

Cirrosis hepática y coagulopatía

**Roberto Rodríguez, Manuel González, Florentino Rey,
Enrique Fals, Orlando Fals, Jorge Rey**

Evaluamos de manera prospectiva las manifestaciones clínicas y el perfil de coagulación en un grupo de 17 enfermos con cirrosis hepática avanzada y en cinco controles, durante un período de cuatro meses. Analizamos las complicaciones hemorrágicas y la mortalidad en relación con las alteraciones de la hemostasia. Concluimos que los defectos de la coagulación en la cirrosis hepática participan en forma importante tanto en la aparición de complicaciones como en el pronóstico de la enfermedad.

Objetivos: Determinar las anomalías de la coagulación sanguínea en pacientes con cirrosis hepática avanzada y en un grupo control, para correlacionarlas con las manifestaciones clínicas, las complicaciones y el pronóstico de la enfermedad.

Diseño: Estudio descriptivo, comparativo y prospectivo. Ubicación: Hospital Universitario de Barranquilla. Tiempo de duración: Cuatro meses.

Pacientes: 17 pacientes con cirrosis hepática avanzada y cinco como grupo control. Resultados: De los 17 cirróticos, 82% tenía el TP prolongado, 58% tenía trombocitopenia, 70% hipofibrinogenemia. Además, 82% presentó productos de degradación (PDF) elevados y del fibrogénesis 65% alteraciones de la agregación plaquetaria.

Finalmente, cinco cirróticos (30%) mostraron datos altamente sugestivos de coagulación intravascular diseminada CID y en tres casos (17%) hallazgos compatibles con fibrinólisis primaria. En cuanto a las complicaciones hemorrágicas (47%) y a la mortalidad (23%), éstas se presentaron en enfermos con coagulopatía manifiesta.

Conclusiones: la aparición de la coagulopatía en el cirrótico es frecuente y de origen multifactorial, que origina complicaciones hemorrágicas y que definitivamente ensombrece el pronóstico a muy corto plazo.

Introducción
La hemorragia es la complicación más frecuente de los pacientes con cirrosis hepática, y causa una elevada tasa de mortalidad en esta enfermedad (1, 2). El hígado desempeña un papel fundamental para mantener un adecuado equilibrio hemostático y, por tanto, los desórdenes de la coagulación sanguínea son frecuentes y complejos cuando se altera la función hepatocelular (3,4). Todos los factores de coagulación, a excepción del factor Willebrand, son sintetizados en el hígado (5), y además los reguladores de la coagulación como las proteínas C y S, la antitrombina III, el cofactor II de la heparina y la alfa 2 macroglobulina, son producidos igualmente por el hepatocito (6). Por otra parte, tanto los componentes del sistema fibrinolítico (plasminógeno) como sus inhibidores (alfa 2 antiplasmina y el inhibidor del activador del plasminógeno tisular tipo I) (5, 7), tienen también origen hepático. Otra de las funciones hemostáticas del hígado es el aclaramiento y remoción de los factores de coagulación activados y

Dr. Roberto Rodríguez: Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario de Barranquilla, Profesor de Medicina Interna, Universidad Libre; Dr. Manuel González: Unidad de Hematología, Hospital Universitario de Barranquilla. Profesor Medicina Interna, Universidad Libre; Drs. Florentino Rey Matiz, Enrique Fals Borda, Orlando Fals, Jorge Rey: Laboratorios Rey-Fals, Barranquilla.

de los activadores del plasminógeno (8, 9). En relación con las plaquetas, se han evidenciado múltiples alteraciones en cuanto a su número, estructura y función en la cirrosis hepática (10). Nuestro objetivo fue determinar las anomalías de la coagulación en enfermos con cirrosis hepática avanzada y en un grupo control para correlacionarlas con las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la enfermedad.

Material y métodos

En el estudio incluimos prospectivamente 17 pacientes con cirrosis hepática descompensada y cinco casos control. El diagnóstico de cirrosis hepática fue realizado histopatológicamente en 15 y por el cuadro clínico y biológico en los otros dos. El objetivo del trabajo fue valorar las variables clínicas y de laboratorio y estudiar la coagulación y sus alteraciones en los cirróticos y en los controles. Se agruparon en los siguientes parámetros: clínicos (edad, sexo, síntomas, clasificación de Child y mortalidad) y de laboratorio (tiempo de protrombina, recuento de plaquetas, agregación plaquetaria, cuantificación del fibrinógeno y determinación de PDF). Para medir el tiempo de protrombina (TP) se utilizó el reactivo tromboplastina C plus (Baxter) con el método estándar. Para el conteo plaquetario se trabajó con un equipo Coulter modelo S-Plus Jr. En cuanto a la agregación plaquetaria se evaluó la respuesta de plaquetas viables a sustancias como ADP, epinefrina, colágeno, ristocetina y ácido araquidónico. Con este método se demuestra la función plaquetaria respecto a su adhe-

sividad y agregación. Utilizamos un agregómetro de doble canal marca Sienco. Para la medición del fibrinógeno utilizamos nefelometría láser con anticuerpos monoclonales en unos casos, y turbidómetro por el reactivo de Parentjev en otros. Los productos de degradación del fibrinógeno fueron investigados utilizando la prueba rápida del látex (Thrombo-Wellcotest). Para el análisis estadístico de los resultados utilizamos el método de t de Student incorporado al programa de un computador, considerando de valor estadístico cuando la p fuere menor de 0.05.

Resultados

El rango de edad estuvo entre 33 y 67 años (promedio 52 ± 4). De los 17 cirróticos, diez fueron hombres y siete mujeres, y en el grupo control tres hombres y dos mujeres. En el grupo de cirróticos, las manifestaciones clínicas incluyeron: hemorragia digestiva en ocho casos (47%) (cinco por ruptura de várices esofágicas y tres por úlcera péptica); descompensación ascítica en 14 casos (82%); encefalopatía portosistémica en cuatro (23%); síndrome hepatorenal en un caso; tromboembolismo pulmonar en un caso (Figura 1). Según la clasificación funcional de Child nueve tenían Child B y ocho Child C; se excluyeron del estudio los cirróticos en estadio de Child A. Los pacientes del grupo control tenían edades comprendidas entre 35 y 55 años, consultaron por enfermedad acidopéptica y no tenían antecedentes de enfermedad hepática. La mortalidad global durante los cuatro meses de duración del tra-

bajo fue 23% (n:4) (Tabla 1).

En relación con los exámenes paraclínicos de coagulación, 14 (82%) de los 17 cirróticos tenían el TP prolongado (Figura 2), mientras en el grupo control ninguno mostró esta anomalía. El conteo plaquetario demostró cifras por debajo de 120.000 plaquetas en 10 de los 17 cirróticos (53%) y fue superior a 200.000 plaquetas en todos los casos del grupo control (Figura 3). 12 cirróticos (70%) tenían un fibrinógeno de 200 mg/ml o menos, en cambio, en el grupo control todos estaban por encima de dicha cifra (Figura 4). Los PDF estuvieron elevados en 14 de los cirróticos (82%) y normales en el grupo control (Figura 5). Once cirróticos (65%) tenían alteraciones de agregación plaquetaria y en el grupo control un caso tenía este defecto (Figura 6).

Un grupo de cinco enfermos cirróticos (30%) presentaba datos altamente sugestivos de CID) evidenciada por TP prolongado, plaquetas disminuidas, fibrinógeno bajo y elevación de los PDF. Tres cirróticos (17%) mostraron datos biológicos compatibles con fibrinólisis primaria; TP prolongado, plaquetas y fibrinógeno normales y PDF elevados. Los ocho cirróticos que tuvieron hemorragia digestiva presentaron PDF aumentados y en el grupo de mortalidad, tres de los cuatro fallecidos tenían aumento de PDF.

Discusión

La principal causa de muerte en la cirrosis hepática es la hemorragia digestiva (2). Los elementos fisiopatológicos que intervienen en la aparición de esta complicación son, por una parte, las alteraciones morfológicas

del tracto digestivo, como el desarrollo de várices esofágicas secundarias a la hipertensión portal, la úlcera péptica, la gastritis hemorrágica y la gastropatía hipertensiva (11-13), y por otra parte, las frecuentes alteraciones de la coagulación (14). La síntesis deficiente de factores procoagulantes constituye una causa frecuente de manifestaciones hemorrágicas en la cirrosis hepática. El TP proporciona una guía diagnóstica y pronóstica útil en estos enfermos (15). En nuestro trabajo 82% de los cirróticos tenía un TP prolongado, estando todos en los estadios B y C de Child, es decir, con enfermedad avanzada. Aunque existe una sobreposición entre las anomalías de la coagulación de la cirrosis y las de la CID (16, 17), hay suficiente evidencia de que la CID es otra de las complicaciones de la cirrosis hepática (18). De nuestros pacientes cirróticos 30% tenía datos de laboratorio altamente sugestivos de CID. Esta cifra es similar a la referida por Moreno-Abadía y colaboradores, quienes encontraron CID en 24,8% de un grupo de 113 pacientes cirróticos (19). La patogenia de la CID en la cirrosis es variada e incluye situaciones como la liberación de procoagulantes de los hepatocitos necrosados (20), la activación de la cascada de coagulación por la endotoxemia y la disminución del aclaramiento hepático de factores de coagulación activados (21). La confirmación definitiva de la CID se hace con la novedosa determinación del dímero-D, fragmento que se libera al actuar la plasmina sobre la fibrina

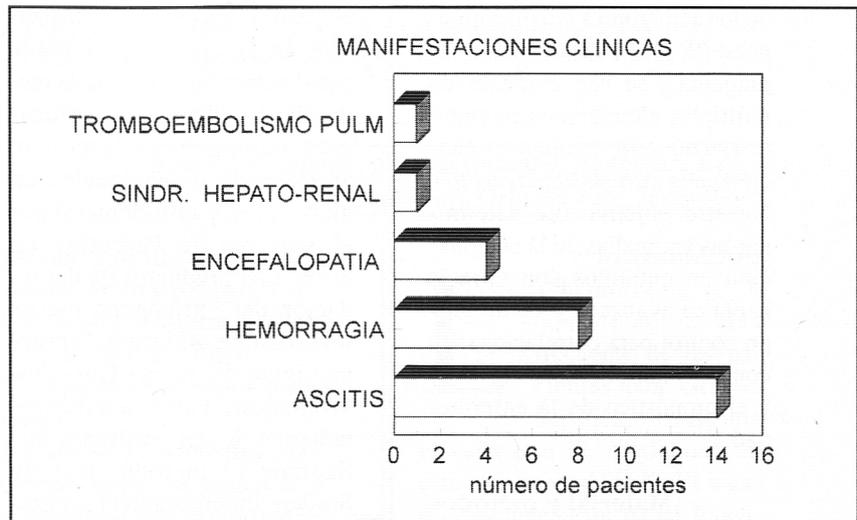


Figura 1. Manifestaciones clínicas.

Mortalidad	4 (23%)
Total pacientes	17
Causas	Número
Hemorragia	2
Síndrome hepatorenal	1
Tromboembolismo pulmonar	1
Total	4

Tabla 1. Causas de mortalidad

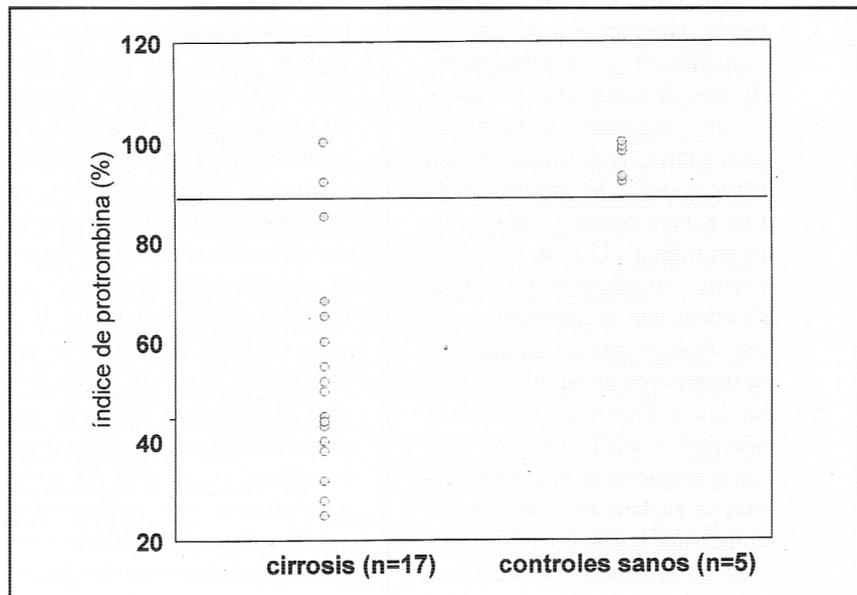


Figura 2. Índice de protrombina en pacientes con cirrosis en comparación con controles sanos.

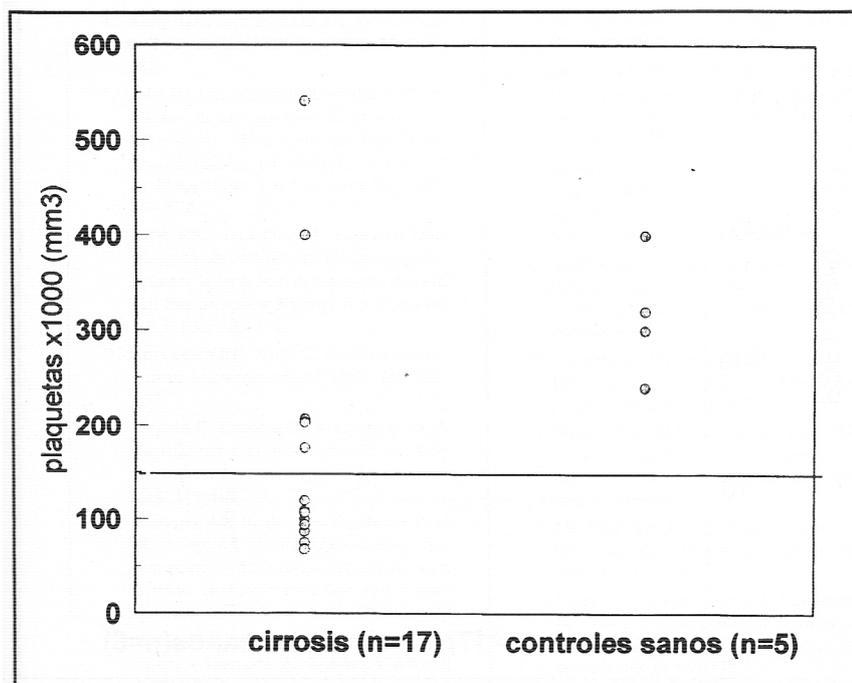


Figura 3. Recuento de plaquetas: pacientes con cirrosis en comparación con controles sanos.

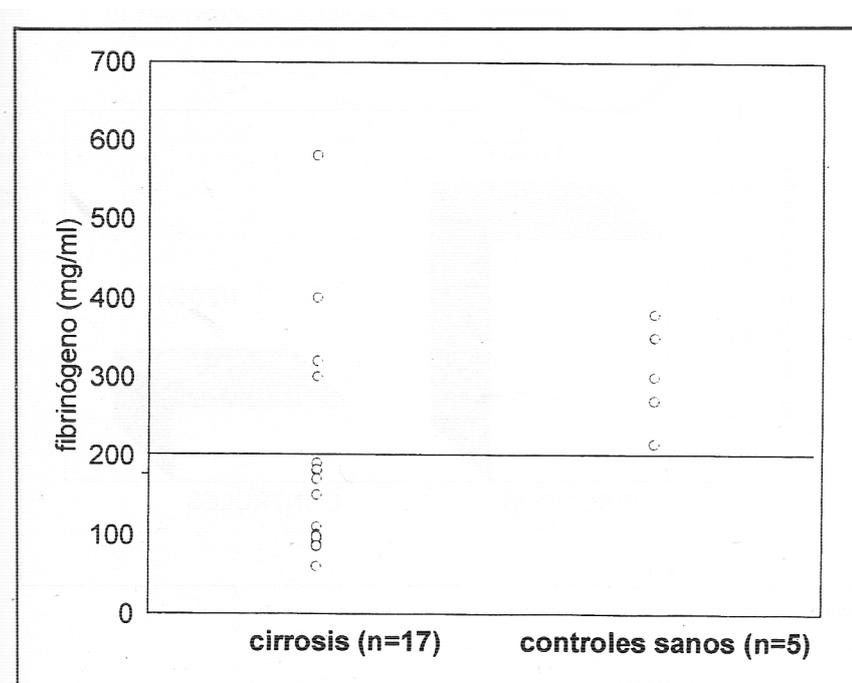


Figura 4. Fibrinógeno en pacientes con cirrosis en comparación con controles sanos.

ya polimerizada por el factor XIII (22).

La fibrinólisis primaria constituye otra alteración hemostática descrita en la cirrosis avanzada (23, 24). Se ha demostrado que el estrés, el ejercicio y la inyección de ácido nicotínico desencadenan una respuesta fibrinolítica exagerada en cirróticos (25). Tres de nuestros pacientes (17%) tuvieron datos sugestivos de fibrinólisis.

La trombocitopenia está usualmente presente en la cirrosis y la causa más frecuente es el hiperesplenismo (10), aunque otros elementos como la CID (18) pueden precipitarla. Diez de nuestros cirróticos (58%) tenían trombocitopenia y ésta puede agravar la coagulopatía en esta enfermedad. En cuanto a la prueba de agregación plaquetaria, 65% de los cirróticos tenía alteración de estos parámetros. La disminución de la agregación plaquetaria es consecuencia, entre otros factores, de la pérdida de disponibilidad de ácido araquidónico, con deterioro subsecuente de la síntesis de prostaglandinas por la plaqueta (26).

El 82% de nuestros cirróticos tenía los PDF elevados. Esto concuerda con un reciente trabajo de Van Werch-JW y colaboradores (27) en el cual se encontró que un porcentaje elevado de pacientes con cirrosis avanzada tenía los PDF aumentados, ya fuera por CID o por fibrinólisis primaria.

La hemorragia estuvo presente en cerca de 50% de los cirróticos. Todos los que sangraron presentaban PDF por encima de lo normal o eran de la clase C de Child.

Estos hallazgos coinciden con el estudio de Violi y colaboradores

(28), que demostró que los cirróticos en clase C de Child o con PDF elevados tienen un alto riesgo de hemorragia gastrointestinal. En cuanto a la mortalidad, obtuvimos una tasa elevada (23%), teniendo en cuenta el corto lapso que duró el estudio. Esto concuerda con lo ya establecido, en el sentido de que los enfermos con cirrosis avanzada y coagulopatía tienen una alta tasa de mortalidad a corto plazo (29). Finalmente concluimos que: 1) La coagulopatía del cirrótico es frecuente, múltiple y variada. 2) Que origina habitualmente complicaciones, la mayoría hemorrágicas. 3) Que su aparición ensombrece el pronóstico de los pacientes cirróticos.

Summary

Clinical findings and coagulation status in a group of 17 patients with advanced liver cirrhosis and in a control group of five patients were prospectively studied over a four-month period. Morbidity and mortality related to abnormalities of hemostasis were also studied. Our results are in agreement with those others that have found that coagulation disorders are an important cause of complications and determine the prognosis of the disease.

Agradecimientos

Al Laboratorio Clínico Rey-Fals por su valioso apoyo, sin el cual no hubiese sido posible la realización de este trabajo de investigación. A Ana Lejona, por su estímulo y revisión del texto.

Referencias

1. Ratnoff OD, Patek AJ Jr. The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver: an analysis of 386 cases. *Medicine* 1942; 21: 207-262.
2. Schlichting P, Christensen E, Fauerholdt L, et al. Main causes of death in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 881-888.
3. Kelly DA, Teddenham EGD. Haemostatic problems in liver disease. *Gut* 1986; 27:339.

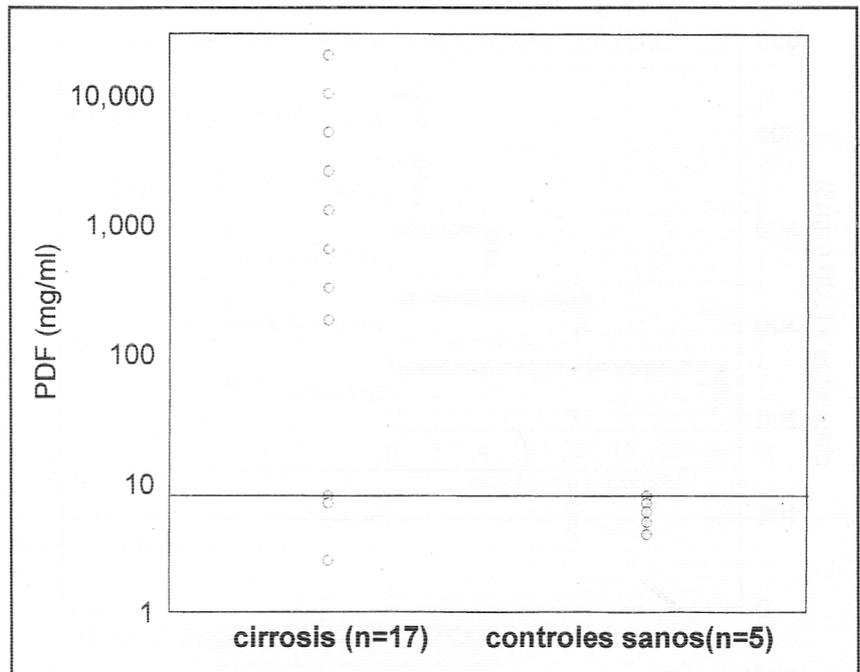


Figura 5. Niveles de PDF en pacientes con cirrosis en comparación con controles sanos.

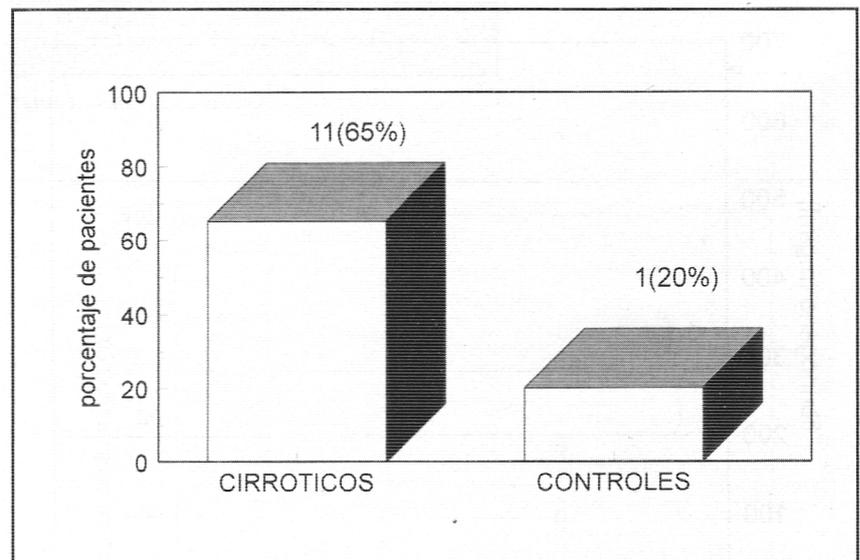


Figura 6. Agregación plaquetaria anormal en pacientes cirróticos y controles sanos.

Cirrosis y coagulopatía

4. **Kelly DA, Summeffeld JA.** Hemostasis in liver disease. *Semin Liv Dis* 1987; **7**: 182.
5. **Joist JH.** Haemostatic abnormalities in liver disease. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1987; 861-872.
6. **Jaffe EA, Armellino D, Tollefsen DM.** Biosynthesis of functionally active heparin cofactor II by a human hepatoma derived cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; **132**: 368-374.
7. **Sprengers ED, Kluft C.** Plasminogen activated inhibitors. *Blood* 1987; **69**: 381-387.
8. **Deykin D, Cochios F, De Camp G, et al.** Hepatic removal of activated factor X by the perfused rat liver. *Am J Physiol* 1968; **214**: 414-419.
9. **Fletcher AP, Biederman O, Moore D, et al.** Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: its cause and consequences. *J Clin Invest* 1964; **43**: 681-695.
10. **Sheila Sherlock.** Diseases of the liver and biliary system 8 th. ed. London: Blackwell 1988; 49-54.
11. **Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher R, et al.** Portal pressure presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; **5**: 419-424.
12. **Shibayama Y.** An experimental study into the cause of acute haemorrhagic gastritis in cirrhosis. *J Pathol* 1986; **149**: 307-313.
13. **Quintero E, Pique JM, Bombi JA, et al.** Upper gastrointestinal bleeding caused by gastroduodenal vascular malformations. *Dig Dis Sci* 1986; **31**: 897-905.
14. **Deutsch E.** Blood coagulation changes in liver diseases. In: Popper H, Schaffner F eds. Progress in liver disease. Vol 2. New York: Grune and Stratton; 1965: 69.
15. **Veltkamp JJ, Kreuning J.** The diagnostic value of coagulation studies in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1973; **8** Suppl **19**: 93-95.
16. **Verstraete M, Vermynen J, Collen D.** Intravascular coagulation in liver disease. *Ann Rev Med* 1974; **3**: 447: 455.
17. **Minna JD, Robboy SJ, Colman RW.** Disseminated intravascular coagulation in man. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1974; 160.
18. **Meehan Carr J.** Disseminated Intravascular Coagulation in cirrhosis. *Hepatology* 1989; **10**: 103-110.
19. **Moreno V, Bermúdez JM, Maldonado A, Rico J.** The incidence of consumption coagulopathy in liver cirrhosis. *Ann Med Intern* 1989; **6**: 466-471.
20. **Vestraete M, Vermynen J, Collen D.** Intravascular coagulation in liver disease. *Ann Rev Med* 1974; **25**: 447-455.
21. **Wilkinson SP.** Endotoxins and liver disease. *Scan J Gastroenterol* 1977; **12**: 385-386.
22. **Carr JM, McKinney M, McDonagh J.** Diagnosis of DIC: role of D-dimer. *Am J Clin Pathol* 1989; **91**: 280-287.
23. **Kwaan HC, McFadzean AJS, Cook J.** Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver. *Lancet* 1956; **1**: 132-136.
24. **Tytgat G, Collen D, De Vreker R, et al.** Investigations on the fibrinolytic system in liver cirrhosis. *Acta Haematol* 1968; **40**: 265-274.
25. **Fletcher AP, Biederman O, Moore D, et al.** Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: Its cause and consequences. *J Clin Invest* 1964; **43**: 681-695.
26. **Rubin MH, Weston MJ, Langley PG, et al.** Platelet function in chronic liver disease: Relationship to disease severity. *Dig Dis Sci* 1979; **24**: 197.
27. **Van-Wersch JW, Russel MG, Luster-mans FA.** The extent of diffuse intravascular coagulation and fibrinolysis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; **30**: 275-279.
28. **Violi F, Ferro D, Basili S, Quintarelli C, Saliola M, Alessandri C, Cordova C, Balsano F.** Hiperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1992; **15**: 672-676.
29. **D'amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al.** Survival and prognostic indicators in compensated and descompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; **31**: 468-475.