

Alteración de la hemostasia en la hepatopatía crónica



FORO VI ACTUALIZACIÓN y AVANCES en HEMOSTASIA

Santiago Bonanad Boix
Hospital Universitari i
Politènic La Fe
València

S t

Muchas gracias por la invitación

Stago

La hepatopatía crónica

- Enfermedad en la que se produce un deterioro progresivo de la función hepática durante un periodo superior a 6 meses.
- El proceso inflamatorio conduce a la destrucción y la regeneración del parénquima hepático que puede conllevar a la aparición de fibrosis y de cirrosis.
- La cirrosis hepática es el estadio final de la hepatopatía crónica y se caracteriza por una distorsión arquitectural del parénquima hepático, la formación de nódulos de regeneración, la reorganización vascular y la neoangiogénesis.
- Las complicaciones de la cirrosis hepática son la hipertensión portal, ocasionada por la dificultad al paso del flujo sanguíneo a través del hígado, y a la insuficiencia hepática, por disfunción hepatocelular y reducción del número de hepatocitos.

Causas más frecuentes de hepatopatía crónica

HEPATITIS VIRALES

Virus de la hepatitis A, B, C, D y E
Virus de Epstein-Barr

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Colangitis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Enfermedad del injerto contra el huésped

ENFERMEDADES GENÉTICAS

Déficit de alfa-1-antitripsina
Enfermedad de Wilson
Hemocromatosis
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Niemann-Pick

ENFERMEDADES VASCULARES

Enfermedad venooclusiva
Síndrome de Budd-Chiari
Insuficiencia cardíaca congestiva

SÍNDROMES COLESTÁSICOS

Atresia biliar
Enfermedad de Caroli
Nutrición parenteral total

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

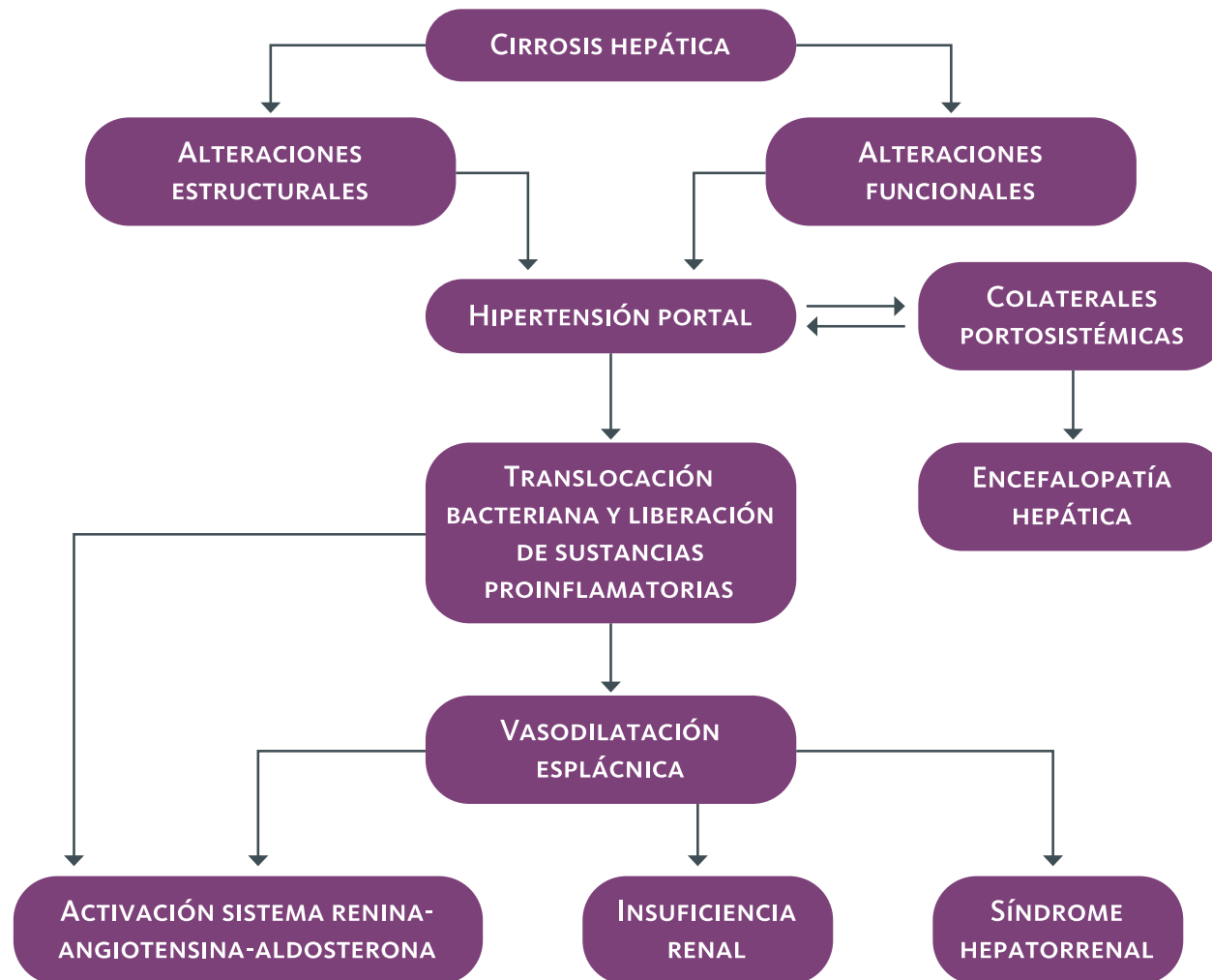
Sarcoidosis
Amiloidosis
Tuberculosis

HEPATOPATÍA INDUCIDA POR FÁRMACOS

CELIAQUÍA

CIRROSIS CRIPTOGENÉTICA

Fisiopatología de la cirrosis hepática



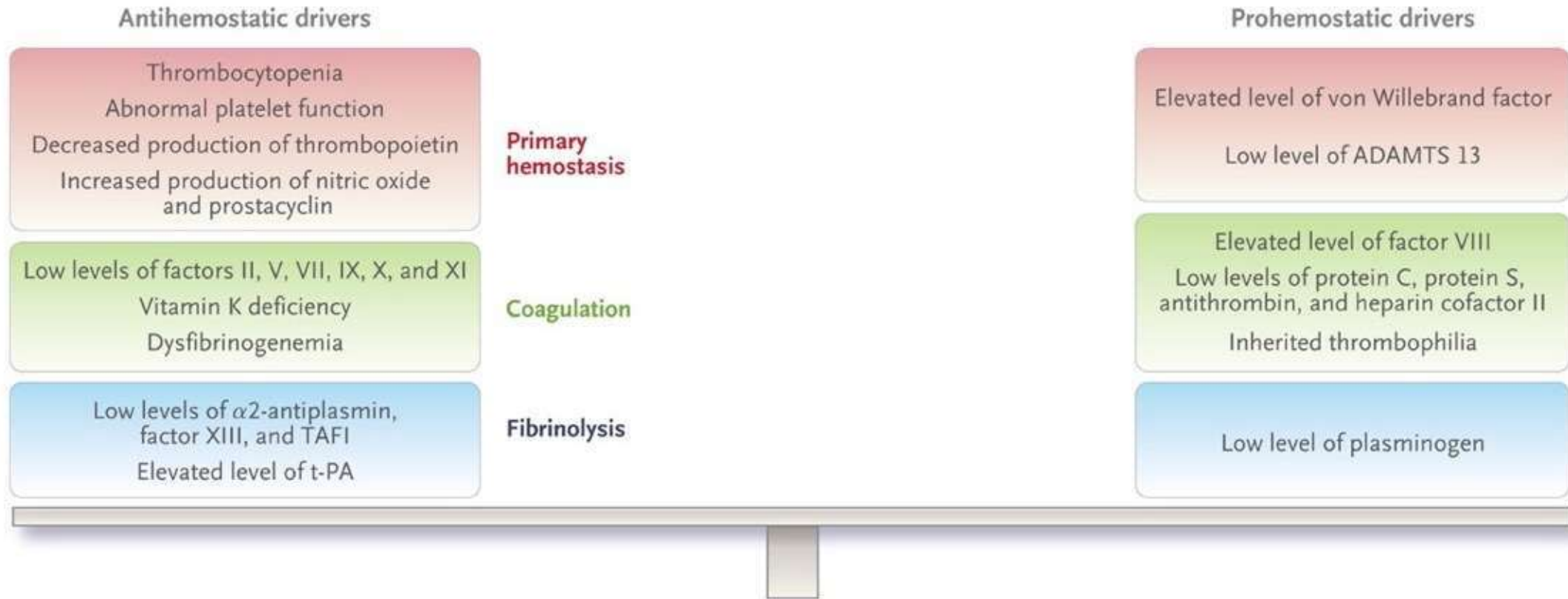
La hemostasia en la cirrosis

La cirrosis está caracterizada por un mayor o menor grado de:

- A** ALTERACIÓN DE SÍNTESIS de los factores de coagulación (excepto FVIII y FVW)
- B** HIPERFIBRINOLISIS
- C** TROMBOCITOPENIA, asociada a un mayor o menor grado de TROMBOCITOPATÍA

Coagulopatía de la enfermedad hepática

A



Factor VIII y factor von Willebrand

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 12: 36–42

DOI: 10.1111/jth.12412

IN FOCUS

Human liver sinusoidal endothelial cells but not hepatocytes contain factor VIII

T. SHAHANI,* K. COVENS,† R. LAVEND'HOMME,† N. JAZOULI,‡ E. SOKAL,‡ K. PEERLINCK† and M. JACQUEMIN†

*Department of Genetics and Molecular Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran; †Department of Cardiovascular Sciences, Center for Molecular and Vascular Biology, KU Leuven, Leuven; and ‡Laboratory of Pediatric Hepatology and Cell Therapy, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

To cite this article: Shahani T, Covens K, Lavend'homme R, Jazouli N, Sokal E, Peerlinck K, Jacquemin M. Human liver sinusoidal endothelial cells but not hepatocytes contain factor VIII. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 36–42.

FVIII: células endoteliales sinusoidales

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4: 2556–2562

IN FOCUS

von Willebrand factor and its propeptide: the influence of secretion and clearance on protein levels and the risk of venous thrombosis

A. Y. NOSSENT,* V. VAN MARION,* N. H. VAN TILBURG,* F. R. ROSENDAAL,*† R. M. BERTINA,* J. A. VAN MOURIK‡ and H. C. J. EIKENBOOM*

*Hematology, Hemostasis and Thrombosis Research Center; †Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden; and ‡Department of Plasma Proteins, Sanquin Research and Landsteiner Laboratory, AMC, University of Amsterdam, Amsterdam and Department of Vascular Medicine, AMC, Amsterdam, the Netherlands

To cite this article: Nossent AY, van Marion V, van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM, van Mourik JA, Eikenboom HCJ. von Willebrand factor and its propeptide: the influence of secretion and clearance on protein levels and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2556–62.

FVW: células endoteliales y megacariocitos

Activación de la fibrinolisis

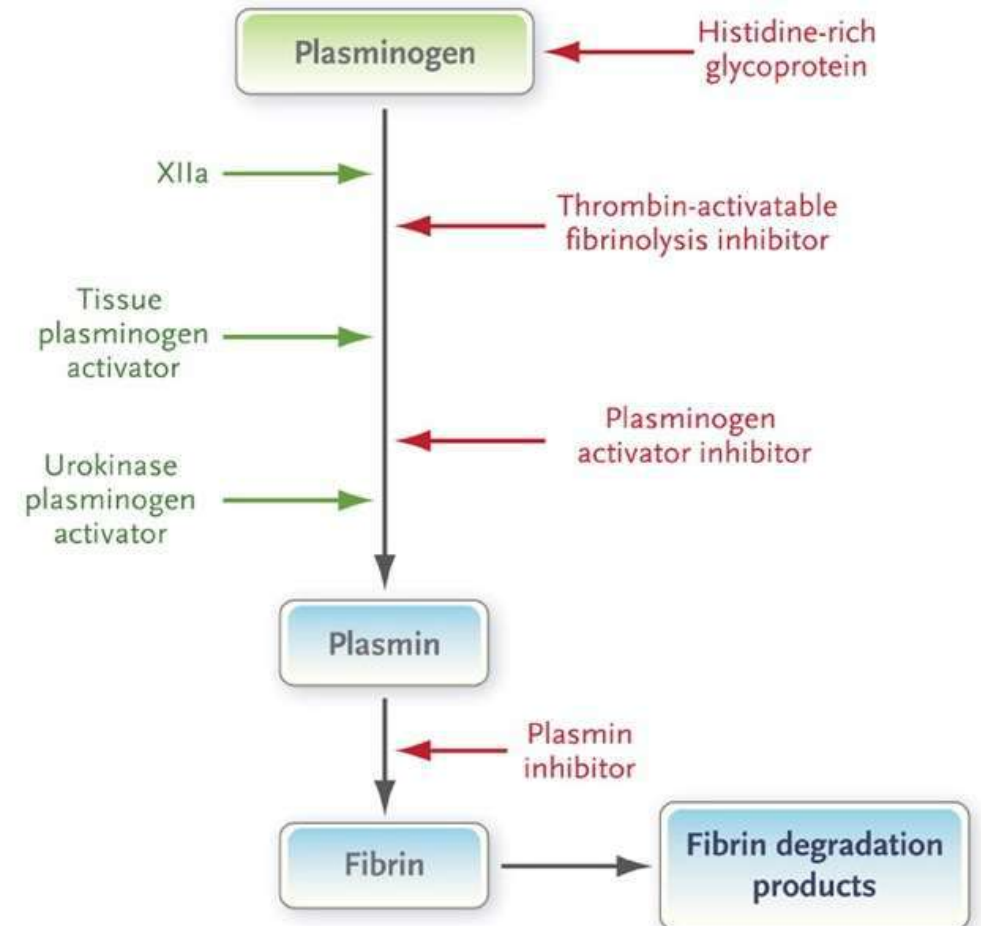
B

Eventos

- Descenso de plasminógeno
- Descenso de PAI-1
- Aumento de t-PA
- Descenso de síntesis de α 2-plasmina
- Descenso de síntesis de TAFI
- Descenso de degradación de factores activados

Laboratorio

- Acortamiento del tiempo de lisis del coágulo
- Aumento dímero D y PDFs



La trombocitopenia en la hepatopatía crónica



Prevalencia: 15-75%

Un descenso progresivo del recuento de plaquetas es un indicador de HT portal

El grado de trombocitopenia:

- Es proporcional a la gravedad de la hepatopatía
- No se asocia con hemorragia espontánea, a menos que los recuentos de plaquetas disminuyan a $<50-60 \times 10^9/L$
- La trombocitopenia grave ($<50 \times 10^9/L$) es un predictor de hemorragia mayor y resangrado en el contexto peri-intervención, aunque no todos los estudios confirman una correlación directa entre recuentos plaquetarios bajos y la incidencia de hemorragia perioperatoria

Los cambios en la hemostasia en la hepatopatía crónica

El sujeto sano



Presencia equilibrada de:

- Procoagulantes
- Anticoagulantes
- Plaquetas

El paciente cirrótico



Déficit parcial de:

- Procoagulantes
- Anticoagulantes
- Plaquetas

Trombocitopenia

Coagulopatía en el paciente con enfermedad hepática

Trombopoyesis

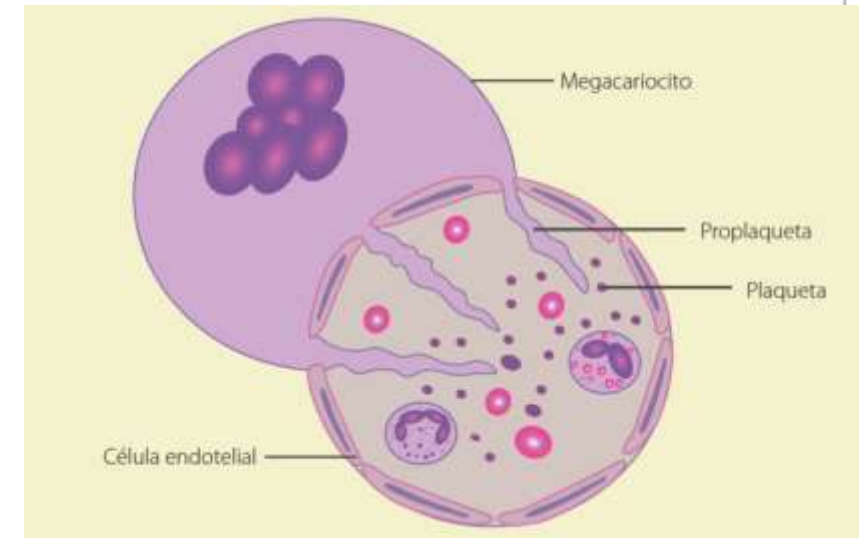
Vida media de las plaquetas: 8-10 días

Producción diaria de 10^{11} plaquetas para mantener un nivel constante

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos derivados de los megacariocitos, células gigantes (50–100 μm) en la medula ósea

Una vez liberadas a la circulación, las proplaquetas sufren un proceso de remodelación en la microcirculación para formar las plaquetas propiamente dichas.

Los pulmones son el principal sitio de liberación de plaquetas a la circulación sanguínea



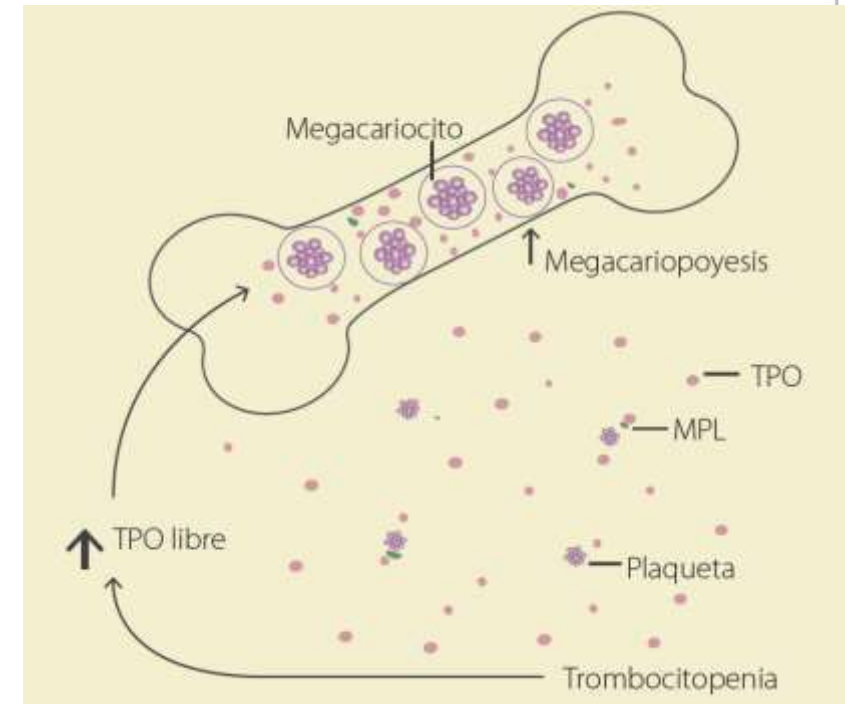
Trombopoyesis

La trombopoyetina (TPO)

- Citocina estimulante de todos los estadios de la trombopoyesis
- Gen THPO en el cromosoma 3q26.3-3q27; consta de 332 aa (los 155 primeros, homólogos con EPO)
- Producida en el hígado y los niveles sanguíneos de TPO son el controlador clave de la megacariocitopoyesis en condiciones fisiológicas

El receptor de la TPO, denominado **MPL (CD110)** se expresa predominantemente en los tejidos hematopoyéticos, incluyendo hemangioblastos y células progenitoras hematopoyéticas, con mayor densidad en los megacariocitos

Los niveles circulantes de TPO libre inducen la proliferación y maduración concentración - dependiente de los progenitores megacariocíticos



La frecuencia y la importancia de la trombocitopenia

Acute Liver Failure Study Group (1.600 pacientes)

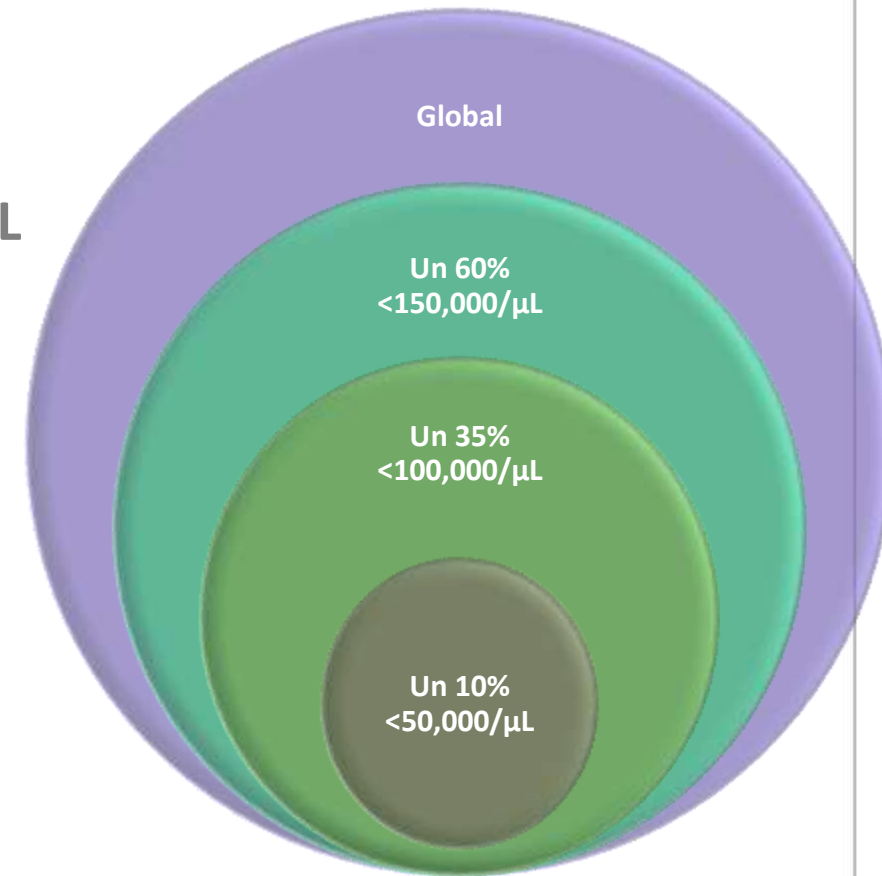
Mediana del recuento de plaquetas al ingreso $\sim 130,000/\mu\text{L}$

Un 60% $< 150,000/\mu\text{L}$

Un 35% $< 100,000/\mu\text{L}$

Un 10% $< 50,000/\mu\text{L}$

La trombocitopenia progresiva en enfermedad aguda es un indicador de fallo multiorgánico.



Las plaquetas contribuyen a la generación de trombina

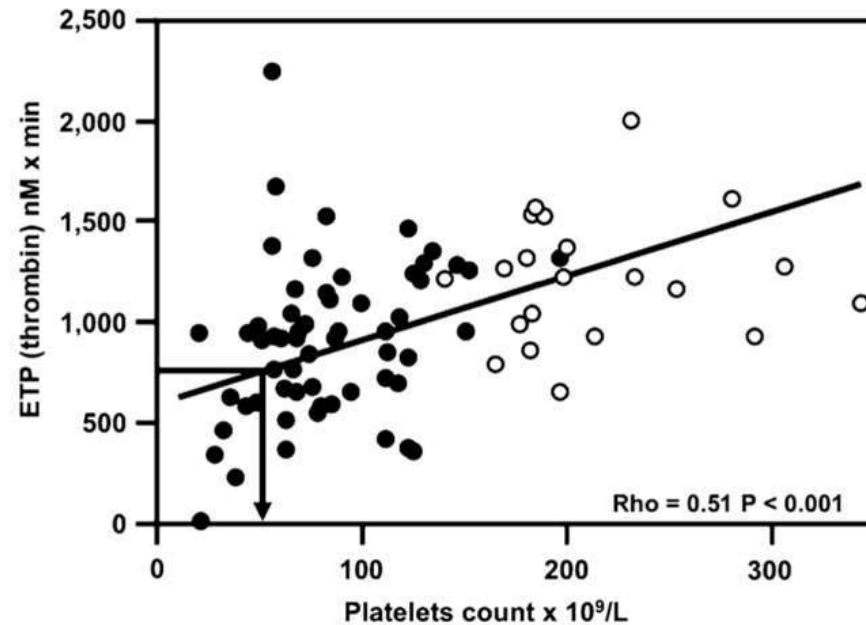


Fig. 4 Correlation between thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential (*ETP*) and platelet count in patients with cirrhosis (*closed symbols*) and healthy individuals (*open symbols*). *Arrows* identify the smallest numbers of platelets (i.e., $56 \times 10^9/l$) that secure *ETP* corresponding to the lower limit of the reference interval

No sólo hablamos de **trombocitopenia** en los pacientes con hepatopatía crónica, sino de **trombocitopatía**

Fisiopatología de la Trombocitopenia en hepatopatía crónica

Secuestro
esplénico

Producción
reducida

Destrucción
aumentada

Secuestro esplénico

- El bazo puede aumentar 8-10 veces su tamaño normal (esplenomegalia congestiva)
- Retención de un gran número de leucocitos, eritrocitos y plaquetas en el bazo (5,5-20 veces mayor que los niveles normales), que facilita la fagocitosis: Citopenias periféricas
- En circunstancias normales, aproximadamente **un tercio** de las plaquetas se almacenan en el bazo y los otros **dos tercios** en la circulación sanguínea
- En situaciones de hiperesplenismo, 50-90% de las plaquetas son retenidas en el bazo

Inmunológica

- Autoinmune
- Virus hepatitis C
- Fármacos
- Sepsis

No inmunológica

- Cizallamiento
- Hiperfibrinólisis
- Traslocación bacteriana
- Sepsis

Evaluación de la hemostasia

Coagulopatía en el paciente con enfermedad hepática

Medición de la hemostasia en la hepatopatía

Los defectos complejos de la hemostasia en la cirrosis hepática se han medido tradicionalmente con:

1. TP y TTPA
2. Tiempo de hemorragia
3. Recuento plaquetar
4. Medicion de los componentes de la fibrinolisis

Test clásicos de la hemostasia

TP, TPTa, plaquetas y fibrinógeno.

No predicen riesgo trombótico en hepatopatía.

No predicen riesgo hemorrágico en hepatopatía.

No hay correlación clara con los test globales; solo la cifra de fibrinógeno y la cifra de plaquetas correlacionan con ellos y la clínica.

Son peor opción para el tratamiento y seguimiento de la hemostasia en situaciones de sangrado o intervencionismo.

El TP no predice la clínica hemorrágica

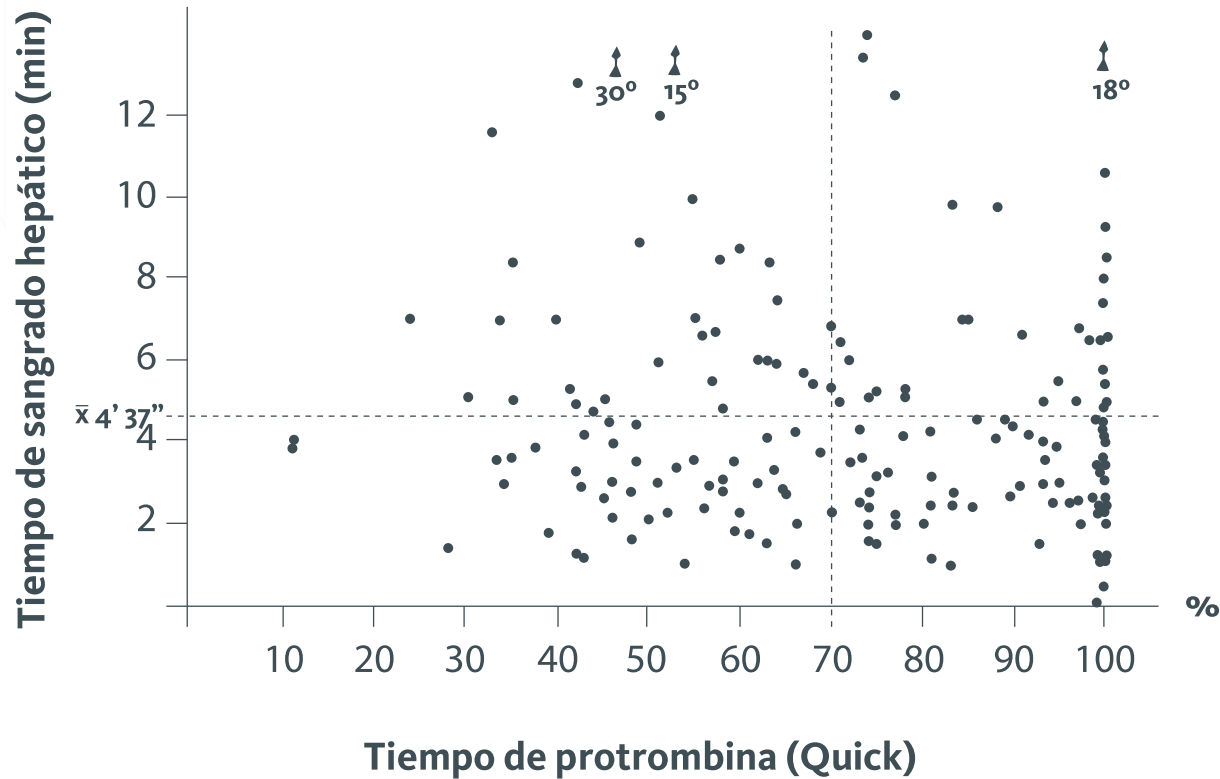


Fig 2. Correlation of liver bleeding time and thrombocyte count (' = min; " = sec). Horizontal line: average LBT, vertical line: lower limit of normal (150,000/mm³).

been different groups of liver diseases. Correlation analyses were performed for LBT and coagulation parameters by one-way analysis of variance with all pairwise differences using the t-test. The t-test was employed for these calculations. In patients in whom biopsies had been obtained, the average LBT was 4'37". The individual LBTs of the 100 patients were: 1; 5 and 3.5; 8.5 and 3.5; 0 and 1; 1 min. Patients in whom compression biopsies had been obtained were excluded from this last analysis.

RESULTS

There was no correlation of LBT with any of the coagulation parameters, underlying liver disease, or the size of the biopsy cylinder.

LBT and Clotting Parameters. The average LBT of all cases was 4 min 37 s. Correlation analyses between coagulation parameters and LBT are shown in Table 1.

Medición de la hemostasia en la hepatopatía

| Riesgo de sangrado | | Riesgo de trombosis | |
|--|---|-------------------------------------|------------------|
| TP/TTPA | No predice riesgo | Fibrinógeno, PC, PS, AT, etc | Asociación débil |
| Recuento plaquetas | Riesgo sólo con valores muy bajos | Estudios de trombofilia | No se emplean |
| Función plaquetar | Trombocitopatía | | |
| Tiempo de sangrado | No predice riesgo | | |
| Fibrinolisis | Tiempo de lisis | | |
| Test globales: generación de trombina | Los mejores, pero muy complejos y poco disponibles Reflejan globalmente la coagulación No hay referencias validadas | | |
| Test viscoelásticos | | | |

TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada;
 PC: proteína C; PS: proteína S; AT: antitrombina.

Técnicas viscoelastográficas

Determinan las propiedades viscoelásticas del coágulo

Tromboelastografía (TEG[®])

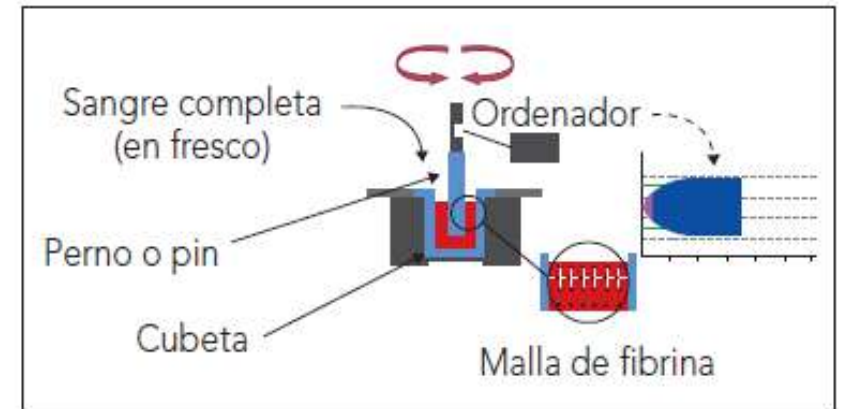
Tromboelastometría rotacional (tromboelastometría) (ROTEM[®])

Ambas técnicas permiten el estudio de la función hemostática desde el comienzo de la formación del coágulo hasta su ruptura por la fibrinólisis.

Las determinaciones se realizan en sangre completa y en fresco lo que dificulta su utilización.

Pruebas globales de la coagulación

Hosvany Fernández Bello



Técnicas viscoelastográficas

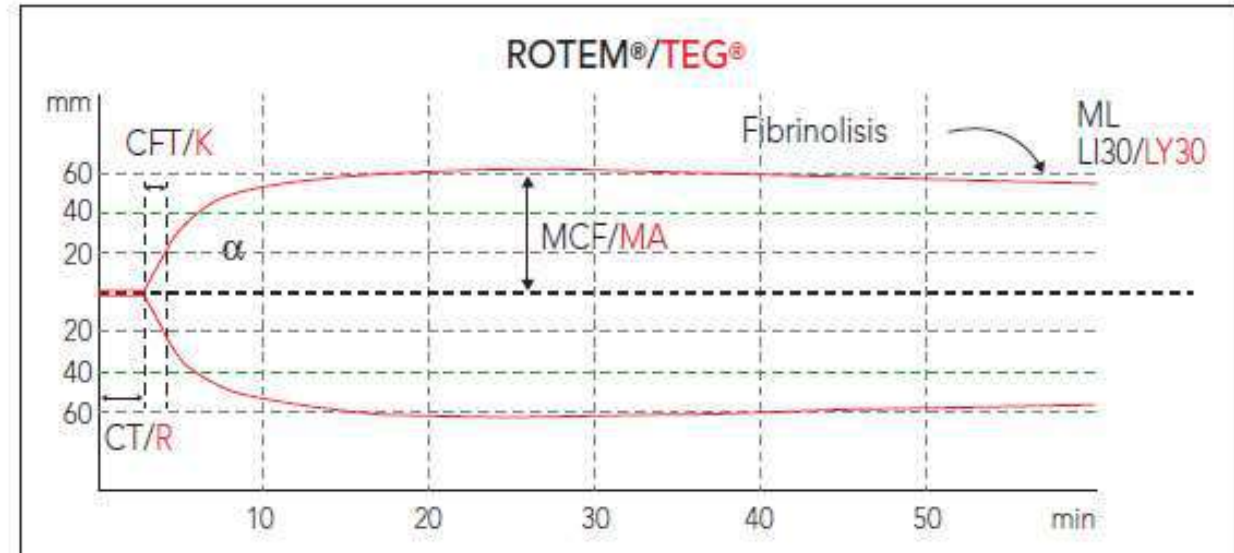
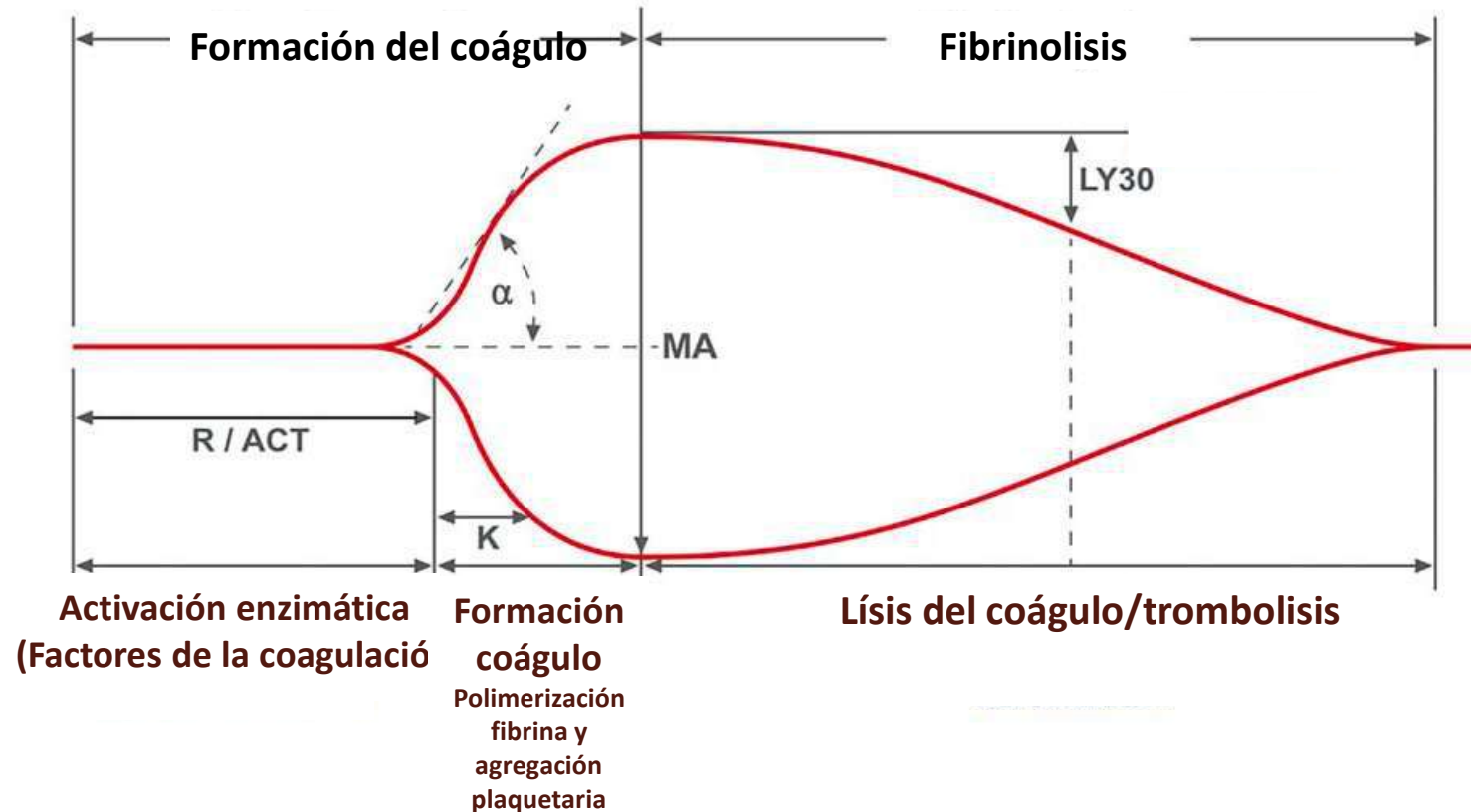


TABLA 3. Parámetros del TEG® y el ROTEM® y su definición.

| TEG® | ROTEM® | Definición |
|--|--|---|
| Tiempo de reacción (R) | Tiempo de coagulación (CT) | Tiempo desde el comienzo del test hasta la amplitud de 2 mm |
| Tiempo cinético (K) | Tiempo de formación del coágulo (CFT) | Tiempo desde R hasta la amplitud de 20 mm |
| Ángulo alfa (α): pendiente de la recta que une la amplitud en el tiempo R y K | Ángulo alfa (α): tangente a la curva en la amplitud de 2 mm | (ver en cada caso) |
| Máxima amplitud (MA) | Firmeza máxima del coágulo (MCF) | Máxima amplitud (máxima fortaleza del coágulo) |
| CL 30 | LY30 | Porcentaje de lisis a los 30 minutos |

Test globales de la hemostasia

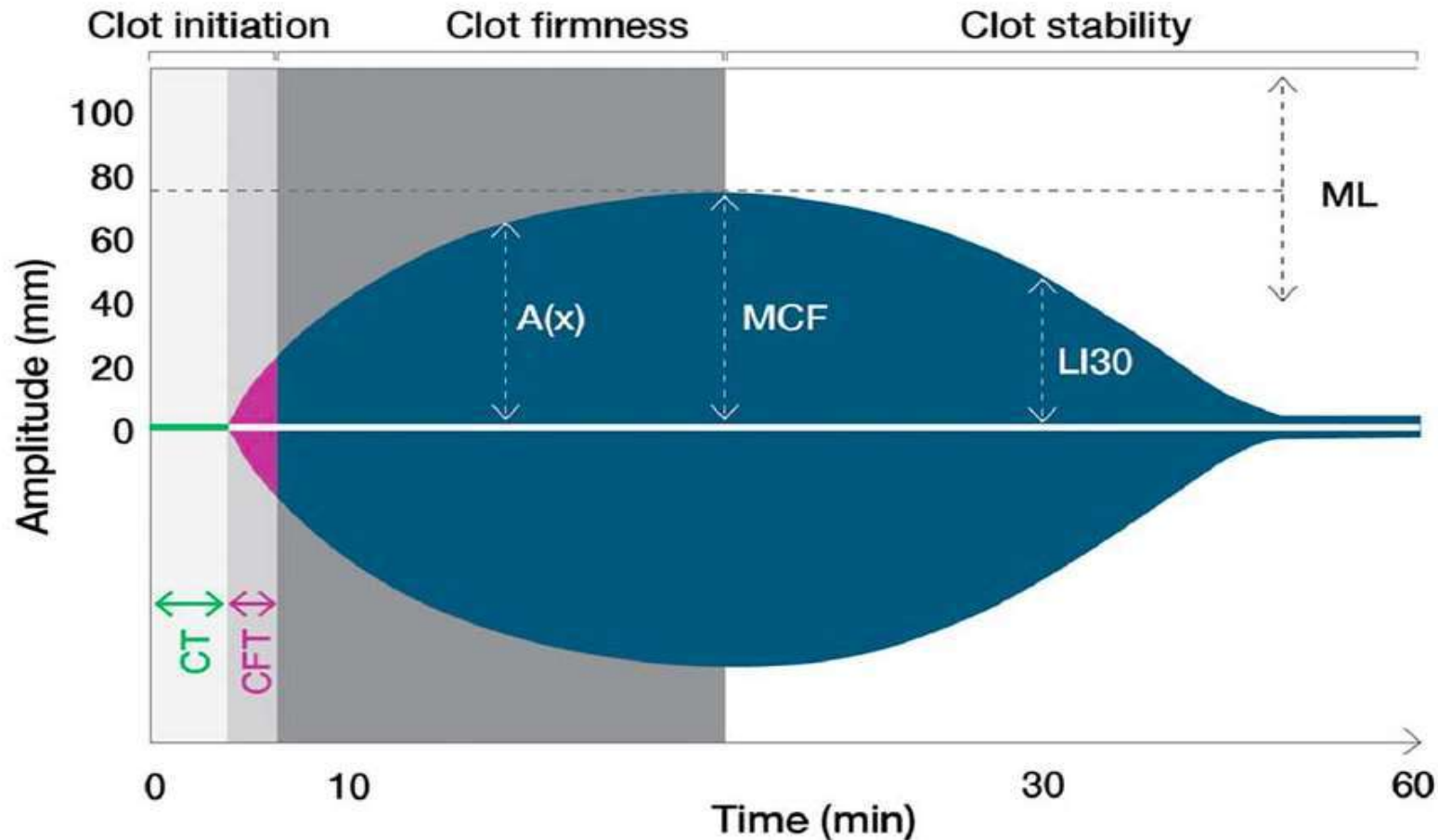
Tromboelastografía (TEG)



ACT: tiempo de activación de la coagulación;
CFT: tiempo de formación de coágulo;
CT: tiempo de coagulación;
K: tiempo de cinética;
LI30: índice de lisis 30;
LY30: lisis 30;
MA: amplitud máxima;
MCF: máxima firmeza del coágulo;
ML: lisis máxima;
R: tiempo de reacción

Test globales de la hemostasia

Tromboelastometría rotacional (ROTEM)



ACT: tiempo de activación de la coagulación;
CFT: tiempo de formación de coágulo;
CT: tiempo de coagulación;
K: tiempo de cinética;
LI30: índice de lisis 30;
LY30: lisis 30;
MA: amplitud máxima;
MCF: máxima firmeza del coágulo;
ML: lisis máxima;
R: tiempo de reacción

Interpretación de los parámetros de los VET

| ¿Qué mide? | TEG Nomenclatura | ROTEM Nomenclatura | Definición | ¿Qué implica? |
|--|--------------------------|--------------------------|---|---|
| Tiempo que tarda en iniciarse el coágulo | R (min) | CT (s) | Tiempo desde el comienzo de la técnica hasta que la amplitud del coágulo mide 2mm | Factores de la coagulación, anticoagulantes, factor tisular |
| Velocidad formación coágulo | K (min) | CFT (s) | Tiempo desde que el coágulo tiene una amplitud de 2mm hasta que alcanza los 20mm | Fibrinógeno y plaquetas |
| | Ángulo α (grados) | Angulo α (grados) | Ángulo resultante de un línea tangente desde el punto de inicio del coágulo (R o CT) hasta la pendiente de la curva en desarrollo | Fibrinógeno y plaquetas |
| Firmeza coágulo | MA (mm) | MCF (mm) | Pico máximo de amplitud del coágulo | Fibrinógeno y plaquetas |
| | A5/A10 (mm) | A5/A10 (mm) | Amplitud del coágulo a los 5 y 10 minutos | Fibrinógeno y plaquetas |
| Lisis del coágulo | LY30, LY60 (%) | LI30, LI60 (%) | Porcentaje de reducción de la amplitud máxima del coágulo a los 30 y 60 min | Fibrinolisis |
| | | ML (%) | Porcentaje de reducción de la amplitud máxima del coágulo cuando finaliza el test | Fibrinolisis |

TABLA 5. Reactivos del ROTEM® cuyo vial se puede utilizar para más de un uso (reactivos líquidos)*.

| Nombre del reactivo | Composición | Observaciones | Utilidad |
|---------------------|--|---|--|
| Star-tem® | CaCl ₂ | Recalcificador del medio | Recalcificador del medio |
| Ex-tem® | FT, FL e inhibidor de la heparina | Activación de la coagulación por la vía extrínseca. No sensible a la presencia de heparina porque contiene un inhibidor de la misma. No sensible a deficiencias de factores VIII, IX y XI | Sensible a déficit de los factores VII, X, V, II, I y alteración de plaquetas y fibrinólisis |
| Fib-tem® | ex-tem® + inhibidor de la función plaquetaria (citocalasina D) | Activación de la coagulación por la vía extrínseca con inhibición de la función plaquetaria. La máxima amplitud se debe solo a la contribución del fibrinógeno | Estudio funcional del fibrinógeno y la formación de fibrina sin participación de las plaquetas. |
| In-tem® | ácido eláxico + FL | Activación de la coagulación por la vía de contacto | Sensible al déficit de los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, alteración de plaquetas y fibrinólisis |
| Ap-tem® | ex-tem® + inhibidor de la plasmina (aprotinina) | Activación de la coagulación por la vía extrínseca con inhibición de la plasmina | Detección de hiperfibrinólisis |
| Hep-tem® | in-tem® + heparinasa | Activación de la coagulación por la vía de contacto con eliminación del efecto de la heparina si está presente en el medio | Detección y control del tratamiento con heparina |

*En el caso de reactivos sólidos los nombres de los reactivos vienen acompañados por la letra "s", abreviatura del inglés single shot o de "un solo uso". En este caso se utiliza 1 vial para cada determinación. Estos reactivos ya contienen CaCl₂ por lo que no hay necesidad de utilizar el star-tem®. A diferencia del reactivo ex-tem®, el reactivo "ex-tem s®" no contiene inhibidor de la heparina por lo que en presencia de heparina mostrará tiempos de coagulación alargados. FT: factor tisular; FL: fosfolípidos.

Pruebas globales de la coagulación

Hosvany Fernández Bello

Ext-tem: Vía extrínseca

Fib-tem: Funcionalidad del fibrinógeno

In-tem: Vía intrínseca

Ap-tem: detección de hiperfibrinólisis

Hep-tem: detecta la presencia de heparina

Patrones clínicos

Método:

ROTEM® EXTEM o Kaolin TEG®

Morfología normal



Trombocitopenia



Déficit de fibrinógeno



Déficit de factores de la coagulación



Hiperfibrinólisis



ROTEM® FIBTEM o FF-TEG



ROTEM® APTEM



FF-TEG: tromboelastografía funcional con fibrinógeno
ROTEM®: tromboelastometría rotacional
TEG®: tromboelastografía.

Interpretación del Tromboelastograma

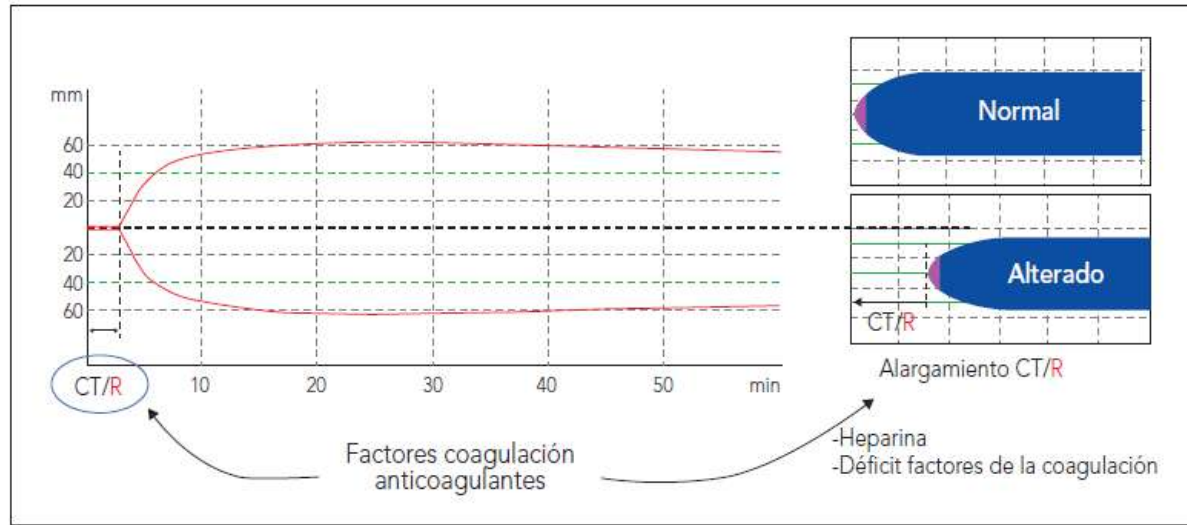


FIGURA 8. Alargamiento del CT (ROTEM®) o R (TEG®) por déficit en los factores de la coagulación o presencia de inhibidores, como la heparina. Estos dos parámetros no se afectan por el déficit de fibrinógeno o alteración en el número o función de las plaquetas.

CT alargado: déficit en los factores de coagulación o inhibidores
No se afecta por déficit de fibrinógeno o alteraciones de plaquetas

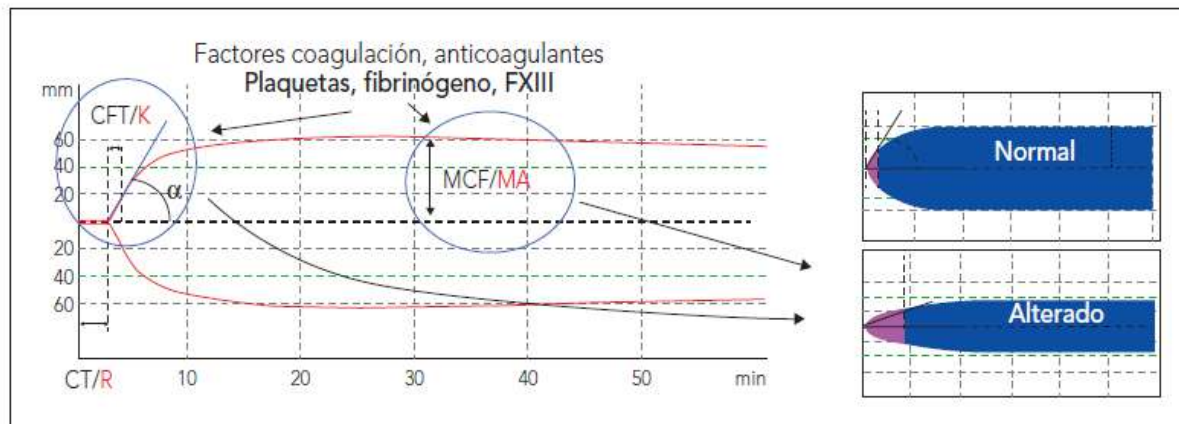


FIGURA 9. Alteración del trombograma por déficit de plaquetas, fibrinógeno o FXIII.

CFT y/o MCF alterados: déficit de plaquetas, fibrinógeno o FXIII

Interpretación del Tromboelastograma

Pruebas globales de la coagulación

Ihosvany Fernández Bello

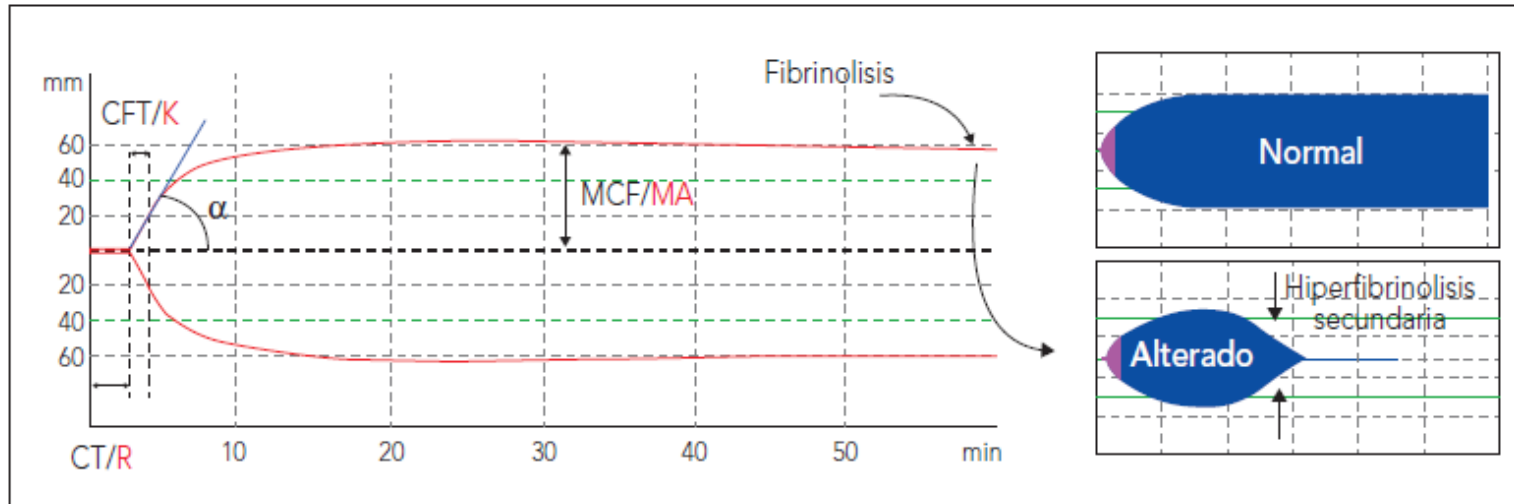


FIGURA 10. Ejemplo de hiperfibrinólisis secundaria.

Hiperfibrinólisis primaria:

Aumento de CFT y
disminución de MCF

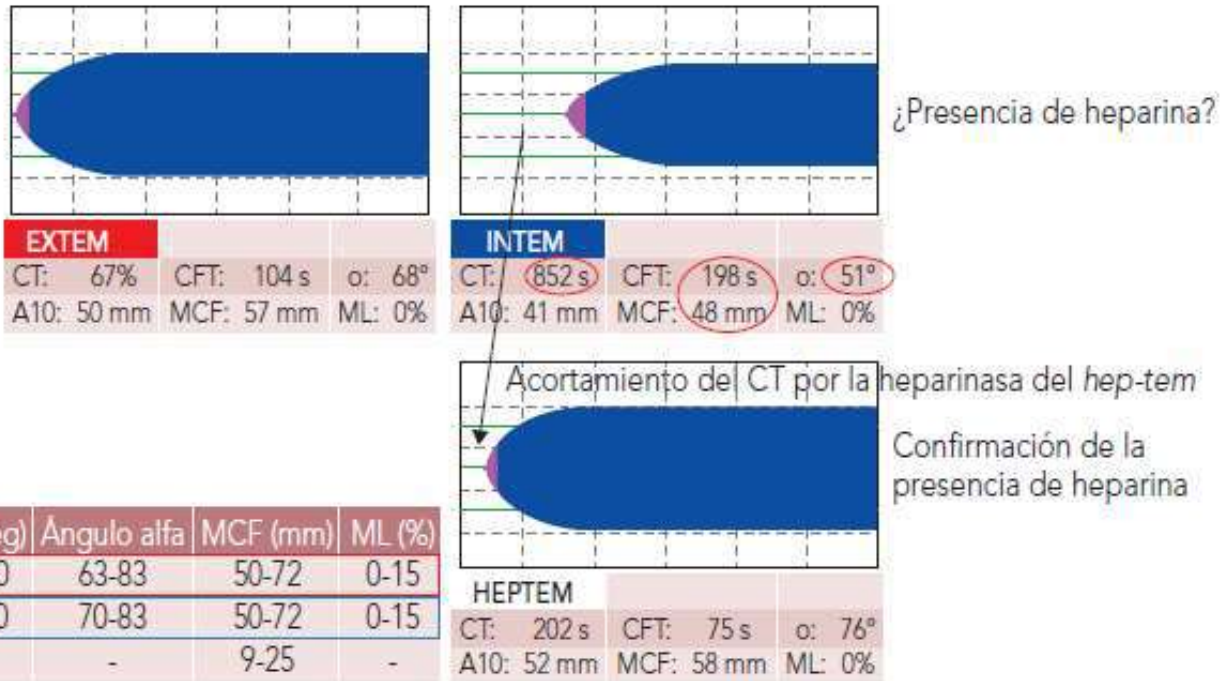
Hiperfibrinólisis secundaria:

lisis prematura del coágulo

Diagnóstico diferencial con el Tromboelastograma

Pruebas globales de la coagulación

Hosvany Fernández Bello



| Valores normales | | | | | |
|------------------|----------|-----------|-------------|----------|--------|
| | CT (seg) | CFT (seg) | Ángulo alfa | MCF (mm) | ML (%) |
| EXTEM | 38-79 | 34-160 | 63-83 | 50-72 | 0-15 |
| INTEM | 100-240 | 30-110 | 70-83 | 50-72 | 0-15 |
| FIBTEM | - | - | - | 9-25 | - |

Ex-tem normal: podemos descartar defectos de vía extrínseca o común, plaquetas o fibrinógeno

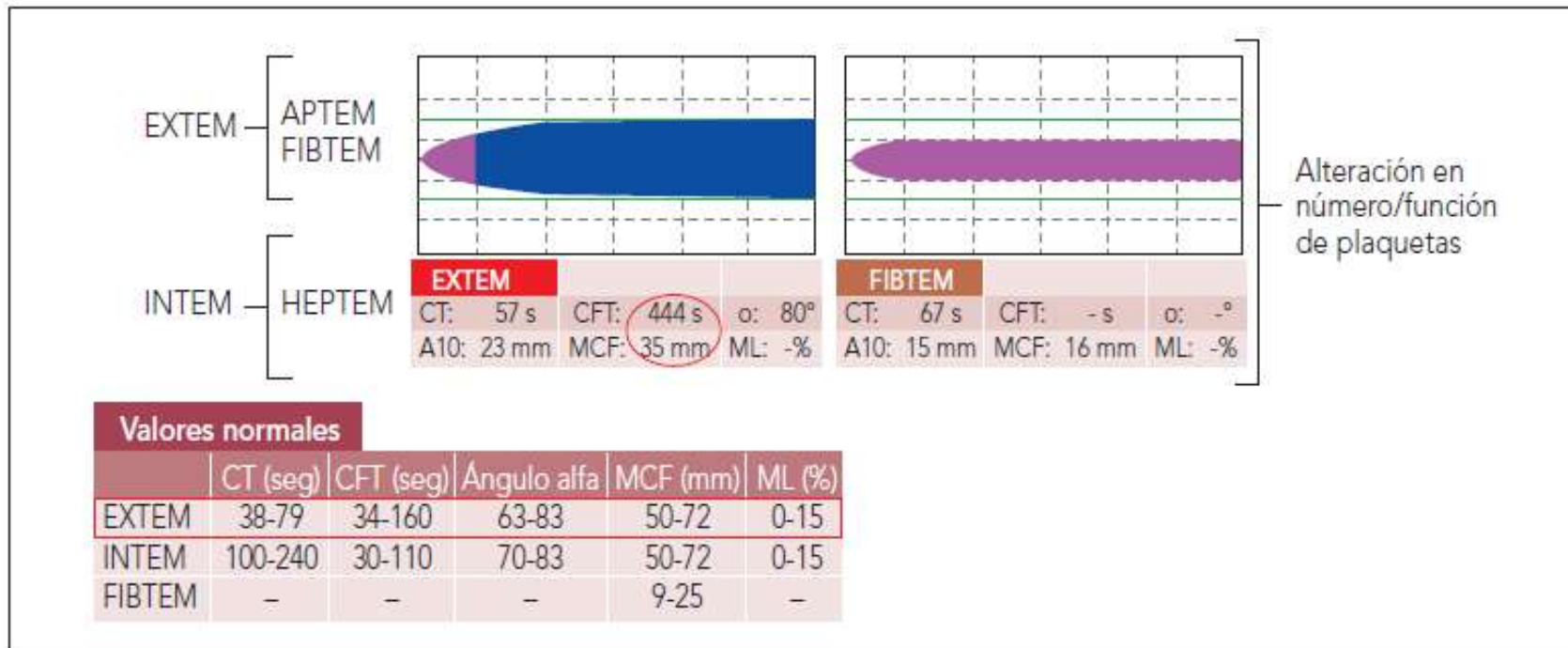
In-tem alterado:

¿Vía intrínseca?
¿Heparina?

Diagnóstico diferencial con el Tromboelastograma

Pruebas globales de la coagulación

Hosvany Fernández Bello



CFT y MCF alterados:

¿Plaquetas?

¿Fibrinógeno?

Figura 3. Elementos diagnósticos de la tromboelastometría

Figura 3a. Trombo normal



Figura 3b. Déficit de plaquetas

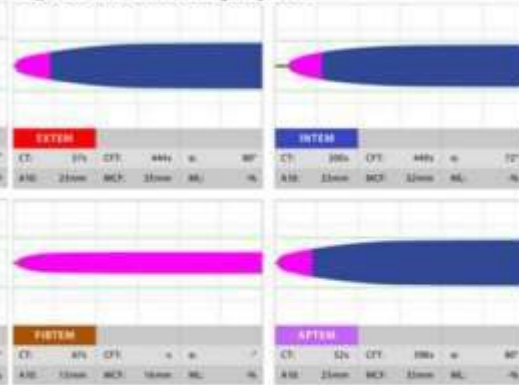


Figura 3c. Déficit de fibrinógeno

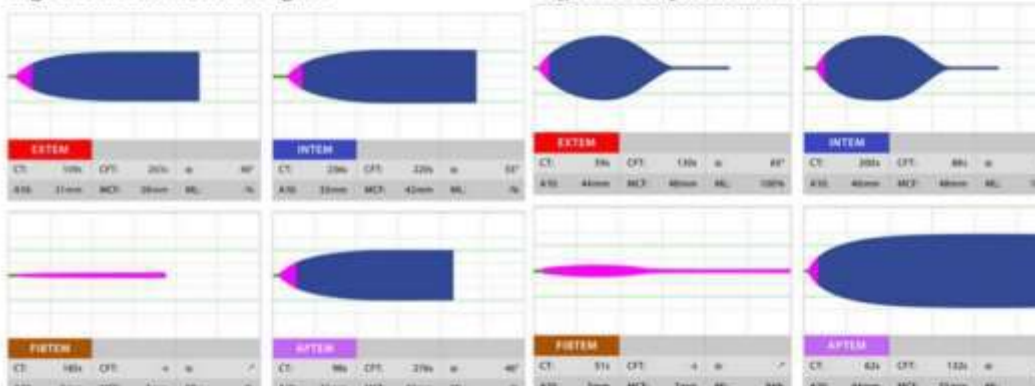


Figura 3d. Hiperfibrinólisis

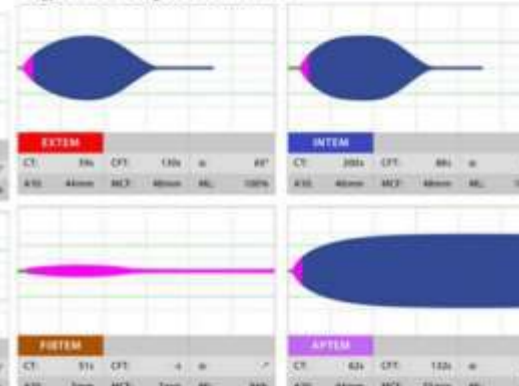
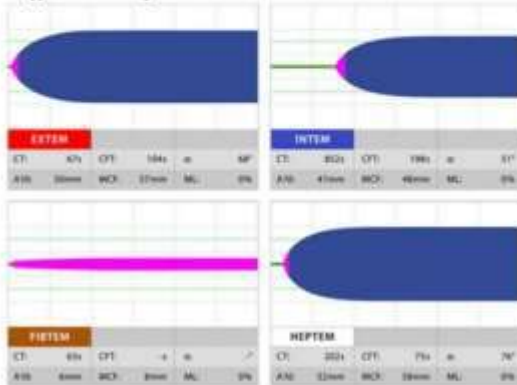


Figura 3e. Heparinización



Anestesia general / 19 diciembre 2016

Tromboelastometría

by Patricia Duque González

- A. Trombo normal
- B. Déficit plaquetario
- C. Déficit de fibrinógeno
- D. Hiperfibrinólisis
- E. Heparinizado

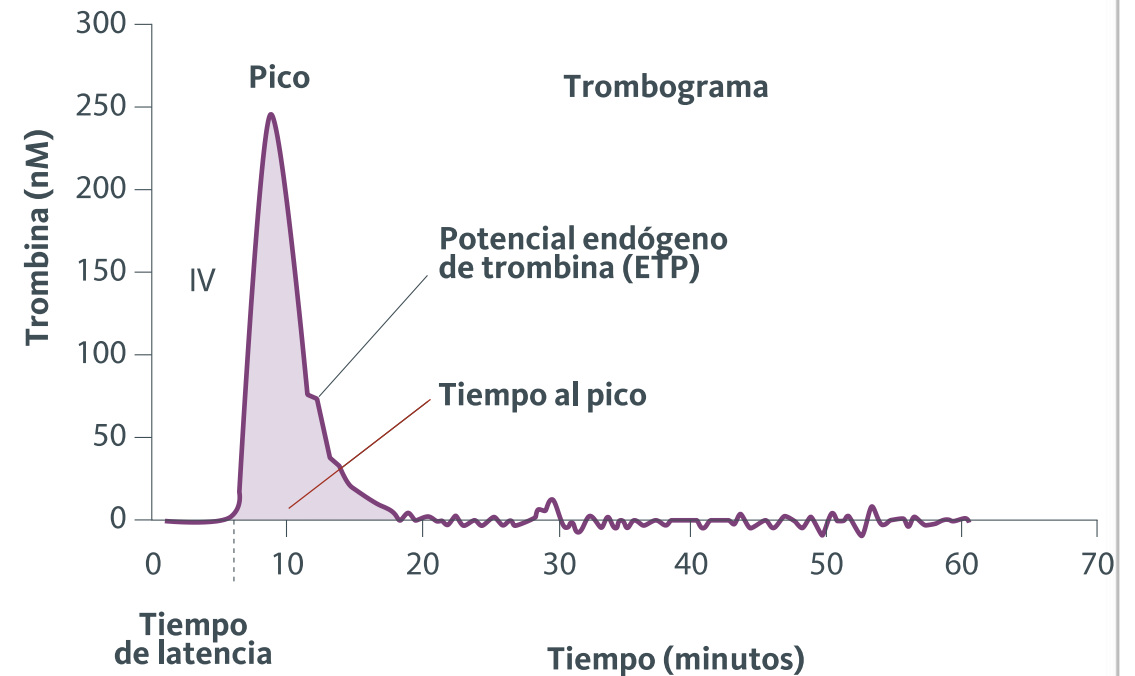
Técnicas de medición de generación de trombina (TGT)

Emplea sangre total

Parámetros

- Pico de trombina (**Peak thrombin**)
- Potencial de trombina (**ETP**)
- Fase de retardo (**Lag phase**)
- Tiempo de pico de trombina (**Peak time**)

Lag phase y *Peak time* indican velocidad de formación de trombina



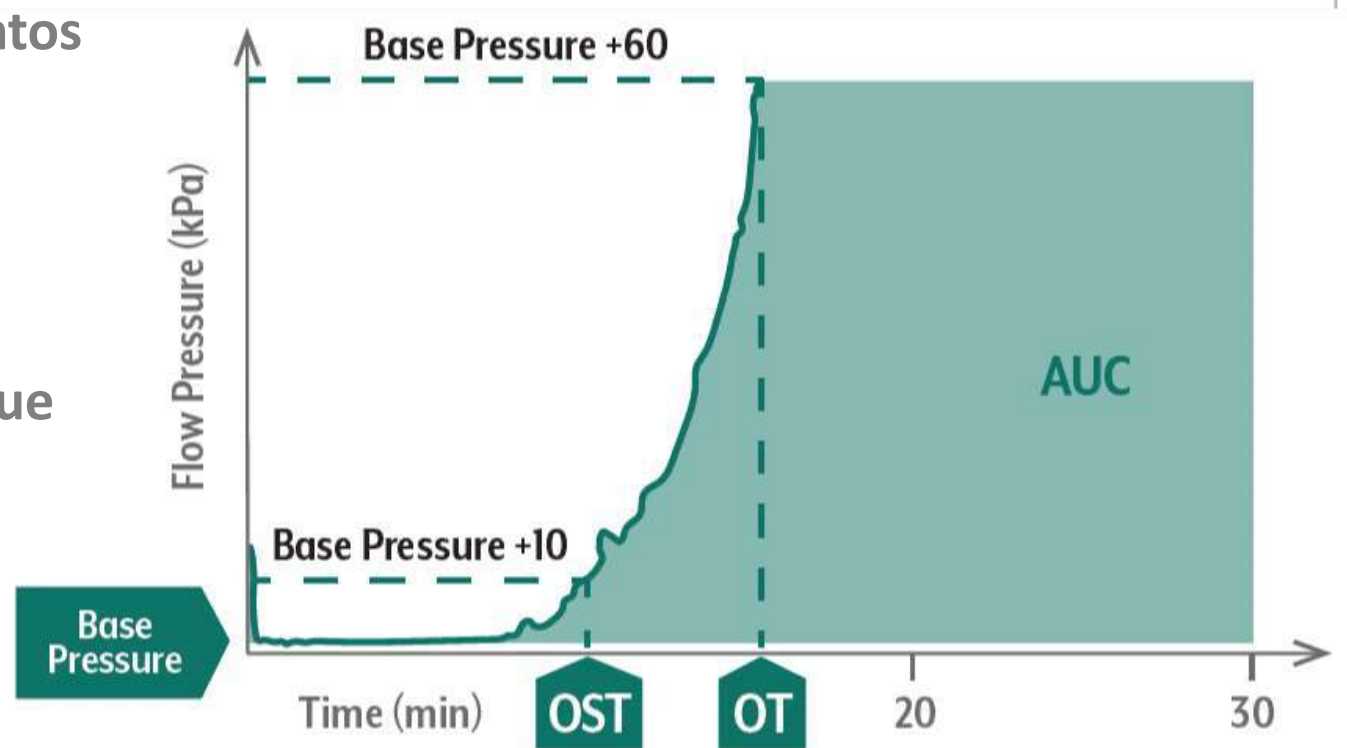
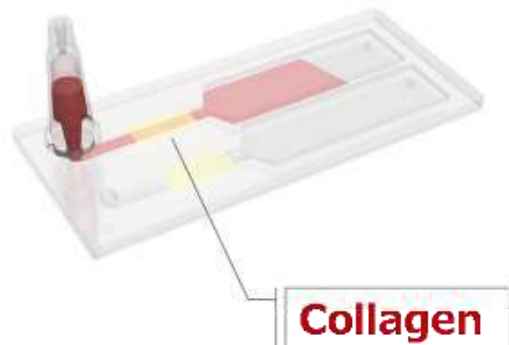
Trombograma y parámetros del potencial endógeno de trombina (*endogenous thrombin potential, ETP*).

- **IV** (índice de velocidad): velocidad de generación de trombina (unidades: nM/min);
- **ETP**: capacidad generación de trombina (unidades: nM × min);
- **pico**: máxima concentración de trombina obtenida (unidades: nanomolar);
- **tiempo al pico**: tiempo transcurrido desde el comienzo del test hasta la obtención del pico de trombina (unidades: min);
- **tiempo de latencia**: tiempo transcurrido desde el comienzo de la determinación hasta el inicio de la generación de trombina (unidades: min).

Microfluídica (T-TAS 1)

Simulan capilares recubiertos de distintos componentes endoteliales, mas activadores plaquetarios o de la coagulación.

Determina la presión necesaria para que siga pasando la sangre



Medición de la hemostasia en la hepatopatía crónica

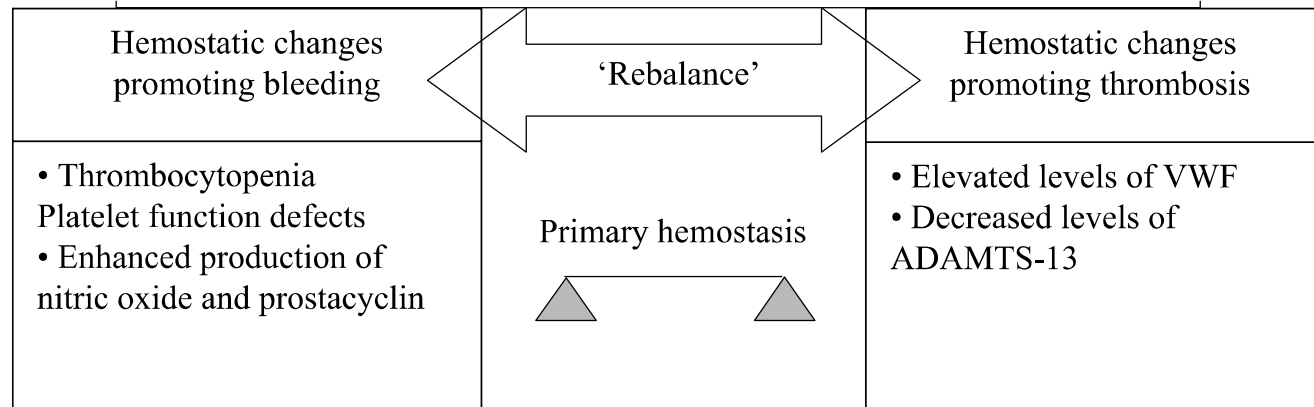
Conclusiones

1. Las pruebas de hemostasia clásica no evalúan bien el riesgo hemorrágico ni trombótico (salvo la cifra de plaquetas y el fibrinógeno).
2. Las pruebas de hemostasia global permiten una evaluación de la hemostasia funcional, pero están insuficientemente estandarizadas.
3. Los resultados de evaluación con VET y TGT son controvertidos en la predicción de riesgo trombótico y hemorrágico, pero son el futuro de la valoración de la hemostasia en condiciones complejas.

Tratamiento y riesgos

Coagulopatía en el paciente con enfermedad hepática

Concepto de REEQUILIBRIO de las alteraciones de la hemostasia



Este reequilibrio **es menos estable** que en los sujetos sanos y puede desequilibrarse en un momento dado hacia el **sangrado** o la **trombosis**.

La tendencia hemorrágica no depende de la alteración de la hemostasia

Table 2. Underlying Conditions That Explain the Bleeding Tendency in Patients with Decompensated Chronic Liver Disease.

Hemodynamic alterations owing to portal hypertension^{20,28,29}

Endothelial dysfunction²⁰

Development of endogenous heparin-like substances owing to bacterial infections^{20,29,30}

Renal failure^{20,31}

Transfusión de las alteraciones de la hemostasia en la hepatopatía

La vitamina K no suele ser efectiva en la corrección de los tiempos de coagulación.

La transfusión de plasma puede mejorar los tiempos de coagulación, pero no reduce el riesgo de sangrado. Muy escasas indicaciones:

- Hemorragia masiva
- Coagulación intravascular diseminada

Los hemoderivados son útiles en la profilaxis y el tratamiento de la hemorragia:

- **FIBRINÓGENO.** Mantener niveles por encima de 2 g/L en el paciente sangrante.
- **COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CPT).** Aporte de factores vitamina K dependientes para corregir los tiempos de coagulación y reducir la hemorragia. Alto riesgo trombótico.
- **ANTITROMBINA.** De forma conjunta al CPT, en situaciones trombóticas o en CID.
- **FACTOR VII ACTIVADO.** Efectivo en situaciones de hemorragia masiva. Alto riesgo trombótico.

Indicaciones de transfusión de plaquetas

Guías de recomendaciones basadas en la evidencia científica.

Traslación al paciente con hepatopatía crónica

Transfusión TERAPEUTICA

- Indicación en pacientes con hemorragia activa y recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.
- En hemorragias en SNC o paciente politraumatizado, el umbral para la transfusión de plaquetas aumenta hasta $100 \times 10^9/L$.
- Hemorragia masiva transfusión de CP, junto con hematíes y el PFC en ratio 1:1:1 para evitar la coagulopatía.

Transfusión PROFILACTICA

- En pacientes hematológicos cuando el recuento de plaquetas es $< 10 \times 10^9/L$.

Recomendaciones por sociedades científicas

| Procedimiento | Guías | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| | AABB | ASCO | BSH | SETS | SIMTI |
| Cirugía mayor | $\geq 50 \times 10^9/L$ | $40-50 \times 10^9/L$ | $> 50 \times 10^9/L$ | $> 50 \times 10^9/L$ | $> 50 \times 10^9/L$ |
| Punción lumbar | $\geq 50 \times 10^9/L$ | NR* | $\geq 40 \times 10^9/L$ | $> 20 \times 10^9/L$ | $> 50 \times 10^9/L$ |
| Colocación de vía central | $\geq 20 \times 10^9/L$ | $\geq 20 \times 10^9/L$ | $\geq 20 \times 10^9/L$ | $> 20 \times 10^9/L$ | $> 50 \times 10^9/L$ |
| Neurocirugía o cirugía oftálmica | NR | NR | $> 100 \times 10^9/L$ | $> 80 \times 10^9/L$ | $> 100 \times 10^9/L$ |
| Biopsia hepática percutánea | NR | NR | $> 50 \times 10^9/L$ | NR | $> 50 \times 10^9/L$ |
| Inserción/retirada de catéter epidural | NR | NR | $\geq 80 \times 10^9/L$ | NR | $> 50 \times 10^9/L$ |
| Aspirado/biopsia de médula ósea | NR | $\geq 20 \times 10^9/L$ | No transfundir | NR | NR |
| Retirada de catéteres tunelizados | NR | NR | No transfundir | $> 20 \times 10^9/L$ | $> 50 \times 10^9/L$ |
| Cirugía de cataratas | NR | NR | No transfundir | NR | NR |
| Trombocitopenia central crónica sin tratamiento activo | NR | No transfundir | No transfundir | $> 5 \times 10^9/L$ | NR |
| Trombocitopenia inmune | NR | NR | No transfundir | No transfundir | NR |

Efectos adversos de las transfusiones de plaquetas

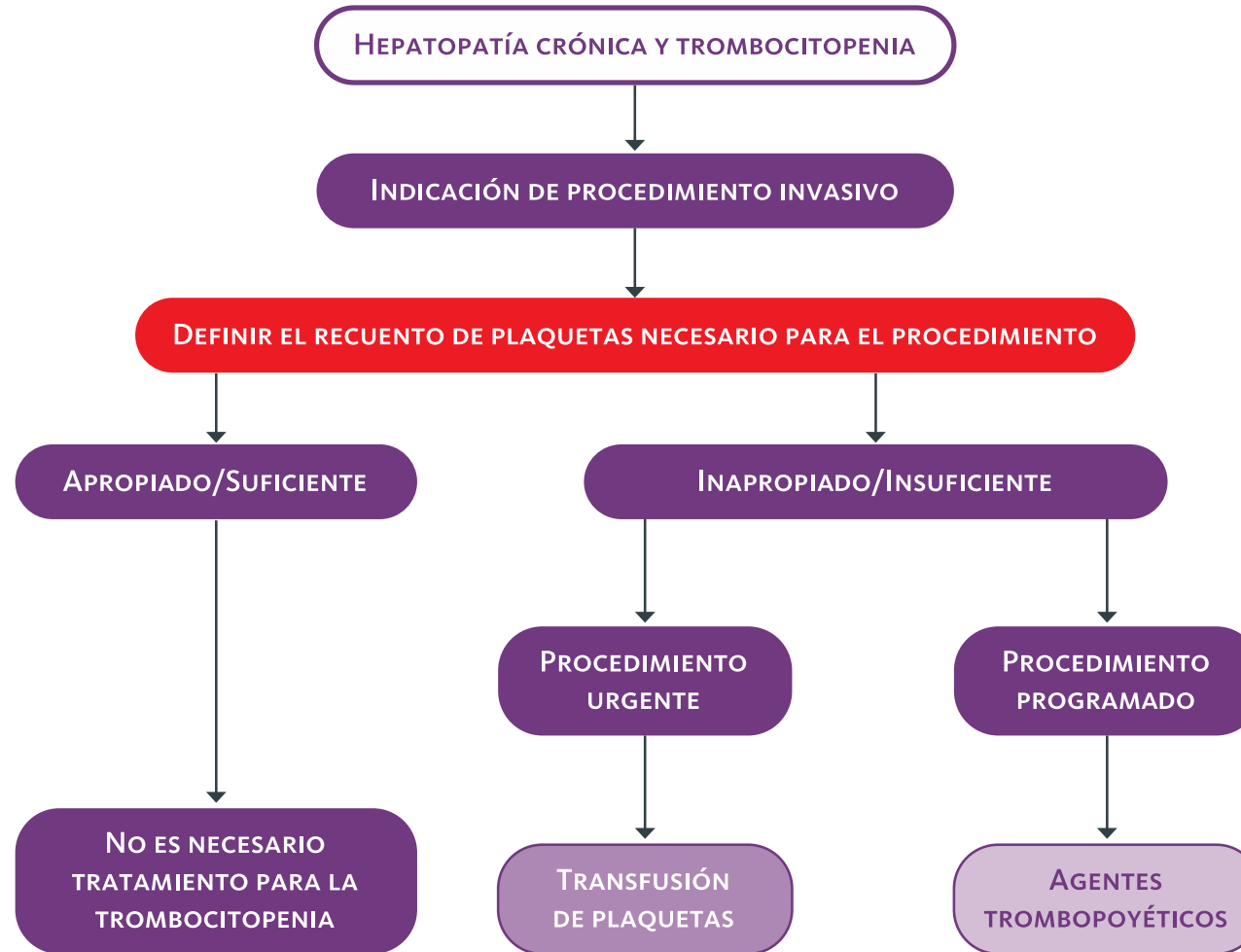
Reacciones alérgicas y/o anafilácticas: las más frecuentes; anticuerpos tipo IgE dirigidos contra proteínas plasmáticas.

Reacciones febriles no hemolíticas: no son raras; fiebre y escalofríos; debidas a los leucocitos y mediadores de la inflamación presentes en los CP.

Otras complicaciones menos frecuentes, pero más graves: lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI), enfermedad del injerto contra el huésped post-transfusional (EICH-T) y la púrpura post-transfusional.

Y las infecciones.

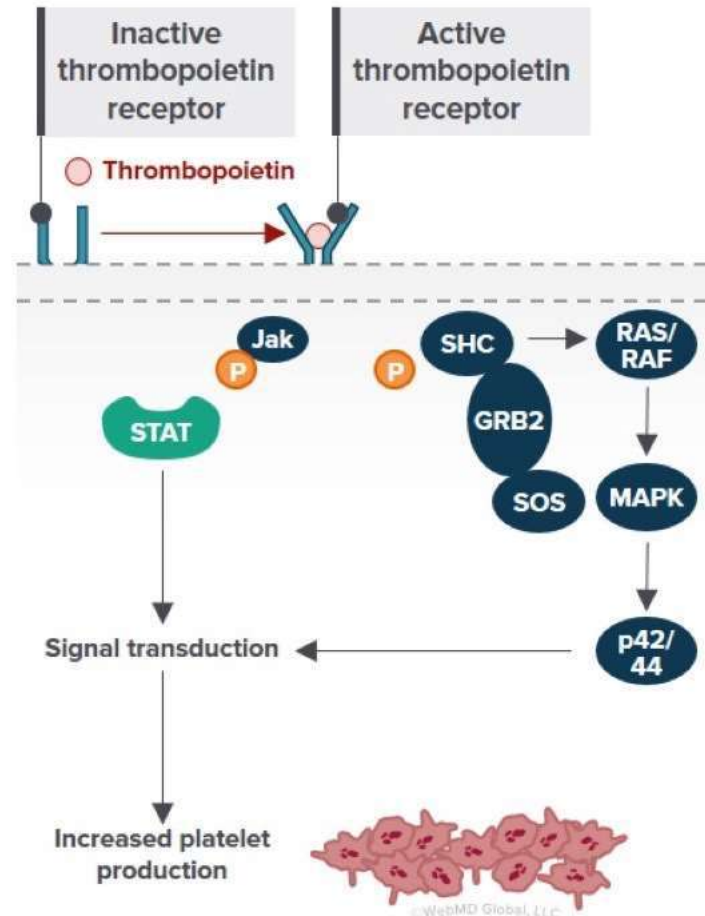
Actitud frente a intervencionismos



Agonistas del receptor de la trombopoyetina (rTPO)

MECHANISM OF ACTION

- TPO agonists induce a conformational change in the TPO receptor, activating the JAK2/STAT pathway
- Activation of the JAK/STAT pathway induces downstream signaling to undifferentiated stem cells in the bone marrow
- The undifferentiated stem cells are induced to follow the megakaryocytic pathway, resulting in increased megakaryocyte progenitor proliferation that leads to the production of platelets

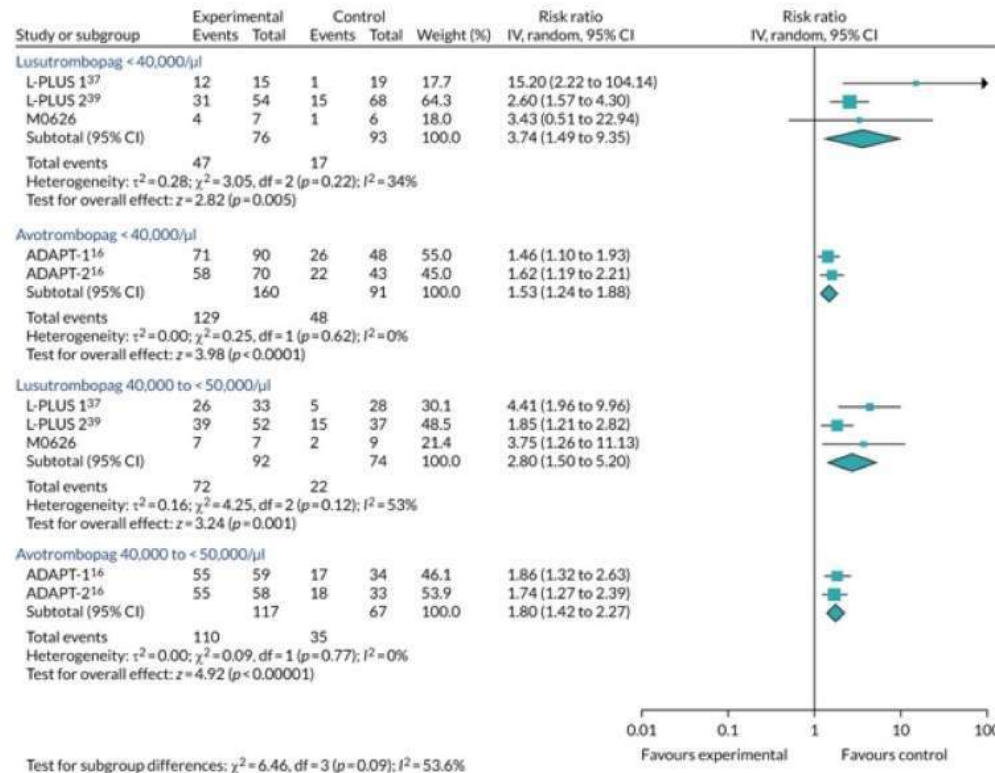


Agonistas de rTPO

| TPO Receptor Agonist ^[a] | Binding Site on the TPO Receptor ^[a] | Route of Administration ^[a] | EMA-Approved Indication in CLD ^[a] |
|-------------------------------------|---|--|---|
| Romiplostim | TPO binding site | Parenteral | No |
| Eltrombopag | Transmembrane binding site | Oral | No |
| Avatrombopag | Transmembrane binding site | Oral | "The treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo an invasive procedure" ^[b] |
| Lusutrombopag | Transmembrane binding site | Oral | "The treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures" ^[c] |

Agonistas de rTPO en procedimientos invasivos

Proportion of participants who required no platelet transfusion prior to the primary invasive procedure (risk ratio scale)



- **Lusutrombopag** was reported to increase the proportion of patients with increased platelet counts (L-PLUS1 and L-PLUS2 trials)
- The ADAPT trials for **avatrombopag** did not use this outcome, but this TPO RA was shown to be effective in achieving the target platelet level of 50,000/ μ l
- Both **lusutrombopag** 3 mg and **avatrombopag** 60 mg or 40 mg for the < 40,000/ μ l or 40,000–< 50,000/ μ l subgroups, respectively, seem to be able to reduce platelet transfusion prior to elective procedures in those with CLD in a safe manner

Debate: transfusión de plaquetas o agonistas de rTPO

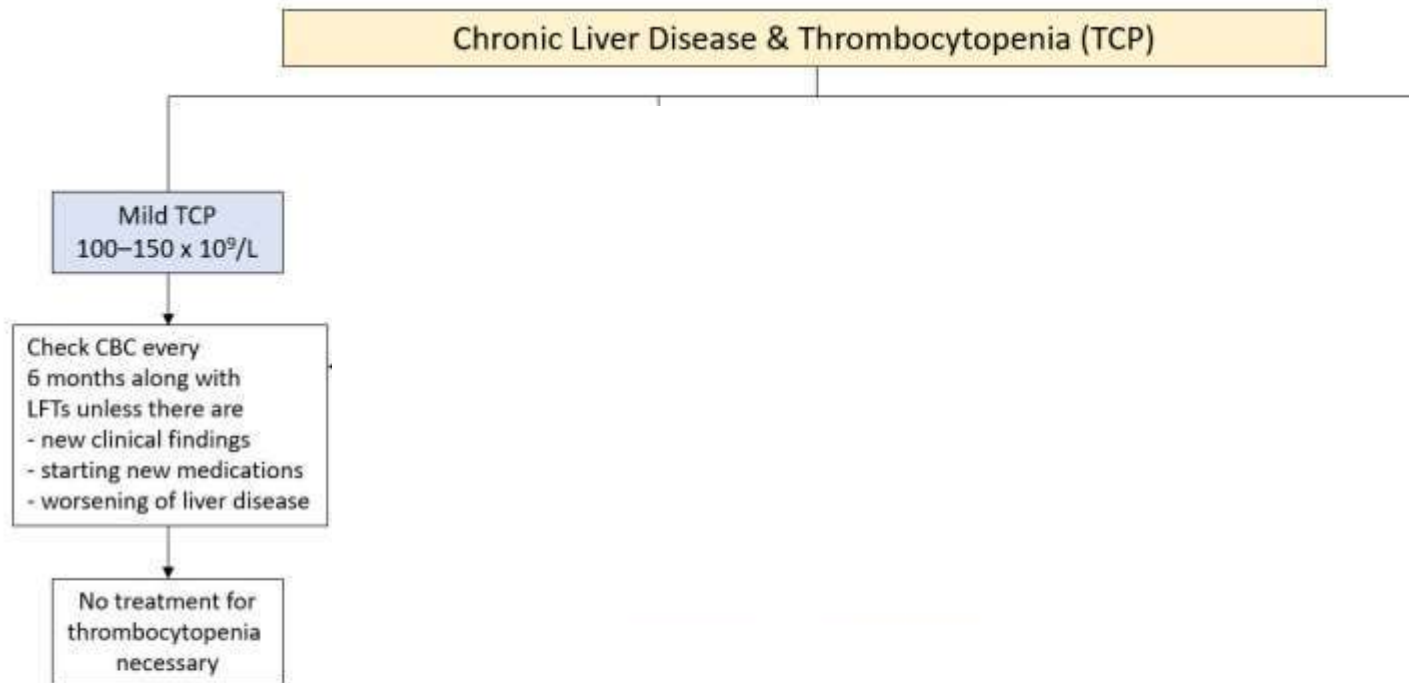
La transfusión de CP puede conllevar ingreso hospitalario, mayor coste y riesgo de infecciones, además de incomodidad para el paciente.

Fármacos orales (lusutrombopag y avatrombopag) pueden ser empleados de forma profiláctica en pacientes con hepatopatía crónica con trombocitopenia grave para aumentar los niveles de plaquetas durante los días que vaya a ser sometido a pruebas diagnósticas o terapéuticas invasivas programadas.

Antes del procedimiento habrá que valorar si ha habido respuesta terapéutica al fármaco. En caso contrario, deberá ser transfundido con plaquetas.

Estos fármacos no deben considerarse para procedimientos diagnósticos o terapéuticos urgentes → Transfusión de plaquetas

Manejo de la trombocitopenia, una propuesta



Originally designed by Gangireddy¹ and subsequently adapted by Saab and Brown.²

1. Gangireddy V et al. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 28, 558-564.

2. Saab S & Brown RS. Management of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2019, 64, 2757-2768.

*The star indicates that, upon platelet transfusion, a target platelet count >100,000/ μ L is aimed at.

El riesgo trombótico también existe



Journal of Hepatology 51 (2009) 682–689

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development^a

Maria Assunta Zocco^{1,*}, Enrico Di Stasio², Raimondo De Cristofaro¹, Marialuisa Novi¹,
Maria Elena Ainora¹, Francesca Ponziani¹, Laura Riccardi¹, Stefano Lancellotti¹,
Angelo Santoliquido¹, Roberto Flore¹, Maurizio Pompili¹, Gian Lodovico Rapaccini¹,
Paolo Tondi¹, Giovanni Battista Gasbarrini¹, Raffaele Landolfi¹, Antonio Gasbarrini¹

¹Department of Internal Medicine, Catholic University of Rome, Gemelli Hospital, Largo A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy

²Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Catholic University of Rome, Rome, Italy



El riesgo trombótico también existe¹

La trombosis de venas intrahepáticas es frecuente – Se asocia con progresión de la cirrosis.²

La oclusión de vv intrahepáticas pequeñas y sinusoides es un factor potencial de remodelación hepática.³

La TV portal es una complicación importante y "frecuente" de la cirrosis

- Asociada con el hepatocarcinoma
- La incidencia de la TVPo no-neoplásica es desconocida ¹
- La prevalencia de la TVPo va del 0,6% al 16%.¹

TV: trombosis venosa; TVPo: trombosis venosa portal ; PC: proteína C; PS: proteína S; AT: antitrombina.

1. Zocco MA, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. Journal of Hepatology 2009;51:682–689

2. Wanless IR, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. Hepatology 1995;21:1238–1247.

3. Wanless IR, et al. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). Hepatology 1995;21:1232–1237.

La TVPo en la cirrosis hepática tiene origen multifactorial

Causas congénitas y adquiridas + factores locales anatómicos y hemodinámicos

Factores predisponentes:

Sexo masculino, cirugía previa abdominal, encefalopatía, ascitis, historia previa de varices sangrantes, trombocitopenia, Child-Pugh-C, escleroterapia de varices, trombofilia genética (FV Leiden y mutación G20210A de la protrombina, anticuerpos antifosfolípidos, reducción de PC, PS y AT, y otros).



Profilaxis antitrombótica en los pacientes con cirrosis

ETEV

Aumento de incidencia de trombosis en pacientes con cirrosis² $RR\ 1.74\ 95\% CI\ (1.54-1.95)$

Evidencia de que la coagulopatía no protege contra la ETEV en pacientes con cirrosis³

La heparina no se ha relacionado con aumento de sangrado (*pooled* OR 0.87; 95% CI 0.34-2.18)

y no aparenta reducir la tasa de ETEV en pacientes con cirrosis⁴ (*pooled* OR 1.65; 95% CI 0.36 to 7.54).

TVPo

Algunos estudios demuestran la utilidad de la HBPM en la prevención de la TV Portal, incluso de la aparición de descompensación y mejora de la supervivencia.⁵

Pero también hay estudios que cuestionan su utilidad en el tratamiento de la TV Portal.⁶

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TVPo: trombosis venosa portal

1. Guijarro Merino R, et al. Epidemiology of venous thromboembolism disease in Spain. Med Clin (Barc) 2008;131(Suppl. 2-9). 2. Søgaard KK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. Am J Gastroenterol 2009;104:96-101. 3. Dabbagh O, et al. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. Chest 2010;137:1145-9. 4. Gomez Cuervo C, et al. Efficacy and safety of the use of heparin as thromboprophylaxis in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Thrombosis Research 2013;132:414-419. 5. Villa E, et al. Enoxaparin Prevents Portal Vein Thrombosis and Liver Decompensation in Patients With Advanced Cirrhosis. Gastroenterology 2012;143:1253-1260. 6. Mancuso A. Portal Vein Thrombosis and Cirrhosis: The Role of Anticoagulation. Curr Hepatology Rep 2017;16:158-163

Coagulopatía en el paciente con enfermedad hepática

Conclusiones

1. La hepatopatía avanzada provoca numerosas alteraciones en el sistema de la hemostasia, tanto clínicas como analíticas
2. Las alteraciones prohemorrágicas y las protrombóticas pueden estar equilibradas, pero esta compensación es muy inestable
3. Las pruebas de coagulación habituales no miden bien el riesgo hemorrágico ni trombótico
4. El tratamiento es complejo y basado en un buen conocimiento de la enfermedad
5. El riesgo trombótico no es pequeño; debe ser considerado tanto de forma pronóstica como ante la toma de decisiones terapéuticas que impliquen un incremento de dicho riesgo

Muchas gracias

por su atención

Stago