

Alteraciones de la coagulación en la cirrosis hepática

Por los Dres.:

JORGE LOSADA GÓMEZ,* EDUARDO PAZ PRESILLA**

y el técnico REINALDO LORA GARCÍA***

Se estudiaron 38 pacientes con diagnóstico histológico de cirrosis hepática y sin manifestaciones hemorrágicas en el período comprendido entre enero de 1971 y junio de 1972 de los cuales 22 mostraron alguna alteración en el estudio de la coagulación. Se halló que la trombopenia y el déficit de los factores VII y X fueron los hallazgos más frecuentes. Uno de los casos era portador de una coagulación intravascular crónica con fibrinólisis reactiva. Se destaca la importancia del estudio de la coagulación como parámetro de función hepática ya que puede encontrarse alterado aun cuando otros estudios resulten negativos. Se recomienda el estudio sistemático de la coagulación en pacientes cirróticos, aun en ausencia de manifestaciones purpúricas o hemorrágicas.

INTRODUCCION

Desde hace muchos años se conoce la posibilidad de que un enfermo con una hepatopatía, desarrolle una diátesis hemorrágica. Esto sugirió una estrecha relación entre hígado y coagulación de la sangre.

Estudios posteriores han confirmado la importancia de este órgano en la síntesis de muchas de las proteínas que intervienen en el proceso hemostático.

Se ha podido demostrar que los factores II-VII-IX y X, que son los afectados por la terapéutica con coumarínicos, se producen en el hígado.¹⁸ También se supone lo mismo para el VI¹⁸.

El hígado interviene en la producción de fibrinógeno, aunque la determinación de este factor es un dato poco sensible de la función hepática, ya que la participación del S.R.E. extrahepático en la producción del mismo es importante.¹⁸

Se ha señalado por *Segú* el papel regulador del hígado en el sistema fibrinolítico. Normalmente, frente a un aumento de la actividad fibrinolítica, el hígado libera antiplasmina, y elimina de la circulación, posteriormente, los activadores del plasminógeno; estas funciones están afectadas en el hígado cirrótico.

Especialista 1er. grado hematología del hospital provincial docente de Santiago de Cuba.

** Especialista 1er. grado medicina interna del hospital provincial docente de Santiago de Cuba.

*** Técnico del departamento de coagulación del hospital provincial docente de Santiago de Cuba.

Las hemorragias son una de las principales causas de muerte en la cirrosis hepática. Se han descrito déficits aisla-

(los o combinados, prácticamente de todos los factores de la coagulación. Han sido bien caracterizadas algunas deficiencias de los factores: por falta de síntesis por consumo

alteraciones cualitativas^{14,18,24,36,21,28,20} y cuantitativas de las plaquetas^{16,17,18,20,33,24,26,27,28}. anticoagulantes circulantes^{18,23,24}. j presencia de productos de degradación del fibrinógeno y fibrina^{15,20,24}.

Se ha reportado también que no existe una buena correlación entre los resultados de las pruebas de la coagulación y otras de función hepática.¹⁸

Hemos considerado útil investigar la coagulación en un grupo de cirróticos que no tenían manifestaciones hemorragias en el momento de su ingreso, con el objeto de obtener mayor información sobre sus trastornos hemostáticos.

MATERIAL Y METODO

A los pacientes que se le diagnosticó cirrosis hepática en el período comprendido entre enero de 1971 y junio de 1972, se les realizaron los siguientes estudios de la coagulación:

Tiempo de sangramiento (*Duke*), tiempo de coagulación (*Lee White*), retracción del coágulo, prueba del lazo, tiempo de protrombina con correcciones y consumo de protrombina, según las técnicas clásicas.²³

Conteo de plaquetas³

Tiempo parcial de tromboplastina con kaolín, con correcciones²¹

Dosificación de fibrinógeno²

Lisis de la englobulina²

Factor XIII²

Test del etanol⁴

Tromboelastograma¹⁰

Dosificación de factores V, VII, VIII, IX y X.²

Se escogieron 38 casos, en los cuales hubo confirmación histológica de cirrosis hepática, y que no presentaban sangramiento en el momento de realizarles el estudio de la coagulación.

RESULTADOS

Las edades más frecuentemente afectadas fueron de 51 a 70 años, con el 52,6% de los casos (gráfico 1). Sólo hubo 2 casos de varones menores de 40 años, que correspondieron a la variedad histológica de cirrosis posnecrótica.

CUADRO I

SEXO

Masculino	22	57,9%
Femenino	16	42,1%

El sexo predominante fue el masculino con el 57,9% (Cuadro I).

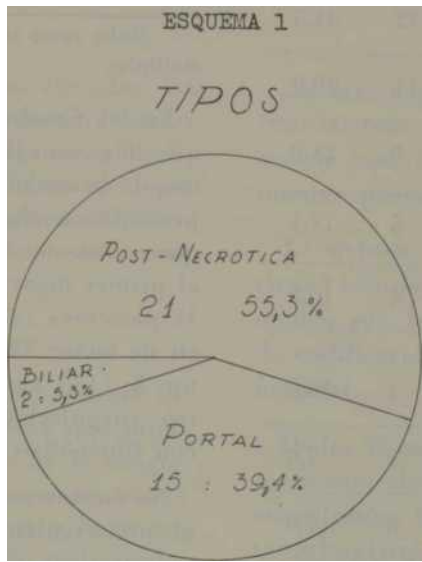
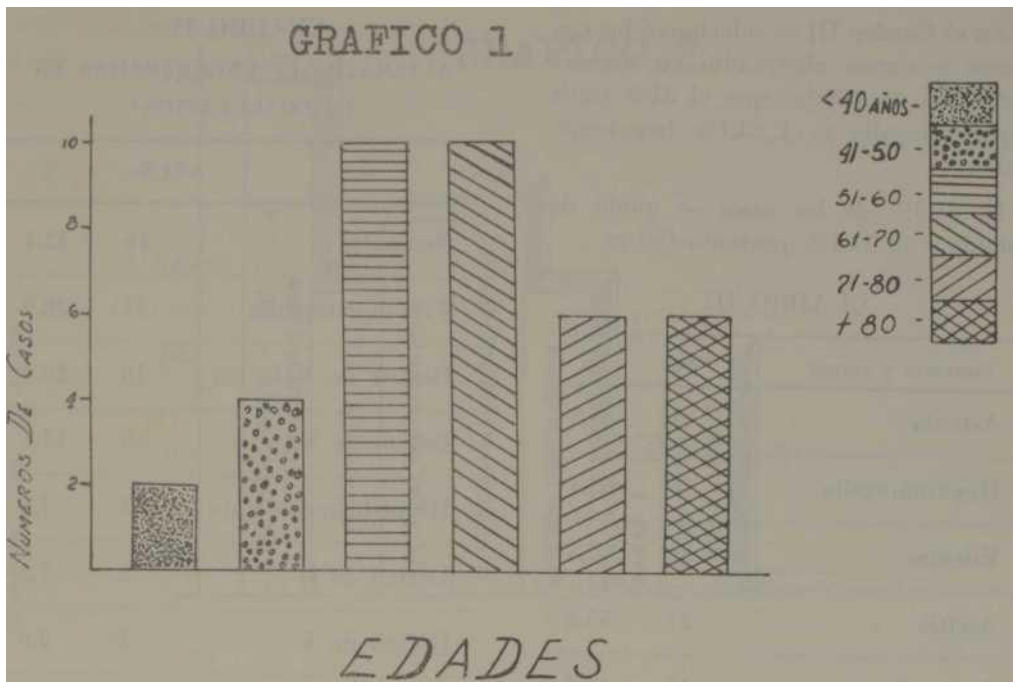
El 60,6% de los pacientes correspondió a la raza negra o mestiza, en concordancia con la composición étnica de nuestra provincia (Cuadro II).

CUADRO II

R A Z A

Blanca	14	36,8%
Negra	8	21,2%
Mestiza	15	39,4%
Amarilla	1	2,6%

El esquema 1 muestra las variedades histológicas, correspondiendo el mayor número a la posnecrótica.



En el Cuadro III se relacionan los síntomas y signos observados en nuestra serie. Es de señalar que el 21% tenía esplenomegalia y el 63,1% hepatomegalia.

El 81,5% de los casos se «piejo de astenia y el 13,1% presentó fiebre.

CUADRO III

Síntomas y signos	No.	%
Astenia	31	81,5
Hepatomegalia	24	63,1
Edemas	23	60,5
Ascitis	21	55,2
Anorexia	17	44,7
Ictero	17	44,7
Pérdida de peso	13	34,2
Meteorismo	12	31,5
Dolor abdominal	11	28,9
Esplenomegalia	8	21,0
Fiebre	5	13,1
Arañas vasculares	4	10,5
Disminución del vello axilar y pubiano	4	10,5
Circulación colateral	3	7,9
Eritema palmar	3	7,9
Uñas en vidrio reloj	2	5,2
Prurito	1	2,6

Sintonías y signos más frecuentes.

CUADRO IV
ALTERACIONES ENCONTRADAS EN
LA COAGULACION*

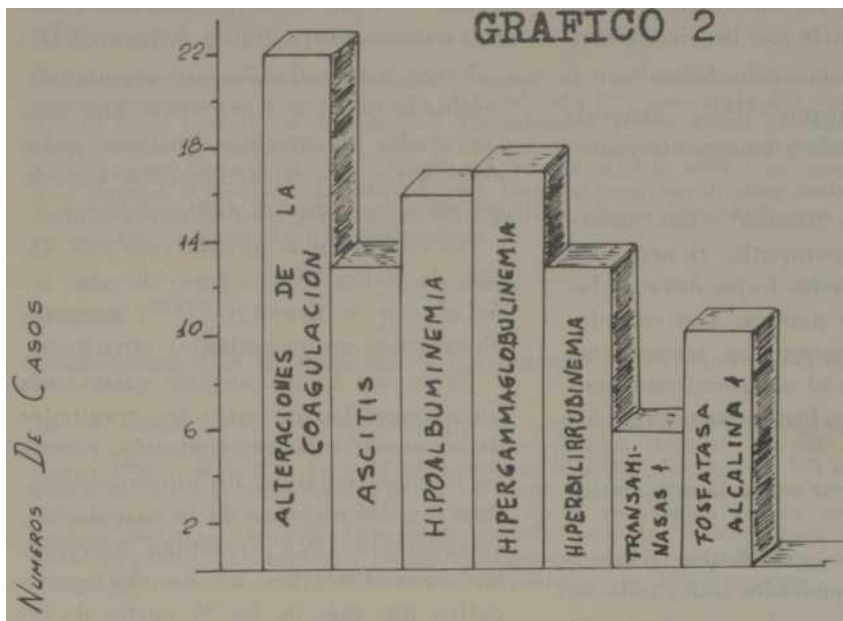
	No.	%
Normales	16	42,1
Trombocitopenia	11	28,9
Déficit de VII	10	26,3
Déficit de X	6	15,7
Hipofibrinogenemia	3	7,9
Déficit de 11	2	5,2
Déficit de V	1	2,6
Déficit de VIII	1	2,6
Coagulación intrav.	1	2,6
Fibrinólisis	1	2,6

* Hubo casos en que se encontraron déficit múltiples.

En el Cuadro IV puede observarse que 16 casos (42,1%) no tenían trastornos de la coagulación. Los 22 restantes presentaron alguna de las alteraciones «jue se relacionan en la tabla, ocupando el primer lugar la trombocitopenia, con 11 pacientes (28,9%) ; le sigue el déficit de factor VII (26,3%), y el del factor X (15,7%). Uno de los casos mostró coagulación intravascular crónica con fibrinólisis reactiva.

No encontramos déficit de factor XIII ni anticoagulantes circulantes.

En el Gráfico 2 se muestran algunos de los parámetros clínicos y d® laboratorio, bailados en los 22 pacientes con trastornos de la coagulación. Atrae la atención «pie sólo el 27,2% de los enfer-



RELACION ENTRE ALGUNOS DE LOS PARAMEDICOS CLINICOS Y DE LABORATORIO, CON LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACION.

Los pacientes tenían transaminasas elevadas, así como que al 59% se le encontró hiperbilirrubinemia. La hipergammaglobulinemia fue el examen de laboratorio que más frecuentemente se alteró (77,2%), y la ascitis, el hallazgo clínico más constante (59%).

COMENTARIOS

Nuestro propósito ha sido obtener información sobre los factores que intervienen en la coagulación de la sangre, en un grupo de cirróticos que no tenían manifestaciones purpúricas o hemorragíparas, en el momento de realizárseles el estudio.

La edad (Gráfico 1) y el sexo (Cuadro I) predominantes, coinciden con lo reportado por otros autores.

La raza negra o mestiza (Cuadro 11) fue la más frecuentemente afectada, acorde con la composición étnica de nuestra provincia.

La cirrosis posnecrótica resultó la variedad histológica predominante, coincidiendo con los datos del departamento de codificación y estadística de nuestro hospital.

De los 38 casos estudiados, 22 (57,9%) mostraron algún tipo de trastorno de la coagulación. Ocupó el primer lugar la trombocitopenia, con 11 pacientes (28,9%).

Son muchos los autores que han reportado cifras bajas de plaquetas en la cirrosis hepática;^{16-17,18,20,23,24,26,27,28}

hasta el presente, los mecanismos invocados para explicarla son los siguientes:

- a) Deficiencia de ácido fólico¹¹.
- 1>) Hiperesplenismo^{118,18,28}, generalmente asociado a leucopenia y anemia.
- c) Hemorragia masiva[®]. Los enfermos con hepatopatías tienen conteo de plaquetas bajas durante las hemorragias masivas gastroduodenales, y demoran en recuperarse cuando cesa el sangramiento, mucho mas que los pacientes con hígado sano.
- d) Acción directa sobre la megacariopoyesis²⁷.
- e) Anticuerpos circulantes (inmunes)¹⁸ son señalados sobre todo en la hepatitis, por lo que se sugiere que es un síntoma de la afección vírica, pero no de la lesión hepática.
- f) Coagulación intravascular, donde la trombocitopenia es un hallazgo muy importante para el diagnóstico.

Los factores vitamina K- dependientes¹⁸ (II - VII - IX - X) se producen en estado normal en el hígado. A veces estos factores están reducidos antes de que otras "pruebas hepáticas" resulten anormales¹⁸. El factor VII, con vida más corta, se reduce en primer lugar. Le siguen los factores II, X, y IX^{15,11}.

Solamente en los casos de insuficiencia hepática grave se encuentra hipofibrinogenemia^{11,15}; o cuando se asocia la cirrosis a coagulación intravascular diseminada y/o fibrinólisis. En nuestra casuística, sólo se observó en el 7,8% de los enfermos.

El déficit de factor V traduce un mal pronóstico¹⁸, sólo uno de nuestros casos tenía déficit de este factor.

Algunos autores han señalado niveles altos de factor VIII en la cirrosis he

pática^{18,20}; sin embargo, uno de nuestros enfermos tuvo déficit de factor VIII.

Tanto la coagulación intravascular diseminada como la fibrinólisis, han sido reportadas en muchas ocasiones como asociadas a la cirrosis hepática. Uno de nuestros casos mostró ambos defectos.

No encontramos ningún caso con déficit de factor XIII, a pesar de estar señalado en la literatura^{818,28}; tampoco observamos anticoagulantes circulantes.

Como ya indicamos, no existe una buena correlación entre los resultados de las pruebas de la coagulación, y otras de función hepática. En nuestros enfermos con alteraciones de la coagulación, solamente 6 (27,27c) tenían hiperbilirrubinemia (Gráfico 2). Resulta significativo que más de las 2/3 partes de estos pacientes mostraron hipergammaglobulinemia (77,2%), siendo la prueba de laboratorio más afectada.

Es importante señalar que, a pesar de la frecuencia de los trastornos de la coagulación en los pacientes cirróticos, no se hace frecuente observar una diátesis hemorrágica. Esto se debe a que los niveles de los factores plasmáticos, aunque bajos, se mantienen dentro de límites aceptables para una buena homeostasia¹⁸. Por supuesto, esta hipocoagulabilidad resulta suficiente para causar hemorragia después de un traumatismo u operación, y es por eso que siempre debe realizarse un estudio de la coagulación antes de practicar una biopsia hepática.

Es bueno recordar las palabras de *Popper*¹⁸ cuando señala: "El defecto de la coagulación no contribuye significativamente a la inducción de hemorragia por várices esofágicas, gástricas o de origen hemorroidal. Los factores mecánicos son mucho más importantes. Sin embargo, el defecto de la coagulación interfiere en la homeostasia en estas circunstancias".

SUMMARY

Losada Gómez, J. et al *Liver-cirrhosis coagulopathies*. Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

Thirty eight patients with a histológica! diagnosis of liver cirrhosis and without hemorrhagi- pa'rous manifestations between January 1971 and June 1972 were studied. Twenty two of them showed some coagulation disturbances. Thrombopeny and a déficit of factors VII and X were the' inost frequeut findings. One of the patients had a chronic intravascular coagulation with reactive fibrinolysis. The signficance of coagulation studies as parameters of the liver function is stressed, since they may be disturbed even trough other studies are negative. Routin? studies of coagulation in cirrhotic patients are' recommended, even when there are no purpuric or hemorrhagic manifestations.

RESUME

Losada Gómez, J. et al. *Allérations de la coagulation dans la cirrhose hépatique*. Rev Cub. Med. 13 : 2, 1974.

Sur 38 malades avec cirrhose hépatique et sans manifestations hémorragipares, 22 ont montré des altérations dans l'étude de la coagulation dans la période comprise entre janvit'r 1970 et juin 1972. La trombocytopénie et le déficit des facteurs VII et X ont été les trouvailles les plus fréquentes. Un des cas était port.'ur d'une coagulation intravasculaire chronique avec fihrinolyse reactive. L'étude de la coagulation comme paramètre de la fonction hépatique est tres importante' car elle peut être allérée hien que les autres soient néga'ives. On conseille l'étude systématique de la coagulation chez des malades cirrhotiques, encore sans manifestations purpuriques ou hémorragiques.

FE3KME

•Hocapa X., H pp. HapymeHiiH Koaryjummi npa unppo3e ne^emi. Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

В nepHOjt OT HHBapa 1971 no HIOHH 1972 r. OHPO oóчnepoBano 38 OóJIBHHX c pacTOJioriraeCKHM пнарH030M impo3a neneHH óe3 KPOBOTOHHBHХ npoflBne- Hpaí. H3 oóúiew cym®, 22 OójiBrioro ofiHapysuum HapymeHHH npii H3yHeHiiH' KoaryjiHmii. Kan ycTanoBJieHO., Tpor. toóneHHH H HepocTaTOHHOHTB clakTopoB yil H X npercTaBjiHpn Hanoójiee Hacme HaxopKii. OPHH H3 OóJIBHHX HBJIHJI- CH HOCHTeneM xpoHxveckOii BHyTpacocyjuicToii KoaryjiHuira c peakTiiBHMM iiiiojiHomom. OTMenaeTCH peHHocTB H3yqeHiiH Koaryjiamin KaK napai/ieTpa (lyHKiitui neneHH, Tan KaK CTOT napaeTpa MOJKCT OKa3aTBCH !!3MeHeHHHM, Korpa ppyme HccjiepoBaHKH paioT OTpnuatejiLHH pesyjiBTam. PekOiveHpy- STCH cdCTeiviaTimeckoe H3yHemie KoaryjiBixnx y OóJIBHHX impo30M, par:» B oTCyTCTBiiH nypnyHHx HJIH reMoppapirqeckHx HBJIWHÜ.

BIBLIOGRAFIA

1. —Astro, R. H. Pooling of platelets in the splen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. J. Clin. Invest. 45: 645, 1966.
2. —Biggs, R.; R. E., Macfarlane. Treatnment of haemophilia and others coagulation disorders. Blackwell Scientific Publications. Oxfords, 1966.
3. - Brocher, G.; E. P., Cronkite. Morphology and enumeration of human blood platelets. J. Apfd. Physol. 3: 365, 1950.
- 4.—Breen, F. A.; J. I., Tuller. Ethand gela'ion. A rapid screening test for intravascular coagulation. Amer. Int. Med. 69: 1197, 1968.
- 5.—Besforges, J. F. et al The effects of massive gastrointestinal homorrhí^e on hemostasis. I. The blood platelets. J. Lab. Clin. Med., 43: 501, 1954.
6. —Evesson, A., P. I. Hjort. Pathogenesis of disseminated intravascular rcpgulation. * Plenary Sessions. Scientific Contributions. pp. 108-120. XIII International Congress of ^ Hematology, Munich, 1970.
7. Fernández Mirabai, J. E. La coagulación de la sangre. Información de Ciencias Médicas. No. 14, 1970.
- 8.— Fernández Mjrabal, J. et al. Deficiencia del factor XIII. Informe. Preliminar. Rev.

- 9 *Hallen, A.; I. M., Nilsson.* Coagulation studies in liver disease. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 11:51, 1964.
- 10 *Hartert, H.* Thrombosis and bleeding disorders. Theory and methods. George Thieme Verlag - Stuttgart. Academic Press - New York. London, 1971.
11. *Herbert, V.* et al. Correlation of folate deficiency with alcoholism and associated macrocytosis, anemia and liver disease *Amer. J. Clin. Med.* 58:977, 1963.
- 12.—*Joseph, F.* Le syndrome en coagulation intravasculaire diffuse. *La Rev. de Med.* 12: 676-677, 1971
- 13.—*Kwaan, H. C.* et al. *Lancet* 1:132, 1963.
- U.-Mandril, E. E.; J., Lazerson* Thromboasthenia in liver disease. *New Eng. J. Med.* 265: 56, 1961.
- 15 *Morkev, C. et al.* Quantitative estimation of spleen products of fibrinogen in human serum, relation to diagnosis and treatment. *Blood* 28: 1, 1966.
- 16.—*Fons, P.* Patología y Clínica Médica, tomo V, 3ra. Ed. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1963.
- 17.—*Popper, H., F. Schuiffner.* *Progresos en Patología hepática* pp. 175. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1963.
- 18.—*Pepped, A.; F., Schaffner.* *Progresos en patología hepática*, pp. 75. editorial Científico-Médica, Barcelona, 1967.
- 19 —*Porter, C. F.* Fibrinólisis: una causa poco común de hemorragia. *Clin. Med. N. A. S.* 1061-1072, 1967.
- 20.—*Posf, M. R.; J. E., Uesjorges.* Thrombocytopenia and alcoholism. *Am. Int. Med.* 68: 1230-1236, 1968.
- 21 . *Pretor, R. R.; Rappaport.* The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasiva dot-twg factor deficiency. *Amer. J. Clin. Path.* 36: 219, 1961.
- 22 *Purell, G. Jr.; L. L., Phillips.* *Surg. Gynec. Obstet.* 117: 139, 1963.
- V 23.—*Raby, C.* Hemorragia y trombosis. Editorial Toray-Masson, S. A. Primera Edición. Barcelona, 1968.
24. — *Sack, E.* et al. Las plaquetas en la cirrosis hepática. *Sangre.* 15:369-318, 19:0.
25. —*Según, B. H.* Homeostatic regulation of fibrinolytic System. *Abst. A. ol. XIII. Inst. Coag. of Hemat.* Munich, 1970.
26. — *Stejanini, M.; W., Damesbek.* *Enfermedades hemorrágicas.* 2da. Edición. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1966.
27. — *Todd-Sanford.* Diagnóstico clínico por el laboratorio. Ira. Ed. Edición Revolucionaria, La Habana, 1971.
28. *Wintrobe, M. M.* *Hematología clínica.* Ira. Ed. Edición Revolucionaria, La Habana, 1971.
29. *Zoiterquiste; /., Von Francken.* Coagulation disturbances with manifest bleeding in extrahepatic portal hypertension and liver cirrhosis. *Act. Med. Scand.* 173: 7a3- 760, 1963.