

González-Domínguez, Esteban; Córdova, Diego; Abad, Paula;
González, Eduardo; González, Camila; Cordero, Juan José

Esteban González-Domínguez
tebogonzalez@hotmail.com

Universidad de Cuenca, Ecuador

Diego Córdova

Universidad de Cuenca, Ecuador

Paula Abad

Universidad de Cuenca, Ecuador

Eduardo González

Hospital São Francisco de Assis, Brasil

Camila González

Universidad de Cuenca, Ecuador

Juan José Cordero

Universidad de Cuenca, Brasil

HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 3, núm. 1, 2022

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 31 Agosto 2021

Aprobación: 03 Noviembre 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744015002/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.145>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Los eventos fisiopatológicos de la cirrosis hepática alteran drásticamente los procesos de hemostasia primaria, secundaria y fibrinólisis. Antiguamente se conceptuaba que dichas alteraciones predisponían exclusivamente a un estado de hipocoagulabilidad, debido a la baja producción hepática de factores procoagulantes y a la trombocitopenia característica. Actualmente existe evidencia de mecanismos de compensación que llevan a un reequilibrio hemostático, que es inestable y fácilmente desregulado ante comorbilidades, complicaciones y progresión de la enfermedad, conduciendo a fenómenos prohemorrágicos o protrombóticos, como trombosis venosa portal, tromboembolismo venoso, etc. Para determinar eficazmente si un paciente cirrótico tiene riesgo de sangrado, no son de utilidad las pruebas de coagulación convencionales. El tratamiento dependerá del estado hipo o hipercoagulable del paciente. Para ello desarrollamos una revisión de los fenómenos hemostáticos en la cirrosis, con el fin de dar a conocer sus características, el método de diagnóstico más eficaz y los tratamientos disponibles.

Palabras clave: cirrosis hepática, coagulopatía, tromboelastografía, hemorragia, trombosis, procoagulante, anticoagulantes.

Abstract: The pathophysiological events of liver cirrhosis drastically alter the processes of primary and secondary hemostasis and fibrinolysis. Previously, it was conceptualized that these alterations exclusively predisposed to hypocoagulation, due to the low hepatic production of procoagulant factors and the characteristic thrombocytopenia. Currently, there is evidence of compensation mechanisms that lead to a hemostatic rebalancing, which is unstable and easily dysregulated in the presence of comorbidities, complications and progression of the disease, leading to prohemorrhagic or prothrombotic phenomena, such as portal vein thrombosis, venous thromboembolism, etc. To effectively determine whether a cirrhotic patient is at risk for bleeding, conventional coagulation tests are not helpful. Treatment will depend on the hypo or hypercoagulable state of the patient. In this manuscript, we review the hemostatic phenomena in cirrhosis, to reveal its characteristics, effective diagnostic methods and treatment.

Keywords: liver cirrhosis, coagulopathy, tromboelastography, bleeding, thrombosis, procoagulant, anticoagulants.

INTRODUCCIÓN

El paciente cirrótico vive en un estrecho equilibrio entre hipo e hipercoagulabilidad [1-3], debido a un complejo proceso que involucra tanto déficits como excesos de factores plasmáticos pro y anticoagulantes. Esto genera cambios variables que progresan según la severidad de la cirrosis, en asociación con condiciones propias del individuo.

Este concepto de variabilidad entre hipo e hipercoagulabilidad, dependiendo del tipo de paciente, debe tenerse en cuenta al momento de atender y tratar a pacientes cirróticos, puesto que, anteriormente, se consideraba que el paciente cirrótico con INR prolongado estaba anticoagulado, debido a la disminución en la síntesis hepática de factores procoagulantes y a la característica trombocitopenia, de manera que no se consideraba necesaria la profilaxis o el tratamiento anticoagulante [2]. Sin embargo, como se mencionó, la fisiopatología de esta enfermedad hepática puede predisponer también a un riesgo protrombótico por hipercoagulabilidad, llevando a eventos de trombosis venosa portal (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), tromboembolismo venoso (TEV) o infartos [2,4,5]. Esto se explica como consecuencia de la disminución de inhibidores endógenos de la coagulación y de las alteraciones en la microcirculación portal, que pueden conducir a la activación de la trombina, agregación plaquetaria y, finalmente, a la formación de coágulos [6]. Por su parte, la activación de la trombina participa a su vez en la activación de las células estrelladas hepáticas, lo cual es esencial para el desarrollo de fibrosis hepática [7,8].

De manera alterna, existe también riesgo prohemorrágico en caso de que el paciente esté en fase de hipocoagulabilidad. No obstante, existe el error de relacionar este estado hipocoagulable con la hemorragia varicosa alta, frecuente en la cirrosis, cuando en realidad el sangrado varicoso es consecuencia directa de la hipertensión portal y de la desviación de la sangre hacia la circulación colateral, más no es causada por los trastornos de la coagulación [9]. De esa manera, un paciente con hemorragia varicosa podrá encontrarse tanto en un estado de hipo o hipercoagulabilidad.

Por todo lo anterior, es de gran relevancia que estos conceptos sean bien entendidos por los profesionales de la salud, para que sean capaces de reconocer los métodos que indiquen hacia qué lado de la balanza hemostática se encuentra un paciente cirrótico, todo ello con el fin de evitar terapias innecesarias o riesgosas.

METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando términos relacionados a cirrosis y trastornos de coagulación. Se excluyeron los estudios en los que el título o el resumen no cumplieran con la temática, al igual que los artículos de más de 5 años de antigüedad, con excepción de algunas publicaciones de relevancia a criterio del investigador; también se excluyeron los reportes de casos, los ensayos clínicos, y otros que se consideraron que no eran relevantes (**figura 1**). Adicionalmente, se seleccionaron otras publicaciones relevantes de las listas de referencias de los artículos identificados por esta estrategia.

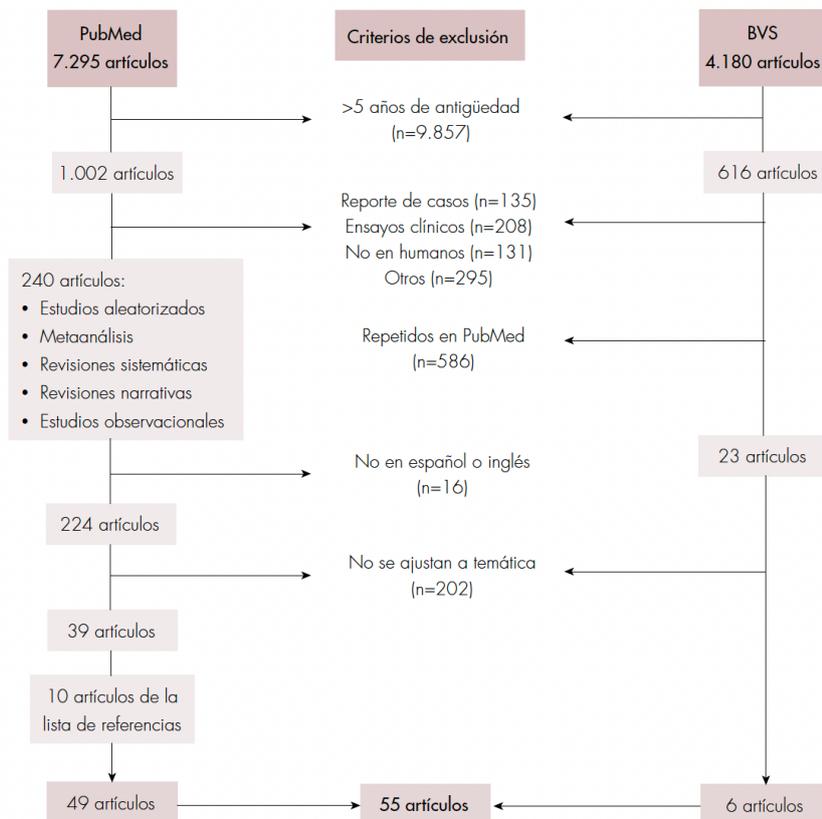


FIGURA 1. Proceso de selección de artículos. BVS: Biblioteca Virtual en Salud.

MODIFICACIONES DE LOS FACTORES PROCOAGULANTES

Disminución de factores de coagulación

Los factores de coagulación II, V, VII, IX, X y XI, necesarios para la formación de trombina, se encuentran disminuidos en la cirrosis, ya que son sintetizados por los hepatocitos. Por su parte, el factor VIII, al ser producido por el endotelio de los sinusoides hepáticos, se encuentra aumentado [5,10].

Alteraciones del fibrinógeno

Contrario a lo que sucede con los otros factores de la coagulación, la concentración del fibrinógeno disminuye únicamente en la cirrosis avanzada, como consecuencia de su producción hepática disminuida y de la coagulación intravascular de bajo grado que se desarrolla en asociación a la progresión de la fibrosis hepática en estos casos [4,11-13]. En pacientes con enfermedad hepatocelular, este puede estar dentro de niveles normales, debido a la inflamación subyacente de la enfermedad, ya que el fibrinógeno es un reactante de fase aguda [5,14]. Además, el fibrinógeno puede pasar por alteraciones estructurales (disfibrinogenemia) y causar daños funcionales en la cirrosis hepática, que se deben, principalmente, a la perturbación en la polimerización de los monómeros de fibrina, secundaria al aumento del contenido de ácido siálico (AS) del fibrinógeno, ya

que potencia las cargas negativas, provocando la repulsión del monómero e inhibiendo su polimerización [5,14].

Disminución de la permeabilidad del coágulo

Existen propiedades trombogénicas del coágulo, que debido a los cambios intrínsecos en la molécula de fibrinógeno en la cirrosis, le confieren resistencia a la fibrinólisis; estos son la oxidación y el aumento del contenido de AS cargado negativamente [3], que hace que se acumule el calcio en este, y disminuya la permeabilidad del coágulo [5].

Disminución de factores antifibrinolíticos y procoagulantes

La mayoría de las proteínas involucradas en el proceso y regulación de la fibrinólisis (figura 2) son sintetizadas en el hígado, y por lo tanto, están disminuidas en la cirrosis. Entre ellos, factores antifibrinolíticos como la $\alpha 2$ -antiplasmina, y factores procoagulantes como el factor XIII [15].

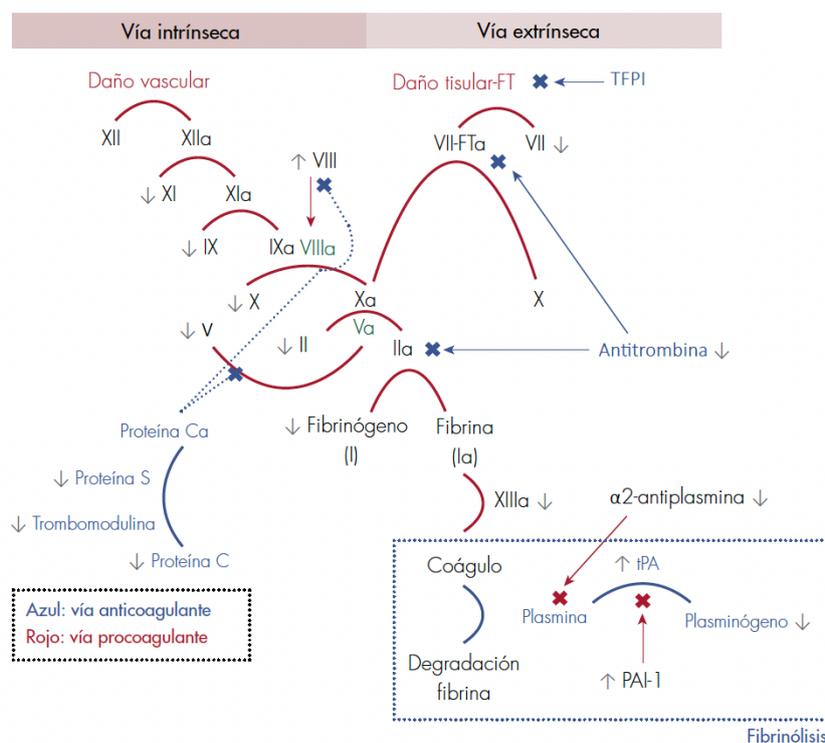


FIGURA 2.

Cambios en la cascada de la coagulación en el paciente cirrótico. FT: factor tisular; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; II: protrombina; IIa: trombina; tPA: activador tisular del plasminógeno; PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno. Tomado y adaptado [15].

Trombocitopenia

En el 77,9% de los pacientes cirróticos se presenta trombocitopenia [16] debido al déficit de trombopoyetina sintetizada por los hepatocitos; también debido a la supresión de la médula ósea [5,9] y a la destrucción

plaquetaria causada por el hiperesplenismo inducido ante la hipertensión portal [1,13,17]. Aunque las propiedades de adhesión y agregación plaquetaria se encuentran alteradas, sus funciones son preservadas en el paciente cirrótico, por un aumento compensatorio de las proteínas adhesivas multiméricas del factor von Willebrand (FvW), como resultado de la mayor producción endotelial [10,11,18] y de una disminución asociada de ADAMTS-13 (del inglés, *a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13*) [5], que incrementa la actividad del FvW, pudiendo ser un mecanismo de compensación de la trombocitopenia [18]. Además, el FvW normalmente circula en la sangre unido al FVIII, el cual también aumenta en la insuficiencia hepática como se mencionó anteriormente, lo que permite que este factor permanezca en su estado activo [13]. Por ello, se explica el hecho de que valores plaquetarios de al menos $56.000/\text{mm}^3$, se relacionen con un bajo riesgo de sangrado e influyan positivamente en la formación de trombina en la superficie de ellas [18,19].

Aumento del factor VIII

Este factor aumenta en la cirrosis debido a que su producción se da en las células endoteliales, por lo que no se ve afectado por el deterioro de los hepatocitos. Por lo tanto, su elevación sucede en estados de insuficiencia hepática aguda y crónica, por los efectos combinados de una mayor producción por parte del sistema endotelial y una disminución del aclaramiento plasmático secundario al aumento de las concentraciones de FvW que estabilizan el factor VIII [13]. El aumento del factor VIII cuenta con la característica de que confiere resistencia a la acción de la proteína C [5].

Otras partículas

La coagulación puede servirse de otros mecanismos menores como micropartículas procoagulantes (MPs) que surgen de la superficie de las membranas plasmáticas de diferentes tipos celulares, y expresan en su superficie fosfatidilserinas implicadas en la aceleración de la coagulación y determinan un aumento de los factores VII y IX activos [5,19]. Adicionalmente, está el ADN libre, producto de la inflamación hepática que altera la fibrinólisis [5].

MODIFICACIONES DE LOS FACTORES ANTICOAGULANTES

Disminución de anticoagulantes naturales

Al ser proteínas sintetizadas por los hepatocitos, las proteínas C, S, antitrombina y trombosmodulina están disminuidas en la cirrosis hepática [10-12].

Disminución del plasminógeno

Se encuentra disminuido en cirrosis por la falla en su síntesis hepática. Sin embargo, su disminución estará compensada por los niveles altos de activador tisular del plasminógeno (tPA), e incluso su acción será exagerada cuando el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) se reduzca en la insuficiencia hepática avanzada, como se explica a continuación.

Hiperfibrinólisis

La mayoría de las proteínas relacionadas con la fibrinólisis estarán disminuidas. No obstante, proteínas como el tPA, principal promotor de la fibrinólisis, y el PAI-1, están aumentados (ambos en estadios iniciales, y solo el tPA en estadios avanzados) [15]. De esta manera, durante la fase inicial de la cirrosis, se mantiene la fibrinólisis estable por la regulación mediada por PAI-1 [20]. Sin embargo, en la insuficiencia hepática grave, los niveles de PAI-1 disminuyen [1], permitiendo una hiperfibrinólisis por la acción del tPA sin regulación, en un medio con $\alpha 2$ -antiplasmina baja.

TEORÍA DE MÁRGENES ESTRECHOS Y EL REEQUILIBRIO

A medida que la función hepática se deteriora en la cirrosis, ocurre una reducción tanto de los factores plasmáticos procoagulantes, como de los anticoagulantes naturales (proteína C, proteína S, antitrombina e inhibidor del factor tisular), así como disminución de la depuración de factores activados, llevando a un reequilibrio de la coagulación [12] (figura 3). Ese equilibrio sería suficiente para mantener la hemostasis en condiciones habituales, lo que se ha denominado “teoría de márgenes estrechos” [21]. Sin embargo, las condiciones asociadas y estadios finales de la enfermedad, se relacionan con una mayor predisposición a un estado protrombótico [9].

Factores	Cambios	Compensación
Anticoagulantes		
Proteína C/S	↓	↓ FVKD
Antitrombina	↓	↓ protrombina
Plasminógeno	↓	↑ tPA
Procoagulantes		
Factores de la coagulación	↓	↓ proteína C/S y antitrombina
Factor VIII	↑	↓ protrombina
Fibrinógeno	↓	↓ permeabilidad del coágulo
Plaquetas	↓	↑ FvW y ↓ ADAMTS-13
$\alpha 2$ -antiplasmina y factor XIII	↓	↓ plasminógeno



FIGURA 3.

Reequilibrio en la cirrosis. FVKD: factores de la coagulación dependientes de vitamina K; tPA: activador tisular del plasminógeno; FvW: factor von Willebrand.

EFEECTO DE FACTORES AGRAVANTES O COMORBILIDADES

El paciente cirrótico mantiene un balance hemostático estable cuando se encuentra compensado, no obstante, puede desequilibrarse ante una descompensación hepática aguda, encefalopatía, infecciones, hemorragias, insuficiencia renal aguda o inclusive, con la presencia de otras comorbilidades [12,15,17]. La explicación fisiopatológica supone procesos como el agravamiento de la disfunción plaquetaria, el aumento de la actividad fibrinolítica ante la insuficiencia renal, y la liberación de endotoxinas como lipopolisacáridos (LPS) de origen bacteriano y sustancias relacionadas, que actúan como heparinoides endógenos y aumentan la activación de la coagulación, mediante un incremento del FvW y del factor tisular ante un proceso

infeccioso, especialmente peritonitis bacteriana espontánea (PBE) [1,5,22,23]. Otras situaciones como hepatitis virales (B y C) o autoinmunes, indican aumento de factores procoagulantes como son los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) [24].

Estos procesos generan el deterioro de diversos parámetros de la coagulación y rompen el tenue equilibrio entre los factores pro y anticoagulantes, dando cabida al surgimiento de sangrados o trombosis [13]. Esto se evidencia también en pacientes cirróticos Child C, en quienes existe una mayor disminución de anticoagulantes (proteína C), y un aumento de procoagulantes como FvW, factor VIII y dímero D, situación que predispone a la trombosis e hipercoagulabilidad [1,25].

Por otra parte, las descompensaciones hepáticas agudas y la ascitis se han visto asociadas con hiperfibrinólisis, predisponiendo a sangrados [11,26]. Tales condiciones tendrían que ser tomadas en cuenta al momento de evaluar el riesgo de sangrado en un paciente con cirrosis.

FENÓMENOS TROMBÓTICOS

La TVP se define como la trombosis que afecta a la vena porta, venas esplénicas o mesentéricas superiores [27]. Se trata de una complicación frecuente en la cirrosis avanzada con una prevalencia del 10% al 27% [27-29]. Otros fenómenos trombóticos documentados como TEV y TEP aumentan con la progresión de la enfermedad entre un 0,4% a un 6,3% [24,30]. La cirrosis representa un riesgo inherente de trombosis, y estas complicaciones son más incidentes ante descompensaciones y cirrosis avanzada [27,30]. Estos fenómenos se presentan comúnmente por una pérdida del balance hemostático y aumentan la tasa de mortalidad [31].

Las alteraciones de la coagulación son mayores en la circulación portal, en consecuencia, existe un mayor riesgo de trombosis intraportal debido a la hipertensión, al flujo lento y al daño estructural de los vasos portales [9,11].

El diagnóstico y el tratamiento tempranos son factores clave para el manejo exitoso de la TVP. Su manejo se basa en anticoagulantes (heparina y/o warfarina), logrando la recanalización, la cual debe ser mantenida como profilaxis para evitar una nueva trombosis [32-35]. Dependiendo del tratamiento, la tasa de éxito global es de un 66% a un 71% [29,32-34,36].

Algunos estudios han demostrado que los pacientes con cirrosis tratados con dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular, tienen una disminución de eventos trombóticos y descompensaciones, y una mejor supervivencia sin exceso de hemorragias, por lo tanto, se ha recomendado la tromboprofilaxis en ausencia de contraindicaciones claras [12,13,18,28,37]. Sin embargo, aún se requieren más estudios.

MONITORIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

Los exámenes utilizados actualmente para valorar la coagulación en el paciente cirrótico tienen valor limitado, al no tener en cuenta la disfunción endotelial, el volumen, ni los mecanismos compensatorios o el riesgo hemostático que rige en la cirrosis. Se carece de un estándar de oro, y muchos de ellos solo evalúan reducciones aisladas de los niveles plasmáticos de factores procoagulantes, que se interpretan erróneamente como indicativos de una tendencia hemorrágica [38]. A pesar de que las pruebas convencionales no son sensibles a los niveles plasmáticos de anticoagulantes naturales, no quiere decir que no sean de utilidad, solo se requiere entender lo que pueden o no decir, e interpretarlos a la luz de la clínica del paciente [22]. A continuación, se describen algunas de ellas.

Tiempo de protrombina (TP) e INR

El TP evalúa la eficacia del sistema extrínseco de la coagulación, midiendo la formación del coágulo en la presencia de un fosfolípido (tromboplastina). Es más sensible a las deficiencias de los factores VII, X y V [22]. Representa la pérdida de la función hepática y riesgo de mortalidad, sin embargo, no permite evaluar el riesgo de sangrado, ya que no analiza el total de la trombina generada. En casos de valores anormales del TP, la trombina puede estar normal [7,15,39].

Tiempo de sangría

La prueba consiste en medir el intervalo de tiempo entre la realización de un corte estándar en la piel y la formación de un coágulo plaquetario. Puede ser utilizada para el control de la función plaquetaria, al igual que para la evaluación del riesgo de sangrado y control de la terapia farmacológica. Entretanto, la reproducibilidad de la prueba depende de una gran variedad de condiciones técnicas no relacionadas con las plaquetas, incluyendo la espesura de la piel, temperatura ambiente, disfunción endotelial, uso de medicamentos, etc. Su utilidad sigue siendo controversial, ya que no ha demostrado correlación con el riesgo de hemorragia [40]. Desde los años noventa, se introdujo en el mercado la prueba de PFA-100 (*Platelet Function Analyzer-100*), como sustituta del tiempo de sangría por ser menos invasiva, sin embargo, no debe realizarse en los pacientes trombocitopénicos con un recuento de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ [40].

Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)

La determinación del TTPa sirve para evaluar la vía intrínseca de la coagulación y es utilizada para la monitorización de pacientes en terapia con heparina. Así como el TP, el TTPa también tiene un valor limitado para predecir sangrados en pacientes cirróticos [38].

Fibrinógeno

Se calcula mediante la conversión de fibrinógeno en fibrina en un plasma diluido por medio de un exceso de trombina. Esta prueba representa un buen indicador, ya que en el paciente cirrótico tiene mayor relación con riesgo de sangrado cuando hay valores menores de 120 mg/dL [38,39,41].

Recuento de plaquetas

Está bien documentado en la literatura que las plaquetas son críticas para la generación de trombina, pero su recuento no presenta una relación lineal con el riesgo de sangrado en pacientes con cirrosis, principalmente cuando los valores son limítrofes al valor de corte tradicional de $150.000/\text{mm}^3$ [23]. Además, el recuento de plaquetas tiene limitaciones, por no evaluar la capacidad de adhesión o agregación plaquetaria. Valores de plaquetas por encima de $56.000/\text{mm}^3$ son suficientes para la generación de trombina en el paciente cirrótico [9].

Tromboelastografía y tromboelastometría

Los exámenes rutinarios de laboratorio incluyen, en su mayoría, la dosificación de la concentración o determinación de la actividad de los factores plasmáticos, y el recuento del número de plaquetas sin una evaluación del sistema fibrinolítico y de la interacción entre los dos sistemas que regulan la hemostasia. La

tromboelastografía (TEG) es una prueba computarizada para evaluar las propiedades viscoelásticas de la sangre total en condiciones que simulan un bajo flujo por los vasos [42]. Integra las pruebas de coagulación convencionales con la función de las plaquetas [1,13,22,43]. Tiene una ventaja práctica debido a su menor duración, entre 10 y 30 min, ya que las pruebas convencionales de laboratorio tardan entre 45 a 90 min en dar resultados, siendo así inadecuadas para situaciones de emergencia. Por lo tanto, al ser una prueba de coagulación rápida y global, se ha consolidado como el método más usado para diagnosticar y guiar el tratamiento de coagulopatías en el periodo perioperatorio del trasplante hepático [7].

Además de la TEG, hay otra tecnología disponible en el mercado: la tromboelastometría (ROTEM, del inglés, *Rotational Tromboelastometry*) [44]. Ambos métodos registran gráficamente todas las etapas involucradas en la iniciación, formación, estabilización, lisis del coágulo y sus diferentes interacciones. Pero difieren en aspectos como la nomenclatura, los valores de referencia de los parámetros, peculiaridades técnicas, y en la composición de las fórmulas con activadores de la coagulación [45]. Estas pruebas representan herramientas prometedoras para evaluar pacientes cirróticos, aunque requieren mayor desarrollo [4,22]. Su correcta interpretación permite identificar si existen déficits de factores de coagulación dependientes de vitamina K o factor V, fibrinógeno, o procesos como hiperfibrinólisis; sin embargo, es insensible para identificar el riesgo en cirróticos estables o cuando la alteración es a nivel del FvW [1,9,44].

Estas pruebas han demostrado ser útiles en hemorragias traumáticas no variceales, preoperatorias e intraoperatorias, para guiar la transfusión, resultando en una disminución de la necesidad de hemocomponentes [46], mejorando la supervivencia y disminuyendo los costos asociados a transfusiones [13,42,47]. Específicamente en pacientes con alto riesgo de sangrado, el uso de la tromboelastometría demostró ser costo-efectiva, al reducir las infusiones de plaquetas en un 64% [44,48]. Otro estudio aleatorizado demostró una reducción en el uso de crioprecipitados en un 61% y una reducción de efectos adversos en un 43,9%, en comparación a las pruebas convencionales [49]. La transfusión de hemoderivados guiada por TEG no representa un mayor riesgo de hemorragia en pacientes cirróticos sometidos a procedimientos hepáticos invasivos de alto riesgo [50], recomendándose con un alto nivel de confianza (grado II B/C) [43].

En la **figura 4** se aborda una explicación de la interpretación por fases de una curva de tromboelastografía y tromboelastometría, y en la **tabla 1**, la correspondiente indicación terapéutica más adecuada.

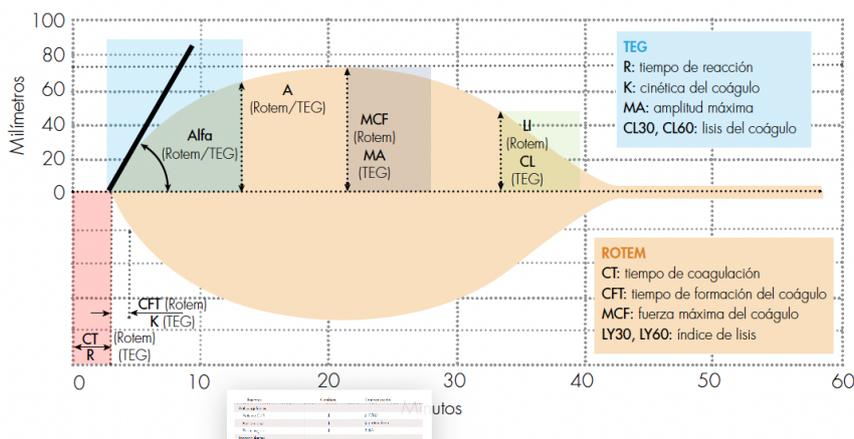


FIGURA 4.
Curvas de la tromboelastografía (TEG) y tromboelastometría rotacional (ROTEM).

TABLA 1.
Orientación para la interpretación y manejo de los
parámetros de tromboelastografía/tromboelastometría.

Fases	Parámetros	Interpretación	Terapia
1 ^{ra} formación del coágulo	CT/R Indica: tiempo de coagulación/tiempo de reacción	Si es >15 min: disminución de los factores de coagulación	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamina K • Concentrado de complejo protrombínico (factores II, VII, IX, X) • Octaplex o beriplex • Plasma fresco congelado
2 ^{da} formación del coágulo	Ángulo α Indica: velocidad de formación del coágulo	Si el ángulo <45°: hipofibrinogenemia	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrado de fibrinógeno (2 g) • Crioprecipitados (5 U)
3 ^{ra} formación del coágulo	MA/MCF Indica: fuerza máxima del coágulo. Se observa la amplitud	Si la amplitud es <40 mm: disminución de la actividad plaquetaria	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas hasta 56.000/mm³ • Fibrinógeno • Hemoconcentrado • Crioprecipitados
4 ^{ta} lisis del coágulo	LY30/CL30 Indica: velocidad de lisis del coágulo	Si el porcentaje es: >7,5% = grado 1 (E1) >15% = grado 2 (E2) >50% = grado 3 (E3) Hiperfibrinólisis	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido tranexámico (10 mg/kg/h)

Nuevos estudios

Se ha determinado que niveles altos del complejo trombina-antitrombina, factor VIII, FvW, dímero D y P-selectina, podrían ser potenciales marcadores para estratificar el riesgo de trombosis y la presencia de TVP, sin embargo, aún se requieren más estudios que los avalen [20,51].

TRATAMIENTO

Las guías generales de práctica clínica recomiendan la transfusión profiláctica de hemoderivados antes de procedimientos invasivos, basados en alteraciones de las pruebas de coagulación clásicas [41], pero esto no está bien establecido y probablemente debe ser evitado en la mayoría de los casos, incluidos los procedimientos básicos como paracentesis terapéutica de bajo riesgo [52], toracocentesis, ligadura de várices, endoscopias digestivas, etc. [41,53], donde no hay riesgo inminente o sangrado agudo. Estos procedimientos no deberían ser guiados por las pruebas convencionales de coagulación, INR, TP y TTPa, por las razones ya detalladas. La corrección de los trastornos de la coagulación debe ser guiada preferencialmente por TEG/ROTEM, en el sentido de evitar el uso innecesario de hemocomponentes y sus riesgos asociados [54].

Por otra parte, las medidas para el tratamiento o profilaxis de hemorragias activas están centradas en optimizar el proceso de coagulación, mediante la elevación del número de plaquetas a $\geq 56.000/\text{mm}^3$, para ayudar con la generación de trombina y la corrección de tres trastornos específicos que se pueden presentar: la acidosis, la hipocalcemia y la hipotermia [53] (tabla 2), puesto que si no se revierten dichas alteraciones, no será factible detener o evitar el sangrado. Otras medidas que pueden optimizar la coagulación en la enfermedad hepática avanzada y que han demostrado utilidad, son mantener un fibrinógeno $>120 \text{ mg/dL}$, ya que sus niveles $<100 \text{ mg/dL}$ están asociados a un incremento en el sangrado, así como mantener un hematocrito $\geq 25\%$; también, se recomienda una estrategia de transfusión restrictiva en la mayoría de los pacientes, con la corrección de la anemia a un objetivo no mayor de 7 g/dL a 8 g/dL [53].

Riesgos de la transfusión de hemocomponentes

Se estima que 9 de 10 internistas de UCI transfunden hemocomponentes antes de procedimientos invasivos, siendo innecesarios en la mayoría de casos [42]. Dichas transfusiones son necesarias ante sangrado activo grave, más su uso profiláctico es controversial. Además, se asocian a efectos adversos que aumentan la morbimortalidad, como son la contaminación bacteriana, especialmente en concentrados de plaquetas, sepsis relacionada a inmunomodulación (TRIM), lesión pulmonar aguda (TRALI), hipovolemia (TACO), aumento de la presión portal, y reacciones inmunológicas [7,18,22,41].

TABLA 2.
Manejo general de los trastornos de la coagulación.

Medida	Comentario	Situación	Riesgo
Medidas terapéuticas generales			
Restricción de volumen (hipovolemia controlada)	<ul style="list-style-type: none"> PVC debajo de 5 mmHg Restricción de fluidos y hemocomponentes No corrección rutinaria 	Reducción de pérdidas sanguíneas ante cirugías hepáticas invasivas y trasplante	Riesgo de insuficiencia renal
Corrección de T ^o	Estabilización de la hemostasia	Acción profiláctica y terapéutica	-
Corrección de electrolitos y pH	Corrección del pH y niveles de Ca ²⁺ ionizado	Acción profiláctica y terapéutica	-
Opciones terapéuticas específicas			
PFC	Fuente única de factores V, IX, fibrinógeno, FvW y ADAMTS-13	<ul style="list-style-type: none"> No profiláctico Deficiencia de factores Post múltiples transfusiones 	Complicaciones por transfusión: sobrecarga de volumen y ↑ hipertensión portal
Concentrado de plaquetas	Corrección de sangrados: plaquetas >56.000/mm ³	Sangrado difuso, con disminución de la amplitud máxima en la TEG/ROTEM	<ul style="list-style-type: none"> CB: si son almacenados a ambiente y <4 días Reacción inmunológica si las unidades son de diferentes donantes
Crioprecipitado	Fibrinógeno objetivo de 120 mg/dL a 150 mg/dL	Afibrinogenemia o hipofibrinogenemia adquirida	-
Concentrado de complejo protrombínico	<ul style="list-style-type: none"> Reposición de FVKD dependientes No recomendado 	Deficiencia de trombina y/o factores de coagulación	Aumento de fenómenos tromboembólicos [50]
Agentes antifibrinolíticos	Ácido tranexámico	<ul style="list-style-type: none"> Sangrado persistente Hiperfibrinólisis Guiado por TEG 	<ul style="list-style-type: none"> Efectos vasculares ↑ eventos trombóticos Disfunción renal
Agonistas de trombopoyetina	Eltrombopag y romiplostin: corrección a largo plazo 10 días	<ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia <50.000/mm³ Tratamiento alternativo 	-

* Elección si el pH >7,2, ausencia de efecto de heparina, ausencia de hiperfibrinólisis, concentración de fibrinógeno >150 mg/dL y recuento de plaquetas por encima de 80.000/mm³. T°: temperatura; PFC: plasma fresco congelado; CB: contaminación bacteriana; AOD: anticoagulantes orales de acción directa; FVKD: factores dependientes de vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TVP: trombosis venosa portal; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEG: tromboelastografía; ROTEM: tromboelastometría.

CONCLUSIONES

En la cirrosis hepática se presentan múltiples alteraciones hemostáticas, manteniendo un balance entre los mecanismos pro y anticoagulantes por una compensación mutua. Ante el progreso de la enfermedad, factores individuales de salud y otros agravantes asociados, existe un desequilibrio que predispone a un estado, ya sea prohemorrágico o protrombótico, que se debe evaluar mediante el uso de tromboelastografía. Otras pruebas que han mostrado buenos resultados, pero que aún no han sido lo suficientemente estudiadas, son el nivel del fibrinógeno y el hematocrito. Las pruebas de coagulación convencionales, como el INR, el TP y el TTPa, no permiten conocer el verdadero riesgo de sangrado o definir la necesidad de transfusión de hemoderivados.

La importancia de estos aspectos recae en la necesidad de que el personal de salud, al conocer estas alteraciones hemostáticas, lleve a cabo un manejo preciso, evitando el empeoramiento clínico de un paciente tratado con transfusiones innecesarias. En síntesis, el mejor tratamiento será aquel que aplique las medidas mínimas necesarias, buscando optimizar la coagulación en el paciente cirrótico.

REFERENCIAS

1. Turco L, de Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep* 2019;1:227-239. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.006>.
2. Sasso R, Rockey DC. Controversies in anticoagulation therapy in patients with cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35:161-167. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000523>.
3. Lisman T, Ariëns RA. Alterations in fibrin structure in patients with liver diseases. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:389-396. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1572327>.
4. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:480-487.e481. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.042>.
5. Zermatten MG, Fraga M, Moradpour D, Bertaggia Calderara D, Aliotta A, Stirnimann G, et al. Hemostatic alterations in patients with cirrhosis: From primary hemostasis to fibrinolysis. *Hepatology* 2020;71:2135-2148. <https://doi.org/10.1002/hep.31201>.
6. González-Reimers E, Quintero-Platt G, Martín-González C, Pérez-Hernández O, Romero-Acevedo L, Santolaria-Fernández F. Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016;22:4427-4437. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i18.4427>.
7. Harrison MF. The misunderstood coagulopathy of liver disease: A review for the acute setting. *West J Emerg Med* 2018;19:863-871. <https://doi.org/10.5811/westjem.2018.7.37893>.
8. Bitto N, Liguori E, La Mura V. Coagulation, microenvironment and liver fibrosis. *Cells* 2018;7:85. <https://doi.org/10.3390/cells7080085>.
9. 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* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21093294>.
10. Kalambokis GN, Oikonomou A, Christou L, Kolaitis NI, Tsianos EV, Christodoulou D, et al. von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *J Hepatol* 2016;65:921-928. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.002>.

11. 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* 2016;27:1665-1674. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.05.039>.
12. Pant A, Kopec AK, Luyendyk JP. Role of the blood coagulation cascade in hepatic fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018;315:G171176. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00402.2017>.
13. Allison MG, Shanholtz CB, Sachdeva A. Hematological issues in liver disease. *Crit Care Clin* 2016;32:385-396. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.03.004>.
14. Rizzo K, Vella K, Zammit D, Gatt P, Grima C, Inguanez MB, et al. Fibrinogen measurement in liver disease: validation of the functional fibrinogen thromboelastography assay and a novel mathematical predictive model. *Blood Transfus* 2019;17:237-246. <https://doi.org/10.2450/2018.0105-18>.
15. Flores B, Trivedi HD, Robson SC, Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci* 2017;3. <https://doi.org/10.15761/jts.1000182>.
16. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:689-695. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.02.021>.
17. Leonardi F, Maria ND, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol* 2017;23:13-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>.
18. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017;112:274-281. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.498>.
19. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440-445. <https://doi.org/10.1002/hep.21266>.
20. Wu X, Yao Z, Zhao L, Zhang Y, Cao M, Li T, et al. Phosphatidylserine on blood cells and endothelial cells contributes to the hypercoagulable state in cirrhosis. *Liver Int* 2016;36:1800-1810. <https://doi.org/10.1111/liv.13167>.
21. Ren W, Zhang J, Chen Y, Wen M, Su Y, Zhao Y, et al. Evaluation of coagulation, fibrinolysis and endothelial biomarkers in cirrhotic patients with or without portal venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029620982666. <https://doi.org/10.1177/1076029620982666>.
22. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2009;13:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.09.014>.
23. Intagliata NM, Davis JPE, Caldwell SH. Coagulation pathways, hemostasis, and thrombosis in liver failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:598-608. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673658>.
24. Violi F, Loffredo L, Pastori D. Anticoagulation in patients with advanced liver disease: an open issue. *Intern Emerg Med* 2021;16:61-71. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02526-6>.
25. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2017;117:139-148. <https://doi.org/10.1160/th16-06-0450>.
26. Violi F, Ferro D, Basili S, Saliola M, Quintarelli C, Alessandri C, et al. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;109:531-539. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90342-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90342-9).
27. Drolz A, Horvatits T, Roedl K, Rutter K, Staufer K, Kneidinger N, et al. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology* 2016;64:556-568. <https://doi.org/10.1002/hep.28628>.
28. Noronha-Ferreira C, Marinho RT, Cortez-Pinto H, Ferreira P, Dias MS, Vasconcelos M, et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: A prospective study. *Liver Int* 2019;39:1459-1467. <https://doi.org/10.1111/liv.14121>.
29. Ollivier-Hourmand I, Nguyen N, De Gottardi A, Valla D, Hillaire S, Dutheil D, et al. Management of anticoagulation in adult patients with chronic parenchymal or vascular liver disease: Vascular liver diseases: Position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study

- of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:438-446. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.006>.
30. Loudin M, Ahn J. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:579-585. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000834>.
 31. 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;52:1298-1310. <https://doi.org/10.1111/apt.16078>.
 32. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. *J Hepatol* 2017;66:1313-1326. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.006>.
 33. Efeoğlu C, Sipahi Çalış A, Karasu Z, Koca H, Boyacıoğlu H. Prospective randomized single-blind study of post-operative bleeding after minor oral surgery in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:171-176. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18078>.
 34. Noronha-Ferreira C, Reis D, Cortez-Pinto H, Tato Marinho R, Gonçalves A, Palma S, et al. Anticoagulation in cirrhosis and portal vein thrombosis is safe and improves prognosis in advanced cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2019;64:2671-2683. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05572-z>.
 35. Wang L, Guo X, Xu X, De Stefano V, Plessier A, Noronha-Ferreira C, et al. Anticoagulation favors thrombus recanalization and survival in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: Results of a meta-analysis. *Adv Ther* 2021;38:495-520. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01550-4>.
 36. Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby S, Zerbinati P, Sartori MT, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:34-42. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001237>.
 37. Artaza T, Lopes M, Romero M, Gómez AZ, de la Cruz G, Sánchez JJ, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:611-617. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.06.005>.
 38. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J, et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021;19:1116-1122. <https://doi.org/10.1111/jth.15239>.
 39. Zhang X, Qi X, De Stefano V, Hou F, Ning Z, Zhao J, et al. Epidemiology, risk factors, and in-hospital mortality of venous thromboembolism in liver cirrhosis: A single-center retrospective observational study. *Med Sci Monit* 2016;22:969-976. <https://doi.org/10.12659/msm.896153>.
 40. Jurk K, Shiravand Y. Platelet phenotyping and function testing in thrombocytopenia. *J Clin Med* 2021;10:1114. <https://doi.org/10.3390/jcm10051114>.
 41. Rocha LL, Pessoa CM, Neto AS, do Prado RR, Silva E, de Almeida MD, et al. Thromboelastometry versus standard coagulation tests versus restrictive protocol to guide blood transfusion prior to central venous catheterization in cirrhosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18:85. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1835-5>.
 42. Bull-Henry K. Endoscopy in the coagulopathic patient. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35:401-407. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000559>.
 43. Lange NW, Salerno DM, Berger K, Cushing MM, Brown RS, Jr. Management of hepatic coagulopathy in bleeding and nonbleeding patients: An evidence-based review. *J Intensive Care Med* 2021;36:524-541. <https://doi.org/10.1177/0885066620903027>.
 44. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical practice Update: Coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;157:34-43. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.070>.
 45. Reis SP, DeSimone N, Barnes L, Nordeck SM, Grewal S, Cripps M, et al. The utility of viscoelastic testing in patients undergoing IR procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:78-87. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.09.015>.

46. Thomas W, Samama CM, Greinacher A, Hunt BJ. The utility of viscoelastic methods in the prevention and treatment of bleeding and hospital-associated venous thromboembolism in perioperative care: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:2336-2340. <https://doi.org/10.1111/jth.14265>.
47. 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* 2016;63:566-573. <https://doi.org/10.1002/hep.28148>.
48. Rout G, Shalimar, Gunjan D, Mahapatra SJ, Kedia S, Garg PK, et al. Thromboelastography-guided blood product transfusion in cirrhosis patients with variceal bleeding: A randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:255-262. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001214>.
49. Debernardi-Venon W, Ponzio P, Sacco M, Mengozzi G, Raso S, Valpreda A, et al. Usefulness of thromboelastometry in predicting the risk of bleeding in cirrhotics who undergo invasive procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1313-1319. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000442>.
50. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, Choudhury A, Bajpai M, Mitra LG, et al. Thromboelastography-guided blood component use in patients with cirrhosis with nonvariceal bleeding: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2020;71:235-246. <https://doi.org/10.1002/hep.30794>.
51. Fei Y, Zong GQ, Chen J, Liu RM. Evaluation of the value of D-dimer, P-selectin, and platelet count for prediction of portal vein thrombosis after devascularization. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:471-475. <https://doi.org/10.1177/1076029615569273>.
52. De Carvalho-Fernandes M, Giostra E, Louis-Simonet M. [Paracentesis and cirrhotic patients: should we fear hemorrhages?]. *Rev Med Suisse* 2017;13:1779-1781.
53. Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J. Transfusion strategies in patients with cirrhosis. *Eur J Haematol* 2020;104:15-25. <https://doi.org/10.1111/ejh.13342>.
54. Vuyyuru SK, Singh AD, Gamanagatti SR, Rout G, Gunjan D, Shalimar. A randomized control trial of thromboelastography-guided transfusion in cirrhosis for high-risk invasive liver-related procedures. *Dig Dis Sci* 2020;65:2104-2111. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05939-2>.