



FORMACIÓN MÉDICA

Hemostasia rebalanceada en el paciente hepatópata.

Duque González P, Alarcón Pérez Ll, Bono Chauré P, Narváez Salazar J.

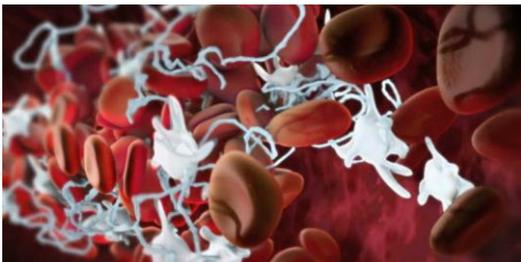
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Resumen

La disfunción hepática altera tanto la esfera procoagulante (disminuyendo los niveles de los factores procoagulantes y antifibrinolíticos) como la anticoagulante (al disminuir los factores anticoagulantes y fibrinolíticos). Es decir que puede predisponer tanto a sangrado como a trombosis. Aún más complejo, la hepatopatía se asocia a trombocitopenia por entre otros, esplenomegalia, y disfunción plaquetaria al predisponer a una interacción defectuosa plaquetas-endotelio y disminuir la síntesis de tromboxano A2 en la membrana de las plaquetas, alterando con ello la activación de plaquetaria.

Por lo tanto, en el paciente hepatópata se produce un equilibrio inestable, que se ha denominado hemostasia “rebalanceada” a nivel de la hemostasia primaria, secundaria y de la fibrinólisis. Su traducción clínica es que el paciente hepatópata está más expuesto tanto a episodios de sangrado agudo como de trombosis.

Introducción



La disfunción hepática altera tanto la esfera procoagulante (disminuyendo los niveles de los factores procoagulantes y antifibrinolíticos) como la anticoagulante (al disminuir los factores anticoagulantes y fibrinolíticos). Es decir que puede predisponer tanto a sangrado como a trombosis. Aún más complejo, la hepatopatía se asocia a trombocitopenia por entre otros, esplenomegalia, y disfunción plaquetaria al predisponer a una interacción defectuosa plaquetas-endotelio y disminuir la síntesis de tromboxano A2 en la membrana de las

plaquetas, alterando con ello la activación de plaquetaria.

Por lo tanto, en el paciente hepatópata se produce un equilibrio inestable, que se ha denominado hemostasia “rebalanceada” a nivel de la hemostasia primaria, secundaria y de la fibrinólisis. Su traducción clínica es que el paciente hepatópata está más expuesto tanto a episodios de sangrado agudo como de trombosis.

El hígado es un órgano vital en el equilibrio hemostático. Entre sus funciones se encuentran (figura 1):

- Síntesis y activación de todos los factores procoagulantes excepto el FVIII y el factor tisular. En disfunción hepática, la actividad procoagulante puede disminuir hasta un 20 – 46%. El FVII es el factor procoagulante que presenta una vida media más corta. El tiempo protrombina (TP) depende

fundamentalmente de este factor por lo que dicho TP o su subrogado, el INR, están persistentemente prolongados en enfermedad hepática. Por su parte, el fibrinógeno, el FI, presenta no sólo disminución de su síntesis sino también disfunción en presencia de enfermedad hepática.

- Síntesis de los principales factores anticoagulantes: proteína C, proteína S y antitrombina III.
- Síntesis del principal fibrinolítico: plasminógeno (precursor de la plasmina).
- Síntesis de factores antifibrinolíticos como el TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina).
- Síntesis de trombotrombocitina.
- Aclaramiento de factor von Willebrand, por lo que en disfunción hepática aumentan sus niveles.

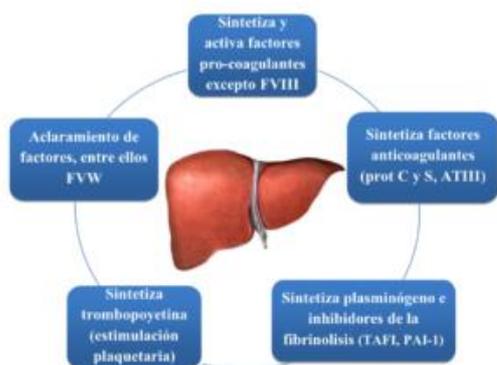


Figura 1. Funciones hemostáticas del hígado.

Como vemos, la disfunción hepática altera tanto la esfera procoagulante (disminuyendo los niveles de los factores procoagulantes y antifibrinolíticos) como la anticoagulante (al disminuir los factores anticoagulantes y fibrinolíticos). Es decir que puede predisponer tanto a sangrado como a trombosis. Aún más complejo, la hepatopatía se asocia a trombocitopenia por entre otros, esplenomegalia, y disfunción

plaquetaria al predisponer a una interacción defectuosa plaquetas-endotelio y disminuir la síntesis de tromboxano A2 en la membrana de las plaquetas, alterando con ello la activación de plaquetaria (1).

Por otra parte, cuando se produce disfunción hepática, aumentan los factores cuya síntesis depende del endotelio, generando un efecto compensador (figura 2):

- Factor VIII y factor tisular, como factores procoagulantes.
- Factores anticoagulantes como la trombosmodulina y el heparan sulfato.
- El activador tisular del plasminógeno (tPa) como fibrinolítico.
- Inhibidores de la fibrinólisis como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).
- Factor von Willebrand

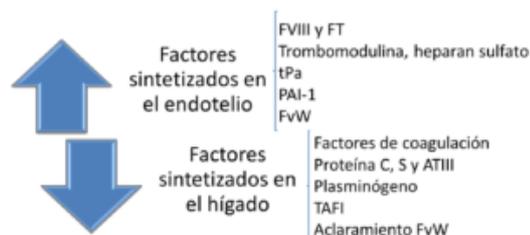


Figura 2. Alteraciones de factores hemostáticos en disfunción hepática. FT: Factor tisular. tPa: activador tisular del plasminógeno. PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno. FvW: factor von Willebrand. ATIII: antitrombina III. TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina.

Por lo tanto, en el paciente hepatópata se produce un equilibrio inestable, que se ha denominado hemostasia “rebalanceada”, a nivel de la hemostasia primaria, secundaria y de la fibrinólisis (figura 3). Su traducción clínica es que el paciente hepatópata está más expuesto tanto a episodios de sangrado agudo como de trombosis (2). Presentan una incidencia aumentada de hemorragias, espontáneas por varices esofágicas y secundarias a

procedimientos. El sangrado por varices ocurre en un 20-30% de cirróticos y supone el 80-90% de los episodios de sangrado en estos pacientes. Sin embargo, no presentan sangrado espontáneo en los lugares habituales de los pacientes con déficit congénito de factores (por ejemplo, hemartrosis). Como veremos más adelante, el sangrado por varices parece deberse más a cambios hemodinámicos que a coagulopatía propiamente dicha.

También presentan mayor riesgo de fenómenos trombóticos. Tienen una incidencia aumentada de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar (3) y trombosis portal (presente en un 8-26% en pacientes candidatos a trasplante hepático comparada con el 1% de la población general). Es más, la trombosis de la arteria hepática que tradicionalmente se ha considerado una complicación quirúrgica post trasplante hepático, puede deberse también a una situación de hipercoagulabilidad (4).

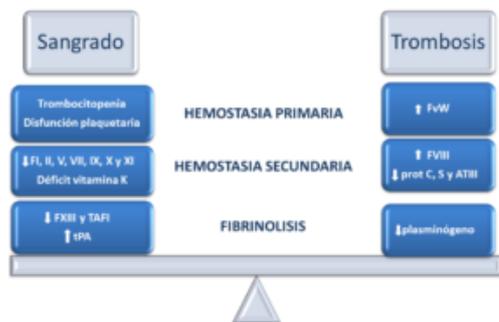


Figura 3. Elementos de la hemostasia “rebalanceada” en la disfunción hepática.

Sin embargo, a pesar de esta mayor tendencia a sangrado y trombosis, el paciente hepatópata se encuentra habitualmente en equilibrio, aunque éste sea precario. El hecho de que este equilibrio se base en una disminución de los factores a ambos brazos de la balanza, hace que disminuya su capacidad para responder a diversas agresiones. Los factores que con más frecuencia le descompensan son la disfunción renal aguda y la infección

(figura 4). Ambas se asocian a mayor riesgo de sangrado. La infección altera el metabolismo del óxido nítrico, dañando el glicocálix endotelial que libera heparinoides endógenos como el heparan sulfato y predispone al sangrado. En cirróticos con estadio avanzado se han documentado niveles elevados de heparan sulfato y aún mayores si presentan infección. Por otro lado, el tratamiento antibiótico mejora la función hemostática por sí mismo. Por su parte, la uremia altera la función plaquetaria y se asocia a anemia lo que altera la formación del coágulo ya que los hematíes son fundamentales para mantener una capacidad hemostática adecuada.

Cabe destacar que el factor procoagulante más importante es el FVIII cuya síntesis depende del endotelio y está aumentada en disfunción hepática y el anticoagulante más importante es la proteína C, cuya síntesis depende del hígado y está disminuido, esta alteración del ratio FVIII/proteína C predispone a trombosis. Además, en hepatopatía crónica se ha documentado una marcada resistencia a la acción anticoagulante de la trombosmodulina. Por tanto, parece que, en estado basal, el paciente hepatópata parece tener una mayor tendencia protrombótica, mientras que las descompensaciones agudas favorecen el sangrado (5).



Figura 4. Equilibrio precario entre sangrado y trombosis en disfunción hepática.

Por último, hasta ahora hemos hablado del paciente hepatópata como un ente único. Sin embargo, es un grupo

heterogéneo hasta el punto que parece existir perfiles hemostáticos específicos para cada subpoblación (4), (tabla 1).

Subpoblación	Perfil hemostático
Cirrosis	Secuestro plaquetario (trombocitopenia y disfunción plaquetaria) Fibrinólisis fisiológica o hiperfibrinólisis
Fallo hepático agudo	Menos frecuente trombocitopenia Un descenso más pronunciado factores pro (II, V, VII y X) y anticoagulantes Inhibición de la fibrinólisis (disminución del plasminógeno y aumento del PAI-1)
Enfermedades colestáticas (CBP, CEP)	Mayor tendencia protrombótica Función plaquetaria normal o incluso hiperreactividad
Esteatosis no alcohólica	Mayor tendencia protrombótica

CBP: Cirrosis biliar primaria. CEP: Colangitis esclerosante primaria.

Tabla 1. Perfiles hemostáticos específicos por subpoblaciones de pacientes hepatópatas.

Diagnóstico

Hoy sabemos que las dos presunciones que tradicionalmente se han atribuido al paciente hepatópata, (1) que sangran por coagulopatía y (2) que están naturalmente anticoagulados, no son ciertas.

Por una parte, el sangrado en cirrótico se relaciona más con el grado de hipertensión portal, las comorbilidades, la gravedad de la enfermedad hepática y las anomalías anatómicas vasculares que con la alteración de la hemostasia. De hecho, en el fallo hepático agudo, donde no hay hipertensión portal ni varices, el sangrado espontáneo es raro a pesar de las alteraciones tan profundas que se producen en la hemostasia.

Por otro lado, presentan como hemos comentado, mayor incidencia de fenómenos protrombóticos que la población general, es decir, que no están naturalmente anticoagulados. Esta presunción se debe mayoritariamente a que el diagnóstico de la coagulopatía se ha basado en los análisis convencionales de la coagulación, y una de sus principales limitaciones (tabla 2) es que sólo miden los factores procoagulantes y por tanto TP y/o APTT están invariablemente prolongados. Sin embargo, cuando se han medido factores anticoagulantes, se

ha detectado una disminución profunda de los mismos. Además, el INR presenta gran variabilidad interlaboratorio. Se ha postulado un INR calibrado para pacientes hepatópatas usando cirróticos como controles.

LIMITACIONES DE LOS TEST CONVENCIONALES DE COAGULACIÓN
INR no está calibrado para enfermedad hepática. Un INR leve o moderadamente prolongado no predice sangrado en la enfermedad hepática crónica
TP y APTT valoran los factores procoagulantes: Evalúan el riesgo de sangrado
No miden las vías anticoagulantes: prot.C, 5, ATIII ni los inhibidores de la fibrinólisis (PAI-1, TAFI): No evalúan el riesgo protrombótico

Tabla 2. Limitaciones de los análisis convencionales de la coagulación.

En cuanto al recuento plaquetario que obtenemos en una analítica convencional, debemos tener en cuenta que no valora el factor von Willebrand (que equilibra la balanza en el paciente cirrótico en este punto) y sólo predice el sangrado ante valores extremos.

Se han propuestos otros métodos diagnósticos entre los que se encuentran (6):

- Test de generación de trombina: analiza la contribución plaquetaria en la hemostasia así como las vías anticoagulantes ya que mide la cantidad total de trombina generada, por lo que incluye la adición de trombomodulina y mide la proteína C. Sin embargo, no está claro si es capaz de predecir sangrado o trombosis y es un test complejo, no disponible en la mayoría de los laboratorios. Además, la lesión hepática habitualmente no asocia alteración en la generación de trombina debido a la disminución de la proteína C y al aumento del FVIII
- Tiempo de lisis de euglobulina: es una medida de hiperfibrinólisis, no está

disponible en la mayoría de los laboratorios.

- Test viscoelásticos (tromboelastometría/tromboelastografía): son análisis de la cinética global de formación, fortaleza y lisis del coágulo. Sus limitaciones específicas en esta población son: (1) los niveles de referencia están establecidos para individuos sanos. No están claros los umbrales terapéuticos en el hepatópata, (2) no hay una definición universal de hipercoagulabilidad y (3) no analiza la contribución endotelial a la hemostasia que hemos visto que en estos pacientes es fundamental.

Otros métodos que se encuentran sólo a nivel experimental son la medición de la trombina endógena, la actividad FVIII/proteína C y la actividad de micropartículas en plasma derivadas de leucocitos, eritrocitos, endotelio y plaquetas que son procoagulantes

La última revisión de las guías clínicas europeas sobre sangrado perioperatorio (7) establece en la población hepatópata lo siguiente:

- A pesar de que el INR, el TP y el APTT indica coagulopatía, los test de coagulación global (test viscoelásticos y test de generación de trombina) sugieren una hemostasia balanceada en el paciente hepatópata estable (nivel de evidencia C).
- Un INR y/o TP leve o moderadamente prolongado no predice el sangrado en la enfermedad hepática crónica (nivel de evidencia C).

Conclusiones

1. El paciente hepatópata presenta una hemostasia “rebalanceada” e inestable, que oscila entre el sangrado y la trombosis.
2. Cada subpoblación de disfunción hepática presenta un perfil hemostático específico.
3. Los análisis convencionales de coagulación no son óptimos para valorar dicha hemostasia.
4. La tromboelastometría ofrece ventajas ya que analiza globalmente la hemostasia.
5. El abordaje terapéutico debe incluir profilaxis de sangrado y de trombosis.

Bibliografía

1. Tripodi A, Primignani N, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):274-81 ([PubMed](#))
2. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116(6):878-85 ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))
3. Tripodi A., Anstee Q.M., Sogaard K.K., Primignani M., and Valla D.C.: Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011;9:1713-1723 ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([ePDF](#))
4. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transf Med Rev* 2014;28(3):107-13 ([PubMed](#))
5. Muciño-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Ann Hepatol* 2013;12(5):713-24 ([PubMed](#))
6. Siu J, McCall J, Connor S. Systematic review of pathophysiological changes following hepatic resection. *HPB (Oxford)* 2014;16(5):407-21 ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))
7. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C,

Barauskas G et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(6):332-95 ([PubMed](#))

Correspondencia al autor

Patricia Duque González
patriduque@gmail.com
FEA Anestesiología y Reanimación.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

[Publicado en AnestesiaR el 27 de septiembre de 2017](#)

