



Manejo de la hemorragia crítica en insuficiencia hepática

Dr. Manuel Alejandro Díaz-Carrillo,* Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper**

* Residente de Medicina Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

** Jefe de la UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Manuel Alejandro Díaz-Carrillo
Unidad de Terapia Intensiva.
Fundación Clínica Médica Sur.
E-mail: janodcarrillo@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Los pacientes con insuficiencia hepática con frecuencia muestran profundas alteraciones en su sistema hemostático. Mientras que las pruebas de laboratorio de rutina sugieren que estas alteraciones hemostáticas dan como resultado diátesis hemorrágica, la evidencia científica demostrada tanto en estudios clínicos y de laboratorio sugieren que la situación es más compleja. El paciente promedio con insuficiencia hepática puede estar en equilibrio hemostático a pesar de las alteraciones en las pruebas de coagulación, ya que los factores a favor y en contra de la hemostasia se ven afectados; los factores antihemostáticos no son valorables con las pruebas de coagulación de rutina. Esta condición puede plantear dilemas diagnósticos y terapéuticos para los médicos. Con la alta tasa de complicaciones hemorrágicas en pacientes con cirrosis, examinamos los distintos procoagulantes disponibles para su uso en esta población.

Palabras clave: Enfermedad hepática, hemostasia, trombosis, hemorragia.

SUMMARY

Patients with liver failure frequently show profound abnormalities in their hemostatic system. Whereas routine laboratory tests of hemostasis suggest these hemostatic alterations result in a bleeding diathesis, accumulating evidence from both clinical and laboratory studies suggest that the situation is more complex. The average patient with liver failure may be in hemostatic balance despite prolonged routine coagulation tests, since both pro- and antihemostatic factors are affected, the latter of which are not well reflected in routine coagulation testing. These, can pose diagnostic and therapeutic dilemmas for physicians. With the high rate of haemorrhagic complications in patients with cirrhosis, we examine the various procoagulants available for use in this population.

Key words: Liver disease, hemostasis, thrombosis, bleeding.

En los pacientes con insuficiencia hepática es habitual encontrar cambios significativos en cuanto a la función de la coagulación se refiere⁽¹⁾. Estos cambios incluyen la trombocitopenia y alteraciones funcionales de las plaquetas, la disminución en los niveles circulantes de factores de coagulación e inhibidores y el descenso en la concentración de proteínas involucradas en la fibrinólisis. Debido a estos cambios adaptativos en el sistema de coagulación, las alteraciones en los exámenes de rutina para valorar la hemostasia son frecuentes. Sin embargo, a causa de las complejas alteraciones que se presentan durante la insuficiencia hepática, las alteraciones de las pruebas globales de coagulación no necesariamente indican riesgo de hemorragia e inclusive, a pesar de estas alteraciones

existe riesgo de desarrollo de eventos trombóticos⁽¹⁻³⁾. En esta revisión se resumirán los aspectos más importantes de las anomalías hemostásicas en la enfermedad hepática, así como las maniobras terapéuticas a instaurar en el manejo de la hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática.

ANORMALIDADES DE LA HEMOSTASIA EN ENFERMEDAD HEPÁTICA: EL CONCEPTO DE HEMOSTASIA REBALANCEADA

Los pacientes con cirrosis habitualmente presentan trombocitopenia, disfunción plaquetaria y disminución en los niveles de proteínas pro y anticoagulantes⁽⁴⁾. Debido a esto,

los exámenes de rutina, como la cuenta plaquetaria, el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina activada (TTPA) pueden indicar la presencia de riesgo de hemorragia; sin embargo, la evidencia clínica y de laboratorio ha demostrado que el sistema hemostático en dichos pacientes se encuentra en un estado de «rebalance», ya que los cambios en las vías antihemostáticas van acompañados de cambios en las vías prohemostáticas⁽³⁻⁵⁾, los cuales se resumen en el cuadro I.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Enfermedad hepática crónica

La complicación hemorrágica más frecuente en los pacientes con cirrosis es la hemorragia secundaria a várices esofágicas; ésta, sin mantener al menos en parte correlación con la hemostasia, depende más de las anomalías vasculares locales e hipertensión portal⁽⁶⁾. Por otro lado, algunos estudios han demostrado que los pacientes con várices sangrantes tienen anomalías más pronunciadas en el sistema hemostático que los pacientes que no sangran. No obstante, el punto clave en la fisiopatología de esta entidad continúa siendo el volumen intravascular y la hipertensión portal⁽⁷⁻⁹⁾.

Relación entre sepsis y coagulación en enfermedad hepática

Ante la presencia de un sistema de hemostasia «rebalanceado» en forma precaria como sucede en la enfermedad hepática crónica, el riesgo de virar hacia la tendencia hemorrágica o trombótica puede presentarse ante el mínimo estímulo, siendo la sepsis el ejemplo más emblemático para el desarrollo de complicaciones hemorrágicas⁽¹⁰⁾.

La presencia de infección bacteriana en pacientes con hemorragia digestiva está asociada con un incremento en la

mortalidad. Hasta dos tercios de los pacientes con hemorragia gastrointestinal tienen una infección bacteriana^(11,12). Por otra parte, estudios con tromboelastografía han mostrado un estado hipocoagulable en pacientes cirróticos con una infección activa y esto se ha asociado a un mayor riesgo de hemorragia⁽¹³⁾.

TERAPÉUTICA PROCOAGULANTE EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Vitamina K

La vitamina K se encuentra principalmente en los vegetales de hoja verde y se absorbe en el intestino delgado después de la ingestión. La vitamina K está implicada en la modificación postraduccional de factores de coagulación en el hígado⁽¹⁴⁾.

Los niveles bajos de vitamina K se encuentran a menudo en pacientes desnutridos con enfermedad hepática, lo que ocurre con mayor frecuencia en pacientes con alcoholismo activo⁽¹⁵⁾. Los niveles bajos de vitamina K, en consecuencia, disminuyen la producción de factores procoagulantes II, VII, IX y X y factores anticoagulantes, proteína C y proteína S. La reposición de la vitamina K intenta corregir este desequilibrio mediante la restauración de los niveles normales de este componente esencial implicado en la generación de factores de coagulación. Sin embargo, en un estudio que analizó el efecto de la repleción de vitamina K en pacientes con cirrosis demostró sólo una ligera mejora en el tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada y sólo una leve mejoría en los niveles de proteínas dependientes de la vitamina K⁽¹⁶⁾.

Blanchard⁽¹⁷⁾ encontró que casi 90% de los pacientes incluidos en su estudio mantienen una producción de protrombina bajo un estado de «baja carboxilación», conocido como protrombina inducido por falta de vitamina K (PIVKA II).

Cuadro I. Las alteraciones en el sistema hemostático en pacientes con enfermedad hepática que contribuyen a la hemorragia (izquierda) o contrarrestan el sangrado (derecha).

Cambios que alteran la hemostasia	Cambios que promueven la hemostasia
Trombocitopenia	Elevación de niveles séricos de factor de von Willebrand
Alteraciones en la función plaquetaria	Disminución en los niveles de proteínas ADAMST 13
Incremento en la producción de óxido nítrico y prostaciclina	Elevación de niveles séricos de factor VIII
Disminución en los niveles circulantes de los factores II, V, VII, IX, X y XI	Disminución en los niveles de proteína C, proteína S, antitrombina, α_2 macroglobulina y cofactor II de heparina
Deficiencia de vitamina K	Disminución de los niveles de fibrinógeno
Disfibrinogenemia	
Disminución en los niveles α_2 antiplasmina, factor XIII e inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI)	
Niveles elevados de activador tisular de plasminógeno	

Incluso con la alta prevalencia de deficiencia de vitamina K en pacientes con enfermedad hepática, la evidencia del beneficio general de la repleción de vitamina K en el perfil de coagulación de estos pacientes es escasa. Sin embargo, en escenarios clínicos sugestivos de deficiencia de vitamina K, la reposición, de preferencia deberá realizarse por vía intravenosa⁽¹⁸⁾.

Plasma fresco congelado (PFC)

El PFC se deriva de productos de sangre donada que han sido centrifugados y separados de los componentes celulares. El PFC contiene todos los factores de coagulación que son esenciales para la formación de coágulos (es decir, los factores II, V, VII, VIII, IX, X y XI)⁽¹⁹⁾. La reposición de los factores de coagulación con PFC no requiere la carboxilación de la vitamina K en el hígado para la producción de factores de coagulación⁽²⁰⁾.

El uso rutinario de PFC en la práctica clínica se basa en pruebas insuficientes y es poco probable que cause corrección significativa de la coagulopatía relacionada con enfermedad hepática. De hecho, debe tenerse precaución en pacientes con cirrosis e hipertensión portal debido a que el aumento del volumen intravascular después de la transfusión de PFC aumentará la presión portal en forma lineal⁽²⁰⁾.

Crioprecipitados

El crioprecipitado es el remanente de plasma congelado después de que se haya descongelado. Este residuo insoluble contiene factor VIII, fibronectina, factor de von Willebrand (FvW) y fibrinógeno que son factores vitales implicados en la coagulación. El fibrinógeno se compone de seis cadenas de polipéptidos (dos cadenas de cada una α , β y γ) que normalmente se montan en los hepatocitos. La proteasa trombina degrada al fibrinógeno posteriormente para formar moléculas de fibrina que luego se incorporan a procedimiento de polymerización para la formación del coágulo⁽²⁰⁾.

En comparación con los individuos sanos, los pacientes con enfermedad hepática terminal y cirrosis pueden tener niveles más bajos de fibrinógeno⁽¹⁹⁾. En el contexto de la disfunción hepática, los niveles de fibrinógeno reducidos podrían tener un papel en el deterioro de la coagulación⁽²¹⁾. Mediante la transfusión de crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno se pueden lograr valores normales de fibrinógeno en los estudios de laboratorio; sin embargo, en presencia de insuficiencia hepática puede existir un estado de disfibrinogenemia, lo cual representa un estado de función anormal, a pesar de mantener valores séricos dentro de límites adecuados. Por lo tanto, los valores de fibrinógeno obtenidos del laboratorio no darán una evaluación precisa de la función del fibrinógeno durante un episodio de hemorragia. Teniendo en cuenta estas

limitaciones se recomienda mantener una cifra de fibrinógeno entre 100-120 mg/dL ante la presencia de hemorragia o como profilaxis previa al procedimiento⁽²⁰⁾.

Plaquetas

En los pacientes con cirrosis los niveles de plaquetas se reducen a menudo debido a la hipertensión portal causando secuestro esplénico, disminución de la producción del factor de crecimiento de plaquetas (trombopoyetina) desde el hígado y el aumento de la destrucción de plaquetas (debido a mecanismos similares a las reacciones autoinmunes mediadas tales como púrpura trombocitopénica inmune)⁽²²⁾. Sin embargo, incluso presentando trombocitopenia, los pacientes con cirrosis conservan la hemostasia primaria. Como posible mecanismo de compensación ante la plaquetopenia, se ha documentado en los pacientes con cirrosis un incremento en los niveles de FvW libre⁽²⁰⁾. El aumento en los niveles del FvW se atribuye a la disminución en la producción de la proteína reguladora del FvW, conocida como complejo ADAMTS13⁽²³⁾.

Las plaquetas están implicadas en la generación de trombina (factor II) durante la fase de amplificación de la hemostasia para promover la activación de factores de coagulación. Su inherente capacidad de producción de trombina puede ser limitada cuando existe trombocitopenia grave; no obstante, se ha demostrado que la corrección de los niveles de plaquetas $> 50,000/\text{dL}$ permite la producción adecuada de trombina y niveles $> 100,000/\text{dL}$ que podrían dar lugar a la normalización de la capacidad de las plaquetas para generar trombina⁽²⁰⁾.

Factor VIIa recombinante (FVIIar)

El FVIIar fue inicialmente desarrollado para uso en pacientes con hemofilia con episodios de hemorragia durante procedimientos invasivos⁽²⁴⁾.

Un ensayo controlado aleatorizado en 2004, el cual incluyó pacientes con cirrosis en estadio Child-Pugh B y C que presentaban hemorragia por várices demostró favorecer la administración de FVIIar en el control de la hemorragia, pero sin presentar cambio en la mortalidad en comparación con los pacientes tratados con placebo⁽²⁵⁾. El mismo grupo de investigación realizó un estudio similar en 2008⁽²⁶⁾ y demostró que el tratamiento con FVIIar no aportó ningún beneficio en el control de la hemorragia ni disminución en la mortalidad. Actualmente no existe evidencia que soporte el uso de FVIIar en pacientes cirróticos con hemorragia variceal.

Agentes antifibrinolíticos

Cuando se produce la coagulación, el proceso de regulación que controla la cantidad de formación de coágulo se denomina fibrinólisis. La presencia de cirrosis puede afectar el balance

de la estabilidad del coágulo y la fibrinólisis controlada, conduciendo al paciente hepatopata a un estado de hiperfibrinólisis⁽²⁷⁾.

Los agentes antifibrinolíticos incluyen a los derivados de aminoácido de lisina, que impiden la formación de plasmina inhibiendo así la lisis del coágulo y promoviendo su estabilización. Los agentes antifibrinolíticos más utilizados son el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico⁽²⁰⁾.

Ante la persistencia de hemorragia con la sospecha clínica de hiperfibrinólisis deberán administrarse agentes antifibrinolíticos por vía intravenosa, una dosis de carga en forma inicial y una dosis de mantenimiento en infusión continua⁽²⁰⁾.

Concentrado de complejo protrombínico (CCP)

El CCP es un derivado del plasma humano y contiene factores dependientes de la vitamina K en una forma «equilibrada», contiene factor II, VII, IX y X, junto con proteína C y proteína S⁽²⁸⁾.

En los pacientes con cirrosis y hemorragia activa el CCP ha demostrado utilidad para lograr la hemostasia; sin embargo, el efecto es transitorio y es considerado como puente para la terapia quirúrgica definitiva⁽²⁰⁾.

Como ya se mencionó, un factor importante que contribuye a la hemorragia en pacientes con cirrosis es la hipertensión portal, ya que el volumen necesario es menor cuando se utiliza CCP en comparación con PFC. La terapia con CCP representa una alternativa atractiva en los pacien-

tes con cirrosis y hemorragia o para la profilaxis cuando se someten a una cirugía mayor. En los Países Bajos se está llevando a cabo actualmente un estudio multicéntrico (ensayo PROTON, NTR3174)²⁹ que evalúa el CCP versus placebo durante el trasplante hepático. Los investigadores plantean la hipótesis de que el uso del CCP reducirá la pérdida de sangre total y el requerimiento de transfusión en comparación con el placebo.

CONCLUSIONES

Los valores del INR en enfermedades hepáticas pueden encontrarse falsamente elevados, por lo tanto debe tenerse precaución al utilizar este valor para considerar la terapia con PFC e idealmente guiar la terapia transfusional por medio de tromboelastografía.

El crioprecipitado debe utilizarse ante la sospecha de hipofibrinogenemia para optimizar la formación del coágulo.

Mantener la cuenta plaquetaria en al menos 50,000/dL puede inducir la producción de trombina adecuada en el contexto de la enfermedad hepática.

En pacientes con cirrosis, e inflamación crónica, es probable la presencia de hiperfibrinólisis, la cual puede tratarse con antifibrinolíticos para promover la estabilización del coágulo.

El conocimiento del perfil de coagulación para los pacientes con cirrosis está evolucionando rápidamente; los estudios futuros podrían proporcionar más información sobre otras terapias procoagulantes.

REFERENCIAS

1. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stratitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol.* 2010;53:362-371.
2. Lisman T, Caldwell SH, Leebeek FW, Porte RJ. Is chronic liver disease associated with a bleeding diathesis? *J Thromb Haemost.* 2006;4:2059-2060.
3. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol.* 2007;46:727-733.
4. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg.* 2007;24:250-258.
5. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006;44:1039-1046.
6. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;345:669-681.
7. Violi F, Leo R, Basili S, Ferro D, Cordova C, Balsano F. Association between prolonged bleeding time and gastrointestinal hemorrhage in 102 patients with liver cirrhosis: results of a retrospective study. *Hematologica.* 1994;79:61-65.
8. Violi F, Ferro D, Basili S, Quintarelli C, Saliola M, Alessandri C, et al. Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology.* 1992;15:672-676.
9. Tacke F, Fiedler K, Trautwein C. A simple clinical score predicts high risk for upper gastrointestinal hemorrhages from varices in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:374-382.
10. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001;33:41-48.
11. Gouli J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology.* 1998;27:1207-1212.
12. Vivas S, Rodríguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci.* 2001;46:2752-2757.
13. Chau TN, Chan YW, Patch D, Tokunaga S, Greenslade L, Burroughs AK. Thromboelastographic changes and early rebleeding in cirrhotic patients with variceal bleeding. *Gut.* 1998;43:267-271.
14. Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent gamma-carboxylation. *Blood.* 1990;75:1753-1762.
15. Iber FL, Shamszad M, Miller PA, Jacob R. Vitamin K deficiency in chronic alcoholic males. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986;10:679-681.
16. Saja MF, Abdo AA, Sanai FM, Shaikh SA, Gader AG. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24:10-17.

17. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, Kruger SF, Furie B. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med.* 1981;305:242-248.
18. Pereira SP, Rowbotham D, Fitt S, Shearer MJ, Wendon J, Williams R. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phylloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease. *J Hepatol.* 2005;42:365-370.
19. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton-Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004;126:11-28.
20. Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, Argo CK, Caldwell SH. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:675-682.
21. Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, van Vliet HH. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology.* 1986;6:79-86.
22. Giannini EG, Savarino V. Thrombocytopenia in liver disease. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:473-480.
23. Feys HB, Canciani MT, Peyvandi F, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K, Mannucci PM. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol.* 2007;138:534-540.
24. Hedner U, Glazer S, Pingel K, Alberts KA, Blombäck M, Schulman S, et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet.* 1988;2:1193.
25. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González-Abralde J, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004;127:1123-1130.
26. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;47:1604-1614.
27. Violi F, Ferro D. Clotting activation and hyperfibrinolysis in cirrhosis: implication for bleeding and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:426-433.
28. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus.* 2010;8:149-154.
29. Arshad F, Ickx B, van Beem RT, Polak W, Grüne F, Nevens F, et al. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg.* 2013;13:22.