

Enfoque diagnóstico y terapéutico: alteraciones de la hemostasia en el paciente con patología hepática

PEDRO GARCÍA-LÁZARO¹

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes que presentan una patología hepática de suficiente magnitud como para producir una alteración de la función hepática, pueden asociar múltiples alteraciones de la coagulación. El sistema hemostático representa un delicado equilibrio entre procesos procoagulantes y anticoagulantes. Cualquier alteración en este sistema, puede evolucionar, tanto a un problema trombótico, como hemorrágico.

La patología hepática, particularmente la patología hepática grave, se caracteriza por múltiples alteraciones del sistema hemostático, que pueden abarcar desde complicaciones hemorrágicas, hasta problemas trombóticos, como consecuencia de la propia enfermedad hepática, de intervenciones terapéuticas o desarrollo de nuevas complicaciones, como rotura de varices, peritonitis bacteriana espontánea, etc.⁽¹⁾

En general se debe investigar un trastorno hemorrágico subyacente, frente a un paciente con una de los hallazgos siguientes:

- Sangrado no provocado en el tronco mayor de 5 cm de diámetro
- Epistaxis o gingivorragia no provocadas y frecuentes.
- Hipermenorrea con deficiencia de hierro.
- Hemartrosis con trauma leve.
- Sangrado excesivo en cirugía previa o reintervención por sangrado.
- Historia familiar de sangrado anormal.
- Sangrado excesivo posexodoncia.
- Presencia de enfermedad renal o hepática severa.⁽²⁾

FISIOLOGÍA HEPÁTICA

Las funciones del hígado son muchas y muy diversas, pudiendo resumirse en:

Función vascular

Debido a la baja resistencia de los sinusoides hepáticos, el hígado permite grandes cambios de flujo a través del sistema porta. Así, el volumen hepático varía entre 300 y 1 000 mL, adquiriendo así una función de almacenamiento de sangre. Además, el hígado adquiere función de filtrado de la sangre.

Función metabólica

El hígado es responsable de la síntesis y biotransformación de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, así como del metabolismo de fármacos y toxinas.

Función de formación y excreción de bilis

ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA

Las alteraciones de la hemostasia y la coagulación que se producen en los pacientes con patología hepática son complejas. En la Tabla 1, se ve las anomalías de la coagulación y fibrinólisis más frecuentes en patología hepática avanzada.

Alteraciones en la hemostasia primaria

La trombocitopenia asociada a la enfermedad hepática grave, aparece en un tercio de los casos de cirrosis, aunque suele ser moderada (100 000-150 000 plaquetas).⁽²⁾ Esta trombopenia tiene una etiología multifactorial y las causas

Tabla 1. Alteraciones de la coagulación y fibrinólisis en pacientes con enfermedad hepática avanzada

1. Alteraciones en la síntesis de proteínas
Déficit producción de: factores de la coagulación, inhibidores de la coagulación y proteínas del sistema fibrinolítico.
Producción anómala de: fibrinógeno y factores vitamina K dependientes.
2. Consumo de factores de la coagulación: coagulación intravascular diseminada e hiperfibrinólisis primaria.
3. Alteraciones plaquetarias: trombopenia y disfunción plaquetaria.

¹ Jefe del Servicio de Especialidades Médicas-HNAAA

más frecuentes son: disminución de la trombopoyetina, factor de crecimiento de los megacariocitos, que se sintetiza exclusivamente en el hígado; aumento del secuestro esplénico, debido a la esplenomegalia secundaria a la hipertensión portal, el mecanismo más importante de disminución en el número de plaquetas en la cirrosis; disminución en la producción de plaquetas, como consecuencia del déficit de ácido fólico y a la exposición a toxinas, como el alcohol, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂ y antibióticos; y finalmente, a un cierto grado de coagulopatía de consumo, que suele ocurrir en individuos con cirrosis.

Asimismo, suelen presentar una alteración en la función de las plaquetas, con defecto en la agregación y adhesión plaquetaria, secundaria a un aumento en los productos de degradación de la fibrina y a la disminución en el fibrinógeno. El diagnóstico de la trombopatía se basa en la existencia de un defecto en la agregación plaquetaria con trombina.

Alteraciones en la coagulación

Los factores vitamina K dependientes se alteran precozmente. El más sensible es el factor VII, y seguido de los factores II, X y por último el factor IX. La proteína C es casi tan sensible como el factor VII, mientras que la proteína S solo se altera cuando el daño hepático es muy extenso. La alteración de los factores de la coagulación produce una alteración en las pruebas de coagulación, con alargamiento del tiempo de protrombina mayor y más prolongado que el alargamiento en el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT). El déficit de los factores de la coagulación no produce sangrado hasta que sus niveles caen por debajo del 30% de los valores normales, lo que implica la existencia de una hepatopatía grave, avanzada y extensa.

El fibrinógeno se afecta de forma tardía. Desciende de forma progresiva, debido a una disminución en su síntesis, que es exclusivamente hepática y a un incremento en su consumo, en relación con coagulopatía de consumo. La hipofibrinogenemia es frecuente en la enfermedad crónica avanzada y en el fallo hepático agudo.

La disfibrinogenemia puede aparecer también asociada a la cirrosis y suele ser secundaria a un procesamiento anómalo de las moléculas de fibrinógeno o estar asociada a la reabsorción de hematomas. Habría que sospecharla en presencia de APTT muy prolongado, con fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina normales.

Alteraciones en el sistema fibrinolítico

La enfermedad hepática crónica, se caracteriza por un aumento en la fibrinólisis, que contribuye al desarrollo de complicaciones hemorrágicas y recientemente se ha relacionado con una disminución en los niveles plasmáticos del inhibidor de la trombina TAFI. Otros factores que favorecen la hiperfibrinólisis en la cirrosis, son un aumento en los niveles plasmáticos del activador tisular del plasminógeno (tPA), de

complejos trombina-antitrombina, de antiplasmina y de los productos de degradación de la fibrina (PDF) y dímeros-D.

En el fallo hepático agudo existe una disminución de la fibrinólisis, como consecuencia de niveles elevados del inhibidor del plasminógeno activado (PAI-1), que no pueden ser aclarados por un hígado disfuncionante.

Coagulación intravascular diseminada (CID)

El síndrome de CID puede desarrollarse asociado a patología hepática grave, debido a complicaciones hemorrágicas, en forma de coagulopatía de consumo e incluso, en cirrosis avanzada sin evidencia de sangrado activo, en relación con endotoxinas plasmáticas, como consecuencia de la disminución de los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal. Curiosamente, parece que la administración de antibióticos por vía oral, disminuye los niveles de endotoxemia y la aparición de CID asociada a cirrosis.

En la CID descompensada, se encuentra trombopenia, alargamiento en los tiempos de trombina (TT), protrombina (TP) y cefalina (APTT), con disminución de los factores de la coagulación II, V y VII y aumento en los PDF y dímeros-D.

Hipercoagulabilidad en pacientes hepatópatas

Existen múltiples factores que favorecen la coagulación en la enfermedad hepática grave, como son: niveles aumentados de los factores VIII y VWF, disminución del plasminógeno y niveles bajos de proteínas C y S, de antitrombina y cofactor II de la heparina. Además, en determinadas patologías hepáticas, como la hepatitis crónica autoinmune, la enfermedad hepática colestásica y, en algunos casos, la hepatopatía alcohólica, aparecen autoanticuerpos del tipo antifosfolípido, anticardiolipina y anticitosólicos. La presencia de estos autoanticuerpos, junto con las alteraciones de la coagulación, se han relacionado con trombosis de la vena porta, trombosis venosa profunda y, en algunos casos, tromboembolismo pulmonar, en estos pacientes.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA DE LA HEMOSTASIA EN EL HEPATÓPATA

La evaluación preoperatoria de un paciente con sospecha de alteración de la coagulación por patología hepática conocida, debe iniciarse con una anamnesis cuidadosa y dirigida a conocer antecedentes hemorrágicos o transfusionales, en intervenciones quirúrgicas previas o ante traumatismos.

Asimismo, se debe realizar una exploración física completa, en busca de signos relacionados con alteración de la coagulación, como equimosis o petequias, así como descartar la presencia de ictericia, por la implicación de la hiperbilirrubinemia en el déficit de vitamina K.

Las pruebas de función hepática son útiles en el periodo preoperatorio; sin embargo, son pruebas poco sensibles y poco específicas. Los estudios preoperatorios deben incluir siempre el TP, el APTT y el recuento de plaquetas.

El diagnóstico específico de la alteración de la coagulación en el periodo preoperatorio es habitualmente difícil, pero merece la pena tener en cuenta los siguientes aspectos:

- El alargamiento del TP debido a un déficit de vitamina K, puede corregirse mediante la administración intravenosa de esta, en 48 a 72 h. En Perú, Konaktion es el único aprobado para administración endovenosa u oral. Cuando el TP no se corrige tras la administración de vitamina K, indica un fallo hepático grave, que probablemente requiera hemoderivados de forma preoperatoria.
- Cuando existe un alargamiento en los TP y APTT, es necesario descartar un síndrome CID mediante niveles de fibrinógeno, de PDF y recuento de plaquetas.
- El aumento en los niveles plasmáticos de PDF y dímeros-D, implica una activación de la fibrinólisis, aunque los niveles de fibrinógeno sean normales.
- La trombopenia suele estar asociada, como ya se ha comentado, a hipertensión portal, por lo que no es infrecuente encontrar asociada ascitis y esplenomegalia.

La valoración preoperatoria de los pacientes cirróticos, está condicionada por una serie de variables relacionadas con el tipo de cirugía al que se van a someter, la urgencia de dicha intervención quirúrgica y el estado de evolución de la patología hepática, medido según el estadije en la clasificación de Child-Pugh (Tabla 2)⁽⁶⁾.

La presencia de ascitis a tensión, valores bajos de albúmina sérica, alargamiento de los TP y APTT, junto con la realización de una cirugía urgente, se relaciona con un aumento de la mortalidad perioperatoria de hasta un 7% en la clase A de Child, 20% en la clase B y un 80% en la clase C, según las series.

CONDUCTA ANESTÉSICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

Los pacientes con enfermedad hepática crónica que asocian defectos de la coagulación y de la hemostasia, que van a ser intervenidos quirúrgicamente, de forma programada o urgente, deben ser manejados de forma individualizada. Para ello, es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos:

Tabla 2. Valoración de la reserva funcional hepática por la clasificación de Child-Pugh y riesgo perioperatorio.

	A	B	C
• Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
• Albúmina (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
• Ascitis	No	controlada	mal controlada
• Encefalopatía	0	1-2	3-4
• TP(↑S)	1-3	4-6	> 6
• Mortalidad	2-5%	10%	50%

Respuesta a fármacos

La respuesta a los agentes anestésicos es impredecible, ya que se producen cambios en la sensibilidad del sistema nervioso central. Cuando la cirrosis es de origen vírico, aumenta la sensibilidad del SNC a los fármacos anestésicos, pero cuando el origen de la cirrosis es alcohólico, existe tolerancia cruzada entre el alcohol y los fármacos.

Técnica anestésica

En cuanto a las técnicas locorregionales, como la anestesia intradural o epidural, hay que ser especialmente cauteloso. Si existen alteraciones de las pruebas de coagulación, estas técnicas están desaconsejadas por el potencial riesgo de desarrollo de hematomas peridurales. En caso de que el paciente presente unas pruebas de coagulación normales, habrá que valorar la relación beneficio-riesgo, quedando la elección de la técnica a cargo del anestesiólogo.

Debido a la disminución del flujo hepático portal en la cirrosis, el hígado se hace dependiente del flujo a través de la arteria hepática, por lo que se hace necesaria la preservación de este flujo durante la anestesia.

Durante la anestesia general se debe evitar el uso del halotano, por la hepatotoxicidad directa que produce y hay que tener en cuenta que la vida media de los opiáceos suele estar prolongada. Con frecuencia es necesaria una inducción de secuencia rápida, debido a la presencia de náuseas y vómitos, de hemorragia digestiva y de distensión abdominal por la ascitis.

Monitorización

Es necesario monitorizar el electrocardiograma de 5 derivaciones, la pulsioximetría y gasometrías seriadas, tensión arterial invasiva, así como presión venosa central o catéter de arteria pulmonar y diuresis, para manejo del volumen intravascular.

Manejo de líquidos

En los pacientes con enfermedad hepática grave se hace especialmente necesario reponer las pérdidas de sangre y la evaporación de líquidos durante la cirugía abdominal. Para la reposición de la volemia, se prefiere el uso de coloides al de cristaloides, para evitar la sobrecarga de sodio e incrementar la presión oncótica plasmática.

Alteraciones de la coagulación

El manejo perioperatorio de las alteraciones de la hemostasia en pacientes con enfermedad hepática grave debe estar regido por los siguientes principios:

1. Los pacientes con trombopenia, que van a ser sometidos a procedimientos invasivos, precisan transfusión de plaquetas de forma profiláctica, para mantener un recuento plaquetario por encima de 50 000. Es importante recordar que, con frecuencia, el aumento en el recuento de plaquetas tras una transfusión es menor del esperado, debido a secuestro

- esplénico, por lo que en ocasiones habrá que plantearse administrar mayor número de unidades de plaquetas o la realización de transfusiones seriadas durante la cirugía. Puede administrarse concentrado de plaquetas por aféresis o plaquetas convencionales del mismo grupo del paciente y en caso de no haber de cualquier grupo sanguíneo.
2. En ocasiones, la administración de vasopresina (0,3/kg IV) mejora la función plaquetaria y eleva los valores de algunos factores de la coagulación, mejorando la capacidad hemostática de forma global. Excepto
 3. Suele ser necesaria la administración de plasma fresco congelado (PFC) para la reposición de factores de la coagulación a una dosis de 15 a 20 mL/kg de peso del paciente. Sin embargo, la transfusión de PFC presenta ciertos inconvenientes, como son los de naturaleza inmune e infecciosa, comunes a cualquier transfusión heteróloga, así como la sobrecarga de volumen, muy perjudicial en estos pacientes. Una alternativa, que evita estas complicaciones, es el uso del complejo protrombínico no activado, que contiene factores II, VII, IX (500 UI) y X en cantidades significativas. En el HNAAA, se cuenta y se usa con buena respuesta a una dosis de 40 UI/kg de peso de factor IX. Puede usarse a menos dosis (25 a 50 UI/kg). El TP es corregido a los 30 minutos de haber administrado el complejo. Otro fármaco, pero muy costoso, es el factor VII recombinante humano (rhFVIIa) normaliza rápidamente los parámetros de la coagulación y mantiene una mayor capacidad hemostática durante 10 a 16 h, lo que evita las complicaciones derivadas de la transfusión de PFC.
 4. Frecuentemente los pacientes con enfermedad hepática grave se encuentran anémicos y con alteraciones de la coagulación, por lo que suelen necesitar múltiples transfusiones. El citrato, anticoagulante utilizado en los preparados sanguíneos almacenados, es quelante de calcio y se metaboliza en el hígado.
 5. Por ello, en presencia de cirrosis, las transfusiones múltiples pueden dar lugar a hipocalcemia, lo que hace necesario administrar calcio, para evitar el efecto inotrópico negativo que tiene la disminución del calcio iónico plasmático.

6. Los niveles de fibrinógeno deben mantenerse por encima de 150 mg/dL durante todo el periodo perioperatorio, aunque la presencia de unos niveles normales de fibrinógeno, no descartan una posible disfibrirogenemia.

El equilibrio entre los sistemas de coagulación y fibrinolítico, suele estar alterado en los pacientes con enfermedad hepática grave. Estas anomalías varían en función de la gravedad de la hepatopatía, del tipo de enfermedad hepática y de la presencia o ausencia de complicaciones de la enfermedad hepática avanzada, como infección, hemorragia, encefalopatía o endotoxemia. El diagnóstico y adecuado manejo de estas circunstancias ayudarán a prevenir complicaciones tromboticas y hemorrágicas en los pacientes con enfermedad grave del hígado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Domínguez A, Mirón M. Alteraciones de la hemostasia en el paciente con patología hepática. En: Diez A. Medicina transfusional perioperatoria. Madrid: Ergon; 2005. p. 209-215.
2. Rodgers G. Acquired coagulation disorders. In: Greer F, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004. p. 1673-1675.
3. McPhee S, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment: chapter 3: Preoperative evaluation management. 15th edition. McGraw Hill; 2011.
4. Aguilera L, García Pascual E. Fisiología y monitorización de la función hepática. En: Torres LM. Tratado de Anestesia y Reanimación. Madrid; 2001. p. 415-424.
5. Van Thiel DH, y col. Coagulation and fibrinolysis in individuals with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2004;15:67-72.
6. Tripodi A, Mannucci P. The coagulation of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147-56.
7. Friedman L. Surgery in the patient with liver disease. *The American Clinical and Climatological Association* 2010;121:192-205.
8. Martí-Carvajal AJ, Cortes-Jofré M, Martí-Peña AJ. Vitamina K for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3.
9. Brown JB, et al. Recombinant factor VIII improves coagulopathy caused by liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:268-72.
10. Lorenz R, Kienas TJ, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:15-20.

Correspondencia: Pedro García-Lázaro
pedro.peterone99@gmail.com