



ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA ASOCIADAS A HEPATOPATIA

# ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA ASOCIADAS A HEPATOPATIA

DR. JULIO E. SELVA PALLARES

Unidad de Hematología y Transfusión

Tijuana B.C.



# Hemostasia Normal



## **El hígado tiene un papel fundamental en los sistemas de coagulación y fibrinólisis.**

- Es el sitio de síntesis de la mayoría de los factores de coagulación (excepto el F-VW , t-PA y u-PA).
- Los factores II, VII, IX y X, que requieren de vitamina K para sintetizarse, el fibrinógeno, los factores XII, XI, XIII, V, VIII:C, prekalicreína y cininógeno de alto peso molecular son producidos por el hígado.
- El hígado es productor de dos componentes del sistema fibrinolítico, el plasminógeno y la  $\alpha$  2 antiplasmina, y de algunos inhibidores de la coagulación, antitrombina III (AT-III), proteína C (PC) y proteína S (PS),
- Otra de las funciones del hígado es el aclaramiento de factores de coagulación activados por medio de su actividad de sistema reticuloendotelial.



## ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS EN HEPATOPATÍAS

- Con el conocimiento previo sobre las funciones que desempeña el hígado en la hemostasia se puede explicar que procesos alteran el funcionamiento normal produzcan diferentes grados de alteración hemostática que correlacionan directamente con la extensión del daño hepatocelular.
- En los procesos agudos (secundarios a hepatitis viral, tóxica o por medicamentos), frecuentemente no existen alteraciones hemostáticas; sin embargo, algunos casos cursan con afectación leve de la coagulación.
- Conforme el daño hepático se incrementa, las alteraciones en la hemostasia son más marcadas.
- Los pacientes que desarrollan hepatitis fulminante presentan una caída importante en los niveles de fibrinógeno y, frecuentemente, estos pacientes desarrollan coagulación intravascular diseminada (CID).

## INCIDENCIA/ETIOLOGIA

1. 75% de los pacientes con enfermedad del hígado, aguda o crónica tienen evidencia de laboratorio de anomalías de la hemostasia.
2. Asintomáticos o con leves datos de sangrado, aunque algunos tienen severas hemorragias.

## HEMORRAGIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA

- Anormalidades de Factores de la coagulación
- Trombocitopenia
- Disfunción plaquetaria
- Coagulación Intravascular Diseminada
- Disfibrinogenemia
- Elevada Fibrinólisis

## HEMORRAGIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA

### Anormalidades de Factores de la coagulación

- Disminuida síntesis de los Factores vitamino K dependientes (II, VII, IX y X)
- Disminuida síntesis de los Factores NO vitamino K dependientes (V, XIII, XII, XI, I)



## HEMORRAGIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA

### Anormalidades de Factores de la coagulación

#### Disminuida síntesis de los Factores vitamina K dependientes (II, VII, IX y X)

1. El Factor VII es generalmente el primero que se afecta y el IX el ultimo.
2. Los niveles disminuidos resultan de síntesis reducida de cimógenos, disminuida utilización de vitamina K o liberación prematura de cimógenos hipocarboxilados.



## HEMORRAGIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA

### Anormalidades de Factores de la coagulación

#### Disminuida síntesis de los Factores NO vitamina K dependientes (V, XIII, XII, XI, I)

1. El factor V es variablemente disminuido debido a la simultánea producción disminuida por los hepatocitos y una producción aumentada por las células del sistema reticuloendotelial..
2. Los factores XIII, XII, XI, kininogeno de alto peso molecular y la prekalicreina están medianamente disminuidos aunque esta deficiencia puede no ser clínicamente significativa.
3. El fibrinógeno esta generalmente disminuido solo en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de hepatitis aguda sin insuficiencia hepática generalmente tienen niveles elevados de fibrinógeno.

## HEMORRAGIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA

### Trombocitopenia

1. Se presenta aproximadamente en el 50% de los pacientes con insuficiencia hepática y en 20% de pacientes con hepatitis aguda.
2. La trombocitopenia en pacientes con hepatitis aguda es leve a moderada y sin importancia clínica.
3. Puede ocurrir como consecuencia de:
  - a) Secuestro esplénico (hiperesplenismo)
  - b) Producción inadecuada de plaquetas (alteración viral de los megacariocitos, anemia aplásica, deficiencia de folatos, efecto agudo del alcohol)
  - c) Aumentada destrucción de plaquetas (vasculitis, fagocitosis de plaquetas alteradas viralmente, CID y otras causas)

## HEMORRAGIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA

### Disfunción Plaquetaria

1. Moderada. Su significancia no es clara, puede ser clínicamente importante solo en pacientes con severa trombocitopenia o insuficiencia hepática
2. Puede ocurrir como resultado de una accesibilidad disminuida de ácido araquidónico (con resultante producción disminuida de tromboxano), por deficiencia adquirida de pool de depósito u otras).
3. El tiempo de sangrado se encuentra prolongado fuera de proporción al grado de la trombocitopenia en algunos pacientes. In vitro se puede encontrar agregación plaquetaria anormal y disminución de la retracción del coágulo.



## HEMORRAGIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

1. Las anomalías incluyen:
  - Hipofibrinogenemia
  - Trombocitopenia
  - Aumento de productos de degradación de la fibrina
  - Sobrevida disminuida del fibrinógeno
  - Niveles disminuidos del Factor V y XIII.
2. Puede ser debido a la liberación de material procoagulante de hepatocitos necróticos o a efecto viral (en hepatitis viral) sobre las células mononucleares resultando en la expresión de material parecido al factor tisular.

## HEMORRAGIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA

### DISFIBRINOGENEMIA

En algunos pacientes con enfermedad hepática aguda severa se presenta una polimerización alterada de la fibrina.

### FIBRINÓLISIS

Puede presentarse en algunos pacientes raramente fibrinólisis aumentada

## **ANORMALIDADES HEMOSTATICAS EN INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA**

### **ANORMALIDAD DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN**

1. Disminución en la síntesis de los factores vitamina K dependientes.
  1. Generalmente la disminución de los factores II, VII y X correlacionan con la severidad de la enfermedad. El nivel del Factor IX puede estar menos afectado.
2. Disminución en la síntesis de los factores NO vitamina K dependientes.
  - a. La disminución del Factor V correlaciona algunas veces con la severidad de la enfermedad.
  - b. El fibrinógeno puede estar disminuido de mediano a moderado en pacientes con cirrosis avanzada; en pacientes con enfermedad crónica estable generalmente tienen niveles normales o aumentados.



## ANORMALIDADES HEMOSTATICAS EN INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA

### TROMBOCITOPENIA

Mediana a moderada en el 30% de los pacientes.

1. Los mecanismos incluyen:
  - a. Secuestro esplénico y posiblemente hepático
  - b. Producción disminuida (desnutrición, efecto tóxico del alcohol)
  - c. Trombopoyesis ineficaz
  - d. Acortamiento en la supervida plaquetaria. (aumento de la IgG asociada a plaquetas (IgG-AP))

La **disfunción en las plaquetas** se ha reportado en pacientes con enfermedad hepática crónica

Puede observarse daño en la adhesión plaquetaria a columnas de vidrio, en la agregación primaria y secundaria de la plaqueta con ADP, epinefrina, trombina y ristocetina.

El tiempo de sangrado (TS) se encuentra prolongado lo que se correlaciona con la presencia de agregación plaquetaria anormal y la severidad de la enfermedad hepática, además de correlacionar no sólo con la cuenta de plaquetas sino también con niveles altos de bilirrubinas.

**Las causas de trombocitopatía son multifactoriales; entre algunos de los factores implicados se mencionan los siguientes. (I)**

- Defecto plaquetario intrínseco con daño en la transmisión a través de la membrana plaquetaria.
- Inhibición de la agregación por el incremento en una lipoproteína de alta densidad (apolipoproteína E).
- Efecto directo del etanol sobre la función plaquetaria.
- Disminución en la expresión de la glucoproteína Ib (Gplb) sobre la membrana plaquetaria, debido a un incremento en la actividad proteolítica. e) Secundario al aumento de productos de degradación de la fibrina (PDF) y el uso concomitante de medicamentos que afectan la función plaquetaria.



Las causas de trombocitopatía son multifactoriales; entre algunos de los factores implicados se mencionan los siguientes. (II)

5. Alteración en la liberación del factor 3 plaquetario (PF-3).
6. Deficiencia de la producción plaquetaria de tromboxano \ (TxA ) e incremento en la síntesis de prostaciclina (PGI).
7. Incremento en plaquetas viejas, que se observa por la disminución en el volumen plaquetario medio, y que, por lo tanto, son de menor actividad hemostática.

## **ANORMALIDADES HEMOSTATICAS EN INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA**

### **DISFUNCION PLAQUETARIA**

1. Puede resultar en TS prolongado, agregación plaquetaria disminuida y una disminución en la retracción del coagulo. El significado clínico de estas alteraciones in vitro son inciertas.
2. Los mecanismos de la disfunción plaquetaria pueden ser los mismos como aquellos de la enfermedad hepática aguda pero pueden adicionalmente contribuir también los efectos tóxicos

## ANORMALIDADES HEMOSTATICAS EN INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA

### COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

1. Una forma crónica de bajo grado se presenta en un significativo numero de pacientes con enfermedad hepática crónica estable. La Etiología de la CID en estos pacientes incluye:
  - a. Liberación de material procoagulante de hepatocitos necróticos
  - b. Liberación de toxinas derivadas intestinalmente dentro del sistema porta
  - c. Depuración alterada de factores activados de la coagulación
  - d. Síntesis disminuida de inhibidores naturales como la AT-III



## ANORMALIDADES HEMOSTATICAS EN INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA

### DISFIBRINOGENEMIA

1. Es común
2. Puede prolongar el TT en presencia de un nivel normal o medianamente disminuido de fibrinógeno
3. Ligero aumento del nivel de los PDF

## **ANORMALIDADES HEMOSTATICAS EN INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA FIBRINOLISIS AUMENTADA.**

**Puede ocurrir como el resultado de:**

1. Depuración hepática disminuida de los activadores del plasminógeno.
2. Una síntesis disminuida de los inhibidores fibrinolíticos
3. CID crónica

## **ANORMALIDADES HEMOSTATICAS EN INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA**

### **ANORMALIDADES VASCULARES**

1. Sus mecanismos no están claramente definidos
2. La Hiperestrogenemia (debido a una depuración hepática disminuida) puede tener un papel en el defecto de integridad vascular.



## ANORMALIDADES HEMOSTATICAS EN PACIENTES CON COLESTASIS AGUDA

1. Después de los primeros días de obstrucción aguda, los factores vitamina K dependientes disminuyen progresivamente debido a la alteración de la absorción de la vitamina K
2. Los niveles del Factor V son generalmente normales o aumentados
3. La cuenta de plaquetas es normal en situaciones no complicadas.

## ANORMALIDADES HEMOSTATICAS

Pacientes con **cirrosis biliar** en estadios tempranos frecuentemente tienen un cuadro hemostático similar a pacientes con colestasis aguda, en etapas más avanzadas, estos pacientes pueden exhibir anomalías similares a aquellos encontrados en pacientes con enfermedad hepática crónica.

## ANORMALIDADES HEMOSTATICAS

1. La síntesis de **Factor VIII:C** (actividad procoagulante) esta generalmente aumentada en la enfermedad hepática aguda y crónica excepto en insuficiencia hepática o cirrosis avanzada.
2. El Factor de Von Willebrand (**FvW**) esta aumentado aunque puede haber la pérdida de grandes multímeros.
3. Los niveles de **Fibrinógeno** aumentados y las disfibrinogenemias adquiridas son frecuentemente observadas en pacientes con hepatoma.
4. En pacientes con extensa infiltración por tumores primarios o secundarios pueden tener similares anormalidades a las observadas en la enfermedad hepática crónica.



## CURSO CLINICO

1. Muchos pacientes con enfermedad hepática y con anomalías hemostáticas de laboratorio están asintomáticos o demuestran tendencia hemorrágica solo cuando son sometidos a procedimientos agresivos (como la biopsia de hígado).
2. Las manifestaciones hemorrágicas incluyen:
  1. Petequias
  2. Equimosis
  3. Epistaxis
  4. Sangrado de los sitios de punción e incisiones quirúrgicas
  5. Sangrado gastrointestinal difuso en pacientes con insuficiencia hepática aguda.

## CURSO CLINICO

3. El cuadro clínico de pacientes con trombocitopenia es difícil de valorar hay casos reportados con cuenta de plaquetas entre  $50-100 \times 10^9/L$  sin hemorragia; esto dependerá no sólo de la cuenta de plaquetas sino la asociación con otras anomalías de la coagulación.
4. Frecuentemente las hemorragias que ponen en riesgo la vida resultan de una combinación de anomalías hemostáticas y una lesión focal como puede ser:
  - Úlcera gástrica o duodenal
  - Varices esofágicas
4. También pueden ser las hemorragias severas ocurrir como resultado de CID o like-CID, o con traumas leves o mayores.

## Anormalidades de la coagulación y daño hepático

Alteración Hemostática	Laboratorio
<b>Función Plaquetaria</b> Trombocitopenia Trombocitopatía	CP ↓ TS ↑      Agregación ↓
<b>Disminución en la Síntesis</b> De Factores de coagulación	TP ↑      TTPa ↑      Factores ↓ 1° F-VII ↓ 2° F-VII ↓      F-IX 3° F-IX ↓
<b>De Inhibidores</b>	1° PC ↓ 2° PS ↓ 3° AT-III ↓
<b>De Factores de la Fibrinólisis</b>	Plasminógeno ↓      α2-antiplasmina ↓
<b>Síntesis normal</b> Disfibrinogenemia Aumento de consumo Fibrinolisis anormal primaria CID	TT ↑      Fibrinógeno <i>anormal</i> LE ↑      PDF ↑      Dimero-D ↑ α2-AP ↓      t-PA ↓      PAI-1 ↓      P-AP ↑ Complejo TAT ↑      FpA ↑ Complejo P-AP ↑



## EXAMENES DE LABORATORIO

- A. Pacientes a quienes se someterán a biopsia de hígado o a procedimientos invasivos o a quienes se investigue por sospecha de anomalía hemorrágica debe ser estudiado con
  1. TP, TTPa, TT, Fibrinógeno,, TS, cuenta de plaquetas y en ocasiones estudio de factores específicos.
- B. Un TS prolongado en ausencia de trombocitopenia generalmente sugiere disfunción plaquetaria pero también puede indicar defecto vascular.
- C. El papel de la agregación plaquetaria para definir disfunción plaquetaria en pacientes con enfermedad del hígado no es claro.

## TRATAMIENTO

- A. Vitamina K 10-15 mg SC o IV a menos que se haya descartado deficiencia de vitamina K previamente por dosificación de los factores vitamina K dependientes. Si el TP prolongado se debe a deficiencia de vitamina K debe de corregirse en 24 horas.
- B. En pacientes quienes van a ser sometidos a procedimientos invasivos y tengan anomalías hemostáticas frecuentemente requieren reemplazo de la mayoría de los factores. Las opciones de terapia de reemplazo incluyen:
  1. Plasma Fresco Congelado (PFC)
  2. Terapia transfusional vs. exsanguineo transfusión
  3. Concentrados de complejo Protrombínico.

## TRATAMIENTO

### 1. Plasma Fresco Congelado (PFC)

- a. Aporta todos los factores de la coagulación
- b. La corrección de la deficiencia de factores al mínimo nivel hemostático en pacientes con severa enfermedad hepática requieren entre 6 – 8 unidades de PFC como dosis inicial con subsecuentes infusiones de 1-2U cada 4 – 6 horas para mantener el nivel hemostático del F-VII (vida media de 4-7 horas)
- c. Los grandes volúmenes que se requieren generalmente limitan el uso del PFC



## TRATAMIENTO

### 2. Terapia transfusional vs. Exsanguineotransfusión.

- a. El PG y el PFC o la ST se usan para remplazar el volumen sanguíneo y se han reportado ser de ayuda en controlar la hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática aguda.
- b. La exsanguineotransfusión puede ser de ayuda como una alternativa a la infusión de PFC en pacientes seleccionados con enfermedad hepática quienes no pueden tolerar grandes cargas de volúmenes

## TRATAMIENTO

### 3. Concentrados de Complejo Protrombínico.

- a. Contiene altas concentraciones de Factor II, VII, IX y X
- b. No contiene Factor V, el cual puede proveerse a través del PFC
- c. Tiene un alto riesgo de transmitir enfermedades
- d. Tiene alto riesgo de trombosis debido a la presencia de factores activados de la coagulación. Estos pueden tener una prolongada vida media en pacientes con enfermedad hepática y pueden predisponer significativamente al pacientes a la trombosis.

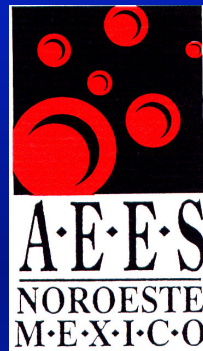
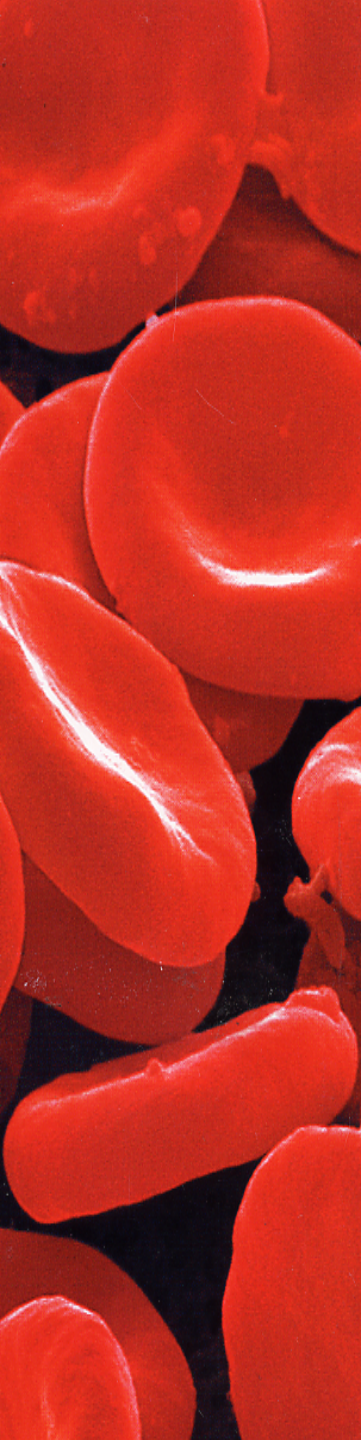
## TRATAMIENTO

- C. Transfusión de plaquetas. Debe de reservarse para pacientes activamente sangrando o para pacientes que serán sometidos a procedimientos invasivos.
1. El incremento en el numero de las plaquetas que sigue a la transfusión es limitada en la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática generalmente por el secuestro de plaquetas.
  2. La mayoría sugiere una cuenta de 60,000 o mas plaquetas para realizar una biopsia de hígado y de 80,000 a 100,000/ mm<sup>3</sup> o mayor para procedimientos quirúrgicos grandes. Deben de transfundirse justo antes del procedimiento (2 – 4 horas) por la sobrevivida corta de las plaquetas.



## TRATAMIENTO

- D. El beneficio de la heparina, DDAVP o el AEAC en pacientes con enfermedad hepática no ha sido confirmado.



**UNHE**  
Unidad de Hematología y Transfusión

**Banco de Sangre**  
Dr. Julio E. Salva Palencia

• Unidad de Hematología y Transfusión.  
Gral Ferreira 2224 Col. Cacho 22150, Tijuana, B.C.  
(664)634•6723  
(664)634•0042

Servicio las 24 horas.  
Llama, nosotros vamos.  
Urgencias:  
(664)684•8064  
(clave 12-922)

jasvra@telmex.net