

Hepatopatía y alteraciones hemostáticas

Abraham Majluf*

El hígado tiene un papel muy importante en el sistema de coagulación, porque es el sitio donde se producen todos los factores hemostáticos (excepto el factor de von Willebrand), la mayor parte de las proteínas reguladoras del sistema de coagulación y los componentes del sistema fibrinolítico. Además, el hígado es el órgano principal donde son depurados de la circulación los factores hemostáticos activados y los activadores del plasminógeno. Aunque tanto los factores hemostáticos como antihemostáticos están afectados en la enfermedad hepática, la mayor parte de las enfermedades se relaciona con alteraciones en la hemostasia primaria y secundaria por lo que, en la hepatopatía, la alteración más frecuente y letal del sistema de coagulación es la hemorragia. Esta puede manifestarse como epistaxis, gingivorragia, equimosis, hemorragia del tubo digestivo en cualquiera de los dos grandes grupos de patologías hepáticas: hepatitis aguda y fulminante y enfermedad hepatocelular crónica. Las alteraciones del sistema de coagulación en el paciente hepatópata se deben a trombocitopenia y alteraciones funcionales plaquetarias, síntesis anormal de fibrinógeno, coagulación intravascular diseminada (CID), hiperfibrinólisis y defectos en la producción de los factores dependientes de la vitamina K.

A continuación se revisan las características más sobresalientes de las diversas alteraciones hepáticas desde el punto de vista de la coagulopatía.

Hepatitis viral aguda y hepatitis fulminante

La hemorragia espontánea es rara en estos enfermos, sin embargo, pueden cursar con trombocitopenia leve a moderada. De hecho, ésta es la principal alteración hemostática en estos enfermos.¹ Su patogenia incluye: hiperesplenismo; mala producción posiblemente secundaria a invasión de los megacariocitos por el virus, efecto citopático

directo sobre las plaquetas, destrucción autoinmune mediada por anticuerpos dirigidos inicialmente contra el virus y en los casos más graves, debida a CID; y disminución de la vida media plaquetaria. Ocasionalmente, puede presentarse trombocitopenia grave y algunas veces ésta puede ser el preludio de una anemia aplásica secundaria a este tipo de virus.

Múltiples alteraciones en la función plaquetaria se han descrito en la hepatitis aguda: disminución en la retracción del coágulo, disminución de la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno o ristocetina y alteraciones plaquetarias ultraestructurales. Sin embargo, los mecanismos causantes de estas anormalidades se desconocen todavía.

La más común de ellas en la fase fluida de la coagulación es el alargamiento en el tiempo de protrombina (TP) el cual correlaciona bastante bien con la gravedad de la enfermedad, tanto que puede ser un mejor factor pronóstico que cualquiera de las otras pruebas defunción hepática.² Los factores K dependientes disminuyen importantemente pero el FVII lo hace antes que los demás. Otro factor que se encuentra reducido en la hepatitis aguda es el FV y aunque se ha sugerido que puede ser un marcador importante de daño hepático, los resultados todavía no son completamente convincentes. Aunque los factores de la fase de contacto pueden disminuir importantemente en esta patología, su significado clínico es incierto. Los niveles de FVIII y fibrinógeno se encuentran normales o elevados. Sin embargo, los niveles del primero aumentan y los del segundo caen en pacientes con hepatitis fulminante. Finalmente, puede existir disfibrinogenemia, sobre todo en casos con hepatitis fulminante aunque se desconoce la contribución real de esta última alteración en la hemorragia del paciente hepatópata.

La mayoría de los pacientes con hepatitis fulminante tiene criterios para considerarlos portadores de CID. La aparición de ésta última obedece a la liberación de procoagulantes por los hepatocitos dañados, expresión inducida por el virus de factor tisular por

* Unidad de Investigación Hospital Regional Gabriel Mancera, IMSS.

monocitos o células endoteliales, endotoxina, mediadores inflamatorios, y acumulación de factores activados en el flujo portal.³ Esta CID se ve magnificada por la disminución de la depuración de factores activados por el hígado y por una disminución en la concentración plasmática de los anticoagulantes naturales. Por último, se ha demostrado que el paciente con hepatitis aguda puede sufrir aumento en la fibrinólisis aunque esta condición es mucho más frecuente en la falla fulminante.

Enfermedad hepatocelular crónica

La trombocitopenia, leve a moderada, es un hallazgo frecuente tanto en la cirrosis hepática como en la hepatitis crónica. En la médula ósea, los megacariocitos son normales o aumentados. El principal mecanismo para explicar esta trombocitopenia es el hiperesplenismo porque entre 60 y 90% del total de plaquetas de un individuo con cirrosis puede estar alojado en el bazo.⁴ Otros mecanismos pueden ser un aumento en el recambio plaquetario, destrucción autoinmune, deficiencia de ácido fólico y efecto directo del etanol sobre las plaquetas o los megacariocitos.

Existen varias alteraciones en la función plaquetaria de estos enfermos: disminución de la adhesividad, mala agregación inducida por ADP, epinefrina, trombina, ristocetina y retracción anormal del coágulo. Estas alteraciones han sido atribuidas al efecto inhibitorio de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) presentes en el plasma de estos pacientes, al etanol y a la presencia de altas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y a alteraciones en los mecanismos de transmisión de señal transmembrana en la plaqueta.

La pérdida progresiva del parénquima hepático se refleja proporcionalmente en su incapacidad para producir proteínas. Por lo tanto, la concentración plasmática de todos los factores hemostáticos, excepto el FVIII, disminuye. La disminución de los factores II, VII y X, es proporcional a la falla hepática. Frecuentemente, se encuentra también una disminución proporcional en el FV y de acuerdo a algunos trabajos, parece ser un parámetro de daño hepático más fidedigno. El FVIII se encuentra discretamente elevado y el FvW puede ser funcional-

mente anormal.⁵ El fibrinógeno se encuentra normal o aumentado en los pacientes con enfermedad estable pero en la medida que la enfermedad avanza, disminuye el nivel de esta proteína proporcionalmente. La disfibrinogenemia caracterizada por una inadecuada polimerización de la fibrina es un hallazgo común.

Se postula que existe cierto grado de CID de baja intensidad y que puede contribuir a la disminución leve del fibrinógeno y de algunos otros factores durante la enfermedad. El origen de esta CID es la liberación de procoagulantes a la circulación,³ endotoxinas procoagulantes provenientes de la porta, disminución en la depuración de factor tisular y factores activados y disminución en la concentración de los anticoagulantes naturales. Finalmente, el paciente hepatópata crónico tiene hiperfibrinólisis la cual es evidenciada por un acortamiento en el tiempo de lisis de euglobulinas, aumento en los PDF y en el activador tisular del plasminógeno, disminución de la depuración de profibrinolíticos activados y a una baja en la producción de los reguladores fibrinolíticos, específicamente, del inhibidor del activador tisular del plasminógeno.⁶ Se sabe que existe una disminución en los mecanismos fibrinolíticos intrínsecos, lo cual limita la extensión del grado de fibrinólisis total. El aumento en la fibrinólisis en la cirrosis hepática puede estar, en parte, condicionada por la CID porque el problema revierte parcialmente, con la aplicación de heparina.⁷

Referencias

1. **Lechner K, Niessner H, Thaler E.** Coagulation abnormalities in liver disease. *Semin Thromb Hemost* 1977;4:40.
2. **Koller F.** Theory and experience behind the use of coagulation tests in diagnosis and prognosis of liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1973;8(Supl 19):51.
3. **Verstraete M, Vermeylen J, Collen D.** Intravascular coagulation in liver disease. *Annu Rev Med* 1974;25:447.
4. **Aster RH.** Pooling of platelets in the spleen: Role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966;45:645.
5. **Maisonneuve P, Sultan Y.** Modification of factor VIII complex properties in patients with liver disease. *J Clin Pathol* 1977;30:221.
6. **Hersch SL, Kunelis T, Francis RB.** The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: A critical role of tissue plasminogen activator inhibitor. *Blood* 1987;69:1315.
7. **Collen D, Bouvier J, Chamone DAF, Verstraete M.** Turnover of radiolabelled plasminogen and prothrombin in cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Invest* 1978;8:185.