

Universidad Católica de Valencia

San Vicente Mártir

Facultad de Medicina y Odontología

Grado en Medicina

Trabajo de Fin de Grado

***TÉCNICAS INVASIVAS EN PACIENTES CIRRÓTICOS:
RIESGO HEMORRÁGICO Y PROFILAXIS***

Revisión bibliográfica

Autora:

Gracia Cuadrado Gómez

Directora:

Dra. Natalia García Gimeno

Valencia, a 8 de mayo de 2022

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mis hermanos por el apoyo y el ánimo incondicional. Por haberme permitido estudiar una carrera tan preciosa como la Medicina, por haberme acompañado en los momentos difíciles y por haberme dado fuerza y alegría en todo momento. Y sobre todo a mi hermana Teresa por ser el ejemplo de la médico que quiero ser en un futuro.

A mi tutora, la Dra. Natalia García Gimeno, por los consejos, la ayuda y el tiempo dedicado a la elaboración de este trabajo.

A la Universidad Católica de Valencia y mis profesores por su dedicación y empeño en mi formación no solo como médico, sino también a nivel personal durante estos 6 años.

A todos los amigos que me han acompañado, durante toda la carrera, pero sobre todo este curso. Por haberme enseñado a relativizar los problemas, por hacerme ver de lo que soy capaz y por permanecer en todo momento.

A Marcos, por estar siempre a mi lado.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Aspectos generales de la cirrosis hepática	1
1.1.1. Concepto.....	1
1.1.2. Epidemiología.....	1
1.1.3. Etiología.....	2
1.1.4. Fisiopatología de la cirrosis.....	3
1.1.5. Historia natural.....	6
1.2. Fisiología de la hemostasia y su relación con el hígado	8
1.2.1. Fase iniciación.....	9
1.2.2. Fase amplificación.....	10
1.2.3. Fase propagación.....	10
1.2.4. Mecanismos reguladores de la coagulación.....	11
1.3. Fisiopatología de la hemostasia en la cirrosis hepática	13
1.3.1. Hemostasia primaria.....	14
1.3.2. Hemostasia secundaria.....	14
1.3.3. Fibrinólisis.....	15
1.4. Parámetros de laboratorio para evaluar la hemostasia	17
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	22
2.1. Justificación	22
2.2. Hipótesis	23
3. OBJETIVOS	24
4. MATERIAL Y MÉTODOS	25
4.1. Pregunta PICO	25
4.2. Diseño	25
4.3. Criterios de selección	26
4.3.1. Criterios inclusión.....	26
4.3.2. Criterios exclusión.....	26
4.4. Estrategia de búsqueda	26
4.5. Evaluación de la calidad de los artículos	31

5. RESULTADOS	32
5.1. Artículos incluidos en la revisión	32
5.2. Tabla de resultados	33
5.3. Exposición de resultados	43
5.3.1. Objetivo principal: Analizar el riesgo hemorrágico de pacientes cirróticos previo a técnicas invasivas.....	43
5.3.2. Objetivo secundario 1: Analizar la interpretación de los resultados en las pruebas analíticas habituales (INR/TP y plaquetas) y los test viscoelásticos, con el fin de determinar si permiten predecir de manera fiable el riesgo de hemorragia en los pacientes con cirrosis hepática.....	46
5.3.3. Objetivo secundario 2: Analizar el tipo de medidas profilácticas empleadas según el riesgo hemorrágico previamente evaluado y las recomendaciones actuales.....	51
6. DISCUSIÓN	58
6.1. Evaluación del riesgo hemorrágico	58
6.1.1. Pruebas convencionales.....	58
6.1.2. Pruebas viscoelásticas.....	60
6.2. Riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos sometidos a procedimientos invasivos	62
6.3. Profilaxis ante técnicas invasivas	63
7. CONCLUSIONES	67
8. BIBLIOGRAFÍA	68
ANEXO 1- Poster	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Adaptado de Liver fibrosis: <i>Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues</i>	2
Tabla 2. Clasificación Child Pugh.....	8
Tabla 3. Adaptado de <i>Alteraciones de la hemostasia en la cirrosis hepática</i>	17
Tabla 4. Adaptado de <i>Hematología, Manual básico avanzado</i>	18
Tabla 5. Acrónimo PICO. Fuente: elaboración propia.....	25
Tabla 6. Términos de búsqueda en bases de datos. Fuente: elaboración propia.....	28
Tabla 7. Adaptado de <i>Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación</i>	31
Tabla 8. Artículos incluidos en la revisión. Fuente: elaboración propia.....	33
Tabla 9. Adaptado de <i>AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients with cirrhosis</i>	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del lobulillo hepático y del sinusoides.....	5
Figura 2. Fisiología molecular y celular de la coagulación.....	11
Figura 3. Mecanismo fisiológico para control de la coagulación.....	12
Figura 4. Diagrama de flujo adaptado de PRISMA selección de artículos.....	32

ABREVIATURAS

- T-PA: Activador tisular del plasminógeno
- AGA: American Gastroenterology Association
- CID: Coagulación intravascular diseminada
- CVC: Cateterización venosa central
- ROS: Especies reactivas del oxígeno
- EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica
- PDFG: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
- FvW: Factor de von Willebrand
- FT: Factor tisular
- GPVH: Gradiente de presión venosa hepática
- HAI: Hepatitis autoinmune
- HTP: Hipertensión portal
- HPTCS: Hipertensión portal clínicamente significativa
- ACLF: Insuficiencia hepática aguda sobre crónica
- TAFI: Inhibidor de fibrinólisis activable por trombina
- PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
- TFPI: Inhibidor de la vía del FT
- ISI: Índice de sensibilidad internacional
- MEC: Matriz extracelular
- MF: Miofibroblasto
- PFC: Plasma fresco congelado
- TGA: Pruebas de generación de trombina
- TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta
- TEG: Tromboelastograma/Tromboelastografía
- TEM: Tromboelastometría
- ROTEM: Tromboelastometría rotacional
- TPO: Trombopoyetina

RESUMEN

Introducción: Una de las consecuencias de la cirrosis hepática es la alteración de la hemostasia. Se pensaba que en estos pacientes se inclinaba hacia un estado hemorrágico, pero la evidencia más actual demuestra que se encuentra en un delicado ‘re-equilibrio’, que pone en duda la fiabilidad de las pruebas clásicas de la coagulación para evaluar el riesgo hemorrágico en cirróticos. Esto cobra gran importancia en la realización de procedimientos invasivos en estos pacientes a la hora de evaluar el riesgo hemorrágico y la toma de decisiones terapéuticas.

Objetivos: analizar el riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos que van a ser sometidos a técnicas invasivas.

Material y métodos: Se realiza una revisión sistemática de estudios cuyo objetivo principal es la evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos que van a ser sometidos a técnicas invasivas. La búsqueda bibliográfica se realiza a través de Medline (PubMed), EBSCO, Web of Science y Cochrane. Partiendo de 117 artículos, se examina el título y resumen de cada uno conforme a los criterios y se analiza si cumplen los criterios de inclusión.

Resultados: En total se incluyen 19 artículos centrados en la hemostasia de los pacientes cirróticos, pruebas para evaluar su riesgo hemorrágico previo a técnicas invasivas y profilaxis ante estas.

Conclusiones: La evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos sometidos a técnicas invasivas mediante pruebas viscoelásticas y la profilaxis con agonistas de la TPO podrían ser alternativas eficaces a la evaluación mediante parámetros clásicos de la coagulación y profilaxis con hemoderivados, aunque se requieren más estudios.

Palabras clave: cirrosis hepática, hemorragia, técnicas invasivas, profilaxis, evaluación de la hemostasia.

ABSTRACT

Introduction: One of the consequences of liver cirrhosis is impaired hemostasis. It was thought that in these patients the hemostasis was inclined towards an hemorrhagic state, but the latest evidence shows that it's in a delicate 're-equilibrium', which called into question the reliability of the classic coagulation tests to assess hemorrhagic risk in cirrhotic patients. This is of great importance to perform invasive procedures in these patients, to evaluate their bleeding risk and making therapeutic decisions.

Objectives: to analyze bleeding risk in cirrhotic patients undergoing invasive techniques.

Material and method: We carried out a systematic review of studies focusing on the evaluation of bleeding risk in cirrhotic patients undergoing invasive techniques. The bibliographic search is done through Medline (PubMed), EBSCO, Web of Science and Cochrane. On the basis of 117 articles, the title and summary of each one are examined according to the criteria, and whether they meet the selection criteria is analyzed.

Results: A total of 19 articles are included, focused on the hemostasis of cirrhotic patients, tests to assess their bleeding risk prior to invasive techniques and prophylaxis against these.

Conclusions: Evaluation of bleeding risk in cirrhotic patients undergoing invasive techniques using viscoelastic tests and prophylaxis with TPO agonists could be effective alternatives to evaluation using classic coagulation parameters and prophylaxis with blood products, although more studies are required.

Key words: liver cirrhosis, hemorrhage, invasive technique, prophylaxis, hemostasis evaluation.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Aspectos generales de la cirrosis hepática:

1.1.1. Concepto

La cirrosis hepática es el estadio final que tienen en común una amplia variedad de enfermedades hepáticas crónicas (1) y que, independientemente de la etiología, se caracteriza por la desestructuración y fibrosis del parénquima hepático como consecuencia de un daño prolongado (2), con la consecuente pérdida de funcionalidad del hepatocito.

La cirrosis provoca también cambios en la función de células como los macrófagos hepáticos o células de Kupffer y en las células endoteliales. La suma de estos cambios en la arquitectura hepática y en la funcionalidad de las células se denomina "disfunción microcirculatoria hepática" y conlleva un aumento de las resistencias vasculares hepáticas, con el desarrollo de una circulación hiperdinámica e hipertensión portal (HTP). La HTP es un evento clave en la historia natural de la enfermedad, ya que deriva en la aparición de las principales complicaciones como son la ascitis, la hemorragia por varices o el síndrome hepatorenal y que van a marcar el pronóstico de estos pacientes (2).

1.1.2. Epidemiología

Las enfermedades hepáticas crónicas suponen un gran problema para la salud pública a nivel mundial (2). Sin embargo, la incidencia y prevalencia exacta de la cirrosis son difíciles de precisar. Esto puede explicarse porque en sus fases iniciales, las enfermedades hepáticas crónicas muchas veces son silentes o asintomáticas y, por lo tanto, pueden estar infradiagnosticadas (3).

Según el último informe de carga global de enfermedades (GBD, del inglés "*global burden of disease*") publicado en 2020, al comparar los datos de 1990 a 2017, la prevalencia de cirrosis compensada a nivel mundial aumentó de 65.9 millones a aproximadamente 112 millones y la prevalencia de cirrosis descompensada a nivel mundial aumentó de más de

5.20 millones a 10.6 millones (4). Además, la cirrosis hepática representa actualmente la indicación principal para el trasplante hepático, con más de 5000 pacientes cirróticos trasplantados al año en Europa (2).

Aunque la tasa de mortalidad varía en los diferentes países en función de la prevención y tratamiento de las causas que la originan, se estima que en 2017 las muertes a causa de cirrosis supusieron un 2.4% del total de muertes a nivel mundial (4) y en países europeos un total de 151.513 muertes (5). En 2017, en Europa occidental, la causa principal de muerte por enfermedad hepática fue la relacionada con el alcohol, con una prevalencia del 41.7% (4).

1.1.3. Etiología

Existen una gran variedad de enfermedades que pueden desembocar en una cirrosis hepática, que se resumen en la tabla 1 (1) .

La prevalencia de las distintas etiologías varía en función del área geográfica. En los países occidentales las causas más frecuentes de cirrosis son la infección crónica por el virus de la hepatitis C, el alcohol y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). En cambio, en regiones de Asia y el Pacífico la infección crónica por virus de la hepatitis B es la principal causa de daño hepático crónico (1). En España, las causas más frecuentes de cirrosis hepática son el consumo excesivo de alcohol y la hepatitis C (4,5).

Tabla 1. Causas más frecuentes de cirrosis. Adaptado de *Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues* (3).

Virus de la hepatitis B
Virus de la hepatitis C
Enfermedad hepática alcohólica
EHNA

Con el paso de los años, en los países occidentales las hepatitis de causa vírica han disminuido, mientras que la prevalencia de la EHNA ha aumentado de manera considerable, sobre todo en Estados Unidos, y se estima que afecta a un 15-30% de la población adulta a nivel mundial (1).

Además, existe un porcentaje de casos con cirrosis hepática criptogénica de la que, aunque por definición se desconoce la causa, hay estudios que proponen como causas más probables la EHNA no reconocida, hepatitis autoinmune (HAI) silenciosa, hepatitis viral oculta y la exposición oculta a alcohol (6).

En cuanto a la edad, dentro de las causas de cirrosis hepática en adultos mayores de 40 años encontramos de mayor a menor prevalencia: virus de la hepatitis C y D, enfermedad hepática alcohólica, EHNA y HAI. En menores de 18 años, los trastornos genéticos, del desarrollo y del metabolismo tienen una prevalencia mucho mayor que en otras edades (6).

1.1.4. Fisiopatología de la cirrosis

La cirrosis hepática está causada por una inflamación crónica del hígado, producida como consecuencia de un daño hepático mantenido. Esta inflamación crónica, activa distintos tipos de células y mecanismos de acción que no solo producen daño en el hígado, mediante la fibrosis hepática, sino que también generan un círculo vicioso de lesión hepática. La aparición de cirrosis y sus complicaciones transcurren a largo plazo, aproximadamente 15-20 años desde el inicio del daño hepático (2).

La posible regresión de la fibrosis es un tema controvertido ya que, aunque siempre se ha considerado un proceso irreversible, en la actualidad hay estudios que apoyan su reversibilidad si se esclareciesen los múltiples mecanismos de señalización implicados en la activación de las células estrelladas hepáticas, principales responsables de la fibrosis hepática, así como la aplicación de nuevas estrategias antifibróticas (7).

Para comprender la fisiopatología de la cirrosis hepática es importante conocer algunas células que forman parte del hígado e intervienen en este proceso, así como su papel principal.

El hígado está formado por dos tipos de células, representadas en la figura 1, las parenquimatosas o hepatocitos y las conocidas como células no parenquimatosas. Ambos tipos de células intervienen en el inicio y progresión de la fibrosis y cirrosis hepática.

Entre los hepatocitos se encuentran los sinusoides hepáticos, encargados de irrigar al parénquima hepático aportando nutrientes y oxígeno (8). Las paredes de los sinusoides hepáticos están rodeadas por tres tipos de células no parenquimatosas, las células endoteliales sinusoidales hepáticas, las células de Kupffer y las células estrelladas (1).

A pesar de que el mecanismo inicial resulte diferente según la etiología de la cirrosis (alcohol, virus, respuesta inmune aberrante, etc.), el daño hepático primario conduce al desarrollo de apoptosis celular y regeneración compensatoria posterior por parte del hígado. Estos fenómenos son comunes en las distintas causas de hepatopatía crónica y contribuyen a la inflamación del parénquima (9).

La exposición a cuerpos apoptóticos y la liberación de especies reactivas del oxígeno (ROS) por parte de los hepatocitos dañados (2,7), además de la acción de mediadores fibrogénicos, estimulan la activación de las células madre hematopoyéticas (9) y la activación de las células estrelladas hepáticas desde un estado inactivo (7). Estas últimas desempeñan un papel fundamental en la fibrogénesis hepática (7,9).

Las células estrelladas hepáticas se encuentran en el espacio subendotelial de Disse, estableciendo una relación estrecha con los hepatocitos próximos y con otras células estrelladas. Entre otras funciones, se encargan de la síntesis y remodelación de los componentes que forman parte de la matriz extracelular (MEC) (10), especialmente colágeno fibrilar (2) y de la regulación del flujo sanguíneo en los capilares sinusoidales.

Al producirse el daño hepático inicial, la célula estrellada hepática activada, sufre una transdiferenciación que la convierte en un miofibroblasto (MF), con propiedades fibrogénicas (2,7). Los MF responden con la degradación de la MEC, la formación de una cicatriz hepática temporal y subsiguiente regeneración de las células epiteliales hepáticas mediada por citocinas y factores de crecimiento (10).

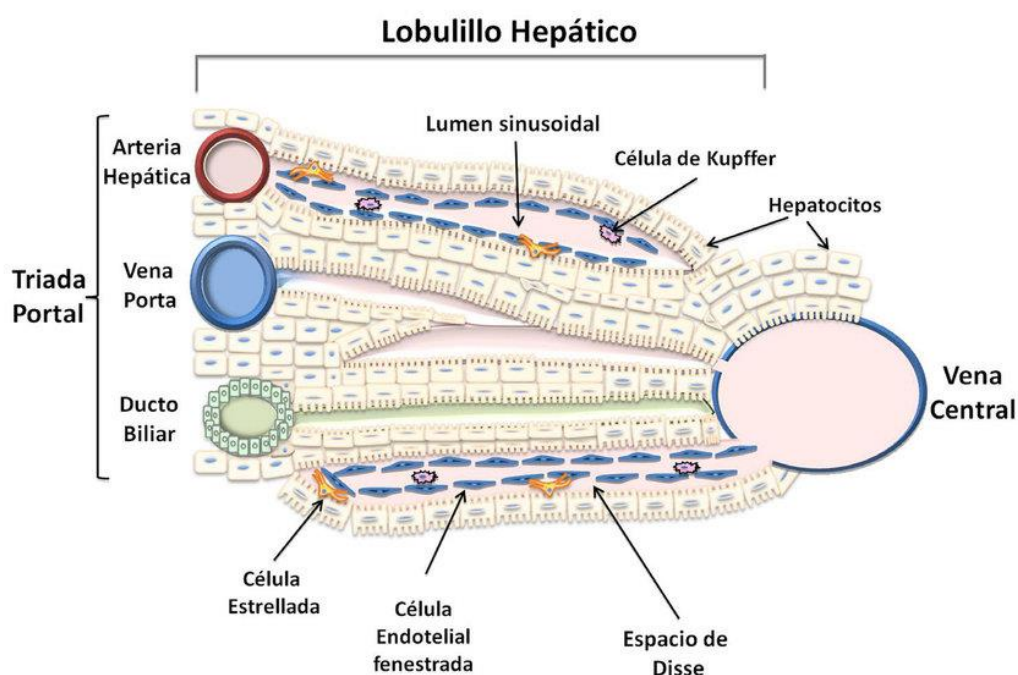


Figura 1. Estructura del lobulillo hepático y del sinusoides (11).

Aunque este proceso tiene el objetivo de proteger al parénquima hepático del daño actual y de posibles daños posteriores (10), en las enfermedades hepáticas crónicas, la perpetuación del daño conduce a una respuesta exagerada de la célula estrellada, que da lugar no solo al depósito excesivo de fibras de colágeno en el espacio de Disse y formación de cicatrices hepáticas, que genera el proceso de fibrosis, sino también al cambio en la calidad de sus componentes (2) y daño estructural a nivel del hepatocito, de su inervación y como consecuencia final, una disminución o alteración funcional del hígado (7).

Este mantenimiento del daño hepático se encuentra favorecido por la liberación de numerosas citocinas proinflamatorias, la activación del sistema inmune y por la liberación de ROS y otros mediadores de estrés oxidativo (2) (7).

Otro de los acontecimientos importantes sucedidos durante el proceso de fibrosis hepática son los cambios a nivel vascular. Por un lado, la sustitución del colágeno IV en el espacio de Disse por colágeno fibrilar tipo I y III, conduce a la capilarización de los sinusoides hepáticos, producida por la pérdida de la fenestración de los mismos y la aparición de membrana basal, lo que interfiere con el correcto intercambio metabólico entre la circulación sistémica y los hepatocitos (2). También hay un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, a favor de la segunda, que ocasiona una disfunción endotelial con formación de cortocircuitos vasculares y anomalías a nivel funcional (2) (7). Asimismo, las células estrelladas secretan y liberan mediadores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetina 1 y 2 y ligandos *hedgehog* que favorecen la angiogénesis (2). De manera simultánea se produce la activación de las células de Kupffer y el reclutamiento de macrófagos sistémicos, lo que perpetuará ese estímulo inflamatorio y profibrogénico.

Así pues, en la cirrosis hepática se producen cambios estructurales promovidos por la transformación de las células estrelladas en miofibroblastos con la consecuente fibrogénesis del parénquima. Pero, además, tienen lugar cambios funcionales que van a afectar a otras células hepáticas como son los macrófagos hepáticos o células de Kupffer y, especialmente, las células endoteliales. La suma de estos cambios en la arquitectura hepática y en la funcionalidad de las células se denomina "disfunción microcirculatoria hepática" y conlleva un aumento de las resistencias vasculares hepáticas, con el desarrollo de una circulación hiperdinámica, lo que supone la base para el desarrollo de la hipertensión portal (12).

1.1.5. Historia natural

El aumento de la resistencia hepática al flujo sanguíneo, producido por la vasoconstricción derivada de la disfunción endotelial y la desestructuración del parénquima en el hígado cirrótico, conduce a la aparición de HTP, que se define por un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) mayor de 5 mmHg. Además, la ulterior vasodilatación esplácnica contribuye a aumentar aún más la HTP, dando lugar a una circulación hiperdinámica. El curso clínico de la cirrosis está determinado por este aumento progresivo de la HTP, la

circulación hiperdinámica, la traslocación bacteriana y la inflamación sistémica. En función a esto, podemos clasificar la cirrosis en dos estados distintos: la cirrosis compensada y la cirrosis descompensada (13).

El paso de una fase a otra se suele producir cuando el gradiente de presión venosa hepática es igual o superior a 10 mmHg, valor también conocido como HTP clínicamente significativa (HPTCS) y que supone un punto de inflexión en la historia natural de la enfermedad (14).

En la fase compensada los pacientes pueden estar totalmente asintomáticos y la enfermedad se descubre en muchos casos de manera incidental o cuando aparece una descompensación. La cirrosis descompensada se define por la aparición de una serie de complicaciones, que son: ascitis, ictericia, hemorragia por varices esofágicas y encefalopatía hepática. El deterioro de la función renal, la aparición de ascitis refractaria o el desarrollo de infecciones sugieren un estado de cirrosis descompensada más avanzado (13).

La transición de la fase compensada a la descompensada conlleva un cambio radical en el pronóstico de estos pacientes, con una reducción estimada en la supervivencia de 10 años y, en estos casos, la única opción curativa es el trasplante hepático (14).

Otra de las complicaciones que pueden aparecer en los pacientes con cirrosis hepática, es el hepatocarcinoma, con una tasa anual de incidencia del 1-2%.

Así pues, el pronóstico de estos pacientes está directamente relacionado con la fase de la cirrosis (compensada o descompensada) y las complicaciones presentadas (tipo y número). Existen diferentes métodos basados en parámetros clínicos y biológicos para predecir el pronóstico de estos pacientes. Los más usados son la clasificación de Child-Pugh y la puntuación MELD.

La clasificación actualizada de Child-Pugh valora cinco parámetros; ascitis, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina o INR y encefalopatía hepática. Según la puntuación de cada uno de los parámetros, los pacientes se clasifican en tres estadios, A, B y C, de mayor

a menor porcentaje de supervivencia al año (tabla 2). La puntuación MELD valora tres parámetros que incluyen la bilirrubina total, creatinina e INR. Actualmente se utiliza para clasificar la prioridad de los candidatos a trasplante hepático (15), considerándose los pacientes con una puntuación de MELD ≥ 15 , candidatos para ser incluidos en la lista de espera de trasplante hepático (16).

Tabla 2. Clasificación Child Pugh (17)

Parámetros	Puntuación		
	1	2	3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	≤ 2	2-3	> 3
Albumina (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina			
*Segundos sobre el control	1-3	4-6	> 6
*INR	< 1.8	1.8-2.3	> 2.3
Puntuación total			
Clase A: 5-6 puntos, enfermedad compensada. Supervivencia al año 100%			
Clase B: 7-9 puntos, compromiso funcional significativo. Supervivencia al año 80%			
Clase C: 10-15 puntos, enfermedad descompensada. Supervivencia al año 45%			

1.2. Fisiología de la hemostasia y su relación con el hígado

El mecanismo de la hemostasia comprende aquellos procesos fisiológicos que van encaminados a detener el sangrado de un vaso lesionado (18). El objetivo de este complejo mecanismo es producir un coágulo estable de fibrina que ocluya la lesión y minimice la pérdida de sangre y en él están implicados una gran variedad de elementos celulares y humorales (19).

Clásicamente, la activación de los factores de la coagulación se dividía en dos vías, la intrínseca y la extrínseca, que convergían en la activación de la vía común o activación del factor X (19,20), pero en realidad no son dos vías totalmente separadas que convergen en un

punto común, si no que forman parte de un mismo proceso escalonado que se puede dividir en tres fases, iniciación, amplificación y propagación (21).

1.2.1. Fase iniciación:

Las células endoteliales que recubren la pared vascular tienen propiedades antitrombóticas, al contrario que el subendotelio, donde existen sustancias trombogénicas (20).

Este proceso comienza cuando el factor tisular (FT), una proteína de membrana integral, al ser expuesto en el lugar de la lesión actúa como receptor y cofactor del factor VII. El complejo formado por TF/FVIIa cataliza la activación del factor IX y X (19,22). La activación del factor IX por este complejo, sirve como puente entre las vías extrínsecas e intrínsecas clásicas, anteriormente separadas (20,21). El factor Xa junto con la activación del factor V, iones de calcio y fosfolípidos, cataliza la conversión de protrombina o factor II a trombina (18,22).

De manera simultánea, el colágeno del subendotelio se une a las plaquetas circulantes por medio de un receptor específico, la glicoproteína Ia/IIa (18) y el factor de von Willebrand (FvW). Este tiene un papel primordial en el inicio de la coagulación, ya que facilita la adhesión (20) y agregación plaquetaria al vaso lesionado y actúa como proteína portadora del factor VIII, impidiendo su degradación (18). Además, la liberación de mediadores locales como la endotelina y tromboxano A₂ derivado de las plaquetas, genera un mecanismo de vasoespasmo arteriolar (20).

Esta pequeña cantidad de trombina generada establece una plataforma de fosfolípidos que activa las plaquetas unidas y otros factores de la coagulación (22), lo que contribuye a desencadenar la amplificación (21).

1.2.2. Fase amplificación:

Cuando esta pequeña formación de trombina supera un umbral, desencadena la activación plaquetaria. Esta activa los factores de la coagulación anteriormente agrupados en la vía intrínseca y común, lo que facilita una cadena de reacciones que acaban generando un bucle de retroalimentación positiva, de manera que cada factor puede ser activado por su antecesor, pero también por la superficie de la plaqueta activada. Uno de los ciclos que fomenta esta retroalimentación positiva es el iniciado por el factor IX y la trombina, liberados previamente en la fase de iniciación. Estos procesos culminan en la generación de grandes cantidades de trombina (20,21).

1.2.3. Fase propagación:

La propagación de la cascada de la coagulación se logra gracias a la formación de suficiente trombina, por el ensamblaje de los complejos tenasa (FIXa/FVIIIa) y protrombinasa (FXa/FVa), que forma una red y estabiliza el tapón plaquetario inicial además de activar a las plaquetas (20,22). Estas grandes cantidades de trombina formadas en la fase anterior, son las responsables de la transformación final del fibrinógeno a fibrina (19). Finalmente, con la activación del factor XIII liberado por las plaquetas, se forman puentes insolubles entre los polímeros de fibrina que proporcionan fuerza y estabilizan el coágulo (21), formando el tapón hemostático definitivo (18,20).

Aunque este complejo proceso se ha presentado como un conjunto aislado de reacciones incluyendo la iniciación, amplificación y propagación, deben ser contemplados como un continuo superpuesto de eventos contemplados en la figura 2 (22):

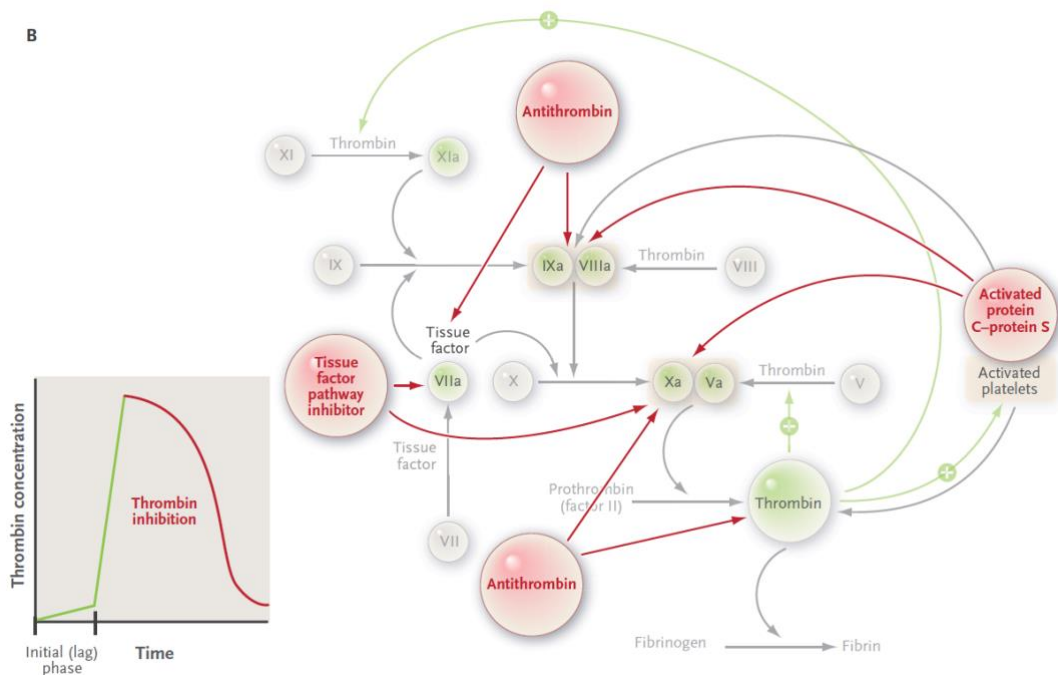


Figura 3. Mecanismo fisiológico para control de la coagulación (21).

Además, el depósito de fibrina produce la activación del sistema fibrinolítico, que inhibe la formación excesiva de coágulos. Uno de los componentes principales del sistema fibrinolítico es la plasmina, la cual separa la fibrina en productos de degradación solubles. La plasmina está regulada por el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la uroquinasa. A su vez estos dos últimos moduladores tienen anti-activadores, como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), que regulan el sistema con actividad antifibrinolítica, generando un equilibrio entre factores pro y antifibrinolíticos (18).

Asimismo, el inhibidor de la proteasa plasmática o inhibidor de C1, componente principal de la clásica vía intrínseca, inhibe al factor XIIa, la calicreína, el factor XIa y varios componentes de la cascada del complemento (19).

El equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes es el responsable de mantener una adecuada hemostasia, evitando una formación excesiva de coágulos o, en otro extremo, un sangrado incontrolado (18).

El hígado juega un papel fundamental en la regulación de la hemostasia. En este se producen la mayor parte de los factores de la coagulación, excepto el factor III, IV y VIII (20), sus inhibidores y proteínas involucradas en la fibrinólisis (23,24). Por lo tanto, el hígado protege tanto contra la hemorragia incontrolada como contra la activación inadecuada de la coagulación (23).

Es por esto que, las enfermedades hepáticas en las que se ve afectada la capacidad de síntesis del hígado, pueden existir anomalías en la hemostasia que alteren este equilibrio entre la coagulación y fibrinólisis (24).

1.3. Fisiopatología de la hemostasia en la cirrosis hepática

Como se ha comentado en el punto anterior, las enfermedades hepáticas, entre las que se incluye la cirrosis hepática, pueden acabar provocando alteraciones en las distintas funciones del hígado y, como consecuencia, se podrían producir cambios en la fisiología hemostasia (25).

Esta alteración funcional del hígado, con una producción disminuida de factores de la coagulación, junto a la trombopenia presente en los cirróticos, ha provocado que durante mucho tiempo se haya considerado que las enfermedades hepáticas crónicas supongan un estado hemorrágico adquirido, pero esto ha cambiado. En la última década, ha surgido el concepto de que la hemostasia en estos pacientes se encuentra "re-equilibrada" o "re-balanceada". Se trata de un equilibrio mucho más frágil e inestable en comparación a los sujetos sanos, que puede estar influenciado por múltiples factores como la presencia de infecciones o la insuficiencia renal (22). Además, los procesos patológicos asociados a la propia patogenia de la cirrosis como la HTP y la disfunción endotelial, pueden contribuir a la aparición de alteraciones en la hemostasia (26). Así pues, existen numerosos mecanismos que van a ocasionar alteraciones en los factores tanto procoagulantes como anticoagulantes y que podrán desestabilizar este delicado equilibrio e inclinar la balanza hacia la hemorragia o hacia la trombosis (18,25)

1.3.1. Hemostasia primaria

En los pacientes con cirrosis se produce una alteración cuantitativa y cualitativa de las plaquetas (18,27). A nivel cuantitativo, una de las manifestaciones más frecuentes y más conocidas de la enfermedad hepática es la plaquetopenia, principalmente producida por destrucción de estas como consecuencia del hiperesplenismo secundario a la HTP (25). Otros mecanismos que se han involucrado en el descenso de plaquetas en la cirrosis son: la disminución de síntesis hepática de trombopoyetina (18,22) o aumento de su degradación, el aumento del consumo de plaquetas por coagulación intravascular diseminada (CID) o la destrucción de estas mediada por autoanticuerpos (26,28).

A nivel cualitativo existen factores que afectan a la función plaquetaria, tanto a favor como en contra. Algunos de estos mecanismos son: el aumento de la producción del óxido nítrico y prostaciclina (que pueden contribuir a una alteración en la activación plaquetaria), la disminución de la síntesis de tromboxano A₂ y la alteración en la transducción de señales transmembrana por disminución de los receptores de glucoproteína Ib y aIIb (22,26). Según estudios, esta situación se podría encontrar equilibrada gracias a la reducción presente en pacientes cirróticos del ADAMTS 13, una metaloproteasa plasmática que limita la función del FvW, lo que condiciona un aumento de este y permite que se restaure la adhesión plaquetaria al subendotelio en caso de daño vascular (18,22,25).

1.3.2. Hemostasia secundaria

En el hígado se sintetizan la mayor parte de los factores de la coagulación. En las enfermedades hepáticas existe una reducción en la capacidad sintética del hígado, que es proporcional al grado de daño hepático (18,28), y se producirán niveles reducidos de los factores V, VII, IX, X, XI y de protrombina (22,26). Por el contrario, existen niveles elevados de factor VIII (22,25) a causa, por un lado, de la disminución de su aclaramiento, relacionado con el aumento del FvW y, por otro, por una expresión inadecuada del receptor de lipoproteínas de baja densidad, que interviene en la degradación del factor VIII, lo que contribuye a mantener elevados sus niveles plasmáticos (25). Además, el factor VIII y el

FvW son considerados reactantes de fase aguda, por lo que la inflamación crónica del hígado también podría justificar la elevación de estos factores (26). Se ha de señalar que, además, los pacientes con enfermedad hepática pueden tener déficit de vitamina K por malnutrición o malabsorción, que puede dar lugar a su vez a una alteración en la función de los factores II, VII, IX y X, factores dependientes de la vitamina K, por una disminución de su carboxilación (22).

1.3.3. Fibrinólisis

En cuanto a la fibrinólisis, la modificación en sus componentes puede desembocar en hiperfibrinólisis, aumentando el riesgo hemorrágico o hipofibrinólisis, aumentando el riesgo trombótico. Actualmente, se desconoce cual de estos dos eventos predomina en pacientes cirróticos, aunque parece que se establece un equilibrio frágil entre los componentes pro y antifibrinolíticos (22,25).

Por un lado, se han descrito alteraciones que pueden favorecer la hiperfibrinólisis como son, el aumento en los niveles de t-PA por aumento de su liberación por el endotelio activado y/o reducción del aclaramiento hepático y la reducción de los niveles de la α_2 - antiplasmina e inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI) (26). Por otro lado, se han observado cambios que conducen a hipofibrinólisis y que incluyen una disminución en los niveles de plasminógeno y un aumento en los del PAI-1 (25). Por su parte, los niveles de inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) se han observado de manera variable como normales o disminuidos en estos pacientes (22).

Los niveles de fibrinógeno se encuentran dentro del rango normal en pacientes con enfermedad hepática estable, pero en pacientes con cirrosis más avanzada e insuficiencia hepática aguda, se encuentran disminuidos. Asimismo, aunque su importancia clínica no está clara, se han descrito alteraciones en la función del fibrinógeno por un contenido excesivo de ácido siálico (22).

También se puede observar una alteración en los mecanismos antitrombóticos. En los pacientes con cirrosis puede existir un descenso de los niveles de proteínas C, S y

antitrombina debido a una disminución hepática de su síntesis, consumo por CID o hiperfibrinólisis y déficit de vitamina K (26). Aparte de la disminución de la actividad de las vías anticoagulantes, la disminución del flujo por estasis y la fibrinólisis desordenada, podrían promover un estado hipercoagulante y contribuir al desarrollo de trombosis venosa (22).

Existen otras circunstancias que pueden determinar alteraciones en la hemostasia de los pacientes con cirrosis. En este contexto, las comorbilidades también juegan un papel relevante. Una de las más comunes en la enfermedad hepática avanzada es la insuficiencia renal. Generalmente, esta aumenta el riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos a causa de la disfunción plaquetaria adquirida, la interacción anormal entre las plaquetas y la pared de los vasos y la anemia. Otra de las comorbilidades a menudo existente en estos pacientes son las infecciones bacterianas, aunque hay discordancia al respecto. Algunos estudios sugieren que las infecciones provocan una activación directa de la cascada de la coagulación a través de endotoxinas, mientras que otros señalan que las endotoxinas bacterianas podrían inhibir la coagulación al estimular la producción de una sustancia endógena similar a la heparina en estos pacientes. Además, se ha documentado la relación entre las endotoxinas y los fragmentos de protrombina, sugiriendo que los procesos infecciosos en los pacientes cirróticos podrían contribuir a la aparición de un perfil de laboratorio similar a la CID (22).

Estos mecanismos alterados, resumidos en la tabla 3, junto con los factores circunstanciales del paciente inclinarán la balanza hemostática hacia eventos hemorrágicos o trombóticos.

Tabla 3. Adaptado de *Alteraciones de la hemostasia en la cirrosis hepática* (18).

	Mecanismos pro-hemorrágicos	Mecanismos pro-trombóticos
Hemostasia 1^a	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetopenia • Alteración de la función plaquetaria • Déficit trombopoyetina • Aumento óxido nítrico y prostaciclina 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento FvW • Déficit AMATS13
Hemostasia 2^a	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución factores II, V, VII, IX, X, XI • Déficit vitamina K • Disfibrinogenemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento factor VIII • Disminución proteína C, S, antitrombina
Fibrinólisis	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles bajos antiplasmina y TAFI • Niveles aumentados t-PA 	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles bajos plasminógeno • Niveles aumentados PAI-1

1.4. Parámetros de laboratorio para evaluar la hemostasia.

En población general, los parámetros de laboratorio clásicamente utilizados para evaluar la hemostasia son el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), el tiempo de trombina (TT) y los niveles de fibrinógeno, resumidos en la siguiente tabla:

Tabla 4. Adaptado de *Hematología, Manual básico avanzado* (29)

Parámetro	En que consiste	Qué explora	Valores normales
TP (s) o Índice de Quick (%)	Medir el tiempo que tarda en coagular un plasma citrado al que se le añade tromboplastina (mezcla de FT y fosfolípidos) e iones calcio	<ul style="list-style-type: none"> - FT/Factor VII - Factor II - Factor X - Factor V - Fibrinógeno 	<p>11-15 s</p> <p>70-120%</p>
Razón Normalizada Internacional (INR)	TP del paciente/ TP control	Control anticoagulación oral con dicumarínicos	1
TTPA	Medir el tiempo que tarda en coagular un plasma citrado al que se le añade tromboplastina parcial (fosfolípidos sin FT) y un "activador" con carga negativa e iones calcio	<ul style="list-style-type: none"> - Precalícreina - Factor XII - Factor XI - Factor IX - Factor VIII - Factor X - Factor V - Factor II - Fibrinógeno 	30 s
TT	Medir el tiempo que tarda en coagular un plasma citrado al que se le añade trombina diluida	Funcionalidad fibrinógeno	20 s
Plaquetas	-	-	150.000-400.000/mm ³
Fibrinógeno	Medir tiempo que tarda en coagular un plasma diluido en presencia de un exceso de trombina, siendo este tiempo inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno	-	1,8-4 g/L

Uno de los parámetros más importantes en la evaluación de la hemostasia es el INR, diseñado inicialmente para estandarizar el Tiempo de Protrombina en los pacientes tratados con anticoagulantes orales dicumarínicos (30). Este parámetro se obtiene dividiendo el TP del paciente entre el TP del plasma control y elevándolo a una potencia, que es el Índice de sensibilidad internacional (ISI), y que compara las distintas tromboplastinas comerciales con una tromboplastina que se utiliza de manera consensuada internacionalmente como control. Clásicamente se ha considerado que, en sujetos sanos, el valor normal de INR es 1 y en pacientes anticoagulados el rango terapéutico debe oscilar entre 2 y 3,5 (29). Esto se está poniendo en duda, ya que el valor de este parámetro puede verse modificado por la variabilidad entre laboratorios o la tromboplastina utilizada en cada laboratorio como reactivo.

Aunque las pruebas comentadas hasta ahora nos dan una idea del estado de coagulación del paciente, la literatura actual al respecto destaca sus limitaciones, ya que no tienen en cuenta las particularidades físicas de la fibrina formada ni de la cinética de la formación “in vivo” (30,31). El INR, TP y TTPA se encuentran prolongados en pacientes cirróticos en relación con el grado de descompensación hepática y aunque son útiles para predecir el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, no predicen el riesgo hemorrágico o trombótico en estos pacientes (31).

Como se ha comentado en el apartado anterior, en los pacientes cirróticos se observa una reducción en paralelo de agentes tanto procoagulantes como anticoagulantes (déficit proteína C, antitrombina, TFPI...), lo que podría justificar la falta de poder predictivo de estos parámetros. Además, la proteína C requiere de la trombomodulina, ausente en los ensayos clínicos, para ejercer su acción completa, por lo que el balance de pro y anticoagulantes en estos pacientes es normal cuando se encuentra presente la trombomodulina, a pesar de la prolongación del TP y el TTPA (22).

El INR, a pesar de ser un parámetro muy eficaz en la evaluación del TP en pacientes anticoagulados y de su utilidad como marcador de la capacidad sintética del hígado, otorgando valor pronóstico en la enfermedad hepática (de hecho, se incluye como

componente del modelo MELD en la valoración de trasplante), no logra predecir de manera fiable el riesgo de sangrado frente a trombosis a nivel individual. Esto se debe a que este parámetro únicamente tiene en cuenta los factores procoagulantes, obviando el “re-equilibrio” entre factores pro y anticoagulantes ya comentado (31,32). Además, los puntos de corte que predicen el riesgo de sangrado previo a procedimientos invasivos han generado gran controversia, con una amplia variabilidad entre laboratorios y generalmente arbitrarios, y habitualmente se basan más en la experiencia clínica que en evidencia científica sólida (22,31).

En cuanto a las plaquetas, la importancia clínica de la plaquetopenia leve o moderada e hipoagregabilidad en los pacientes cirróticos no está clara, ya que esta parece no asociarse a hemorragia grave en pacientes con enfermedad hepática estable (26,31). Otro punto que genera controversia es el límite en el nivel de plaquetas a partir del cual aumentaría el riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos (25,27,31).

Además de los parámetros analíticos, se ha estudiado la aplicación de métodos alternativos, como son las pruebas viscoelásticas y que incluyen la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM). Estas pruebas permiten una evaluación más fisiológica del proceso de la coagulación, ya que informan sobre las características mecánicas del trombo, su dinámica de formación y lisis (30). En el caso de la TEG se evalúan los siguientes parámetros (22,30) :

- Tiempo de reacción (r): tiempo de latencia hasta el inicio de formación de fibrina, refleja la cantidad de factores disponibles.
- Tiempo de formación del coágulo (k): tiempo en que el coágulo alcanza una determinada fuerza según su amplitud
- Ángulo α : mide la velocidad de entrecruzamiento entre la fibrina y niveles de fibrinógeno.
- Amplitud máxima (MA): mide actividad plaquetaria por unión de la fibrina a las plaquetas.
- Otros parámetros con relación a la activación del sistema fibrinolítico

Los tests viscoelásticos pueden realizarse a "pie de cama" y aportan resultados instantáneos que permiten analizar la firmeza y estabilidad del coágulo formado hasta que se produzca su lisis, lo que puede resultar de gran utilidad para establecer la necesidad o no de transfusión de hemoderivados previo a procedimientos invasivos. Sin embargo, aún no se disponen de ensayos clínicos generalizados que permitan generalizar su uso (33).

Otra de las pruebas desarrolladas en los últimos años son las pruebas de generación de trombina (TGA) que proporcionan una evaluación más completa de la hemostasia en pacientes cirróticos, sin embargo, aunque parece que esta prueba aporta una manera más fiable de evaluar la hemostasia en la cirrosis, se encuentra limitada por la falta de estudios clínicos y por ende su aplicación a nivel clínico actualmente (31).

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1. Justificación

El hígado desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio hemostático, que puede verse alterado cuando existe enfermedad hepática. Como consecuencia del daño hepático, disminuye la síntesis de los factores de coagulación, aparece trombopenia y se desarrollan colaterales por la HTP. Estas alteraciones llevaron a establecer el concepto de que la cirrosis predispone a un estado de hipocoagulabilidad con un incremento en el riesgo de sangrado. Sin embargo, existe suficiente evidencia para establecer que en la cirrosis hepática existe una alteración global de la coagulación y la fibrinólisis y, en la mayoría de los casos, el proceso hemostático se encuentra equilibrado entre los factores procoagulantes y anticoagulantes. No obstante, estos mecanismos de compensación son frágiles y pueden desestabilizarse con facilidad (cirugías, infecciones, insuficiencia renal, descompensación de la propia enfermedad hepática, etc.), lo que puede dar lugar tanto a manifestaciones hemorrágicas como trombóticas.

Por lo tanto, comprender el paradigma de la hemostasia en el paciente con cirrosis es esencial. Es habitual determinar la integridad de la coagulación y el riesgo de sangrado en base a los resultados de las pruebas convencionales de hemostasia, sin embargo, presentan importantes limitaciones y no permiten predecir de manera fiable el riesgo de sangrado previo a procedimientos invasivos, lo que limita la aplicación de medidas terapéuticas dirigidas a controlar posibles eventos hemorrágicos.

Por todo ello, es necesario establecer qué métodos permiten evaluar la presencia de alteraciones en este fino equilibrio hemostático que inclinan la balanza hacia el riesgo hemorrágico o protrombótico. Todo con el objetivo de brindar la atención más segura y efectiva a estos pacientes y con el fin de evitar medidas terapéuticas innecesarias que no están exentas de riesgos.

2.2. Hipótesis

La cirrosis hepática no confiere por sí misma un incremento en el riesgo de sangrado frente a la realización de procedimientos invasivos. Sin embargo, el hecho de que la hemostasia en estos pacientes se encuentre en un frágil estado de ‘re-equilibrio’ limita la valoración de este riesgo con las pruebas convencionales de la coagulación.

3. OBJETIVOS

Para dar respuesta a las preguntas planteadas en esta revisión, se definen los siguientes objetivos

Objetivo principal: Analizar el riesgo hemorrágico de pacientes cirróticos previo a técnicas invasivas no quirúrgicas.

Objetivos secundarios:

- Analizar la interpretación de los resultados en las pruebas analíticas habituales (INR/TP y plaquetas) y los test viscoelásticos, con el fin de determinar si permiten predecir de manera fiable el riesgo de hemorragia en los pacientes con cirrosis hepática.
- Analizar el tipo de medidas profilácticas empleadas según el riesgo hemorrágico previamente evaluado y las recomendaciones actuales.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Pregunta PICO

¿Qué parámetros permiten evaluar el riesgo hemorrágico previo a la realización de técnicas invasivas en pacientes cirróticos?

Tabla 5. Acrónimo PICO. Fuente: elaboración propia.

P	Pacientes	Pacientes cirróticos a partir de 18 años que se van a someter a técnicas invasivas
I	Intervención	Profilaxis de la hemorragia ante técnicas invasivas.
C	Comparación	Comparación de la utilidad entre las diferentes pruebas disponibles para evaluar el riesgo hemorrágico. Utilidad del uso de hemoderivados en la prevención de la hemorragia
O	Outcomes/Resultados	Fiabilidad de las pruebas actuales para establecer el riesgo de hemorragia tras los procedimientos

4.2. Diseño

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica sistemática. Los artículos utilizados en esta revisión se obtuvieron de la consulta directa en Internet de la literatura científica recogida en las Bases de Datos Bibliográficas Medline (PubMed), EBSCO, Web of Science y Cochrane, y se realizó en los meses de enero y febrero del 2022 de acuerdo con las siguientes estrategias de búsqueda.

4.3. Criterios de selección:

A la hora de realizar el trabajo se establecieron unos criterios con el fin de seleccionar los artículos más relevantes para la revisión sistemática.

4.3.1. Criterios inclusión

- Artículos que traten sobre la cirrosis hepática y la fisiopatología de la hemostasia y el riesgo de hemorragia en estos pacientes.
- Artículos publicados en los últimos 10 años (2012-2022).
- Artículos publicados en inglés y/o español.
- Artículos en los que el texto completo estuviera disponible.
- Artículos que traten sobre la especie humana.
- Publicaciones preferentemente de revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, metaanálisis o ensayos clínicos.

4.3.2. Criterios exclusión

- Artículos que no contribuyen al alcance de los objetivos de la revisión.
- Artículos que traten sobre pacientes menores de edad.
- Artículos en los que se incluyan pacientes con trasplante hepático.

4.4. Estrategia de búsqueda

Se elaboraron estrategias de búsqueda de perfil sensible, combinando vocabulario controlado (DeCS, tesaurus MeSH, tesaurus CINAHL), expuesto en la Tabla 6, con el texto libre en los campos "título" y "resumen".

Las palabras clave utilizadas fueron: "*liver cirrhosis*" (cirrosis hepática), "*hemorrhage*" (hemorragia), "*invasive technique*" (técnica invasiva), "*prophylaxis*" (profilaxis), "*hemostasis evaluation*" (evaluación de la hemostasia). Los términos de las palabras clave

se combinaron mediante operadores booleanos (AND) y (OR) y también se emplearon operadores de truncamiento.

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica y la selección de los artículos por parte de la investigadora principal (la autora de este trabajo) se consensuó con la revisora (la tutora de este trabajo) aquellos que se consideraron más relevantes en base a los objetivos de este TFG, al título del artículo y a la lectura del resumen.

Una vez conseguida la selección definitiva de los artículos a revisar para este trabajo, se consiguió el texto completo de los mismos para ser leídos y examinados.

Tabla 6. Términos de búsqueda en bases de datos. Fuente: elaboración propia.

Búsqueda texto libre	DeCS	MesH (PUBMED, WOS)	CINHAL (EBSCO)
Liver cirrhosis	Liver cirrhosis	Liver cirrhosis	Liver cirrhosis
Hemorrhage	Hemorrhage	Hemorrhage	Hemorrhage Bleeding risk
Invasive technique	-	-	Invasive procedures
Prophylaxis	Prevention and control	Prevention and control	Bleeding reduction
Hemostasis evaluation	Hematologic tests Blood coagulation tests Liver function tests	Hematologic tests Blood coagulation tests Liver function tests	Hematologic tests Blood coagulation tests Liver function tests

Las bases de datos consultadas fueron las siguientes:

PUBMED

La cadena de búsqueda utilizada en Pubmed, subdividida en tres búsquedas, fue:

- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage) AND (Invasive techniques)
- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage) AND (Invasive techniques) AND (prophylaxis)
- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage) AND (blood coagulation test)

Con esta cadena se obtuvieron 125 resultados. Al utilizar filtros y límites de la propia base de datos (Disponibilidad del texto: Texto completo gratis/ Fecha de publicación: últimos 10 años/ Especies: Humanos/ Idiomas: Inglés y Español) se obtuvieron 28 resultados.

EBSCO

La cadena de búsqueda utilizada en EBSCO, subdividida en tres búsquedas, fue:

- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage OR Bleeding Risk) AND (Invasive procedures)
- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage OR Bleeding Risk) AND (Invasive procedures) AND (Prophylaxis)
- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage OR Bleeding Risk) AND (blood coagulation test OR Hematologic Tests OR Liver function Tests)

Con esta cadena se obtuvieron 215 resultados. Al aplicar filtros y límites de la propia base de datos (Disponibilidad del texto: Texto completo/ Fecha de publicación: entre 2012-2022/ Idioma: inglés) se obtuvieron 41 resultados.

WEB OF SCIENCE

La cadena de búsqueda utilizada en Web of Science, subdividida en tres búsquedas, fue:

- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage) AND (Invasive technique)
- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage) AND (Invasive techniques) AND (Prophylaxis)
- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage) AND (blood coagulation test)

Con esta cadena se obtuvieron 399 resultados. Al aplicar filtros y límites de la propia base de datos (Base de datos: colección principal de Web of Science, Fecha de publicación: 2012-2022, Acceso abierto: todos los artículos de acceso abierto y lectura gratuita, Idioma: Inglés) se obtuvieron 28 resultados.

COCHRANE

La cadena de búsqueda utilizada en Cochrane, subdividida en tres búsquedas, fue:

- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage) AND (invasive technique)
- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage) AND (invasive technique) AND (prevention and control)
- (Liver cirrhosis) AND (Hemorrhage) AND (Blood coagulation Test) AND (invasive technique)

Con esta cadena se obtuvieron 127 resultados. Al aplicar el filtro Fecha de publicación: 2012-2022 el resultado final fue de 117 publicaciones.

El modo en que se seleccionó los artículos y el cribado de los mismos se expone en la figura 4.

4.5. Evaluación de la calidad de los artículos

Para la evaluación de la calidad de la información proporcionada por los artículos se ha utilizado el Sistema GRADE:

Tabla 7. Adaptado de *Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación* (34).

Niveles de evidencia	Definición
Alta	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado
Moderada	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado
Baja	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado
Muy baja	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente al estimado
Brecha/Falta de conocimiento	La evidencia disponible es insuficiente para determinar un efecto verdadero

5. RESULTADOS

5.1 Artículos incluidos en la revisión

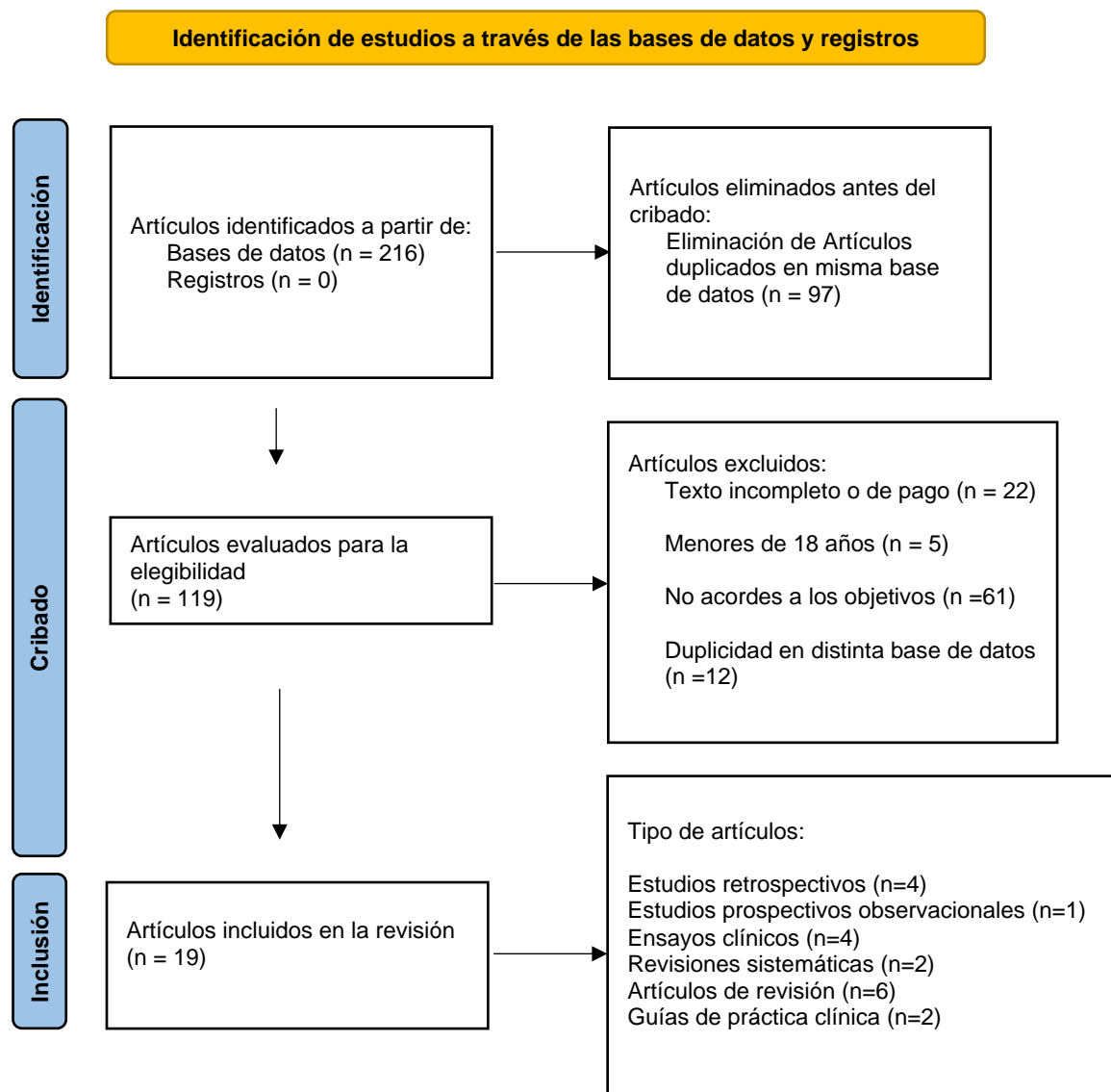


Figura 4. Diagrama de flujo adaptado de *PRISMA selección de artículos* (35).

Como se ha expuesto en el diagrama de flujo para esta revisión bibliográfica sistemática se han incluido 19 artículos, cada uno de ellos analizado individualmente. En la Tabla 8 se describe de manera resumida la intervención y resultados de cada uno de ellos.

5.1. Tablas de resultados

Tabla 8. Artículos incluidos en la revisión. Fuente: elaboración propia

Título	Autor y año de publicación	Tipo de trabajo	Muestra (n)	Objetivo principal	Resultados/Conclusiones
Association of coagulopathy with the risk of bleeding after invasive procedures in liver cirrhosis (36)	Li et al. 2018	Estudio retrospectivo	874	Explorar si la presencia de coagulopatía incrementa el riesgo de sangrado mayor tras procedimientos invasivos en pacientes cirróticos.	La trombocitopenia severa aumenta de manera significativa el riesgo de hemorragia tras procedimientos invasivos en cirróticos.
K time & maximum amplitude of thromboelastogram predict post-central venous cannulation bleeding in patients with cirrhosis: a pilot study (37)	Pandey et al. 2017	Estudio prospectivo observacional	90	Evaluar la validez de la TEG para predecir el riesgo de sangrado posprocedimiento tras canulación venosa central en pacientes cirróticos.	Los pacientes con Child-Turcotte-Pugh ≥ 10 han sufrido más hemorragia. Un valor ≥ 3.05 del tiempo K es un predictor significativo de sangrado y una amplitud máxima de 48.8 o más es un buen predictor del no sangrado.

<p>Lusutrombopag reduces need for platelet transfusion in patients with thrombocytopenia undergoing invasive procedures (38)</p>	<p>Hidaka et al. 2019</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado en fase III, doble ciego</p>	<p>96</p>	<p>Demostrar la superioridad del Lusutrombopag respecto al placebo para reducir la necesidad de transfusiones plaquetarias en pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia sometidos a procedimientos invasivos.</p>	<p>El Lusutrombopag podría ser un sustituto efectivo de la transfusión de plaquetas en pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia que van a ser sometidos a un procedimiento invasivo.</p>
<p>Comparison of three transfusion protocols prior to central venous catheterization in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial (39)</p>	<p>Rocha et al. 2019</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>57</p>	<p>La comparación de tres protocolos de transfusión (restrictivo, guiado por tromboelastografía o guiado por coagulograma) en pacientes cirróticos críticos previos a la colocación de catéter venoso central.</p>	<p>El uso de un protocolo restrictivo de transfusión de hemoderivados previo a cateterización venosa central en pacientes cirróticos críticos es seguro y se asocia a una reducción del uso de estos.</p>
<p>Acute Kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis (40)</p>	<p>Hung et al. 2018</p>	<p>Estudio retrospectivo de casos y controles</p>	<p>86</p>	<p>Identificar pacientes con cirrosis descompensada con alto riesgo de desarrollar hemorragia relacionada con procedimientos invasivos, en quienes se podría evaluar el valor de las transfusiones previas al procedimiento.</p>	<p>La lesión renal aguda es el factor individual más importante para predecir el riesgo de sangrado significativo en pacientes con cirrosis descompensada por ascitis.</p>

<p>Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion (41)</p>	<p>Tripodi et al. 2012</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>26</p>	<p>Evaluar si la administración de una dosis estándar de plaquetas en pacientes cirróticos con trombocitopenia previamente a la ligadura de varices permite el alcance de un recuento de plaquetas suficiente para mantener la generación de trombina, evitando así el sangrado durante procedimientos invasivos.</p>	<p>La estrategia de transfundir una única dosis de plaquetas en pacientes cirróticos sometidos a procedimientos invasivos eleva de manera marginal el recuento de plaquetas con mínimo o ningún efecto en la generación de trombina y la tromboelastometría, respectivamente.</p>
<p>Real-life experience of lusutrombopag for cirrhotic patients with low platelet counts being prepared for invasive procedures (42)</p>	<p>Takada et al. 2019</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>1785</p>	<p>Informar sobre la experiencia real del uso del agonista del receptor de TPO, Lusutrombopag, en pacientes cirróticos con recuento bajo de plaquetas.</p>	<p>El lusutrombopag es un fármaco efectivo para la trombocitopenia en pacientes cirróticos que van a ser sometidos a procedimientos invasivos y puede reducir la necesidad de transfusiones plaquetarias.</p>
<p>Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia (43)</p>	<p>Afdhal et al. 2012</p>	<p>Ensayo aleatorizado en fase III, doble ciego, controlado con placebo</p>	<p>292</p>	<p>Evaluar la eficacia de Eltrombopag para aumentar el recuento plaquetario y reducir la necesidad de transfusiones plaquetarias en pacientes con enfermedad hepática crónica y</p>	<p>Eltrombopag redujo la necesidad de transfusiones plaquetarias en pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia sometidos a</p>

				trombocitopenia que van a ser sometidos a procedimientos invasivos.	procedimientos invasivos electivos, pero también se asoció a un aumento en la incidencia de trombosis venosa portal en comparación con el placebo, por lo que no se recomienda como una alternativa a la transfusión plaquetaria en estos pacientes.
Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial (44)	De Pietri et al. 2016	Ensayo aleatorizado, controlado, abierto, por intención de tratar	60	Definir la eficacia y seguridad de la TEG para guiar el uso de plasma fresco congelado (PFC) o la transfusión de plaquetas antes de la realización de un procedimiento invasivo en pacientes cirróticos con alteraciones en los parámetros clásicos de la coagulación.	La estrategia de transfusión guiada por tromboelastografía en pacientes cirróticos sometidos a técnicas invasivas conlleva una disminución significativa del uso de hemoderivados en comparación con la estrategia guiada por pruebas clásicas de la coagulación, sin incremento de las complicaciones hemorrágicas.
Primary hemostasis in chronic liver disease and cirrhosis: what did we	Van Dievoet et al.	Revisión sistemática	18	Recoger literatura publicada en la última década sobre el análisis de la hemostasia primaria en la enfermedad hepática crónica y	El estudio de la hemostasia es complejo y hay diferencias en el estudio de plaquetas en parte por

<p>learn over the past decade? (45)</p>	<p>2020</p>			<p>la cirrosis, incluyendo el recuento y pruebas de función plaquetaria, los agonistas de la trombopoyetina, marcadores de activación plaquetaria, FvW y hemostasia global.</p>	<p>la heterogeneidad de la población con enfermedad hepática y aunque no se dispone de un objetivo plaquetario claro, el avatrombopag y lusutrombopag son una buena alternativa en estos pacientes con trombocitopenia grave que van a ser sometidos a procedimientos invasivos de alto riesgo.</p>
<p>The hemostatic and thrombotic complications of liver disease (46)</p>	<p>McMurry et al. 2021</p>	<p>Artículo de revisión</p>	<p>-</p>	<p>Resumir las áreas de investigación que se encuentran en curso, incluyendo marcadores hematológicos, las mejores prácticas de transfusión y las terapias pro y anticoagulantes para pacientes con cirrosis.</p>	<p>La hemostasia en la cirrosis hepática se encuentra en un frágil equilibrio entre trombosis y hemorragia. La evidencia sugiere que la administración previa a procedimientos invasivos de trombopoyetina se asocia a una reducción de transfusiones plaquetarias y sangrado. Aunque se han realizado muchos avances al respecto, quedan cuestiones</p>

					importantes por resolver en futuros estudios.
The misunderstood coagulopathy of liver disease: a review for the acute setting (47)	Harrison et al. 2018	Artículo de revisión	71	Agrupar la literatura relacionada con la utilidad del INR en pacientes cirróticos.	La alteración de los parámetros de laboratorio clásicos de la coagulación nos puede dar información sobre la función hepática pero no para valorar el riesgo hemorrágico. En situación crítica y aguda es importante considerar que estos pacientes pueden tener un riesgo elevado de eventos trombóticos adversos y no solo eventos hemorrágicos.
Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia (48)	Alvaro et al. 2021	Revisión narrativa	15	Analizar la asociación entre el recuento de plaquetas y el sangrado relacionado con procedimientos invasivos en pacientes con cirrosis y trombocitopenia severa en distintos procedimientos.	Los estudios actuales disponibles no proporcionan conclusiones definitivas sobre el objetivo adecuado de recuento plaquetario para mejorar el riesgo de sangrado en pacientes cirróticos sometidos a procedimientos invasivos y muestran una gran

					variabilidad en el uso de transfusiones profilácticas de plaquetas. A pesar de esto los agonistas del receptor de la trombopoyetina como el Lusutrombopag, podrían ser una buena alternativa terapéutica.
Bleeding risk with invasive procedures in patients with cirrhosis and coagulopathy (49)	Zakeri et al. 2018	Artículo de revisión	6	Evaluar el riesgo de sangrado relacionado con procedimientos invasivos en pacientes cirróticos, la utilidad de las pruebas nuevas y convencionales de la coagulación y la evidencia sobre las estrategias profilácticas de transfusión.	El riesgo de hemorragia en pacientes cirróticos sometidos a procedimientos invasivos es bajo incluso ante parámetros de la coagulación alterados, lo que pone en duda su fiabilidad y la profilaxis empírica de hemoderivados previo a estos procedimientos.
Management of coagulopathy during bleeding and invasive procedures in patients with liver failure (50)	Drolz et al. 2018	Artículo de revisión	-	Resumir las recomendaciones actuales sobre el manejo durante eventos hemorrágicos y antes de procedimientos invasivos en pacientes cirróticos.	Las alteraciones de la hemostasia en la cirrosis son complejas y actualmente se duda de la fiabilidad de las pruebas convencionales para valorar el

					riesgo hemorrágico en los pacientes cirróticos. Se necesitan más estudios acerca de la hemostasia en la cirrosis, especialmente en relación a la hemorragia y la enfermedad crítica para mejorar el manejo de la coagulación, así como para evitar transfusiones innecesarias.
Monitoring and treatment of coagulation disorders in end-stage liver disease (51)	Saner et al. 2016	Revisión sistemática y metaanálisis	-	Analizar la monitorización de la coagulación en pacientes con enfermedad hepática en estadio final que van a ser sometidos a procedimientos invasivos.	A pesar de que los pacientes con enfermedad hepática en estadio final suelen presentar alteración en los parámetros clásicos de la coagulación, no requieren tratamiento para la coagulación si no presentan signos de hemorragia excesiva, por lo que el uso de plasma fresco congelado debería ser evitado. La administración de concentrados de factores de la coagulación en

					estos pacientes debería estar guiado preferiblemente por pruebas viscoelásticas.
Bleeding risk and management in interventional procedures in chronic liver disease (52)	DeAngelis et al. 2016	Artículo de revisión	Artículo de revisión narrativa	Estudiar la hemostasia en pacientes con enfermedad hepática crónica y el manejo del riesgo hemorrágico al ser sometidos a procedimientos invasivos.	El reconocimiento de que estos pacientes se encuentran con un ‘re-equilibrio’ de la hemostasia y no tienen riesgo hemorrágico permite que los procedimientos invasivos se realicen de una manera estándar y sin ser potencialmente dañinos.
AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis (53)	O’Shea et al 2021	Guía de práctica clínica	-	Aportar recomendaciones acerca del manejo de la hemostasia en pacientes cirróticos.	Aunque la comprensión del equilibrio hemostático en pacientes cirróticos ha avanzado, a nivel práctico quedan múltiples cuestiones por resolver, siendo necesarias investigaciones futuras sobre el manejo de la hemorragia en estos pacientes y su profilaxis mediante hemoderivados o agonistas de la TPO.

<p>AGA Technical Review on Coagulation in Cirrhosis (54)</p>	<p>Intagliata et al 2021</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>-</p>	<p>Proporcionar información basada en la evidencia sobre la hemostasia del sangrado, así como su prevención en pacientes cirróticos para la toma de decisiones terapéuticas.</p>	<p>En los últimos años se han llevado a cabo grandes avances sobre el sistema de la coagulación en pacientes cirróticos, pero quedan dudas por resolver en futuros ensayos acerca de la evaluación del riesgo de sangrado en procedimientos invasivos y su profilaxis adecuada.</p>
---	----------------------------------	-----------------------------	----------	--	---

5.2. Exposición de resultados

Según los objetivos planteados en este Trabajo de Fin de Grado, los resultados de los artículos revisados son los siguientes:

5.3.1 Objetivo principal:

Analizar el riesgo hemorrágico de pacientes cirróticos previo a técnicas invasivas

Como se expone a continuación, la información obtenida para evaluar este aspecto proviene principalmente de revisiones sistemáticas que, a su vez, han incluido en su análisis la información de estudios mayoritariamente observacionales.

En el artículo de revisión publicado por DeAngelis et al. se señala que, desde que en 2011 Tripodi et al. (25) publicara la existencia de un fino balance en el sistema de la hemostasia del paciente cirrótico, el reconocimiento de que los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen una hemostasia ‘re-equilibrada’ y no tienen de manera sistemática un incremento en el riesgo hemorrágico, contribuiría a estandarizar las medidas profilácticas previas a los procedimientos invasivos (52).

Por su parte, en la revisión publicada por Harrison et al. se afirma que, en situación crítica y aguda, es importante reconocer que los pacientes cirróticos a menudo tienen una hemostasia reequilibrada y considerar que estos pacientes pueden tener no solo un mayor riesgo de eventos hemorrágicos, sino también de eventos trombóticos (47).

En esta línea, Zakeri et al. llevaron a cabo una revisión de la literatura en la que se sugiere que, en el caso de pacientes con cirrosis estable y compensada el riesgo de sangrado ante procedimientos invasivos es bajo y no supera el 3%, incluso ante parámetros de la coagulación clásicos alterados, lo que pone en duda su fiabilidad, ya que no tienen en cuenta el estado de ‘re-equilibrio’ de su hemostasia. No obstante, indican que la evidencia es más limitada cuando existen complicaciones que pueden alterar el equilibrio hemostático, como son la insuficiencia renal, sepsis o CID. Se sugiere que, en este escenario, las pruebas

viscoelásticas podrían ser una alternativa más completa y específica a la hora de reflejar la dinámica de la coagulación, desde la formación inicial del coágulo hasta su firmeza final y fibrinólisis en comparación con las pruebas tradicionales (49).

En otra revisión sistemática publicada por Saner et al. se remarca que, en los pacientes con cirrosis compensada que no presentan sangrado activo, debe evitarse la corrección sistemática de los trastornos de la coagulación basada en los resultados de las pruebas de hemostasia convencionales, ya que los datos disponibles no indican que exista un incremento basal en el riesgo de hemorragia e incluso puede darse la situación contraria, es decir, que se de un mayor riesgo de trombosis en estos pacientes (51).

En el estudio observacional prospectivo de Pandey et al. diseñado con el objetivo de evaluar la validez de las pruebas viscoelásticas para predecir el riesgo de sangrado post-procedimiento después de la colocación de un catéter venoso central en pacientes con cirrosis, se incluyeron a 90 pacientes que se dividieron en 2 grupos en función de la presencia o no de complicaciones hemorrágicas (11 y 79 casos, respectivamente). Al evaluar las características de los pacientes, se obtuvo que la presencia de hemorragia tras la colocación del CVC se relacionó de manera significativa con el grado de alteración de la función hepática evaluada la clasificación Child-Pugh, con un incremento en el riesgo cuando la puntuación fue ≥ 10 ($p=0.05$) (37).

En la revisión publicada por Drolz et al. también se destaca que la función hepática es un factor clave en el desarrollo de alteraciones en la hemostasia de los pacientes con cirrosis, especialmente en situaciones de descompensación o de fallo hepático agudo sobre crónico (50).

En el estudio de casos y controles publicado por Hung et al. se analizaron los factores de riesgo asociados a hemorragia tras paracentesis en una cohorte de pacientes ingresados con cirrosis descompensada. En este trabajo también se sugiere que la insuficiencia renal aguda se asocia de manera significativa con un incremento en el riesgo de hemoperitoneo tras paracentesis en estos pacientes (OR 4,3; IC del 95 %: 1,3–13,5, $p = 0,01$), mientras que no

se obtuvo una correlación significativa con el MELD, la presencia de sepsis, el nivel de plaquetas ni el INR (40).

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) ha publicado recientemente una guía de práctica clínica y una revisión sistemática sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes con cirrosis (53,54). En ellas se indica que el riesgo hemorrágico en estos pacientes es variable y depende de múltiples factores, como la presencia de fallo hepático agudo sobre crónico, insuficiencia renal o alteraciones importantes en la función hepática determinadas por el Child-Pugh.

Así pues, en pacientes cirróticos la gravedad de la enfermedad puede influir en el equilibrio hemostático y las comorbilidades podrían desestabilizar el balance hemostático en pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Recomendaciones:

- Se sugiere que, en ausencia de sangrado activo, los pacientes con cirrosis compensada no presentan un incremento en el riesgo de hemorragia previo a procedimientos invasivos (nivel de evidencia bajo o muy bajo)
- Se sugiere que la probabilidad de desarrollar complicaciones hemorrágicas frente a procedimientos invasivos es variable y depende de múltiples factores. Este riesgo parece estar correlacionado con la gravedad de la enfermedad hepática (determinada por la clasificación Child-Pugh), con la presencia de insuficiencia renal o de fallo hepático agudo sobre crónico (nivel de evidencia bajo o muy bajo)

5.3.2 Objetivo secundario 1:

Analizar la interpretación de los resultados en las pruebas analíticas habituales (INR/TP y plaquetas) y los test viscoelásticos, con el fin de determinar si permiten predecir de manera fiable el riesgo de hemorragia en los pacientes con cirrosis hepática.

Cifra de plaquetas

La trombopenia es común en los pacientes con enfermedad hepática crónica. Se ha demostrado que la cifra de plaquetas disminuye conforme progresa la enfermedad hepática y su prevalencia aumenta de manera proporcional al grado de alteración de la función hepática, siendo de hasta el 64% en los pacientes con cirrosis (45). Sin embargo, existe controversia sobre la relación entre el recuento plaquetario y el riesgo de sangrado en los pacientes con cirrosis que van a someterse a técnicas invasivas.

Li et al. publicaron un estudio retrospectivo con el objetivo de determinar si la presencia de coagulopatía (definida por un INR $\geq 1,5$ y/o un recuento de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$) aumentaba de manera significativa el riesgo de hemorragia tras procedimientos invasivos en pacientes cirróticos. En el estudio se incluyeron un total de 296 pacientes. Un 33.9% presentaban alteraciones en la hemostasia, de los cuales 21, un 2.4%, presentaron complicaciones hemorrágicas tras la realización de técnicas invasivas. La presencia de sangrado fue significativamente superior en los pacientes con alteraciones en la hemostasia que en aquellos sin coagulopatía (4,1 % frente a 1,6 %, $p = 0,023$). Al analizar el riesgo de hemorragia en relación al tipo de alteración analítica, se obtuvo que la incidencia de complicaciones fue superior en los pacientes con trombocitopenia grave frente a los que no la presentaban (4,9 % frente a 1,6 %, $p = 0,008$), pero no se identificaron diferencias en base a los niveles de INR (4,5% en pacientes con INR $\geq 1,5$ y 2.0% en pacientes con INR $< 1,5$, $P = 0,065$) (36).

Por otro lado, la revisión publicada por Van Dievoet et al. muestra como, de manera común, se utiliza el umbral de $50 \times 10^9/L$ para la transfusión de plaquetas a fin de mitigar el riesgo

de hemorragia relacionada con procedimientos invasivos en cirróticos. Este trabajo recuerda que este punto de corte se basa en los resultados del estudio publicado en 2006 por Tripodi et al. en el que se demostró que "in vitro" es necesario un recuento de plaquetas superior a $56 \times 10^9/L$ para la generación de trombina. Sin embargo, faltan estudios prospectivos in vivo que confirmen estos datos por lo que no se puede demostrar que el nivel de plaquetas aumente por sí mismo el riesgo de sangrado, si no que probablemente esto este más bien correlacionado con el grado de progresión de la enfermedad hepática (45).

En la misma línea, la reciente revisión de la AGA determina que, aunque los estudios in vitro sugieren que un nivel de plaquetas superior a $55 \times 10^9/L$ es suficiente para la formación adecuada de trombina en los pacientes con cirrosis, no existe evidencia sólida que permita concluir que el recuento de plaquetas es un valor fiable de manera independiente para predecir el riesgo de sangrado, por lo que no puede establecerse un punto de corte para evaluar este riesgo (53).

De acuerdo con lo anterior, la revisión publicada recientemente por el grupo italiano de evaluación del riesgo de sangrado previo a procedimientos invasivos en los pacientes con cirrosis (PREBRIC, del inglés *Italian Procedure-Related bleeding Risk in Cirrhosis*) se llevó a cabo con el objetivo de analizar la asociación entre el riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos ante diversos procedimientos invasivos y la trombocitopenia grave. En ella se incluyeron un total de 15 estudios y los autores concluyen que ninguna de las publicaciones incluidas en la revisión determinó la existencia de una correlación significativa entre el desarrollo de complicaciones hemorrágicas después de procedimientos invasivos y la trombocitopenia, por lo que no es posible establecer un umbral adecuado de plaquetas para predecir el riesgo de sangrado en los pacientes cirróticos en este contexto. Además, se sugiere que el recuento de plaquetas no puede considerarse de manera aislada como predictor de un mayor riesgo de sangrado, si no que debe valorarse junto a otros factores de riesgo como son la presencia de sepsis o daño renal agudo (48).

Parámetros clásicos de coagulación: TP, TTPA, INR y niveles de fibrinógeno

En la revisión de la literatura faltan ensayos clínicos y estudios prospectivos que analicen de manera específica la utilidad de los parámetros clásicos de hemostasia en la prevención de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con cirrosis que van a someterse a procedimientos invasivos. Los datos disponibles provienen habitualmente de series de casos o estudios retrospectivos (sin grupo control) y sus resultados se recogen en las revisiones sistemáticas incluidas en este TFG.

Harrison et al. manifestó que las alteraciones de los parámetros de la coagulación clásicos aporta información sobre la función hepática, pero no resultan útiles para valorar el riesgo hemorrágico en pacientes con enfermedad hepática (47).

DeAngelis et al. sostiene que los pacientes con enfermedad hepática crónica compensada preservan el equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes, pero las pruebas de la coagulación clásicas no reflejan esta condición. Por otro lado, este artículo remarca que los pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica parecen tener una mayor predisposición a la presencia de coagulopatía. En estos casos se sugiere que los niveles de fibrinógeno se correlacionan mejor que el alargamiento del INR con el riesgo de hemorragia y se apunta que los niveles de fibrinógeno < 60 mg/dL, el recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/L$ y el TTPa > 100 segundos pueden ser factores predictores del incremento en el riesgo de hemorragia (52).

Por su parte, la última revisión de la AGA establece que, de la misma manera que ocurre con el recuento plaquetario, no puede establecerse un punto de corte estandarizado ni validado en los valores del INR o el TP que permita predecir el riesgo de sangrado en estos pacientes. Esto se explica por la ausencia de ensayos clínicos o cohortes prospectivas que evalúen este aspecto. Además, señala que los datos sugieren que el riesgo basal de sangrado en los pacientes con cirrosis compensada que van a someterse a procedimientos invasivos no quirúrgicos es bajo. En base a esto, los autores se posicionan en contra del uso rutinario de los parámetros clásicos de la hemostasia (TP, INR) en estos pacientes (53).

Test globales de hemostasia:

Los test viscoelásticos analizan, entre otros aspectos, el tiempo de formación del coágulo, lo que permite evaluar de una forma más fisiológica el proceso de coagulación. Además, se ha sugerido que pueden contribuir a establecer un umbral para decidir la necesidad de o no de transfundir hemoderivados antes de los procedimientos invasivos (44). Estas pruebas han demostrado su utilidad en la cirugía, especialmente en el trasplante hepático, pero la evidencia es más escasa en otros campos.

Saner et al. sugiere que, en base a la evidencia disponible, los parámetros clásicos de la coagulación no sirven para predecir el riesgo de sangrado durante procedimientos invasivos en pacientes cirróticos y plantea el uso de las pruebas viscoelásticas como alternativa, ya que reflejan mejor la dinámica de la coagulación en estos pacientes. En este artículo de revisión, un estudio demostró que cuando la amplitud o fuerza del coágulo en la ROTEM es > 35 mm después de 10 min es poco probable que los pacientes sangren hasta el punto de requerir una transfusión (51).

El estudio de Pandey et al., en el que también se valoró el riesgo de sangrado en una cohorte de pacientes cirróticos tras la colocación de un CVC, se compararon los componentes del TEG y los parámetros de laboratorio habituales (plaquetas, INR) en ambos grupos. Sus resultados sugieren que la TEG predice mejor el riesgo de sangrado en comparación a los parámetros de laboratorio habituales. En concreto el valor de tiempo K de la TEG se asoció de manera significativa a un incremento en el riesgo de sangrado (un valor ≥ 3.05 del tiempo K es un predictor significativo de sangrado), mientras que una amplitud máxima ≥ 48.8 es un buen predictor de ausencia de sangrado. En este estudio también determina que un valor de INR ≥ 2.6 tiene una sensibilidad del 72% y una especificidad del 74% para evaluar el riesgo de sangrado tras la inserción de un CVC. No obstante, los autores concluyen que ni el recuento de plaquetas ni el INR son predictores fiables de hemorragia en pacientes con enfermedad hepática (37).

En la revisión de O'Shea se describen los resultados de 5 ensayos clínicos que analizaron la eficacia del uso de los test viscoelásticos (TEG o ROTEM) en comparación a los parámetros tradicionales en pacientes cirróticos con evidencia de alteraciones en la hemostasia (definidas por un INR > 1.8 y/o un recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$) que se iban a someter a procedimientos invasivos no quirúrgicos. En ellos se observó que, aunque los tests viscoelásticos parece que contribuyen a reducir el uso excesivo de hemoderivados en estos pacientes, no han demostrado su capacidad para predecir la aparición de sangrado tras las técnicas invasivas ni se han relacionado con mejoras en la supervivencia de estos pacientes. Esto junto a la baja frecuencia global del evento a estudio, es decir, las complicaciones hemorrágicas y la heterogeneidad de los estudios hace que los autores de esta guía no puedan posicionarse a favor ni en contra del uso de estos test y no establecen recomendaciones al respecto (53).

Recomendaciones:

- Se sugiere que en pacientes con cirrosis hepática compensada la trombopenia se correlaciona con el grado de disfunción hepática, pero no puede establecerse un punto de corte en el recuento plaquetario que prediga el riesgo de sangrado previo a procedimientos invasivos en estos pacientes (Recomendación condicional; Nivel de evidencia muy bajo).
- Los parámetros clásicos de hemostasia secundaria (TP, TTPA, INR) reflejan la fragilidad del equilibrio hemostático en los pacientes con cirrosis y el compromiso de síntesis hepática conforme avanza la enfermedad, pero la literatura actual sugiere que existe una pobre correlación entre la alteración de estos parámetros y el riesgo de sangrado en pacientes cirróticos que van a ser sometidos a procedimientos invasivos no quirúrgicos (Recomendación condicional; Nivel de evidencia muy bajo).
- No existe evidencia para validar la utilidad de los tests viscoelásticos en la prevención de la hemorragia previa a procedimientos invasivos (Sin recomendación; falta de conocimiento)

5.3.3 Objetivo secundario 2:

Analizar el tipo de medidas profilácticas empleadas según el riesgo hemorrágico previamente evaluado y las recomendaciones actuales.

A continuación, se analiza la evidencia obtenida en relación a las recomendaciones sobre el manejo de productos hemoderivados en pacientes con cirrosis sin datos de sangrado activo que se van a someter a procedimientos invasivos.

La revisión Zakeri et al. pone en duda la utilidad de la profilaxis sistemática con hemoderivados en pacientes cirróticos que van a ser sometidos a procedimientos invasivos guiada por los parámetros clásicos de la coagulación. En este trabajo se postula que las pruebas viscoelásticas pueden resultar más útiles a la hora de guiar la necesidad de transfusión (49).

En esta línea, el estudio DePietri et al. demostró que la estrategia de transfusión guiada por TEG en pacientes cirróticos sometidos a técnicas invasivas conlleva una disminución significativa del uso de hemoderivados en comparación a la estrategia guiada por pruebas clásicas de la coagulación, sin incremento de las complicaciones hemorrágicas (44).

Por su parte, Saner et al. afirma que, en pacientes con enfermedad hepática terminal sometidos a procedimientos invasivos que no presentan signos de hemorragia activa, no es necesario el tratamiento de las alteraciones de la hemostasia, por lo que se debería evitar el uso excesivo de PFC. Además, la administración de factores de la coagulación debería estar guiado preferentemente por pruebas viscoelásticas. En la ROTEM, la firmeza máxima del coágulo (MCF) en FIBTEM es, la firmeza máxima del coágulo en presencia de un reactivo, la citocalasina D, que inhibe la formación plaquetaria. Este estudio muestra que, si la MCF en FIBTEM es normal (9-25 mm), la transfusión de plaquetas no es necesaria (51).

En el ensayo Rocha et al. se compararon tres protocolos de transfusión previos a la inserción de un CVC en pacientes cirróticos críticos. Los tres protocolos fueron: 1) restrictivo, 2) guiado por TEM y, 3) guiado por parámetros de la coagulación clásicos. Este ensayo

demonstró que una estrategia restrictiva de transfusión de hemoderivados es segura y se asocia con una menor necesidad de transfusiones antes de la colocación de un CVC (39).

De manera global, en las diferentes revisiones se advierte del riesgo de sobrecarga de volumen (con el consecuente incremento en la HTP) que se da tras la administración de plasma fresco congelado (PFC) (46,47,50). Este hecho hace que no se recomiende su uso para corregir las alteraciones de la hemostasia en estos pacientes. En cuanto al uso de otras opciones como el uso de complejo de protrombina o vitamina K la información es escasa. Además, en el primer caso, su administración se basa en los valores del INR, lo que limita su uso en pacientes cirróticos (46).

En cuanto a la transfusión de plaquetas, ya se ha descrito en el apartado anterior que en práctica clínica diaria es habitual establecer en $50 \times 10^9/L$ el umbral para determinar el uso de concentrados de plaquetas. No obstante, esta cifra se basa en datos retrospectivos y en opiniones de expertos, pero falta evidencia sólida que respalde esta medida de manera sistemática. De hecho, en el ensayo Tripodi et al. se transfundió una unidad de plaquetas a pacientes cirróticos que iban a ser sometidos a técnicas invasivas para simular lo que sucede en la práctica diaria y demostró que la estrategia de transfundir un concentrado de plaquetas eleva mínimamente el recuento de plaquetas con poco o ningún efecto en la generación de trombina y la TEM respectivamente. Además, ha de tenerse en cuenta que las plaquetas deben administrarse lo más cerca posible del procedimiento para proporcionar el máximo incremento en el recuento de plaquetas al momento de la intervención (41).

Más recientemente se ha estudiado la eficacia terapéutica de los agonistas de la trombopoyetina (TPO) en estos pacientes: eltrombopag, lusutrombopag y avatrombopag. Son fármacos de administración oral que se unen al receptor de la TPO y, a través de la regulación del JAK, pueden activar la producción de plaquetas. Una de sus principales características es que pueden aumentar la producción de plaquetas a lo largo de varios días.

La revisión publicada por Mc Murry et al. mostró que la administración de agonistas de la TPO previa a procedimientos invasivos en pacientes cirróticos se asocia a una reducción en

la necesidad de transfusiones plaquetarias y sangrado sin exacerbar la HTP, proporcionando una suplementación a largo plazo de plaquetas, aunque también tiene en cuenta que requieren unos 10 días para alcanzar su efecto completo, lo que condiciona su uso a procedimientos electivos. Además, entre los efectos adversos se reporta un incremento del riesgo trombótico (46).

Se han publicado diversos ensayos clínicos aleatorizados que comparan la eficacia de la transfusión de plaquetas en comparación al uso de los agonistas TPO:

En el ensayo Hidaka et al. se comparó el efecto del lusutrombopag en un grupo de 96 pacientes cirróticos con trombocitopenia (recuento plaquetario $< 50.000/mm^3$) que iban a ser sometidos a procedimientos invasivos en frente a placebo. Se demostró que la administración de 3mg/día durante 7 días de lusutrombopag redujo la necesidad de transfusión de plaquetas en comparación con el grupo placebo (79.2% vs 12.5%, $p < 0.001$) sin aumentar el riesgo de eventos trombóticos. El recuento máximo de plaquetas en pacientes tratados con lusutrombopag se alcanzó de media a los 13.4 días y se mantuvo más que en los pacientes que recibieron transfusión de plaquetas. Ante estos resultados, se sugiere que lusutrombopag podría ser un sustituto eficaz a la transfusión de plaquetas en estos pacientes (38).

El ensayo Takada et al. evaluó los efectos del lusutrombopag en 25 pacientes cirróticos con trombocitopenia (recuento plaquetario $< 50.000/mm^3$) sometidos a procedimientos invasivos en comparación, de manera retrospectiva, con 1.760 pacientes cirróticos con trombocitopenia que habían sido sometidos a procedimientos invasivos y que no habían recibido este fármaco. Demostró que el lusutrombopag es un fármaco efectivo en estos pacientes y redujo su necesidad de transfusiones plaquetarias en comparación con los pacientes que no fueron tratados con este fármaco (16% vs 54%, $p=0.001$) (42).

El ensayo Afdhal et al. comparó la eficacia de eltrombopag para incrementar el recuento de plaquetas en pacientes cirróticos con trombocitopenia frente a placebo. La administración de 75mg/día durante 14 días de este fármaco en 292 pacientes con enfermedad hepática

crónica y trombocitopenia (recuento plaquetario $< 50.000/mm^3$) que iban a ser sometidos a procedimientos invasivos redujo la necesidad de transfusiones de plaquetas en comparación con el grupo que recibió placebo (72% vs 19%, $p<0.001$), pero también se observó un mayor riesgo de trombosis de la vena porta en este grupo de pacientes. Asimismo, observó que los pacientes con un recuento plaquetario >200.000 eran los que tenían más riesgo de eventos tromboticos, por lo que se podría plantear un cambio de dosificación para evitar el sangrado y los eventos tromboticos, aunque por el momento no recomienda este fármaco como alternativa a la transfusión de plaquetas (43).

Los resultados obtenidos en estos ensayos han llevado a las agencias americana y europea del medicamento (FDA y EMA por sus siglas en inglés) a aprobar el uso de lusutrombopag y avatrombopag para el manejo de la trombocitopenia secundaria a hepatopatía. Según la EMA, el lusutrombopag está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia (recuento plaquetario $\geq 50.000/mm^3$) grave en paciente adultos con enfermedad hepática crónica sometidos a procedimientos invasivos. Se debería de comenzar a tratar, como mínimo, 9 días antes del procedimiento (55). El avatrombopag tiene la misma indicación, pero en este caso el tratamiento debe comenzar de 10 a 13 días antes del procedimiento invasivo (56). Por el contrario, el trombopag no está autorizado en este contexto al asociarse a un incremento significativo de riesgo tromboembólico.

En la misma línea, las revisiones publicadas por Van Dievoet et al. y por el grupo italiano PReBRIC sostienen que el avatrombopag y el lusutrombopag son una buena alternativa en pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia grave que van a ser sometidos a procedimientos invasivos de alto riesgo (45,48)

Por el contrario, la guía americana señala que los estudios hasta ahora realizados tienen un nivel de evidencia en general muy bajo. Esto es debido a que en los ensayos clínicos no se compara el uso de TPO frente a grupo control, la metodología empleada resulta heterogénea y la baja tasa de eventos hemorrágicos otorga a sus conclusiones un nivel elevado de imprecisión. Ante la falta de evidencia, la AGA no apoya el uso de agonistas de la TPO de forma rutinaria como profilaxis de la hemorragia en estos pacientes (53,54).

Un aspecto fundamental a la hora de determinar si va a ser necesario el uso de hemoderivados es el tipo de procedimiento que se va a realizar. Con el fin de intentar guiar el uso de hemoderivados, se ha estratificado el riesgo hemorrágico en base a las características del procedimiento. En la Tabla 9 se resumen las recomendaciones de las revisiones McMurry et al., Zakeri et al. y de la última guía de la AGA (46,49,53). En ella, las técnicas se clasifican en procedimientos de alto o bajo riesgo según el riesgo de sangrado sea superior o inferior al 1.5%, respectivamente. Como se describe, no se incluyen en esta clasificación las intervenciones quirúrgicas, que quedan fuera del alcance de los objetivos de este TFG.

Tabla 9. Adaptado de AGA *Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients with cirrhosis*.

Procedimientos de bajo riesgo (<1.5% riesgo de sangrado)	Procedimientos de alto riesgo (≥1.5% riesgo de sangrado)
Cateterización cardíaca	Colocación de tubo torácico
Colocación de una vía central (incluyendo el catéter central insertado periféricamente)	Endoscopia Coagulación o ablación de tumores, lesiones vasculares RME o DSE CPRE con esfinterotomía biliar o pancreática EUS con aspirado con aguja fina Polipsectomía grande, pólipo < 1cm Colocación de PEG
Endoscopia Endoscopia diagnóstica con o sin biopsia CPRE sin esfinterotomía EUS sin aspiración con aguja fina Ligadura de varices Polipsectomía no complicada, pólipo ≤ 1 cm	
Extracción dental	Acceso de diálisis (tunelizado)
Acceso de diálisis (no tunelizado)	Biopsia hepática (transyugular o percutánea)
Escleroterapia	Procedimientos intracraneales o espinales Punción lumbar

Intubación endotraqueal	Biopsia percutánea de órgano sólido o biopsia profunda no orgánica
Paracentesis	Colocación CTHP
Biopsia percutánea de biopsia superficial no orgánica	Colocación de TIPS
Toracocentesis	Terapia transarterial o percutánea de CHC

En la revisión americana se resume la evidencia disponible en la evaluación del riesgo de sangrado tras la realización de distintos procedimientos de bajo riesgo y que incluye: paracentesis, toracocentesis, gastroscopia con ligadura endoscópica de varices, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), colonoscopia con polipectomía y biopsia hepática. Se recogen los datos de un total de 21 estudios, todos retrospectivos y observacionales con importantes limitaciones metodológicas. Tras su análisis, se describe una frecuencia globalmente baja de complicaciones hemorrágicas. En ningún de los trabajos revisados se obtiene una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de sangrado tras el procedimiento y los valores de INR/TP y/o plaquetas. No obstante, en el caso de la biopsia hepática, se sugiere que, a mayor grado de trombopenia, existiría un incremento en el riesgo de sangrado. Por otro lado, la presencia de insuficiencia renal, la descompensación hepática (Child-Pugh B- C) y aspectos relacionados con la técnica (polipectomía de pólipos de gran tamaño, CPRE terapéutica o la realización de esfinterotomía biliar) sí que se describen como factores agravantes de las complicaciones hemorrágicas (53,54).

Recomendaciones:

- En pacientes con hepatopatía compensada que requieren procedimientos invasivos de bajo riesgo de sangrado no se recomienda la transfusión sistemática de plaquetas ni hemoderivados. (Recomendación condicional, nivel bajo de evidencia)
- En pacientes con enfermedad descompensada y trombopenia grave, puede considerarse la transfusión previa de plaquetas. (Recomendación condicional, nivel bajo de evidencia)

- Ante el riesgo de incrementar la presión portal, se sugiere que se evalúe de manera cautelosa la relación riesgo/beneficio antes del uso de PFC. (Recomendación condicional, nivel bajo de evidencia)
- Los agonistas de TPO aportan resultados prometedores, pero la falta de evidencia no permite hacer recomendaciones concretas en su uso. (Sin recomendación; falta de conocimiento)

6 DISCUSIÓN

La fisiopatología de la hemostasia en la cirrosis hepática es compleja y se pueden producir eventos, tanto hemorrágicos como trombóticos. Predecir el riesgo hemorrágico en los pacientes con cirrosis hepática antes de la realización de procedimientos invasivos supone un auténtico desafío, ya que no se dispone de pruebas que permitan una valoración fiable. Este TFG se ha desarrollado con el fin de analizar la evidencia al respecto. Gran parte de la literatura analizada proviene de revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 10 años, que a su vez se basan en recomendaciones principalmente de estudios retrospectivos, con escasez de análisis prospectivos y aleatorizados. Todas coinciden en que la cirrosis por sí misma no es una condición que incrementa la posibilidad de hemorragia y, en condiciones basales, las alteraciones en el INR/TP o en el nivel de plaquetas no implican necesariamente un mayor riesgo de hemorragia. A continuación, se discuten los resultados obtenidos.

6.1 Evaluación riesgo hemorrágico

6.1.1 Pruebas convencionales

La utilización de los parámetros clásicos de la coagulación, principalmente INR y TP para evaluar el riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos sometidos a procedimientos invasivos y para guiar la transfusión de hemoderivados es una práctica muy común, a pesar de que no se encuentra respaldada por la evidencia actual y puede exponer a los pacientes a un mayor riesgo, como una sobrecarga de volumen e incremento de la HTP, si se realizan transfusiones profilácticas con el fin de normalizar estos valores de manera transitoria (47,53). Sin embargo, estos parámetros no tienen en cuenta el re-equilibrio de la hemostasia en la cirrosis hepática que da lugar a la disminución simultánea de factores pro y anticoagulantes (46), ni otros defectos como la trombocitopenia o los defectos de la función plaquetaria (47).

Un INR elevado se considera a menudo una contraindicación para la realización de determinados procedimientos invasivos. No obstante, los estudios que analizan el riesgo de sangrado tras diversos procedimientos invasivos no respaldan el concepto de que el aumento

del INR por enfermedad hepática se relacione necesariamente con un mayor riesgo de hemorragia (48,49). Además, se ha observado que los valores de INR pueden diferir de un ensayo a otro. Para desacreditar aún más la utilidad este parámetro en la predicción de eventos hemorrágicos, se ha informado que la mayoría de estos eventos, especialmente en el caso de la biopsia hepática percutánea, ocurren en pacientes con un valor de INR aceptado como normal (INR <1,3) (47).

Otro de los hallazgos que pone en duda la fiabilidad de estas pruebas es que el TP y el TTPA solo detectan entre 5%-10% de la formación de trombina total sin añadir trombomodulina, de manera que no tiene en cuenta los niveles de proteína C activada (49,51). Además, la determinación de parámetros como el INR varía de manera considerable entre los laboratorios en función de los reactivos empleados (18).

Es por esto que, algunos parámetros de la coagulación clásicos como el INR y el TP pueden ser útiles para proporcionar al médico información sobre la función sintética del hígado, el pronóstico o la mortalidad (46,47), pero como demuestran numerosos estudios, no predicen de manera fiable el riesgo hemorrágico o trombótico en pacientes cirróticos (37,46,50,51,53,54).

Respecto a las plaquetas, la trombocitopenia es muy común en estos pacientes, pero la literatura indica que raramente es un predictor de aumento del riesgo hemorrágico (53). En las revisiones publicadas por McMurry et al. y Zakeri et al. varios estudios demuestran que el umbral plaquetario de $50 \times 10^9/L$ es suficiente para mantener la generación de trombina en niveles normales, incluso elevados, en pacientes cirróticos (46,49), aunque estos datos provienen de estudios "in vitro". Tripodi et al. respalda el mantenimiento de este umbral plaquetario (41). Por el contrario, en la revisión publicada por Van Dievoet et al., no se informó ningún episodio de sangrado post-procedimiento en pacientes cirróticos con un recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ (45).

La funcionalidad de las plaquetas es un área que sigue en investigación. Van Dievoet et al. concluye que la evaluación mediante la citometría de flujo y otras técnicas más recientes han

demostrado que la adhesión, activación y agregación plaquetaria, se mantienen cuando el recuento plaquetario y el hematocrito se ajustan a niveles normales, sugiriendo que la trombocitopatía en pacientes cirróticos puede no ser significativa in vivo y que la función plaquetaria esta preservada fisiológicamente a pesar de la alteración de sus parámetros en pruebas más tradicionales (45). McMurry et al. concuerda con esto, afirmando que muchos de los ensayos que demostraban una alteración en la funcionalidad plaquetaria medida por parámetros clásicos como el PFA-100 o el tiempo de sangrado requieren un recuento plaquetario por encima de 100.000 para ser precisos, por lo que podrían estar sesgados (46).

Por último, en cuanto a la fibrinólisis, varios estudios coinciden en que en pacientes cirróticos estables, no es necesario obtener niveles de fibrinógeno, ya que es infrecuente encontrar signos de hiperfibrinólisis o, si los hay, la mayoría son autolimitados y solo se deberían tratar cuando se acompañan de sangrado excesivo (44,51,52).

6.1.2 Pruebas viscoelásticas

Las pruebas viscoelásticas, que incluyen la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría (TEM) o tromboelastometría rotacional (ROTEM), reflejan parámetros como la firmeza máxima del coágulo (ROTEM) y su amplitud máxima (TEG) (45,47,49,51,52).

La TEG se ha presentado como una alternativa a las pruebas clásicas de la coagulación en pacientes con insuficiencia hepática ya que permite considerar múltiples factores asociados a la coagulopatía (47). Según varios estudios, esta prueba demuestra que los pacientes con cirrosis hepática compensada conservan una adecuada hemostasia (46,49). Si bien aún no es una técnica "gold standard", ha demostrado beneficio en la toma de decisiones respecto a las transfusiones en procedimientos cardíacos electivos y trasplante de hígado (47).

Las revisiones de Harrison et al. y Saner et al. coinciden en que la información que aportan las pruebas viscoelásticas puede guiar la transfusión de hemoderivados específicos, al tiempo que evita la administración de transfusiones o fármacos innecesarios. De acuerdo con

esto, Pandey et al. demostró que la TEG fue mejor para predecir el riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos sometidos a la inserción de un CVC en comparación con los parámetros clásicos de laboratorio (37).

Por su parte se ha descrito que la TEM es el método diagnóstico más valioso para evaluar la firmeza del coágulo y puede reducir el uso excesivo de hemoderivados de manera significativa (51).

El artículo de revisión McMurry et al. afirma que la TEG o el ROTEM tienen mayor utilidad en casos de sangrado activo que para evaluar la hemostasia, ya que esa es la situación principal en la que la mayoría de los resultados de la TEG se encontrarán alterados (46).

A pesar de esto, Van Dievoet et al. Zakeri et al. y Harrison et al. contemplan ciertas limitaciones en el uso las pruebas viscoelásticas, como la falta de un nivel objetivo validado para la evaluación de la hemostasia en pacientes cirróticos, la estandarización de estos ensayos, la variabilidad entre operadores para reproducir los resultados y el dinamismo de la coagulación en estos pacientes, que requeriría la evaluación repetida mediante estas pruebas durante el curso de una hospitalización. Además se suele tratar de estudios con tamaños muestrales reducidos (45,47,49).

Por lo tanto, por un lado existen estudios que manifiestan el beneficio del uso de las pruebas viscoelásticas respecto a los parámetros convencionales para evaluar la hemostasia en pacientes cirróticos y guiar la necesidad de transfusiones en ciertos procedimientos como cirugía cardiotorácica, pacientes con traumatismos hemorrágicos, trasplante hepático y procedimientos invasivos (37,51). Pero, por otro, varios estudios afirman que no hay evidencia suficiente para respaldar su uso como predictor de riesgo hemorrágico en los pacientes cirróticos de manera rutinaria. Todo ello, plantea la necesidad de elaborar estudios prospectivos diseñados específicamente para esta cuestión (47,49).

6.2 Riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos ante procedimientos invasivos

Según varios estudios, los procedimientos invasivos como la biopsia hepática, la realización de paracentesis, la inserción de CVC o la ligadura endoscópica de varices esofágicas, entre otros, son seguros y no se asocian con un mayor riesgo de sangrado en cirróticos (53). DeAngelis et al. concuerda con esto, reconociendo que los pacientes con enfermedad hepática crónica estables con parámetros de la coagulación clásicos alterados no tienen mayor riesgo de hemorragia, lo que permite que los procedimientos se realicen de manera segura sin necesidad de una intervención sistemática como la transfusión de hemoderivados, que podría conllevar efectos deletéreos en estos pacientes. De hecho, el estudio de McMurry et al. apoya la premisa de que la presencia de comorbilidad significativa (sepsis, alteraciones cardiovasculares, compromiso hemodinámico) y no las alteraciones en la hemostasia propias de la enfermedad hepática, suponen un incremento en el riesgo de sangrado en los pacientes con cirrosis que se someten a procedimientos invasivos (46,50).

Zakeri et al., O'Shea et al., e Intagliata et al. observaron en varios estudios que los eventos hemorrágicos tras procedimientos invasivos en pacientes cirróticos, por lo general, son infrecuentes y no se relacionan con el recuento de plaquetas o los parámetros clásicos de la coagulación (49,53,54). En Li et al. la presencia de un $INR \geq 1,5$ por sí solo no se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de sangrado en estos pacientes. Este estudio muestra que el sangrado tras procedimientos invasivos fue más frecuente en pacientes con trombocitopenia severa que en aquellos sin esta (36). En contraposición, la revisión Alvaro et al., analizó que no hubo relación entre el riesgo hemorrágico ante procedimientos invasivos como la paracentesis, la biopsia hepática transyugular y la ligadura de varices endoscópica y el recuento de plaquetas. Afirma que el recuento plaquetario por sí solo no puede considerarse como único predictor de riesgo hemorrágico y, por lo tanto, no existiría un umbral de recuento plaquetario en el que el sangrado sea predecible (48).

Respecto a algunos factores que podrían influir en la hemostasia de estos pacientes, en Hung et al. la única variable para la predicción de hemoperitoneo post-paracentesis fue la lesión renal aguda (40). Las guías de práctica clínica O'Shea et al. e Intagliata et al. también

consideran la influencia en el riesgo hemorrágico de factores como la lesión renal aguda o el daño hepático agudo sobre crónico. En cambio, en Pandey et al., no se observó una asociación significativa entre la disfunción renal y la incidencia de hemorragia en pacientes sometidos a CVC (37,53,54).

6.3 Profilaxis ante técnicas invasivas

El concepto de “re-equilibrio” en la hemostasia de los pacientes cirróticos ha provocado que se cuestionen el uso de hemoderivados basado en el INR (51). Además, según varios estudios, las transfusiones de estos productos suponen una administración de fluidos oncóticamente activos que pueden exacerbar la HTP por sobrecarga circulatoria, incrementar el riesgo de infecciones y las reacciones transfusionales (39,46,49,52). Zakeri et al., DeAngelis et al. y la guía americana sugieren que se debe evitar la transfusión innecesaria de hemoderivados guiada por las pruebas clásicas de la coagulación, ya que no hay evidencia que respalde esta práctica (49,52,53).

Respecto a las pruebas viscoelásticas para guiar las transfusiones, de acuerdo con lo mostrado en DePietri et al., un estudio prospectivo, se demostró que el uso de ROTEM puede reducir el uso de factores de la coagulación sin aumentar las complicaciones hemorrágicas (44,51). En oposición a esto, en el ensayo Rocha et al. la transfusión guiada por ROTEM no redujo el requerimiento de transfusiones en comparación con las pruebas convencionales de la coagulación, de hecho, se demostró que una estrategia restrictiva de transfusión de hemoderivados es segura y se asocia con una menor necesidad de transfusiones antes de la colocación de un CVC (39). O’Shea et al. e Intagliata et al. muestran que, aunque hay una reducción clara del uso de hemoderivados en pacientes guiados por estas pruebas, no predicen de manera evidente los eventos hemorrágicos. Además los diversos estudios utilizan umbrales variables de transfusión lo que dificulta su comparación (53,54).

Según Mc Murry et al., aunque de manera general se aconseja mantener un recuento de plaquetas entre 50.000 y 60.000 mediante la administración de TPO o transfusión de

plaquetas en procedimientos de alto riesgo, esta práctica no está basada en evidencia sólida, ya que ningún ensayo clínico ha demostrado la mejoría de la hemostasia con la transfusión profiláctica para conseguir este umbral. Además se ha observado que ciertos procedimientos invasivos, como la toracocentesis, la paracentesis o la ligadura de varices esofágicas son seguros aún con un recuento plaquetario tan bajo como 20.000, por lo que en estos, la transfusión profiláctica de plaquetas no se pueden recomendar de manera sistemática en base al umbral de 50.000 plaquetas (46).

Tripodi et al., demostró que la estrategia de transfundir una sola dosis de plaquetas eleva mínimamente el recuento de plaquetas con poco o ningún efecto en la generación de trombina y la TEM respectivamente. Para aumentar de manera significativa el recuento de plaquetas se requerirían transfusiones múltiples o fármacos alternativos no transfusionales, como los agonistas de la TPO (41). Varios estudios coinciden en que la administración de plasma fresco congelado (PFC) o plaquetas no debe utilizarse para corregir niveles anormales de INR, ya que aumentan modestamente el recuento plaquetario o el INR, sin evidencia de beneficio clínico (47,49,52–54).

Un artículo de revisión y una revisión sistemática muestran como alternativa terapéutica a las transfusiones plaquetarias en pacientes cirróticos sometidos a técnicas invasivas los agonistas de la TPO. En la actualidad existen 4 fármacos agonistas de la TPO: Romiplostin, Eltrombopag, Avatrombopag y Lusutrombopag (45,48).

El Romiplostin no está aprobado para la enfermedad hepática crónica (45). En cuanto a Eltrombopag, un ensayo demostró que su administración en pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia sometidos a procedimientos invasivos, redujo la necesidad de transfusiones de plaquetas en comparación con el grupo que recibió placebo, pero también se observó un mayor riesgo de trombosis de la vena porta en este grupo de pacientes, por lo que tampoco se recomienda su uso en la cirrosis hepática (43,45,48,49).

Varios estudios demuestran que el avatrombopag y el lusutrombopag son eficaces y que protegen del sangrado a los pacientes cirróticos sometidos a técnicas invasivas, con menor

o ningún riesgo de trombosis respecto a los anteriores y supondrían una alternativa a la transfusión de plaquetas y los riesgos que conllevan (45,46,48).

En un ensayo se demostró que la administración de lusutrombopag en pacientes cirróticos con trombocitopenia sometidos a procedimientos invasivos redujo la necesidad de transfusión de plaquetas en comparación el grupo placebo sin aumentar el riesgo de eventos trombóticos (38). El estudio prospectivo Tadaka et al. también demostró que el Lusutrombopag fue un fármaco efectivo y seguro para evitar las transfusiones en pacientes cirróticos sometidos a pruebas invasivas (42).

Van dievoet et al. concluye que, aunque no se dispone de un objetivo plaquetario claro, los agonistas de TPO Avatrombopag y Lusutrombopag suponen una buena alternativa en pacientes con enfermedad hepática crónica con trombocitopenia antes de un procedimiento invasivo de alto riesgo (45). Por el contrario, Zakeri et al. y O'Shea et a. afirman que, aunque estos fármacos aumentan el recuento plaquetario y parecen reducir la necesidad de transfusiones, no se asocian con una reducción significativa los eventos hemorrágicos, por lo que se requieren más estudios (49) (54).

Este TFG no está exento de limitaciones. La principal es que con motivo de algunos criterios de selección, como el de incluir las publicaciones disponibles a texto completo, probablemente no se hayan incluido la totalidad de estudios relevantes para el objetivo de este TFG. No obstante, se realizó una búsqueda exhaustiva para minimizar este efecto y se ha revisado de manera detallada la información contenida en las revisiones que se han analizado.

Por otro lado, en los estudios incluidos en esta revisión la principal limitación, ya mencionada previamente, es la heterogeneidad en la metodología empleada en cuanto a los objetivos analizados y variables estudiadas, así com la falta de estudios prospectivos y de ensayos clínicos diseñados para resolver esta cuestión.

Así pues, en los pacientes con cirrosis compensada no se puede establecer de manera sistemática un incremento en el riesgo de sangrado previo a la realización de pruebas invasivas, lo que debe de tenerse en cuenta para evitar la transfusión excesiva de hemoderivados. Las pruebas viscoelásticas y la profilaxis con agonistas de la TPO como Avatrombopag y Lusutrombopag se han planteado como alternativas eficaces para la profilaxis de las complicaciones hemorrágicas en este escenario, pero deben de llevarse a cabo estudios diseñados específicamente para poder extraer conclusiones firmes.

7 CONCLUSIONES

1. En general, los pacientes con cirrosis compensada que van a ser sometidos a procedimientos invasivos no quirúrgicos no tienen mayor riesgo de sangrado.
2. Sí que parece que este riesgo puede aumentar de manera proporcional a la gravedad de la enfermedad hepática (determinada por la clasificación Child-Pugh) o ante la presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal o el fallo hepático agudo sobre crónico
3. Las pruebas clásicas de la coagulación no predicen de manera fiable el riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos, ya que no tienen en cuenta el "re-equilibrio" de su hemostasia.
4. Las pruebas viscoelásticas aportan una evaluación más completa de la hemostasia en pacientes cirróticos, pero no predicen el riesgo de sangrado.
5. Antes de los procedimientos invasivos, no se recomienda la corrección sistemática de la trombopenia.
6. El uso de PFC se asocia a complicaciones por aumento de la HTP y no ha demostrado beneficio en la prevención de la hemorragia frente a procedimientos invasivos en los pacientes con cirrosis, por lo que se recomienda restringir su uso.
7. Los fármacos agonistas de la TPO como Avatrombopag y Lusutrombopag han demostrado beneficios en estos pacientes al aumentar el recuento plaquetario y reducir el número de transfusiones plaquetarias, pero son necesarios más estudios que lo respalden.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2022 Feb 4];9(4). Available from: [/pmc/articles/PMC7226751/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3226751/)
2. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues [Internet]. Vol. 65, *Molecular Aspects of Medicine*. 2019 [cited 2022 Feb 4]. p. 37–55. Available from: <http://hdl.handle.net/2318/1689992since2019-05-03T11:48:19Z>
3. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Feb 4];38:2–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13682>
4. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–66.
5. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J V., Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(3):718–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>
6. Olave MC, Gurung A, Mistry PK, Kakar S, Yeh M, Xu M, et al. Etiology of cirrhosis in the young. *Hum Pathol*. 2020 Feb 1;96:96–103.
7. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 4];32(2):213. Available from: [/pmc/articles/PMC5339475/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3539475/)
8. Mak KM, Shin DW. Hepatic sinusoids versus central veins: Structures, markers, angiocrines, and roles in liver regeneration and homeostasis. *Anat Rec* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Feb 4];304(8):1661–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ar.24560>
9. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*

- [Internet]. 2014 Jun 21 [cited 2022 Feb 4];20(23):7312. Available from: [/pmc/articles/PMC4064077/](#)
10. Herrera A RH y BA. La multifuncional célula estrellada del hígado y su papel en la fibrosis hepática. *Rev Cuba Investig Biomed* [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 4];37(3):1-11 Q2. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002018000300016
 11. Delgado Coello BA. Avances en el estudio experimental de la Bioquímica Hepática. *Avances en el estudio experimental de la Bioquímica Hepática*. 2017.
 12. Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018 164 [Internet]. 2018 Dec 19 [cited 2022 Mar 15];16(4):221–34. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-018-0097-3>
 13. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Feb 4];68(3):563–76. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827817323991/fulltext>
 14. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis q. *J Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 4]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
 15. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Mar 4 [cited 2022 Feb 4];95(8). Available from: [/pmc/articles/PMC4779019/](#)
 16. Ni K, Li C, Qian Y, Sun X, Zhan Y, Zeng T, et al. MELD Score Reflects the Mood, Sleep, and Daily Living Ability in Liver Transplantation Candidates: A Descriptive Study. *Ann Transplant* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 4];25:e926857-1. Available from: [/pmc/articles/PMC7720912/](#)
 17. Tsores A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. *StatPearls* [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2022 Feb 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>

18. Bellido IL, Maldonado CM, Escobar ME. Alteraciones de la hemostasia en la cirrosis hepática. *Rev andaluza Patol Dig* [Internet]. 2018;41(4):183–92. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6546047>
19. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol* [Internet]. 2015 Jul 4 [cited 2022 Feb 4];50(4):326. Available from: </pmc/articles/PMC4826570/>
20. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2022 Feb 4];58(5):515. Available from: </pmc/articles/PMC4260295/>
21. Alvarado Arteaga IM. Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio. *Univ Médica*. 2013;54(3):338–52.
22. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2022 Feb 4];44(4):1039–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21303>
23. Denninger MH. Liver diseases and hemostasis. *Pathol Biol (Paris)*. 1999;47(9): 1006–15.
24. Peck-Radosavljevic M. Review article: coagulation disorders in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 [cited 2022 Feb 4];26(SUPPL. 1):21–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2007.03509.x>
25. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jul 14 [cited 2022 Feb 14];365(2):147–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751907/>
26. Muciño-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Ann Hepatol*. 2013 Sep 1;12(5):713–24.
27. Labidi A, Baccouche H, Fekih M, Mahjoub S, BenMustapha N, Serghini M, et al. The relationship between coagulation disorders and the risk of bleeding in cirrhotic patients. *Ann Hepatol*. 2019 Jul 1;18(4):627–32.
28. Ramos P C, Santoyo S A, Castellanos S H, Martínez M C, Olarte C I, Martínez M A,

- et al. Insuficiencia hepática crónica y hemostasia. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 7];32(4):349–57. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572017000400349&lng=en&nrm=iso&tlng=es
29. San Miguel J, Sánchez-Guijo F. *Hematología: Manual básico razonado*. 3^a. Barcelona (España): Elsevier; 2009. 284 p.
 30. Me M. Pruebas de laboratorio para la evaluación de la hemostasia: fundamentos básicos. *Hematología*. 2017 Agosto; 21: 56-68.
 31. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost*. 2018;118(8):1491–506.
 32. Kovalic AJ, Majeed CN, Samji NS, Thuluvath PJ, Satapathy SK. Systematic review with meta-analysis: abnormalities in the international normalised ratio do not correlate with periprocedural bleeding events among patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1298–310.
 33. O’Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Mar 15];157(1):34-43.e1. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650851935694X/fulltext>
 34. Aguayo-albasini L, V1 BF. Sistema GRADE: clasificación de la fuerza de la evidencia y graduación recomendación. *Cirugía Española*. 2016;92(2):82–8.
 35. PRISMA [Internet]. [cited 2022 Apr 18]. Available from: <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>
 36. Li J, Han B, Li H, Deng H, Méndez-Sánchez N, Guo X, et al. Association of coagulopathy with the risk of bleeding after invasive procedures in liver cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Apr 12];24(4):220. Available from: [/pmc/articles/PMC6080155/](http://pmc/articles/PMC6080155/)
 37. Pandey CK, Saluja V, Gaurav K, Tandon M, Pandey VK, Bhadoria AS. K time & maximum amplitude of thromboelastogram predict post-central venous cannulation bleeding in patients with cirrhosis: A pilot study. *Indian J Med Res* [Internet]. 2017

- [cited 2022 Apr 12];145(1):84. Available from: /pmc/articles/PMC5460579/
38. Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, et al. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Apr 12];17(6):1192–200. Available from: <http://www.cghjournal.org/article/S1542356518313247/fulltext>
 39. Rocha LL, Neto AS, Pessoa CMS, Almeida MD, Juffermans NP, Crochemore T, et al. Comparison of three transfusion protocols prior to central venous catheterization in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Apr 15];18(3):560–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14672>
 40. Hung A, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Apr 15];38(8):1437. Available from: /pmc/articles/PMC6072624/
 41. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Lemma L, Jovani M, Rebulla P, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2022 Apr 15];33(3):362–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.12038>
 42. Takada H, Kurosaki M, Nakanishi H, Takahashi Y, Itakura J, Tsuchiya K, et al. Real-life experience of lusutrombopag for cirrhotic patients with low platelet counts being prepared for invasive procedures. *PLoS One* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Apr 15];14(2). Available from: /pmc/articles/PMC6377090/
 43. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(8):716-724. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00832184/full>
 44. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, De Maria N, Di Maira T, Begliomini B, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial. *Hepatology* [Internet]. 2016;63(2):566-573. Available from:

- <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01132833/full>
45. Van Dievoet MA, Eeckhoudt S, Stephenne X. Primary Hemostasis in Chronic Liver Disease and Cirrhosis: What Did We Learn over the Past Decade? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Apr 1];21(9). Available from: </pmc/articles/PMC7247544/>
 46. McMurry HS, Jou J, Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease. *Eur J Haematol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Apr 12];107(4):383–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13688>
 47. Harrison MF. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Apr 1];19(5):863. Available from: </pmc/articles/PMC6123093/>
 48. Alvaro D, Caporaso N, Giannini EG, Iacobellis A, Morelli M, Toniutto P, et al. Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Apr 12];51(6):13508. Available from: </pmc/articles/PMC8244048/>
 49. Zakeri N, Tsochatzis EA. Bleeding risk with invasive procedures in patients with cirrhosis and coagulopathy. *Curr Gastroenterol*. 2017;19 (9):45.
 50. Drolz A, Ferlitsch A, Fuhrmann V. Management of Coagulopathy during Bleeding and Invasive Procedures in Patients with Liver Failure. 2018 Aug 1 [cited 2022 Apr 12];34(4):254–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/491106>
 51. Saner FH, Kirchner C. Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. *Visc Med* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 12];32:241–8. Available from: www.karger.com/vis
 52. Deangelis GA, Khot R, Haskal ZJ, Maitland HS, Northup PG, Shah NL, et al. Bleeding Risk and Management in Interventional Procedures in Chronic Liver Disease. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 12];27:1665–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2016.05.039>
 53. O’Shea RS, Davitkov P, Ko CW, Rajasekhar A, Su GL, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;161(5):1615-1627.e1. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.015>

54. Intagliata NM, Davitkov P, Allen AM, Falck-Ytter YT, Stine JG. AGA Technical Review on Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;161(5):1630–56. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.004>
55. CHMP. Mulpleo, INN-lusutrombopag. [cited 2022 May 7]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
56. CHMP. Doptelet: INN-avatrombopag. [cited 2022 May 7]; Available from: www.ema.europa.eu/contact

TÉCNICAS INVASIVAS EN PACIENTES CIRRÓTICOS: RIESGO HEMORRÁGICO Y PROFILAXIS



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

Autora/ **Gracia Cuadrado Gómez** Directora/ **Natalia García Gimeno**

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en los parámetros de la hemostasia ha hecho que tradicionalmente se pensara que los pacientes con cirrosis hepática tenían mayor probabilidad de sufrir procesos hemorrágicos, pero la evidencia actual demuestra que el sistema de coagulación en estos pacientes se encuentra en un delicado “re-equilibrio”. Este hecho pone en duda la fiabilidad de las pruebas clásicas de la coagulación para evaluar el riesgo hemorrágico en la cirrosis hepática, lo que cobra gran importancia antes de la realización de procedimientos invasivos en estos pacientes y plantea un gran desafío a la hora de evaluar el riesgo hemorrágico y la toma de decisiones terapéuticas.

HIPÓTESIS

La cirrosis hepática no confiere por sí misma un incremento en el riesgo de sangrado frente a la realización de procedimientos invasivos. Sin embargo, el hecho de que la hemostasia en estos pacientes se encuentre en un frágil estado de “re-equilibrio” limita la valoración de este riesgo con las pruebas convencionales de la coagulación.

OBJETIVOS

1. Analizar el riesgo hemorrágico en pacientes cirróticos que van a ser sometidos a técnicas invasivas no quirúrgicas.
2. Analizar la interpretación de los resultados en las pruebas analíticas habituales (INR/TP y plaquetas) y los tests viscoelásticos, con el fin de determinar si permiten predecir de manera fiable el riesgo de hemorragia en los pacientes con cirrosis hepática.
3. Analizar el tipo de medidas profilácticas empleadas según el riesgo hemorrágico previamente evaluado y las recomendaciones actuales.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Revisión bibliográfica sistemática de 19 artículos

PREGUNTA PICO

¿Qué parámetros permiten evaluar el riesgo hemorrágico previo a la realización de técnicas invasivas en pacientes cirróticos?

BASES DE DATOS

PubMed, EBSCO, Web of Science, Cochrane,

RESULTADOS

Objetivo 1

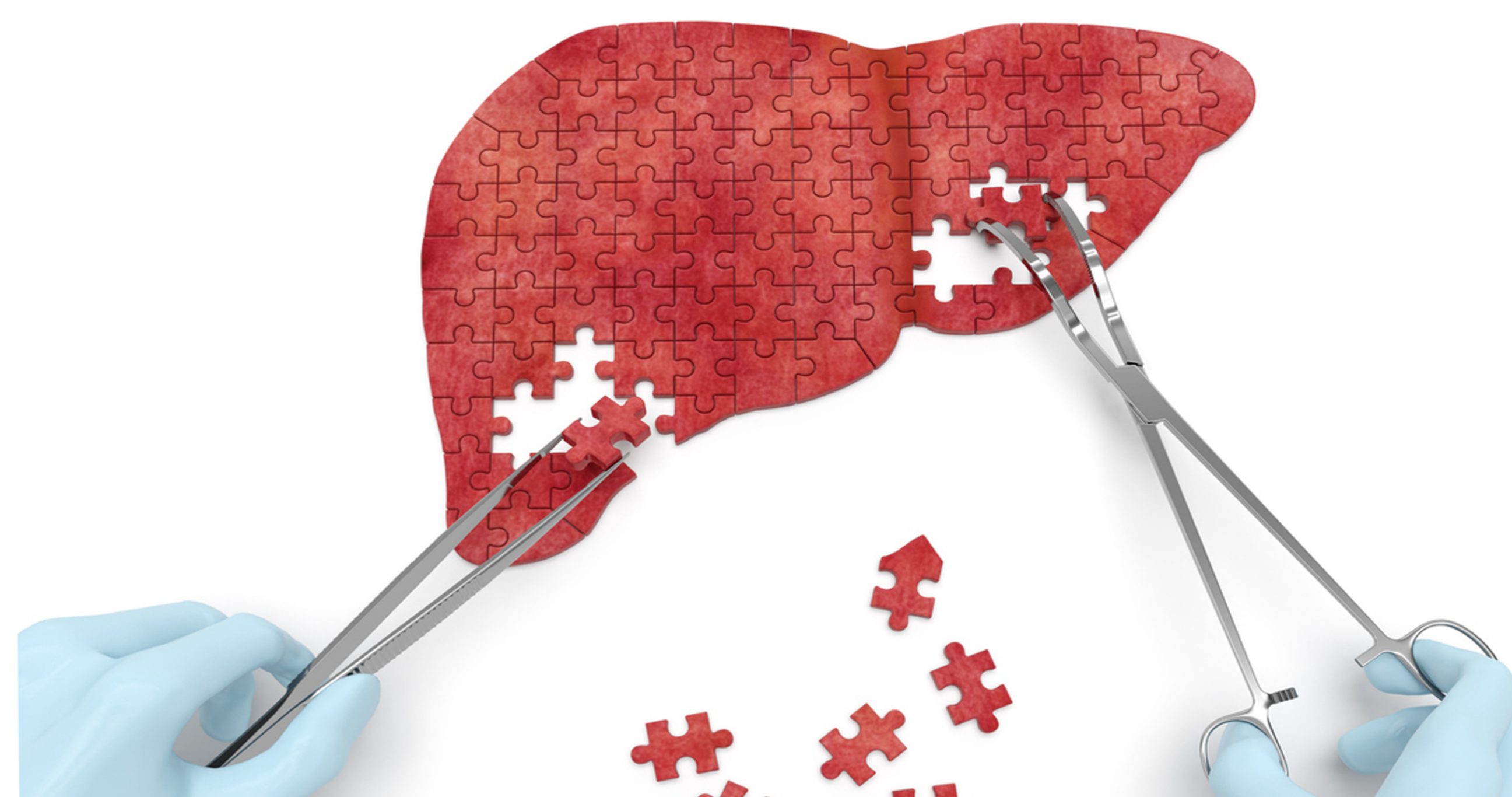
- En ausencia de sangrado activo los cirróticos compensados no presentan un incremento del riesgo hemorrágico ante procedimientos invasivos. Este parece estar relacionado con factores múltiples como la gravedad de la hepatopatía, presencia de insuficiencia renal o fallo hepático agudo.

Objetivo 2

- Hay una pobre correlación entre los parámetros clásicos y el riesgo de sangrado. Tampoco existe evidencia suficiente que avale el uso rutinario de los test viscoelásticos en estos pacientes para predecir este riesgo.
- No puede establecerse un punto de corte plaquetario que prediga el riesgo de sangrado previo a procedimientos invasivos.

Objetivo 3

- En cirróticos compensados no se recomienda la transfusión de hemoderivados.
- En cirróticos descompensados con trombopenia se puede considerar la transfusión de plaquetas, de manera cautelosa por el riesgo de incrementar la tensión portal.
- No hay recomendaciones respecto a los agonistas de la TPO por falta de evidencia, aunque aportan resultados prometedores.



CONCLUSIONES

- En general, los pacientes con cirrosis invasiva sometidos a procedimientos invasivos no quirúrgicos, no tienen mayor riesgo de sangrado.
- Las pruebas viscoelásticas aportan una evaluación más completa de la hemostasia en pacientes cirróticos en comparación a las pruebas convencionales, pero necesitan más estudios para evidenciarlo.
- La administración de Vitamina K u otros hemoderivados antes del procedimiento invasivo no suponen un beneficio clínico respaldado por la evidencia.
- El Avatrombopag y Lusutrombopag han demostrado beneficios en estos pacientes para aumentar el recuento plaquetario y reducir la necesidad de transfusiones, pero hacen falta más estudios para confirmarlo.