, etc.) podrían contribuir a este tipo de coagulopatía adquirida (1, 2).

En el paciente con cirrosis, la hemostasia primaria se ve alterada por: la disminución del número y función plaquetaria, debido al aumento de su destrucción por hiperesplenismo asociado a hipertensión portal (HTP) y disminución de la síntesis hepática de trombopoyetina (TPO).

Como contrapartida, hay un aumento del FvW, que favorece la adhesión plaquetaria y es portador del FVIII, inhibiendo su degradación. Los niveles de ADAMTS 13 (metaloproteasa que limita las funciones del FvW) están reducidos; lo que contribuye a la restauración de la función plaquetaria.

Por otra parte, la proteína relacionada con los receptores de lipoproteínas de baja densidad, mediador de la degradación del FVIII, no está adecuadamente

expresada y, junto con los niveles elevados del FvW, mantienen elevados los niveles plasmáticos de FVIII (1,2).

Con respecto a la hemostasia secundaria, en la cirrosis hay disminución de la síntesis de todos los factores intervinientes en la génesis de trombina, originada por la cascada de activación de los factores de coagulación y regulada por la antitrombina, proteína C (activada por la interacción de la trombina y la trombomodulina), la proteína S (cofactor de prot. C), actuando como un sistema anticoagulante (1,2).

Por último, la fibrinólisis también puede afectarse en el paciente con hepatopatía crónica. Podemos encontrar hiperfibrinólisis, debido al aumento de los niveles del t-PA y la reducción del inhibidor de la plasmina y el TAFI, como hipofibrinólisis asociada a la disminución de plasminógeno y al aumento de t-PAi (1, 2).

Lo descrito anteriormente, conlleva a que, en los tres procesos exista alteración de los factores pro y anticoagulantes en pacientes con cirrosis (Figura 1), surgiendo de esta manera, el concepto de “*re-balance*” de la hemostasia en la enfermedad hepática crónica, que cambió el manejo en la práctica clínica de estos pacientes. Esta “*hemostasia rebalanceada*” presenta un equilibrio inestable, que puede virar hacia un fenotipo sangrante o trombótico debido a la presencia de factores precipitantes (infecciones, encefalopatía, falla renal, hemorragia, alcohol) (1,3).

Prueba de hemostasia en pacientes con enfermedad hepática

Los estudios de laboratorio como el tiempo de protrombina (TP) miden los factores procoagulantes I, II, V, VII y X, pero no miden los anticoagulantes derivados del hígado (prot. C). Por otro lado, el TP expresado como RIN, es utilizado como un índice pronóstico para calcular el score de MELD (utilizado para dar prioridad a los candidatos a trasplante hepático), sin embargo el RIN ha sido validado para estandarizar el TP de los pacientes que recibieron tratamiento con warfarina, y no para los pacientes con cirrosis, por lo cual se debería adaptar específicamente para ellos.

Los estudios de laboratorio muestran que el plasma de los pacientes con cirrosis genera tanta trombina como el plasma de los sujetos sanos (4,5). La generación de trombina es inhibida por la trombomodulina, una proteína de membrana de las células endoteliales (ausente en el plasma y en los reactivos utilizados para medir el TP) que actúa como activador fisiológico de la prot. C.

De este modo, las vías hemostáticas en la cirrosis pueden ser comprendidas a través de la medición de la generación de trombina plasmática (relación entre la

concentración de trombina generada en presencia y ausencia de trombomodulina).

Cuanto más elevada es la relación, mayor será el grado de desequilibrio procoagulante (4). Este desequilibrio presenta una relación inversamente proporcional con los niveles de prot. C en plasma y directamente proporcional con los niveles de FVIII. Además, el grado de desequilibrio aumenta con la gravedad de la cirrosis según la escala Child-Pugh (4).

En búsqueda de pruebas que puedan predecir el riesgo de sangrado y trombosis en pacientes con hepatopatía crónica han surgido las pruebas viscoelásticas globales (tromboelastografía), las cuales proporcionan una evaluación más fisiológica de la coagulación. Sin embargo no están estandarizadas en pacientes con cirrosis (2, 3, 6).

Riesgo de hemorragia

La tendencia al sangrado en estos pacientes se debe explicar por mecanismos diferentes a la hipocoagulabilidad (modificaciones hemodinámicas secundarias a la HTP, disfunción endotelial, infecciones bacterianas, e insuficiencia renal) (7,8).

Algunos autores recomiendan solicitar fibrinógeno y recuento de plaquetas, y su corrección previa para procedimientos de alto riesgo, pero no en aquellos de bajo y moderado riesgo (3, 6). La recomendación de la transfusión de plaquetas previa a procedimientos invasivos cuando el recuento es $<60,000$ u/ μL , surge de pruebas *in vitro* de la capacidad de generación de trombina, ya que por debajo de este valor disminuye la generación de trombina en pacientes con cirrosis (5).

Cuando se opta por la reposición de fibrinógeno, se puede usar crioprecipitado, que está contenido en un volumen más pequeño que el plasma fresco congelado (PFC), disminuyendo el impacto en la HTP. Recientemente se ha aprobado el uso de agonistas de TPO como alternativa a la transfusión de plaquetas, previo a procedimientos programados (3).

La administración profiláctica de PFC, probablemente no tenga beneficios, pero puede tener efectos secundarios como sobrecarga circulatoria con exacerbación de la HTP, que puede aumentar el riesgo de sangrado. Incluso la evidencia indica que la transfusión de hemoderivados se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad en el trasplante hepático (9).

Las opciones de tratamiento para el paciente con sangrado activo (epistaxis) incluyen: la infusión de plaquetas y / o PFC con efectos secundarios ya descritos. El

papel de las alternativas de bajo volumen (concentrados de complejo de protrombina, fibrinógeno, y FVIIa recombinante), agentes antifibrinolíticos, y desmopresina, es incierto y requiere de estudios clínicos (3, 6).

En los casos de hemorragia variceal, complicación más común y clínicamente relevante, se recomienda la reanimación con volumen restrictivo (10) y no está indicada la infusión de PFC o FVIIa recombinante (2). Un consenso de expertos (3) sugiere en caso de anemia grave y uremia, aumento del Hto >25%, ya que podría mejorar la marginación de las plaquetas y la hemostasia.

Riesgo de trombosis

Hay evidencia que sugiere que la enfermedad hepática está asociada con un mayor riesgo de trombosis venosa (TV) (11). En pacientes con cirrosis hospitalizados sin contraindicación, debe considerarse la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF), aunque la eficacia sigue siendo incierta. Las recomendaciones actuales se limitan a la extrapolación de estudios retrospectivos, en pacientes sin cirrosis, con una muestra pequeña, y la opinión de expertos. Dos estudios retrospectivos grandes muestran que el uso de HFH y HBPM parece seguro con bajas tasas de sangrado hospitalario (12,13).

El tratamiento con heparinas se dificulta por la falta de monitoreo de laboratorio validado. El tratamiento posterior con antagonistas a la vitamina K (AVK) es un desafío mayor porque es común que un paciente con cirrosis presente RIN elevado previo al tratamiento.

Los pacientes cirróticos con TV periférica deben recibir terapia anticoagulante. Pueden considerarse HBPM, AVK o anticoagulantes orales directos (AOD). Pocos estudios han evaluado la anticoagulación terapéutica en pacientes con cirrosis con TV periférica; por lo tanto las recomendaciones se extrapolan de estudios que han evaluado la trombosis portal (TVP).

La prevalencia de TVP varía entre 10-25% en pacientes con cirrosis (14). La esteatohepatitis no alcohólica y enfermedades hepáticas autoinmunes pueden considerarse un factor de riesgo para eventos trombóticos en estos pacientes (15). Las pruebas de trombofilia adquirida y hereditaria pueden ser consideradas de forma individual en pacientes con cirrosis y trombosis, sin embargo, no se recomienda su detección en aquellos sin evidencia de evento trombótico (6).

Los anticoagulantes pueden considerarse para el tratamiento de TVP, en pacientes con cirrosis compensada (Child A y B). En general, las tasas de respuesta varían de 42-82% en términos de una recanalización parcial o completa de la vena porta (16). Si bien, la anticoagulación a largo plazo en pacientes con cirrosis puede ser efectiva en la prevención de la TVP, se ha sugerido también que puede servir como una estrategia para retrasar la progresión de la enfermedad (17,18).

Los AOD como el dabigatrán y rivaroxabán, se usan con seguridad y eficacia en pacientes sin hepatopatía crónica. Su investigación en pacientes con cirrosis se limita a estudios *in vitro* y series de casos pequeños (19). Finalmente, la TVP previa al trasplante hepático está asociada con trombosis postrasplante, principalmente de la arteria hepática, por lo tanto los candidatos a trasplante con TVP deben recibir anticoagulación (15).

Conclusiones

La evidencia reciente apoya varios cambios en la hemostasia de los pacientes con cirrosis: que pueden favorecer el sangrado o la trombosis. En la cirrosis estable, este equilibrio se considera precario y está influenciado por factores precipitantes. Esto ha implicado un cambio en el enfoque de estos pacientes en determinadas situaciones.

La "*corrección de la coagulopatía*" antes de los procedimientos invasivos prácticamente no está indicada, porque el sangrado se debe más a la HTP que al déficit de factores procoagulantes. Por otro lado, la coagulación inadecuada se observa en el riesgo de trombosis venosa descrito en estos pacientes, que justifica el tratamiento o profilaxis con anticoagulantes.

La hipercoagulabilidad puede ocasionar también, microtrombosis y contribuir a la atrofia hepática, por esta razón, la terapia anticoagulante podría retrasar la progresión de la enfermedad hepática.

Es importante recalcar la necesidad de que los médicos deben conocer las limitaciones de las pruebas de coagulación disponibles, incluidas las más actuales. La búsqueda de una prueba que mida todo el sistema y proporcione información para predecir y prevenir el sangrado o la trombosis continúa.

Anticoagulantes		Procoagulantes	
Sintetizados por hepatocitos: proteínas C,S, antitrombina III	Sintetizados por otras celulas: TFPi (endoteliales)	Sintetizados por hepatocitos: factores: I,II,III,IV,V,VI,VII,IX, X, XI,XII, fibrinogeno	Sintetizados por otras celulas: VIII (sinusoidales), FvW (endoteliales), ADAMTS13 (estrelladas), plaquetas

Tabla 1. Síntesis de factores de la coagulación

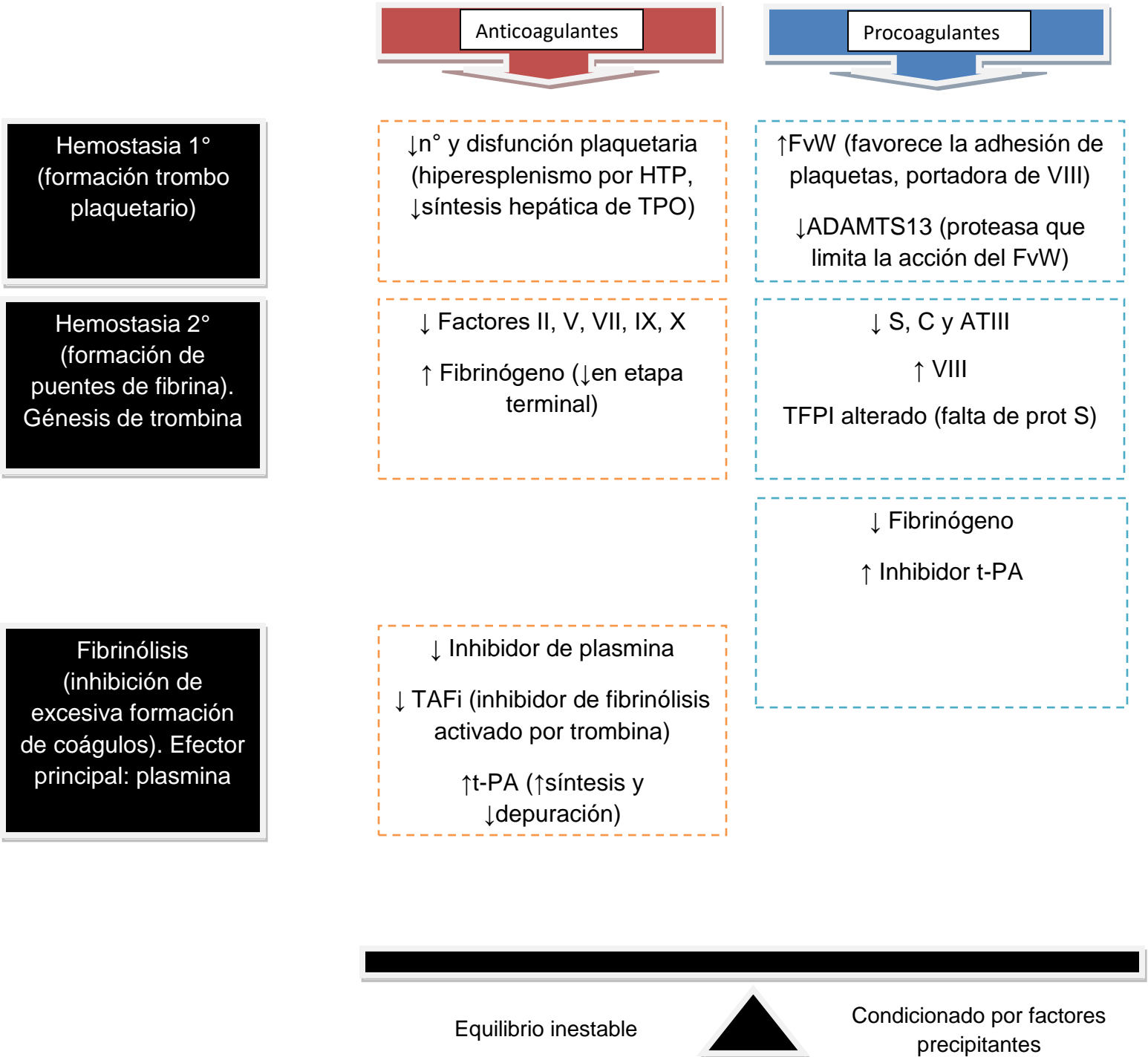


Figura 1. Adaptación Tripodi et al. NEJM 2011. (1)

Bibliografía

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011; 365:147–156.
2. Lisman, T and Porte, R. Understanding and Managing the Coagulopathy of Liver Disease. Craig S. Kitchens/ Craig M. Kessler/ David A. Garcia. Consultative Hemostasis and Thrombosis. 4^o Edición. E.E.U.U: Elsevier; 2019. 734-746. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780323462020/consultative-hemostasis-and-thrombosis#book-description>
3. O’Leary, JG et al. Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 Jul; 157(1):34-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001650851935694X>
4. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1713–23
5. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44(02):440–445
6. Intagliata N, Argo C, Stine J, Lisman, T, Caldwell S, Violi, F. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018;118:1491–1506
7. Hung A, Garcia Tsao G. Acute kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2018. Doi: 10.1111/liv.13712
8. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002;37 (04):463–470
9. Massicotte L, Thibeault L, Roy A. Classical notions of coagulation revisited in relation with blood losses, transfusion rate for 700 consecutive liver transplantations. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:538–546.
Odutayo A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;2(5):354-360.
10. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2017;117(01):139–148
11. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, et al.. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int* 2014;34(01):26–32
12. Shatzel J, Dulai PS, Harbin D, et al. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13(07):1245–1253.
13. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: Portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:366–374
14. Verbeek, TA et al. Hypercoagulability in End-stage Liver Disease: Review of Epidemiology, Etiology, and Management. *Transplantation Direct* 2018;4: 1-9
15. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. *J Hepatol* 2017;66(06):1313–1326
16. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143:1253–1260
17. Cerini F et al. Enoxaparin reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2016 Apr; 64(4):834-42.
18. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al; VALDIG Investigators. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017;37(05):694–699