

# Corrección de la coagulación en la hemorragia por varices en el paciente con cirrosis. ¿Es útil?

ALAN COLOMO Y ÁNGELA PUENTE

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

En la historia natural de los pacientes con cirrosis hepática, el desarrollo de hipertensión portal puede precipitar la aparición de una hemorragia por varices esofágicas. Cuanto más graves son tanto la disfunción hepatocelular como la hipertensión portal, la hemorragia por varices esofágicas es más frecuente, más letal, más difícil de controlar y con más probabilidad de recaer<sup>1</sup>. Aunque el papel de las alteraciones de la coagulación en la patogénesis de la hemorragia por varices parece limitado si se compara con la influencia de otros factores más preponderantes (anormalidades vasculares locales, hipertensión portal), la coagulopatía asociada a la cirrosis se ha considerado tradicionalmente, si no directamente causal, al menos facilitadora de la hemorragia. Esta opinión se fundamenta en la observación de que, a lo largo de la evolución de la cirrosis, la aparición de

la alteración de parámetros analíticos, como el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y el número de plaquetas, se asocia temporalmente al aumento del riesgo de presentar una hemorragia por varices esofágicas. El hecho de que los pacientes que sangran por varices presenten anormalidades más pronunciadas en el sistema hemostático que los pacientes que no sangran y de que la presencia de un trombo plaquetario sobre una variz se asocie a un sangrado varicoso reciente también apoyan la tesis de que la hemostasia desempeña un papel significativo en el desarrollo de la hemorragia por varices<sup>2</sup>. Además, ambas alteraciones comparten mecanismos fisiopatológicos comunes: la trombocitopenia se suele relacionar con la presencia de hipertensión portal, mientras que el alargamiento del TP se asocia de manera directa al grado de disfunción hepática (y de hecho contribuye a definirla de manera instrumental, al estar incorporado a índices comunes como el Child-Pugh y el MELD). Esta hipótesis ha sido incorporada en muchas guías asistenciales de práctica clínica, que recomiendan de manera sistemática la corrección de las alteraciones en el TP o en el recuento de plaquetas mediante la transfusión de plasma y/o plaquetas en el manejo de la hemorragia varicosa. De hecho, los pacientes con cirrosis hepática que padecen una hemorragia o son sometidos a procedimientos invasivos están entre los principales receptores hospitalarios de transfusiones de plasma y/o plaquetas<sup>3</sup>. Sin embargo, a medida que se acumulan nuevos datos procedentes de estudios recientes, este paradigma está cambiando.

En primer lugar, las alteraciones de la coagulación no parecen responder a un patrón tan simple como en otras enfermedades como la hemofilia o la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). La evidencia clínica señala que, si bien es cierto que existe un riesgo hemorrágico aumentado en relación con la enfermedad hepática avanzada, este riesgo no se asocia de manera clara con el grado de coagulopatía<sup>4</sup>. Por otro lado, un TP alargado no confiere a los pacientes con cirrosis hepática una protección contra los eventos trombóticos. Aunque a este respecto no abundan los estudios epidemiológicos, los datos señalan que, de hecho, la trombosis es más frecuente en los pacientes cirróticos que en la población sana<sup>5</sup>. En resumen, en los pacientes con enfermedad hepática, se observan frecuentemente alteraciones en los parámetros habituales de hemostasia, pero mientras que en los pacientes sin enfermedad hepática con defectos aislados de

### Puntos clave

- El paciente tipo con insuficiencia hepática presenta un estado de normocoagulabilidad, pero con un equilibrio hemostático lábil, es decir, con propensión tanto a la hipocoagulabilidad como a la hipercoagulabilidad.
- La alteración de parámetros de coagulación que se detecta frecuentemente en pruebas de laboratorio habituales no indica necesariamente un estado de hipocoagulabilidad en un paciente cirrótico individual.
- Factores adicionales como los genéticos, la insuficiencia renal y la infección pueden contribuir a desequilibrar la balanza hemostática en uno u otro sentido.
- La corrección de la coagulación mediante la transfusión de plasma y/o plaquetas en la hemorragia por varices puede acarrear efectos adversos, por lo que conviene ser restrictivo en su indicación.
- Otros fármacos, como el factor VIIa, la desmopresina y el complejo protrombínico, no han demostrado eficacia en la hemorragia por varices, por lo que su uso sistemático no puede recomendarse.

la hemostasia tales anomalías se asocian de manera directa con el riesgo de hemorragia o trombosis, la interpretación de estas pruebas es mucho menos evidente en los pacientes con un trastorno hemostático complejo como el que se encuentra en la insuficiencia hepática.

Las disfunciones en la coagulación que habitualmente se observan en la cirrosis hepática incluyen la trombocitopenia, los defectos en la función plaquetaria y la disminución de los valores circulantes de factores de coagulación, pero también de los inhibidores de la coagulación y las proteínas implicadas en la fibrinólisis. En consecuencia, las pruebas habituales de diagnóstico de la hemostasia, tales como el recuento de plaquetas, el TP y el TTPA, con frecuencia son anormales. Sin embargo, como veremos a continuación, la alteración de dichos parámetros refleja mal el estado real de la coagulación de los pacientes con insuficiencia hepática.

Por un lado, el déficit en la producción hepática de proteínas procoagulantes se acompaña de manera paralela de un déficit en los anticoagulantes naturales como la proteína C, la proteína S y la antitrombina<sup>6</sup>. De este modo, aunque en la cirrosis el TP y el TTPA señalan defectos en la coagulación, estas pruebas en realidad no son representativas del equilibrio entre las proteínas procoagulantes y anticoagulantes, debido a que el TP y el TTPA no son sensibles a las deficiencias de los factores anticoagulantes. En un estudio que significó un importante avance en el conocimiento de la hemostasia de los pacientes con cirrosis, se demostró que, mientras que la producción de trombina en pacientes con cirrosis era menor que en voluntarios sanos, esta producción no difiere cuando se simulan las condiciones de lo que ocurre *in vivo* al añadir trombomodulina. Así, cuando se evalúa la generación de trombina en situación más fisiológica añadiendo trombomodulina, la producción de trombina es igual o incluso mayor en los pacientes con cirrosis que en individuos sanos<sup>7</sup>. Por otro lado, mientras que en la cirrosis hepática es habitual observar una disminución en el número de plaquetas y una alteración en su función, en contraposición, se observa también con frecuencia unos valores elevados de la proteína adhesiva FVW (factor de Von Willebrand)<sup>8</sup> y una disminución de los valores circulantes de la proteasa ADAMTS13, que cataboliza el FVW y, por lo tanto, inhibe su acción<sup>9</sup>. Esto hace que la función plaquetaria, determinada por su capacidad global de generar trombina, esté conservada en la cirrosis hepática a pesar de la trombocitopenia, siempre y cuando la cifra de plaquetas se mantenga superior a 50-60.000 plaquetas/ $\mu$ l; con cifras inferiores a esta la generación de trombina comienza a disminuir<sup>10</sup>.

Por último, aunque existen datos contradictorios al respecto, el sistema fibrinolítico también puede estar en equilibrio en pacientes con cirrosis, debido a la disminución concomitante de antifibrinolíticos (antiplasmina, inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina) y del plasminógeno<sup>11</sup> (tabla 1).

Estos datos de laboratorio, junto con las observaciones clínicas sobre la tendencia a la hemorragia y la trombosis de los pacientes con cirrosis, señalan que la hipocoagulabilidad no es el estado hemostático más habitual del paciente con insuficiencia hepática, tal y como indican las pruebas de laboratorio sistemáticas, sino una situación de equilibrio hemostático (fig. 1).

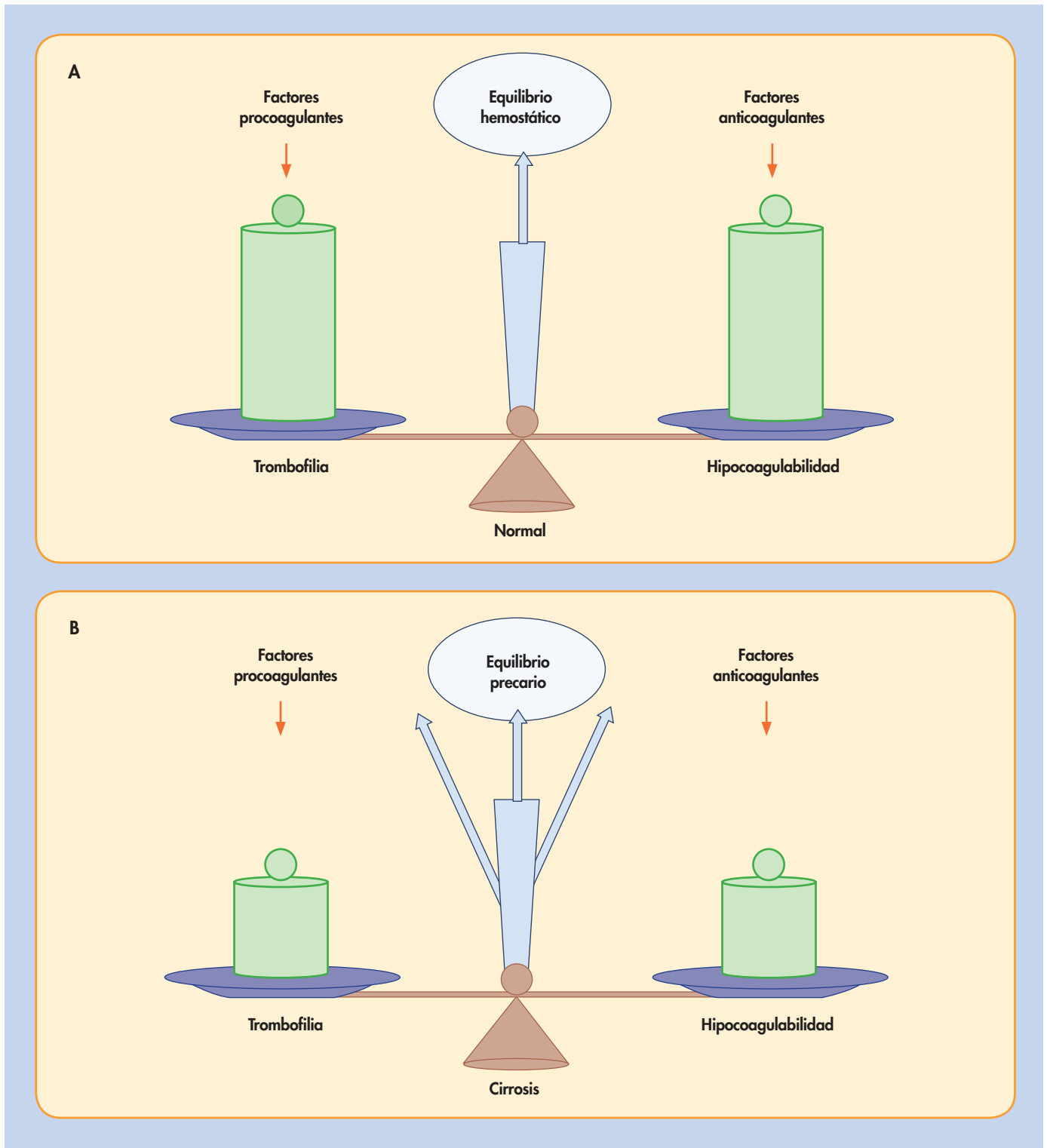
Este balance existe debido a la compensación que ejercen las diferentes alteraciones en los factores procoagulantes y anticoagulantes, y es frecuentemente descrito como una situación de equilibrio precario, ya que en pacientes individuales puede aparecer con facilidad un desequilibrio que incline la balanza hacia la hipocoagulabilidad o la hipercoagulabilidad, facilitando la aparición de fenómenos hemorrágicos o trombóticos<sup>12</sup>. Esto refleja la aparente facilidad con que el equilibrio puede romperse a consecuencia de factores intrínsecos del paciente, como los genéticos, o por factores propios de la enfermedad hepática, como el grado de hipertensión portal o la disfunción endotelial, o también porque se sobreañadan otras complicaciones como la insuficiencia renal o la infección<sup>13,14</sup>. La precariedad de este equilibrio hemostático se explicaría, al menos en parte, por la reducción del peso de ambos extremos de la balanza hemostática. En resumen, en los pacientes con enfermedad hepática existen alteraciones muy complejas de la hemostasia, por lo que el estado hemostático de un paciente individual no es fácilmente predecible por factores individuales de coagulación. Estudios recientes han obtenido resultados prometedores en la tarea de determinar con fiabilidad el estado hemostático real de los pacientes con cirrosis y, por lo tanto, su verdadero riesgo de hemorragia, utilizando métodos como el *ratio* de generación de trombina o la tromboelastografía; sin embargo, estas pruebas distan aún de ser procedimientos sistemáticos<sup>15,16</sup>. Se ha señalado también que una evaluación clínica detallada, mediante *scores* estandarizados, podría identificar a los pacientes con mayor riesgo tanto de hemorragia como de trombosis<sup>17</sup>.

Por lo anteriormente expuesto se deduce que cualquier estrategia orientada a corregir la coagulación durante la hemorragia por varices esofágicas choca con la dificultad de identificar a la población de pacientes cirróticos que realmente tiene un desequilibrio del balance hemostático con tendencia a la hipocoagulabilidad. Esto tiene importantes implicaciones desde

**Tabla 1.** Principales alteraciones en la coagulación en la cirrosis hepática. Obsérvese que existen defectos tanto en los factores procoagulantes como en los anticoagulantes en todas las fases de la hemostasia

	Hipocoagulabilidad	Hipercoagulabilidad
Hemostasia primaria	Trombocitopenia. Disfunción plaquetaria. Producción aumentada de óxido nítrico y prostaciclina	Aumento de valores de VWF. Disminución de valores de ADAMTS-13
Hemostasia secundaria	Disminución de factores de coagulación II, V, VII, IX, X y XI. Déficit de vitamina K. Disfibrinogenemia	Aumento de valores de factor VIII. Disminución de valores de proteínas C y S, antitrombina y $\alpha$ -2-macroglobulina
Fibrinólisis	Disminución de $\alpha$ 2-antiplasmina y factor XIII	Disminución de plasminógeno

VWF: factor von Willebrandt.



**Figura 1.** El balance hemostático en el individuo sano (A) y en el paciente cirrótico (B). Pese a que en ambos casos la situación es de equilibrio, en la cirrosis hepática, por la disminución de factores en ambos lados de la balanza, existe una tendencia mayor al desequilibrio, tanto por la acción de factores extrínsecos (como la infección) como intrínsecos (como los defectos congénitos).

el punto de vista práctico, ya que la corrección indiscriminada de la coagulación puede acompañarse de efectos adversos que deben ser tenidos en cuenta.

La transfusión de derivados de plasma o plaquetas durante años se ha empleado sistemáticamente en la corrección de la plaquetopenia o el alargamiento del TP en los pacientes con cirrosis hepática que sufren un episodio hemorrágico por ro-

tura de varices esofágicas. Sin embargo, hay que considerar que hay efectos adversos relacionados con la propia transfusión (infecciones, reacciones anafilácticas, edema pulmonar) que, aunque muy infrecuentes, pueden ser extremadamente graves. Más recientemente se ha señalado también que el incremento de la hipertensión portal que puede derivarse de la sobrecarga de volumen que acompaña a la transfusión de derivados san-

guíneos podría empeorar el pronóstico de los pacientes al aumentar el riesgo de recidiva y fracaso terapéutico<sup>18</sup>. Además de las complicaciones relacionadas con la transfusión y los costes, existen otros argumentos que ponen en duda la utilidad de la corrección de la hemostasia en los pacientes con cirrosis hepática, especialmente cuando se realiza de manera profiláctica. En primer lugar, la eficacia de la transfusión de plasma y plaquetas para evitar hemorragias nunca ha sido demostrada. En segundo lugar, la completa normalización de los parámetros de laboratorio en los pacientes cirróticos rara vez se logra administrando concentrados de plaquetas o plasma<sup>19</sup>. Existen pocas pruebas científicas sólidas sobre las que basar la toma de decisiones clínicas, pero con los datos actuales no puede recomendarse la transfusión sistemática e indiscriminada de derivados de plasma o plaquetas en pacientes cirróticos con plaquetopenia o TP alargado durante la hemorragia por varices esofágicas<sup>20</sup>. Transfundir plasma o plaquetas podría ser particularmente contraproducente cuando se realiza de manera preventiva, sin evidencia de sangrado activo. Con los datos existentes, a la hora de individualizar la transfusión, algunos aspectos que podrían considerarse serían presentar un recuento de plaquetas < 50.000 U/ $\mu$ l (a partir de dicha cifra comienza a disminuir la generación de trombina) o la evidencia clínica de diátesis hemorrágica en la exploración física o la anamnesis. Adicionalmente, cabe recalcar que incidir sobre otros factores asociados a alteraciones en la coagulación, como prevenir la infección o mejorar la insuficiencia renal, podría por sí mismo beneficiar el equilibrio hemostático sin necesidad de transfundir hemoderivados<sup>15,16</sup>.

Existen otros productos que presentan algunas ventajas teóricas sobre la transfusión de plasma o plaquetas, como la de prevenir algunos de sus efectos adversos, como la sobrecarga de volumen. Quizá lo que más interés ha suscitado en los últimos años ha sido la utilización del factor VII activado. Sin embargo, 2 estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la administración de factor VII activado es poco útil en la hemorragia por varices esofágicas, tanto en el total de los pacientes como en un subgrupo de pacientes seleccionados por criterios clínicos<sup>21,22</sup>. Además, recientemente se ha señalado que su uso en la hemorragia en general podría estar acompañado de un incremento en los eventos trombóticos<sup>23</sup>.

Existe muy poca evidencia sobre el uso del complejo protrombínico en pacientes cirróticos, y su uso también ha sido asociado a un incremento en la frecuencia de fenómenos trombóticos<sup>24</sup>. La desmopresina ha demostrado mejorar los parámetros de laboratorio de la hemostasia primaria (incluyendo el tiempo de sangría), pero hay muy pocas pruebas de eficacia clínica en pacientes con enfermedad hepática. En un estudio sobre el control de la hemorragia aguda por varices en pacientes cirróticos, la adición de desmopresina no mejoró (y, probablemente, empeoró) la eficacia de la terlipresina<sup>25</sup>.

Por lo tanto, con la evidencia actual, no puede recomendarse el uso sistemático de ninguno de estos productos en la hemorragia por varices esofágicas<sup>20</sup>.

Por último, y a pesar de que la creciente evidencia clínica y de laboratorio apoya el concepto del equilibrio hemostático en la cirrosis hepática, lo que invita a una política más restrictiva de transfusión de plasma y plaquetas en pacientes con hemorragia por varices esofágicas, son necesarios nuevos estudios para establecer el verdadero valor clínico de este concepto.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38:599-612.
2. Siringo S, McCormick PA, Mistry P, Kaye G, McIntyre N, Burroughs AK. Prognostic significance of the white nipple sign in variceal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:51-5.
3. Wells AW, Llewelyn CA, Casbard A, Johnson AJ, Amin M, Ballard S, et al. The EASTR Study: indications for transfusion and estimates of transfusion recipient numbers in hospitals supplied by the National Blood Service. *Transfus Med*. 2009;19:315-28.
4. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:141-8.
5. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA, Sanyal AJ, et al. Hypocoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost*. 2008;6:2-9.
6. Leebeek FWG, Kluit C, Knot EAR, De Maat MPM, Wilson JHP. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991;101:1382-90.
7. ●● Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41:553-8.
8. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, De Maat MP, De Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006;44:53-61.
9. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2001;98:2730-5.
10. ●● Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006;44:440-5.
11. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology*. 2003;38:230-7.
12. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, De Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137:2105-11.
13. ●● Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*. 2005;54:556-63.
14. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood*. 1999;94:2569-74.
15. ●● Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell'Era A, Iannuzzi F, et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology*. 2010;52:249-55.
16. ●● Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res*. 2009;124:132-6.
17. 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;42:374-82.
18. Colomo A, Hernandez-Gea V, Madoz P, Carles A, Alvarez-Urturi C, Poca M, et al. Hemodynamic changes and transfusion strategies in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *Hepatology*. 2009;50:403Aa.
19. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1391-4.
20. De Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53:762-8.
21. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González Abrales J, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:1123-30.
22. 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;47:1604-14.
23. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010;363:1791-800.
24. Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res*. 1999;95 4 Suppl 1:S13-7.
25. De Franchis R, Arcidiacono PG, Carpinelli L, Andreoni B, Cestari L, Brunati S, et al. Randomized controlled trial of desmopressin plus terlipressin vs. terlipressin alone for the treatment of acute variceal hemorrhage in cirrhotic patients: a multicenter, double-blind study. *New Italian Endoscopic Club. Hepatology*. 1993;18:1102-7.

## Bibliografía recomendada

Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116:878-85.

*En este artículo se resumen las últimas novedades en el conocimiento de la fisiopatología de los defectos en la coagulación en los pacientes con cirrosis hepática, así como las posibles implicaciones clínicas en el manejo de estos pacientes.*

Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al; Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol*. 2010;53:362-71.

*El Tercer Simposio Internacional sobre coagulopatía y enfermedades hepáticas tuvo lugar en Groningen (Países Bajos) el 18-19 de septiembre de 2009. Durante este, un panel multidisciplinario de expertos se reunió para realizar una revisión crítica de la evidencia actual sobre la fisiopatología y las consecuencias clínicas de las alteraciones en la hemostasia presentes en la cirrosis hepática. Los aspectos más destacados de este simposio se resumen en este artículo.*