



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

(UNAN-MANAGUA)

Facultad de Ciencias Médicas

Tesis monográfica para optar al título de especialista en medicina interna

**Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática,  
atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca, 2017- 2019.**

Autora:

Dra. Bety Mercedes Espinoza Ruiz.

Residente III año Especialidad de Medicina Interna

Tutora:

Dra. Eddie Luz Argeñal

Médico Internista

Managua, febrero 2020.

## **DEDICATORIA**

*A mi madre por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A Dios por dotarnos de las capacidades necesarias para formarnos como profesionales y brindarnos la oportunidad de culminar nuestros estudios superiores.*

*A nuestros padres y familiares quienes nos acompañaron durante este arduo proceso de formación profesional, por su apoyo, comprensión y dedicación a nosotras.*

*A nuestros maestros por su paciencia y excelente labor en la enseñanza. Por haber compartido con nosotras parte de su conocimiento y ayudarnos a ser mejores personas.*

## OPINIÓN DEL TUTOR

Con el propósito de determinar las prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, entre el 1 de enero del 2017 y el 30 de junio del 2019, la Dra. Bety Espinoza llevó a cabo un estudio retrospectivo de revisión del expediente de 98 casos de pacientes con hepatopatía.

La Dra. Espinoza encontró que a pesar de que el resultado clínico fue adecuado, y que la tasa de complicaciones es baja, en más del 40% de los casos investigados no se siguieron las recomendaciones actuales, y en casi el 65% de los casos no se observó un beneficio clínico evidente.

La Dra. Espinoza ha podido a través de esta tesis suministrar información de gran utilidad tanto al personal de salud del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, como al personal médico de otras unidades de salud del Ministerio de Salud, para poder establecer estrategias efectivas para la prevención de complicaciones y manejo apropiado respecto a la transfusión de hemocomponentes en pacientes con hepatopatía.

Doy fe como tutora que esta tesis cumple con todos los requisitos académicos y científicos y que la Dra. Espinoza ha mostrado gran disciplina, rigurosidad y ética profesional en la realización de esta tesis.

Atentamente

Dra. Eddie Luz Argeñal

Médico Internista

Tutora

## RESUMEN

Con el propósito de determinar las prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, entre el 1 de enero del 2017 y el 30 de junio del 2019, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de revisión del expediente de 98 casos de pacientes con hepatopatía. En cuanto a las características sociodemográficas, de los casos en estudio se observó un predominio de la edad > de 50 años, y del sexo masculino. Estas tendencias se corresponden con la literatura. La enfermedad hepática alcohólica fue la etiología primaria de la cirrosis (70%), seguida por la enfermedad del hígado graso no alcohólico (12%). La razón principal de la hospitalización se debió a las características clínicas de la cirrosis descompensada seguido por la ascitis o el edema. En cuanto al uso general de componentes sanguíneos y agentes hemostáticos. En 30% de los pacientes recibieron transfusiones de al menos un componente sanguíneo durante su ingreso. De estos, 61% recibieron transfusiones para el tratamiento del sangrado y 39% para la profilaxis del sangrado. El componente más frecuentemente transfundidos, fueron el plasma fresco congelado y los paquetes globulares, en menor proporción los concentrados de plaquetas. No se observaron diferencias entre la frecuencia de los productos según tipo de comorbilidad. A pesar de que el resultado clínico fue adecuado, y que la tasa de complicaciones es baja, en más del 40% no se siguieron las recomendaciones actuales, y en casi el 65% de los casos no se observó un beneficio clínico evidente.

**Palabras claves:** Hepatopatía, transfusión, paquete globular, plasma fresco, plaquetas.

# ÍNDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
Justificación.....	5
Planteamiento del problema.....	7
Objetivos.....	9
Marco teórico.....	10
Material y método.....	53
Resultados.....	63
Discusión.....	66
Conclusiones.....	69
Recomendaciones.....	70
Bibliografía.....	71
Anexo.....	74

## Introducción

La implementación de guías de transfusión en pacientes con enfermedad hepática sigue siendo un reto, especialmente en el paciente con enfermedad crónica o terminal, ya que durante muchos años la práctica de indicar de forma excesiva las transfusiones sanguíneas contradice los datos clínicos emergentes sobre la necesidad y la eficacia de las transfusiones tanto profilácticas como terapéuticas en pacientes con enfermedades hepáticas.<sup>1-2</sup>

A pesar de los avances en la comprensión de la coagulopatía y el riesgo de sangrado en pacientes con enfermedades hepáticas, específicamente en cirrosis, hay un importante retraso en la práctica clínica en cuanto a la aplicación de las nuevas evidencias sobre la transfusión de productos sanguíneos en pacientes con enfermedad hepática. Esto ha sido más evidente en unidades hospitalarias de países en vía de desarrollo.<sup>3</sup> Estudios recientes han demostrado que una proporción muy significativa de las transfusiones de sangre en pacientes con cirrosis son injustificadas y potencialmente dañinas.<sup>4-6</sup>

La percepción entre los médicos tratantes de que los pacientes con enfermedad hepática tienen una tendencia a la hemorragia relacionada con la hemostasia ya no está respaldado por datos de estudios clínicos y de laboratorio. El paciente promedio con enfermedad hepática aparece en equilibrio hemostático con una función hemostática adecuada. Las pruebas de hemostasia de rutina, como el recuento de plaquetas, el TP y el APTT, no reflejan este equilibrio hemostático y, por lo tanto, con frecuencia se malinterpretan en esta población de pacientes en particular.

Sin embargo otras investigaciones demuestran que los episodios de sangrado ocurren con mucha frecuencia en pacientes con enfermedad hepática, por lo tanto, la reversión de la anemia puede ser beneficiosa para el paciente con enfermedad hepática con el propósito de reducir el riesgo de sangrado. De forma general, la tendencia actual en la mayoría de guías disponibles y la evidencia acumulada sugieren que el estándar de atención debe corresponder a una política de transfusión restrictiva en los pacientes con enfermedad hepática, que incluye también el uso restrictivo de concentrados de glóbulos rojos.<sup>7-9</sup>

Una implementación más amplia de una política de transfusión restrictiva en pacientes con enfermedad hepática puede tener un profundo impacto en el uso de productos sanguíneos e incluso puede resultar en una reducción de la morbilidad y la mortalidad. En este contexto es importante, revisar las prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática en hospitales de nuestro medio y su potencial impacto en la evolución.

## Antecedentes

### Estudios internacionales

Tohoku (2013), con el propósito de investigar si la transfusión de plaquetas mejora la función hepática en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica (EHC) y cirrosis, llevaron a cabo un ensayo clínico exploratorio. El estudio incluyó a 10 pacientes con EHC y cirrosis (clase A o B de Child-Pugh), y todos presentaron trombocitopenia (recuentos de plaquetas entre 50,000 y 100,000 /  $\mu$ l). Los sujetos recibieron 10 unidades de concentrado de plaquetas una vez a la semana durante 12 semanas. Fueron seguidos durante 9 meses después de la última transfusión. Se analizaron 6 pacientes. El recuento de plaquetas no aumentó significativamente después de la última transfusión. Los autores concluyeron que la transfusión de plaquetas mejoró algunos de los indicadores de la función hepática en pacientes con EHC y cirrosis, aunque en algunos pacientes se observaron eventos adversos relacionados con la transfusión de plaquetas.<sup>10</sup>

Desborough y colaboradores (2016) llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue caracterizar el uso de componentes sanguíneos en 1313 pacientes con cirrosis atendidos en 85 hospitales del Servicio Nacional de Salud de Gran Bretaña. Los Autores registraron información detallada sobre el tipo de componente que recibieron, la indicación (para hemorragia o profilaxis), parámetros de laboratorio que provocaron la transfusión, las complicaciones, los eventos tromboembólicos y el resultado clínico durante el mes post transfusión.<sup>11</sup> Un total de 391/1313 (30%) recibieron transfusión sanguínea; en 238/391 (61%) se indicó por sangrado y en 153/391 (39%) para la profilaxis del sangrado. En 48/185 (26%) casos con sangrado, el umbral de hemoglobina fue  $> 80$  g / l antes de la transfusión de glóbulos rojos. En el grupo de profilaxis, 238/391 (61%) recibieron transfusión en respuesta a un valor hematológico anormal en ausencia de cualquier procedimiento planificado. En pacientes transfundidos para profilaxis de procedimiento, 10/34 (29%) recibieron plasma fresco congelado en una proporción normalizada internacional inferior al umbral donde se anticiparía un beneficio. En el 3% (35/1313) de pacientes se presentó un evento trombo embólico y el 10% (138/1313) murió en el siguiente mes.<sup>12</sup>

Guixiang Sun y colaboradores (2016) llevaron a cabo un estudio cuyo propósito fue caracterizar el uso de la sangre en pacientes cirróticos en China. Se incluyeron 1595 pacientes cirróticos y el 20,6% fueron transfundidos. El 48,2% de los pacientes transfundidos recibieron transfusión por hemorragia, en la mayoría de los casos hemorragia gastrointestinal (65,8%). El 51,8% restante se transfundió por indicaciones no hemorrágicas. El 32,5% de los pacientes transfundidos por hemorragia gastrointestinal con glóbulos rojos tenían una hemoglobina antes de la transfusión > 7 g / dL. El 89,1% de los pacientes que recibieron plasma congelado transfundido por indicaciones no hemorrágicas los recibió en ausencia de un procedimiento planificado.<sup>12</sup>

### **Estudios en Nicaragua**

Después de una revisión de las bases de datos de las principales universidades del país, no se encontraron estudios equivalentes, solo se encontró un estudio que abordaba los patrones de transfusión en pacientes atendidos en medicina interna.

Márquez Medrano (2015) llevó a cabo una tesis que tuvo como objetivo analizar el uso de paquete globular y plasma fresco congelado en los pacientes del servicio de Medicina Interna del Hospital Antonio Lenin Fonseca de enero a abril 2015, se realizó un estudio observacional, descriptivo, correlacional, retrospectivo y transversal. La edad media de los pacientes fue de 51 años, masculinos y de área urbana. El 79 % de las transfusiones realizadas fueron de paquete globular y el 21% de plasma fresco congelado y 70 % del Tipo O Positivo. El servicio que más transfundió fue Nefrología y a pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica; el plasma fresco congelado fue lo más transfundido por Gastroenterología y Nefrología por ascitis y diálisis peritoneal respectivamente. El 57% tenía hemoglobina menor de 7 g/dl y como indicación para decidir la transfusión anemia; sólo el 19% tenía taquicardia y el 6% hipotensión. La indicación de la transfusión altamente significativa para decidir el tipo de transfusión. El 7% de los pacientes presentaron efectos adversos y el tipo de transfusión realizada no tiene significancia estadística con los efectos adversos. El servicio es altamente significativo en cuanto a la estancia hospitalaria.<sup>14</sup>

## **Justificación**

Las principales contribuciones que justifican este trabajo de investigación se enmarcan en tres grandes aspectos: teóricos, clínicos e institucionales.

### **Importancia teórica**

Aunque las guías y recomendaciones internacionales actuales, y el cuerpo de evidencia creciente de los estudios de laboratorio y la experiencia clínica respaldan el concepto de hemostasia reequilibrada en la enfermedad hepática y el llamado a una política de transfusión más restrictiva en pacientes con enfermedad hepática en general, se requieren estudios adicionales en nuestro medio para establecer el verdadero valor clínico del concepto.

Además, se necesitan estudios sobre estrategias óptimas para el tratamiento de hemorragias y complicaciones trombóticas en medios hospitalarios con recursos limitados. Además, se requiere más investigación sobre los indicadores de sangrado o riesgo de trombosis, ya que en hospitales nacionales usualmente se cuenta únicamente con las pruebas hematológicas de rutinas.

### **Importancia clínica**

El presente estudio es de gran utilidad para los médicos tratantes ya que contribuirá a un proceso de toma de decisiones clínicas más informado y con datos procedentes de pacientes nacionales. En específico este estudio contribuirá a la identificación de las prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática en nuestro medio y como estas prácticas influyen en la prevención del sangrado y corrección del equilibrio hemostático. La evidencia clínica disponible sobre la eficacia de la infusión de plasma fresco congelado (PFC) y concentrado de plaquetas para evitar el sangrado es débil. Por otro lado, la normalización completa de los parámetros de laboratorio en pacientes cirróticos rara vez se logra mediante la administración de concentrados de plaquetas o PFC. Sin embargo, las muchas guías reconocidas argumentan que la práctica clínica de corregir la hemostasia anormal antes de los procedimientos invasivos es comprensible y frecuentemente recomiendan una corrección

de un TP prolongado o una disminución del recuento de plaquetas antes de los procedimientos invasivos.

Esperamos que esta investigación motive al establecimiento de protocolos nacionales que orienten las prácticas transfusionales en pacientes hepatopatas, con el propósito de lograr mejores resultados clínicos y reducir las complicaciones generales, en especial los eventos tromboembólicos.

### **Importancia institucional**

Es fundamental que en hospitales con recursos limitados, con lo son la mayoría de hospitales en Nicaragua, se haga un uso de racional de los productos hemoderivados y se optimicen las prácticas transfusionales. Experiencias en otros países han demostrado que las políticas transfusionales restrictivas han contribuido no solo a la reducción de las complicaciones y la obtención de mejores resultados clínicos, sino que también han contribuido a la reducción de los costos asociados a la obtención y procesamiento de hemoderivados, aplicaciones de las trasfusiones y manejo de las complicaciones asociadas. También se ha visto que permite una asignación más eficiente de los productos de hemoderivados en aquellos pacientes en los que si se lograría un beneficio significativo, ya que la disponibilidad de productos hemoderivados es muy limitada en nuestros hospitales.

## **Planteamiento del problema**

### **Caracterización del problema**

Actualmente existe controversia respecto a la creencia de que pacientes con enfermedad hepática tienen una tendencia a la hemorragia relacionada con la hemostasia. El equilibrio hemostático en pacientes con enfermedad hepática parece más precario en comparación con el equilibrio en pacientes sin hepatopatías, y tradicionalmente se ha considerado que los hepatopatas tienen un mayor riesgo de sangrado y trombosis. Sin embargo, estas complicaciones no se reflejan en las pruebas de rutina de la hemostasia y muchas situaciones se mal interpreta el riesgo de sangrado a partir del comportamiento de los parámetros de laboratorio de rutina disponibles en la mayoría de hospitales. Por otro lado, la evidencia clínica y de laboratorio actual sugiere que la corrección de rutina de las anomalías de la hemostasia mediante transfusión de hemoderivados en pacientes con enfermedad hepática no está indicada, e incluso puede hacer más daño que beneficio.

Por lo tanto se requieren estudios adicionales que ayuden a definir estrategias óptimas de diagnóstico y tratamiento para prevenir o tratar el sangrado y la trombosis en pacientes con enfermedad hepática

### **Delimitación del problema**

En Nicaragua, se cuenta con poca información sobre las prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática y como estas se correlación con la evidencia clínica y de laboratorio en los pacientes que son atendidos en los hospitales de nuestro medio.

### **Formulación del problema**

Ante esta situación nos planteamos la siguiente pregunta de investigación\_

*¿Cuáles son las prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, entre el 1 de enero del 2017 y el 30 de junio del 2019?*

### **Preguntas de sistematización**

¿Cuáles son las características sociodemográficas, comorbilidad y condición clínica de los pacientes con hepatopatía que recibieron transfusión de componentes sanguíneos?

¿Cuáles son las prácticas de transfusión sanguínea (indicaciones y componentes transfundidos) en pacientes con hepatopatía, según características, comorbilidad y condición clínica, en el grupo de casos en estudio?

¿Cuál es la correlación entre las prácticas de transfusión sanguínea y los parámetros hematológicos de laboratorio disponibles en los pacientes al momento de la transfusión, en el grupo de casos en estudio?

¿Cuál es la asociación entre las prácticas de transfusión sanguínea y la ocurrencia de complicaciones, eventos tromboembólicos y el resultado clínico, en los pacientes en estudio?

# Objetivos

## Objetivo general

Determinar las prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, entre el 1 de enero del 2017 y el 30 de junio del 2019.

## Objetivos específicos

1. Identificar las características sociodemográficas, comorbilidad y condición clínica, en el grupo de pacientes en estudio.
2. Describir las indicaciones de transfusión y componentes transfundidos en pacientes con hepatopatía, según características, comorbilidad y condición clínica, en el grupo de casos en estudio.
3. Asociar el componente sanguíneo con la condición clínica en los pacientes estudiados
4. Correlacionar el componente sanguíneo con las principales complicaciones asociadas a la transfusión, en los pacientes en estudio.
5. Establecer la correlación entre las prácticas transfusionales y el resultado clínico en los pacientes en estudio.

## Marco teórico

### Generalidades

El hígado desempeña un papel central en el sistema hemostático, ya que sintetiza la mayoría de los factores de coagulación y las proteínas involucradas en la fibrinólisis. Además, el hígado produce trombopoeitina, que es responsable de la producción de plaquetas a partir de megacariocitos. En consecuencia, las enfermedades hepáticas crónicas o agudas con frecuencia tienen un profundo impacto en el sistema hemostático.<sup>16-17</sup>

Un factor importante que contribuye a los trastornos de la coagulación en la enfermedad hepática es la disminución de los niveles plasmáticos de proteínas hemostáticas sintetizadas por el hígado. Además, la trombocitopenia, como resultado de disminución de la producción de plaquetas o aumento del recambio plaquetario y activación intravascular de la hemostasia que resulta en el consumo de factores hemostáticos; contribuye a las alteraciones del sistema hemostático. Además, la activación continua de bajo grado de las células endoteliales da como resultado la liberación continua de varias proteínas hemostáticas cuyos niveles por lo tanto, son frecuentemente elevados en pacientes con enfermedad hepática (p. ej., factor de von Willebrand [VWF]). Finalmente, la hipertensión portal, una complicación común de la insuficiencia hepática crónica, produce cambios hemodinámicos que pueden afectar la función endotelial. La hipertensión produce esplenomegalia, lo que a su vez produce un aumento en el secuestro de plaquetas en el bazo.<sup>16-17</sup>

Las pruebas de laboratorio de hemostasia de rutina, como el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) son con frecuencia anormales en pacientes con enfermedad hepática.<sup>8</sup> La combinación de trombocitopenia con un PT prolongado y APTT sugiere una diátesis hemorrágica, y tradicionalmente se asume que los pacientes con insuficiencia hepática tienen riesgo de hemorragia como resultado de estos cambios hemostáticos. En consecuencia, es una práctica común en muchos centros corregir profilácticamente un PT y un APTT prolongados antes de procedimientos invasivos mediante la administración de plasma fresco congelado (FFP). El uso de productos sanguíneos en pacientes con enfermedad hepática es sustancial, y una proporción significativa se usa de forma profiláctica (y no en pacientes con hemorragia

activa)<sup>9</sup>, aunque no se han informado cifras exactas. Sin embargo, una encuesta reciente sobre el uso de hemoderivados indicó que las indicaciones hepatobiliares eran una de las indicaciones principales para FFP y la transfusión de concentrados de plaquetas, y también una indicación frecuente en los receptores de glóbulos rojos.<sup>10</sup> Además, el uso de hemoderivados durante el trasplante hepático es en muchos centros todavía sustancial.<sup>11,12</sup>

### **El perfil hemostático de un paciente con enfermedad hepática.**

Los cambios hemostáticos asociados con la insuficiencia hepática crónica se han revisado exhaustivamente en otra parte. En resumen, el perfil hemostático de un paciente con insuficiencia hepática suele incluir trombocitopenia, niveles reducidos de factores de coagulación e inhibidores, niveles reducidos de proteínas fibrinolíticas y aumento de los niveles plasmáticos de factor de coagulación VIII y VWF. Además, pueden estar presentes defectos de la función plaquetaria, pero se ha debatido la importancia de estos defectos funcionales. De manera importante, la actividad procoagulante de las plaquetas, según se evaluó en ensayos de generación de trombina en plasma rico en plaquetas, se conserva completamente en pacientes con cirrosis. Defectos funcionales en los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, así como en la molécula de fibrinógeno, tienen relevancia fisiológica. Los niveles elevados de marcadores de activación plaquetaria, la generación de trombina y fibrina y la fibrinólisis son comunes en pacientes con enfermedad hepática, pero debido a que estas proteínas se eliminan por el hígado, los niveles elevados pueden indicar un aclaramiento defectuoso en lugar de la activación continua de las plaquetas, la coagulación y la fibrinólisis. El aclaramiento defectuoso se debe principalmente a la reducción de la masa de hepatocitos, pero también puede contribuir el flujo sanguíneo reducido a través del hígado enfermo. Los niveles plasmáticos elevados de estos marcadores de activación también pueden, en parte, reflejar la coagulación intravascular diseminada actual de bajo grado actual, con la activación concomitante de fibrinólisis. Sin embargo, estudios postmortem han mostrado poca evidencia de depósito de fibrina en órganos de pacientes con Enfermedad hepática, que es el sello distintivo de la coagulación intravascular diseminada.<sup>13-15</sup>

Hay que señalar que las etiologías de la enfermedad hepática son diversas y que existen diferencias en los cambios hemostáticos según estas etiologías. Específicamente, la coagulopatía de la insuficiencia hepática aguda difiere en cierta medida de la insuficiencia hepática crónica, y dentro del grupo de pacientes con insuficiencia hepática crónica, existen diferencias particulares entre los pacientes con enfermedad hepática colestásica y no colestásica. En los pacientes con insuficiencia hepática aguda, la trombocitopenia es menos frecuente que en la cirrosis, la disminución de los niveles plasmáticos de los factores de coagulación es más grave en la insuficiencia hepática aguda y la fibrinólisis es particularmente inhibida en la insuficiencia hepática aguda, mientras que en la cirrosis existe una hiperfibrinólisis normal. En pacientes con enfermedad hepática colestásica, el equilibrio hemostático generalmente se conserva más en comparación con los pacientes con enfermedad no colestásica, que puede deberse a plaquetas normales o incluso hiperreactivas, y una coagulación plasmática mejor conservada.

#### **Evidencia clínica sobre el riesgo sangrado en pacientes con enfermedad hepática.**

La creencia generalizada de que la enfermedad hepática está asociada con una tendencia a la hemorragia relacionada con la hemostasia está respaldada por observaciones clínicas que muestran que las complicaciones hemorrágicas son comunes en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Sin embargo, el problema de hemorragia clínicamente más relevante en pacientes con cirrosis (hemorragia por varices esofágicas rotas) se considera principalmente una consecuencia de anomalías vasculares locales, así como un aumento de la presión sanguínea esplácnica, y el papel de la hemostasia alterada en el sangrado variceal es cuestionable.<sup>30</sup> Otras complicaciones hemorrágicas, como moretones, púrpura, epistaxis, hemorragia gingival, menorragia y hemorragia asociada con procedimientos invasivos pueden estar relacionadas con una hemostasia defectuosa. Sin embargo, en algunos casos, la presión venosa elevada (que puede ser instigada o exagerada por la administración de FFP) puede contribuir a los problemas de sangrado que a primera vista aparecen como consecuencia de una hemostasia alterada (ver "Evidencia clínica para la hemostasia rebalanceada en la enfermedad hepática"). Curiosamente, la extensión de la coagulopatía medida por el TP o la Razón Normalizada Internacional (INR) no parece predecir las complicaciones hemorrágicas.<sup>19</sup>

En los pacientes con insuficiencia hepática aguda, en los que los parámetros de coagulación, como el PT, suelen ser más prolongados que en los pacientes con cirrosis, las complicaciones hemorrágicas espontáneas son relativamente poco frecuentes (estimadas en aproximadamente el 5%). Los procedimientos invasivos, como la colocación de catéteres venosos permanentes o un monitor de presión intracraneal, pueden ocasionar sangrado grave. Sin embargo, la mayoría de los pacientes reciben cantidades sustanciales de FFP antes de la instalación del monitor de presión intracraneal, que puede provocar sangrado al aumentar la hipertensión intracraneal Debido a la sobrecarga de volumen.<sup>21</sup>

Las complicaciones de la enfermedad hepática pueden agravar la coagulopatía y contribuir así a la tendencia al sangrado. Las infecciones bacterianas son comunes en pacientes con cirrosis y son una causa importante de mortalidad, pero también están asociadas con un mayor riesgo de sangrado. Hasta dos tercios de los pacientes con sangrado gastrointestinal tienen una infección bacteriana, y la administración profiláctica de antibióticos ha demostrado que reduce el riesgo de hemorragia<sup>36</sup>. Sin embargo, aún no se ha establecido si estos efectos están mediados por la mejoría de la hemostasia, la mejoría de la hemodinámica o ambas cosas. La insuficiencia renal también suele complicar la enfermedad hepática, lo que también puede agravar las anomalías hemostáticas. La uremia se asocia con una alteración de la interacción de la pared del vaso plaquetario mediada por múltiples mecanismos que incluyen anomalías plaquetarias intrínsecas, aumento de la producción de óxido nítrico y anemia. Varios estudios independientes en pacientes sometidos a trasplante de hígado han demostrado que la función renal es un factor importante para predecir la pérdida de sangre intraoperatoria y requisitos de transfusión.<sup>22</sup>

### **Evidencia clínica de hipercoagulación**

Sobre la base de las complicaciones de la hemorragia clínica en pacientes con cirrosis y las pruebas de laboratorio de hipocoagulación, como un PT / APTT prolongado, durante mucho tiempo se ha asumido que estos pacientes son "autoanticoagulados" y, por lo tanto, protegidos contra la enfermedad trombótica. Sin embargo, la activación intravascular de la coagulación puede ocurrir mucho más frecuentemente de lo que se cree, aunque los datos epidemiológicos confiables son escasos. **Estudios recientes han demostrado que los pacientes con enfermedad hepática desarrollan trombosis venosa profunda y embolia**

**pulmonar a tasas apreciables (entre el 0,5% y el 1,9%).** Además, en un gran estudio poblacional, se demostró que los pacientes con enfermedad hepática tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa en comparación con personas sanas. Aunque la hipercoagulabilidad podría explicar la aparición de trombosis venosa, según la tríada de Virchow Los cambios hemodinámicos y una vasculatura dañada también pueden contribuir al desarrollo de la trombosis venosa. Ambos procesos pueden estar presentes en pacientes con enfermedad hepática y contribuir al riesgo de trombosis.<sup>23</sup>

La trombosis relacionada con el hígado, en particular la trombosis de las venas porta y mesentéricas, es común en pacientes con cirrosis avanzada. Los cambios hemodinámicos, entre ellos la disminución del flujo portal, explican en parte esta complicación trombótica. Sin embargo, la observación de que la trombofilia heredada en particular, la mutación de la protrombina G20210A, aumenta el riesgo de trombosis de la vena porta en pacientes con cirrosis, lo que sugiere que la hipercoagulabilidad también puede jugar un papel. La trombosis de la arteria hepática después del trasplante de hígado se ha considerado una complicación quirúrgica, pero datos recientes de laboratorio y clínicos han implicado un papel para la hipercoagulación en la aparición de estos eventos trombóticos.<sup>24</sup>

Se ha demostrado la formación de trombo intrahepático en pacientes con cirrosis y también en pacientes con insuficiencia hepática aguda. Se cree que estos microtrombos desempeñan un papel clave en la progresión de la fibrosis como resultado de la isquemia local, un proceso denominado extinción del parénquima. Además, la activación de células estrelladas por la trombina también puede contribuir a la progresión de la enfermedad. Los modelos animales de insuficiencia hepática crónica y aguda de hecho demuestran una atenuación de la progresión de la enfermedad por anticoagulación o por ablación genética de los jugadores clave de la hemostasia. Además, los pacientes con factor V Leiden parecen tener una progresión más rápida de la hepatitis, mientras que se ha sugerido que la enfermedad hepática relacionada con la hepatitis C en pacientes con hemofilia es más leve en comparación con la progresión de la hepatitis C en pacientes sin hemofilia.<sup>21</sup>

}

## **El concepto de hemostasia reequilibrada: evidencia de laboratorio**

Es evidente que los pacientes con enfermedad hepática pueden experimentar tanto complicaciones hemorrágicas como episodios trombóticos. La aparición de complicaciones hemorrágicas se explica por la reducción del recuento de plaquetas, la disminución de los niveles plasmáticos de los factores de coagulación y la disminución de los niveles plasmáticos de los inhibidores de la fibrinólisis. La enfermedad trombótica se ha atribuido a la disminución de los niveles plasmáticos de los anticoagulantes naturales proteína C y S y antitrombina. Creemos que estas explicaciones son demasiado simplistas. La hemostasia es una interacción dinámica entre plaquetas, factores de coagulación e inhibidores, y proteínas fibrinolíticas. En pacientes con enfermedad hepática, en los que se producen alteraciones extremadamente complejas de la hemostasia, no se puede confiar en los niveles de los factores de coagulación individuales o en pruebas simplificadas de la hemostasia, como el PT o el APTT, para predecir el estado hemostático. Estas pruebas simples son extremadamente útiles para diagnosticar y monitorear a pacientes con defectos aislados en el sistema hemostático, como pacientes con hemofilia o pacientes con trombocitopenia aislada. Sin embargo, en pacientes con enfermedad hepática, se requieren pruebas más complejas y una visión más completa de los cambios hemostáticos para apreciar el estado hemostático.<sup>21</sup>

Los experimentos de laboratorio realizados en la última década han demostrado que el sistema hemostático en pacientes con enfermedad hepática puede no estar en un estado hipocoagulable, como lo sugieren las pruebas de laboratorio de rutina (recuento de plaquetas, PT, APTT). En cambio, los defectos en el número y la función de las plaquetas, la función procoagulante y la regulación de la fibrinólisis parecen equilibrados en cierta medida por cambios adicionales en el sistema hemostático.<sup>21</sup>

Primero, los defectos en el número y la función de las plaquetas están acompañados por niveles sustancialmente elevados de la proteína adhesiva plaquetaria VWF. En experimentos in vitro en los que se estudió la adhesión de las plaquetas a las superficies trombogénicas utilizando sangre fluida, se ha demostrado que la adhesión de las plaquetas en condiciones trombocitopénicas de hecho, la cirrosis es estimulada por los altos niveles de VWF presentes en el plasma cirrótico. Además, la proteasa de escisión del VWF ADAMTS se reduce en la cirrosis, lo que también puede promover la función plaquetaria. ADAMTS

no solo escinde multímeros VWF ultra grandes recién sintetizados, pero también se ha demostrado recientemente que es responsable de la regulación del crecimiento del trombo por la proteólisis de VWF dentro de un trombo en crecimiento. La literatura es contradictoria sobre la aparición de multímeros de VWF ultra grandes en la cirrosis. Otras proteasas como la plasmina, la elastasa y la catépsina G también pueden romper VWF, evitando así la acumulación de multímeros VWF ultra grandes. Sin embargo, la deficiencia de cirrosis de ADAMTS puede dar lugar a una mayor formación de trombos debido a la disminución de la proteólisis de FvW dentro de un trombo en crecimiento, aunque esta hipótesis aún necesita confirmación formal.<sup>21</sup>

En segundo lugar, las deficiencias en las proteínas procoagulantes están acompañadas por deficiencias en los anticoagulantes naturales proteína C, S y antitrombina. Aunque el PT y el APTT sugieren una coagulación defectuosa, estas pruebas en realidad no representan el equilibrio entre las proteínas pro y anticoagulantes porque el PT y el APTT no son sensibles a las deficiencias de los anticoagulantes. Tripodi y sus colaboradores fueron los primeros en demostrar que la generación de trombina en pacientes con cirrosis en realidad no es diferente de la de los voluntarios sanos, siempre que la trombomodulina se haya agregado a la mezcla de prueba. Los estudios posteriores demostraron que el potencial de coagulación equilibrada de la cirrosis no solo se explica por una reducción de los pro y los anticoagulantes, pero también por una marcada resistencia a la acción inhibitoria de la trombomodulina.<sup>21</sup>

Finalmente, el sistema fibrinolítico también puede estar equilibrado en pacientes con cirrosis, debido a la disminución concomitante de los antifibrinolíticos (antiplasmina, inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina) y plasminógeno,<sup>26</sup> pero la literatura sobre esto no es totalmente consistente ya que algunos autores han reportado un estado hiperfibrinolítico usando ensayos que presumiblemente evalúan el potencial fibrinolítico general.<sup>21</sup>

Postulamos que en el paciente “promedio” con enfermedad hepática, la hemostasia general se reequilibra debido a las alteraciones concomitantes en los procesos pro y antihemostáticos, aunque las pruebas de laboratorio de hemostasia sugieren un estado hipocoagulable. Sin embargo, el estado hemostático reequilibrado de los pacientes con enfermedad hepática es probablemente menos estable que el equilibrio hemostático en

personas sanas. El equilibrio hemostático más precario se explica en parte por el peso reducido en ambos extremos del "equilibrio hemostático" porque los niveles plasmáticos de la mayoría de los factores se reducen sustancialmente. En segundo lugar, el equilibrio hemostático se altera fácilmente por las complicaciones de la enfermedad, incluidas las infecciones y la insuficiencia renal. Por lo tanto, aunque el equilibrio hemostático se conserva, incluso en pacientes con cirrosis terminal, en pacientes individuales, el equilibrio puede cambiar hacia un estado hipo o hipercoagulable, explicando por qué ocurren episodios de sangrado y trombóticos en estos pacientes. Sin embargo, aún no se ha establecido si las pruebas de hemostasia, como las pruebas de generación de trombina o la tromboelastografía, pueden identificar a los pacientes con riesgo de sangrado o trombosis. También puede ser posible que la evaluación clínica detallada, por ejemplo, por los puntajes de sangrado estandarizados o las evaluaciones de riesgo de trombosis, pueda identificar a los pacientes con riesgo de sangrado o trombosis, pero los datos sobre esto son escasos. Se ha desarrollado y validado un puntaje clínico que predice la aparición de una pérdida masiva de sangre durante el trasplante de hígado.

La mayoría de los estudios de laboratorio sobre el equilibrio hemostático se han realizado en pacientes con cirrosis compensada. Si el equilibrio permanece intacto en pacientes con descompensación grave es cuestionable y requiere un estudio adicional.

### **Evidencia clínica de hemostasia reequilibrada en enfermedad hepática.**

Los pacientes con un estado hipocoagulable atribuido a defectos individuales en la hemostasia, como los pacientes con hemofilia, tienen una tendencia a la hemorragia relativamente predecible. Los pacientes con hemofilia grave, sin excepción, experimentan hemorragias articulares y musculares, y presentan complicaciones hemorrágicas graves después de un traumatismo o intervenciones quirúrgicas cuando la coagulopatía no se resuelve mediante la infusión de concentrados de factor. El aumento de la evidencia clínica sugiere que en pacientes con enfermedad hepática, se pueden realizar importantes desafíos hemostáticos, como los procedimientos quirúrgicos, incluido el trasplante de hígado, sin complicaciones hemorrágicas, incluso en ausencia de intentos de corregir la coagulopatía aparente.<sup>23</sup>

Cuando el trasplante de hígado estuvo disponible por primera vez como un procedimiento clínico en la década de 1970, se produjo una pérdida importante de sangre, y no era infrecuente que grandes cantidades de hemoderivados (concentrados de glóbulos rojos, PFF y concentrados de plaquetas) se transfundieran en el período perioperatorio. Se informaron los requisitos medios de transfusión de 20 a 40 unidades de concentrados de glóbulos rojos, FFP y concentrados de plaquetas, y estos principales requisitos de transfusión se atribuyeron a una hemostasia defectuosa, que se agravó aún más intraoperatoriamente.<sup>74</sup> Sin embargo, durante los últimos 15 años una constante se ha observado una disminución en los requisitos de transfusión, que puede deberse a mejoras en la técnica quirúrgica y la atención anestesiológica, pero argumentaremos que un enfoque diferente hacia la transfusión de hemoderivados ha contribuido sustancialmente.<sup>23</sup>

Cada vez más centros informan que es posible realizar una cirugía de trasplante de hígado sin ningún requisito de transfusión de sangre. Algunos centros informan cirugía sin transfusión en más del 50% de los pacientes. Es importante destacar que la extensión de la coagulopatía o la gravedad de la insuficiencia hepática según lo evaluado por el modelo de puntaje de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) no predicen la proporción de pacientes que requieren transfusión perioperatoria. Creemos que un procedimiento quirúrgico mayor como ya que el trasplante de hígado nunca sería posible en un paciente con un estado coagulopático real, como un paciente con hemofilia, sin la corrección de la coagulopatía con concentrados de factor o transfusión de productos sanguíneos.<sup>23</sup>

La observación de que una gran proporción de pacientes puede someterse a un trasplante de hígado sin una corrección previa de la coagulopatía percibida ha sido clave en nuestra comprensión del sistema hemostático en pacientes con enfermedad hepática. Además, creemos que el enfoque para iniciar la cirugía sin corrección de las pruebas de hemostasia anormales por FFP y los concentrados de plaquetas ha contribuido realmente a la disminución de los requisitos de transfusión en los últimos 15 años.<sup>23</sup>

El mecanismo clave mediante el cual una política de transfusión conservadora ha contribuido a reducir los requisitos generales de transfusión perioperatoria es evitar la sobrecarga de líquidos. La corrección preoperatoria de las pruebas anormales de hemostasia de rutina inevitablemente da como resultado la administración de grandes volúmenes de

plasma y / o concentrados de plaquetas. En la paciente hepática con hipertensión portal, aumento del volumen plasmático y función cardíaca alterada, la administración de líquidos produce un aumento adicional de la presión venosa central y portal, lo que favorece el sangrado cuando se inflige daño quirúrgico.<sup>76</sup> Evitar la sobrecarga de líquidos por la política conservadora de transfusión y la restricción de la infusión de coloides y / o solución salina probablemente reducen el riesgo de sangrado. En un reciente ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA), que comparó una política de transfusiones restrictivas y buscaba una baja presión venosa central durante el trasplante de hígado, en comparación con los controles con una política de transfusión liberal, se encontró que la primera política lleva a una reducción significativa en la pérdida de sangre intraoperatoria y los requisitos de transfusión, especialmente durante la fase preanhepática. Un centro ha llevado este manejo conservador de líquidos incluso un paso más allá. En estudios en los que la presión venosa central se redujo antes de la cirugía por flebotomía, un impresionante porcentaje del 79% de los pacientes podría recibir trasplantes sin ningún requisito de transfusión.<sup>23</sup>

A pesar de la reducción progresiva de los requisitos de transfusión y la introducción del trasplante de hígado sin transfusión, todavía hay pacientes ocasionales en los que se puede producir un sangrado considerable durante el procedimiento. Sin embargo, estos pacientes no son diferentes de aquellos pacientes que no sangran durante el procedimiento en términos de estado clínico y análisis de laboratorio de rutina. Uno de los desafíos para el futuro será desarrollar ensayos que puedan reconocer a los pacientes con riesgo de complicaciones hemorrágicas. De manera similar, los pacientes que desarrollan complicaciones trombóticas no pueden distinguirse por parámetros clínicos o de laboratorio.<sup>23</sup>

### **Implicaciones terapéuticas**

Las pruebas anormales de hemostasia en pacientes con enfermedad hepática no son, por lo tanto, indicativas de una tendencia al sangrado, y el aumento de la experiencia de la cirugía de trasplante hepático demuestra claramente que la corrección preoperatoria de estas anomalías de laboratorio no reduce, y de hecho puede promover, el sangrado. Sin embargo, los efectos secundarios de una política de transfusión restrictiva deben ser considerados. Un estudio que comparó una transfusión restrictiva con una política de transfusión más liberal durante el trasplante de hígado sugirió un aumento en la incidencia de insuficiencia renal

postoperatoria, pero estudios posteriores no lo confirmaron. Por otra parte, una política de transfusión restrictiva puede tener beneficios más allá de una reducción de la presión venosa central. Aunque los hemoderivados son extremadamente seguros en términos de transmisión viral, las reacciones a la transfusión, aunque son poco frecuentes, pueden ocurrir. Además de las reacciones de transfusión clásicas, se pueden considerar complicaciones reconocidas más recientemente, como la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, y deben considerarse cuando los hemoderivados se administran profilácticamente. La evidencia de la cirugía cardíaca ha indicado claramente que la transfusión de hemoderivados se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad, y recientemente hemos demostrado que lo mismo ocurre con el trasplante hepático. En un estudio retrospectivo se demostró que la transfusión de los concentrados de glóbulos rojos o las plaquetas son un factor predictivo independiente de la disminución de la supervivencia del injerto y del paciente a 1 y 5 años, y que la reducción de la supervivencia del paciente o del injerto fue proporcional a la cantidad de producto sanguíneo transfundido. Además, un uso restrictivo de la sangre Los productos se asocian con menores costos.<sup>26</sup>

Una consecuencia clínica importante del concepto de hemostasia reequilibrada en la enfermedad hepática no solo se refiere a una política de transfusión restrictiva durante el trasplante hepático, sino también a la corrección profiláctica de la hemostasia anormal antes de otros procedimientos invasivos como la extracción dental, la biopsia hepática y otros. A pesar de la creciente evidencia del trasplante de hígado que sugiere que la corrección profiláctica de la hemostasia no es necesaria e incluso puede llevar a mayores complicaciones y costos, todavía es una práctica común en muchos centros corregir la hemostasia antes de procedimientos menos invasivos, como lo demuestra la gran cantidad de productos de sangre administrados para indicaciones hepatobiliares. Sin embargo, faltan datos clínicos que respalden el uso restrictivo de hemoderivados durante estos procedimientos, pero creemos que existen pruebas sólidas para examinar la seguridad y la eficacia de una política de transfusión restrictiva en procedimientos distintos al trasplante de hígado (ver "Estudios futuros").<sup>26</sup>

Además de las complicaciones y los costos relacionados con la transfusión, otros argumentan en contra de la corrección profiláctica de la hemostasia. Primero, la eficacia de

la infusión de FFP y concentrado de plaquetas para evitar el sangrado nunca se ha demostrado.<sup>86</sup> En segundo lugar, la normalización completa de los parámetros de laboratorio en pacientes cirróticos rara vez se logra mediante la administración de concentrados de plaquetas o FFP. Por otro lado, la práctica clínica común para corregir la hemostasia anormal antes de los procedimientos invasivos es comprensible porque las guías clínicas generales locales a menudo recomiendan una corrección de un TP prolongado o una disminución del recuento de plaquetas antes de los procedimientos invasivos, y estas guías no siempre hacen comentarios específicos sobre el paciente con enfermedad hepática.<sup>26</sup>

Una alternativa a la administración de FFP para mejorar el estado hemostático es la infusión de concentrados de factor de coagulación de bajo volumen, o agentes antifibrinolíticos, que carecen del efecto secundario de la sobrecarga de volumen. Se ha sugerido que el factor VIIa recombinante (rFVIIa) reduce la pérdida de sangre durante el trasplante de hígado, 90 pero 2 ECA posteriores no mostraron una disminución en los requisitos de transfusión, a pesar de la reducción profunda del PT. Pocos datos sobre el uso de rFVIIa como agente profiláctico durante otros procedimientos existen. No se han realizado ECA sobre el uso de concentrados de complejo de protrombina (PCC) durante los procedimientos invasivos en pacientes con cirrosis. La evidencia anecdótica sugiere que los PCC son eficaces, pero se requieren ECA para la confirmación, y la trombogenicidad de estos productos es preocupante. Finalmente, los agentes antifibrinolíticos como la aprotinina y el ácido tranexámico han demostrado reducir la pérdida de sangre durante el trasplante de hígado, pero no se han realizado ECA sobre el uso de antifibrinolíticos durante otros procedimientos.<sup>26</sup>

### **Estudios futuros**

Aunque la evidencia creciente de los estudios de laboratorio y la experiencia clínica respaldan el concepto de hemostasia reequilibrada en la enfermedad hepática y el llamado a una política de transfusión más restrictiva en pacientes con enfermedad hepática en general, se requieren estudios adicionales para establecer el verdadero valor clínico del concepto. Además, se necesitan estudios sobre estrategias óptimas para el tratamiento de hemorragias

y complicaciones tromboticas. Además, se requiere más investigación sobre los indicadores de sangrado o riesgo de trombosis. Específicamente, los estudios futuros deben incluir (pero no deben limitarse a) los siguientes temas.

Estudios controlados aleatorios que evalúan la eficacia y la seguridad de las estrategias de transfusión restrictivas durante procedimientos invasivos que incluyen, por ejemplo, cirugía dental y biopsia de hígado. En tales estudios, una política de transfusión restrictiva no requiere la corrección de pruebas anormales de hemostasia de rutina. La transfusión solo se inicia cuando se produce una hemorragia activa. El comparador en tales estudios es una estrategia de transfusión liberal, en la cual la transfusión se guía por valores de laboratorio.

Estudios controlados aleatorios sobre la reducción de las complicaciones hemorrágicas durante los procedimientos invasivos con prohemostáticos de pequeño volumen, en particular los PCC. Las ventajas de estos productos sobre los productos sanguíneos son la falta de sobrecarga de líquidos y la falta de complicaciones relacionadas con las transfusiones. El comparador en tales estudios es una política de transfusión restrictiva en ausencia de un PCC.

Estudios prospectivos sobre el valor de las pruebas de laboratorio de nueva generación para predecir el sangrado o la trombosis en pacientes tratados con una política de transfusión restrictiva. Dichas pruebas podrían incluir (combinaciones de) pruebas de función plaquetaria de punto de atención de nueva generación, pruebas de generación de trombina y pruebas de sangre completa como la tromboelastografía.

Estudios aleatorios sobre una política de transfusión restrictiva en pacientes con insuficiencia hepática aguda. Estos pacientes a menudo se transfunden con grandes cantidades de hemoderivados en ausencia de sangrado clínico, y se ha cuestionado su valor.

Estudios aleatorios sobre la seguridad y la eficacia de la profilaxis o el tratamiento de la trombosis venosa en pacientes con enfermedad hepática y pruebas anormales de hemostasia de rutina. La dosis de anticoagulación requerida puede ser menor en pacientes con enfermedad hepática, como lo demuestra la gran proporción de pacientes que presentan complicaciones hemorrágicas cuando reciben heparina de bajo peso molecular para el

tratamiento de la trombosis venosa. Los pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo con warfarina son un desafío particular porque la warfarina se controla mediante mediciones de INR, y el INR a menudo ya se prolonga al inicio del estudio en estos pacientes. Por lo tanto, es probable que se requieran objetivos INR específicos de la enfermedad hepática. Las mediciones de INR en pacientes con enfermedad hepática también son un desafío particular en vista de la gran variabilidad interlaboratorio del INR en estos pacientes.

Finalmente, prevemos mayores dificultades clínicas en el manejo hemostático de pacientes con enfermedad hepática como resultado de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la manifestación hepática del síndrome metabólico. Estos pacientes están hemostáticamente comprometidos como resultado de su enfermedad hepática, pero al mismo tiempo tienen un mayor riesgo de complicaciones trombóticas como resultado de su síndrome metabólico subyacente.<sup>98</sup> Por lo tanto, se requerirán estudios sobre la anticoagulación de los pacientes de NASH con enfermedad trombótica.

### **Generalidades del estado de la coagulación y el riesgo de sangrado enfermedad hepática**

La enfermedad hepática crónica, especialmente en la etapa final, se caracteriza por hemorragia clínica y disminución de los niveles de la mayoría de los factores procoagulantes, con la notable excepción del factor VIII y del factor de von Willebrand, los cuales están elevados. Sin embargo, la disminución de los niveles de procoagulantes va acompañada por la disminución de los niveles de anticoagulantes naturales como la antitrombina y la proteína C. En condiciones fisiológicas, el sistema de la coagulación está equilibrado por estos dos operadores opuestos, pero el significado del mecanismo de la disminución paralela de ambos, procoagulantes y anticoagulantes, en pacientes con enfermedad hepática crónica, ha sido ignorado durante muchos años. Como consecuencia, la enfermedad hepática crónica se considera aún el compendio de los trastornos hemorrágicos adquiridos y aparece como tal en la mayoría de los libros de texto de hematología. Las pruebas básicas de coagulación en el laboratorio (por ejemplo, la medición del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada) se han utilizado para evaluar el riesgo de sangrado.

Sin embargo, sus resultados se correlacionan poco con el inicio y la duración del sangrado después de la biopsia de hígado u otros procedimientos potencialmente hemorrágicos. Los resultados de las pruebas también se correlacionan mal con la aparición de la hemorragia gastrointestinal, el prototipo de los eventos hemorrágicos en pacientes con enfermedad hepática en fase terminal. De la historia natural del trasplante de hígado se puede extraer evidencia adicional que contradice la relevancia clínica de los defectos de la coagulación, tal como se detectó mediante pruebas de laboratorio convencionales para determinar la tendencia a la hemorragia en estos pacientes. En el pasado, antes de la operación de trasplante y durante el período perioperatorio, este procedimiento de cirugía mayor requería transfusiones masivas de plasma y otros productos de la sangre destinados a corregir las marcadas anormalidades de las pruebas de hemostasia (evaluaciones de la coagulación, plaquetas y fibrinólisis) observadas tanto en el preoperatorio como en el perioperatorio. La necesidad de transfusiones, sin embargo, ha disminuido considerablemente con el tiempo - pero no debido a ningún cambio sustancial en la medicación, sino más bien al perfeccionamiento de los procedimientos quirúrgicos. Finalmente, y lo más importante, los ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con enfermedad hepática crónica han demostrado que poderosos agentes procoagulantes, como el factor VII activado recombinante, no controlan el sangrado de la parte superior del tracto gastrointestinal, o el sangrado durante el trasplante hepático, a pesar de que el tiempo de protrombina postransfusión esté considerablemente acortado.

## **Sistema hemostático en pacientes con enfermedad hepática**

### *Coagulación*

Las observaciones antes mencionadas ponen en duda la validez de la prueba del tiempo de protrombina y las pruebas relacionadas para evaluar el riesgo de hemorragia y guiar la indicación de transfusión de plasma fresco congelado o el uso de agentes procoagulantes en pacientes con enfermedad hepática crónica. Un viejo dogma se está disipando en favor del nuevo concepto de que la coagulación de la sangre en estos pacientes está más equilibrada

debido a la reducción paralela de los factores procoagulantes y anticoagulantes. De hecho, los estudios muestran que el plasma de los pacientes con cirrosis genera tanta trombina (la enzima final de la coagulación) como el plasma de los sujetos sanos, siempre y cuando la trombina se mida mediante métodos que reflejan la acción de los procoagulantes y anticoagulantes. La generación de trombina in vivo e in vitro está regulada hacia abajo por la trombomodulina, una proteína transmembrana vascular situada en las células endoteliales que actúa como el principal activador fisiológico de la proteína C. El plasma y los reactivos que se utilizan para medir el tiempo de protrombina no contienen trombomodulina. En consecuencia, esta prueba mide la cantidad de trombina generada en el plasma como una función de los factores procoagulantes pero no inhibe a la trombina inhibida por los factores anticoagulantes, especialmente la proteína C, la cual no es totalmente activa en ausencia de trombomodulina. Esto podría explicar por qué la medición del tiempo de protrombina y las pruebas relacionadas no representan verdaderamente el equilibrio de la coagulación in vivo y no son adecuadas para evaluar el riesgo de hemorragia en condiciones adquiridas, como son las coagulopatías de la enfermedad hepática y neonatal, en las que el equilibrio es restaurado debido a la disminución concomitante de los factores procoagulantes y anticoagulantes.

En cuanto a la enfermedad hepática en fase terminal, otro problema es que el tiempo de protrombina expresado como RIN (Relación Normalizada Internacional o INR: International Normalized Ratio) es ampliamente utilizado como un índice pronóstico para calcular el puntaje del Model End-Stage Liver Disease (MELD) utilizado para dar prioridad a los candidatos para el trasplante hepático. Sin embargo, el RIN fue diseñado y validado para estandarizar el tiempo de protrombina en todos los laboratorios para los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K como la warfarina y sus congéneres. El RIN no puede ser utilizado para los pacientes con enfermedad hepática crónica a menos que se adapte un sistema alternativo de normalización específicamente para ellos. Este sistema alternativo consiste en utilizar una calibración diferente basada en el plasma de los pacientes con enfermedades crónicas del hígado en lugar de plasma de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K.

En conjunto, estas observaciones indican que con frecuencia, la tendencia al sangrado en los pacientes con enfermedad hepática terminal se debe explicar por otros mecanismos diferentes a la hipocoagulabilidad, como los provocados por condiciones subyacentes que favorecen la hemorragia (por ejemplo, las modificaciones hemodinámicas secundarias a la hipertensión portal, la disfunción endotelial, las infecciones bacterianas y la insuficiencia renal). También debe tenerse en cuenta que, aunque reequilibrado, el sistema de coagulación en los pacientes con enfermedad hepática crónica no es tan estable como el de las personas sanas, quienes tienen un exceso tanto de factores procoagulantes como de factores anticoagulantes. Por lo tanto, la deficiencia relativa de los controladores del sistema de la coagulación hace que el equilibrio sea inestable en los pacientes con enfermedad hepática y puede virar hacia la hemorragia o la trombosis, dependiendo de la prevalencia circunstancial de los factores de riesgo.

### *Plaquetas*

En condiciones normales, las plaquetas tienen una función doble. Se adhieren a las paredes del vaso dañado a través de una interacción con la proteína adhesiva multimérica del factor de von Willebrand, promoviendo así la agregación y, finalmente, la formación del tapón hemostático primario. Las plaquetas también favorecen la generación de trombina mediante el ensamblaje de los factores activadores de la coagulación en sus superficies. Por lo tanto, la trombocitopenia, una característica típica de la enfermedad hepática crónica, puede ser otra causa de sangrado. Sin embargo los niveles muy elevados del factor de von Willebrand, un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedad hepática crónica, pueden restaurar la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular en los sitios lesionados, como lo demuestran los experimentos *in vitro* llevados a cabo bajo condiciones de flujo que imitan a las que se producen *in vivo*. Los niveles de ADAMTS 13, una forma natural de metaloproteasas plasmáticas que limita *in vivo* las funciones del factor de von Willebrand en las plaquetas están reducidos en los pacientes con cirrosis; esto puede contribuir más a la restauración de la función plaquetaria. Finalmente, un recuento de plaquetas tan bajo como  $60 \times 10^9$ /litro en el plasma enriquecido en plaquetas de pacientes con cirrosis suele ser suficiente para preservar la generación de trombina en un nivel equivalente al límite inferior del rango normal.

### *Fibrinólisis*

La fibrinólisis es un mecanismo altamente regulado que mediante el depósito de fibrina en el sistema vascular convierte a la proenzima plasminógeno en la enzima plasmina activa, que a su vez degrada a la fibrina. En condiciones normales, la conversión del plasminógeno en plasmina está regulada por activadores como el activador del plasminógeno tisular (t-PA), el activador del plasminógeno uroquinasa y el factor XII activado. Estos factores activadores (activadores profibrinolíticos) están contrarrestados por antiactivadores como los inhibidores del t-PA (sobre todo, el inhibidor del activador del plasminógeno [PAI]), el inhibidor de la plasmina y el inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI), que en conjunto actúan como factores antifibrinolíticos. Cualquier perturbación de este equilibrio puede resultar en hiperfibrinólisis, aumentando el riesgo de hemorragia o hipofibrinólisis, lo que aumenta el riesgo de trombosis. La hiperfibrinólisis plasmática ha sido reportada en pacientes con enfermedad hepática crónica pero su papel en la mecánica del sangrado sigue siendo tema de debate. La incertidumbre se basa principalmente en la falta de adecuación de la mayoría de las pruebas de laboratorio para su evaluación, ya que las observaciones se basan en la medición de los componentes individuales del sistema en lugar de basarse en la actividad general derivada de la acción de los dos factores, profibrinolíticos y antifibrinolíticos.

La cirrosis ha ido variando con los cambios de laboratorio que favorecen la hiperfibrinólisis, tales como el aumento de los niveles del t-PA y la reducción de los niveles del inhibidor de la plasmina y el TAFI, pero también con los cambios que favorecen la hipofibrinólisis, como la reducción de los niveles de plasminógeno y el aumento de los niveles de PAI. Por lo tanto, aunque los resultados dados a conocer han sido contrastantes, el equilibrio de la fibrinólisis probablemente esté restaurado en los pacientes con enfermedad hepática, por los cambios paralelos en los factores profibrinolíticos y antifibrinolíticos.

## **Desequilibrio pro coagulante**

En general, las observaciones anteriores indican que los pacientes con enfermedad hepática crónica no están naturalmente "autoanticoagulados" como se creía anteriormente. Este concepto se ve reforzado por la evidencia clínica que muestra que no están protegidos e incluso pueden estar en mayor riesgo de trombosis, particularmente pero no exclusivamente en el sistema de la vena porta, y en especial en presencia de mutaciones protrombóticas hereditarias.

Asociados a enfermedades hepáticas crónicas han aparecido signos de laboratorio de un desequilibrio procoagulante que no eran evidentes en estudios anteriores. Como se señaló antes, la generación de trombina in vivo e in vitro está regulada por la trombomodulina, que en la práctica se añade al plasma de sujetos sanos e inhibe la generación de trombina, pero es mucho menos eficaz cuando se añade al plasma de pacientes con enfermedades crónicas del hígado. Esto indica que en estos pacientes, el plasma es parcialmente resistente a la anticoagulación mediada por la trombomodulina. Esta resistencia es evidente solo cuando los resultados de las pruebas de generación de trombina se expresan como la relación actividad de la trombina en presencia de trombomodulina:actividad de la trombina en ausencia de trombomodulina. La resistencia es probablemente el resultado de dos alteraciones que se encuentran típicamente en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas: los niveles plasmáticos elevados del factor VIII (uno de los motores más potentes de la generación de trombina) y la disminución concomitante de los niveles de proteína C (uno de los controladores anticoagulantes más potentes de la atenuación de la trombina debido a la alteración de la capacidad de síntesis del hígado. Es probable que el aumento de los niveles del factor VIII se expliquen por la disminución de la depuración de esta parte del plasma, mediado por dos mecanismos: uno, la participación del factor de von Willebrand, y el otro, la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad. El factor de von Willebrand se une al factor VIII in vivo y lo protege de la escisión por las proteasas plasmáticas y de la depuración prematura. Los niveles del factor de von Willebrand en pacientes con cirrosis pueden estar involucrados en el mecanismo de mantenimiento de los niveles plasmáticos elevados del factor VIII, a través de la estabilización de la actividad

procoagulante. La proteína relacionada con los receptores de lipoproteínas de baja densidad, un ligando multifuncional mediador de la captación celular y la consiguiente degradación del factor VIII, no está adecuadamente expresada en los pacientes con cirrosis y junto con los niveles elevados del factor de von Willebrand pueden ayudar a mantener los niveles plasmáticos elevados de factor VIII.

### **Detección de laboratorio**

El desequilibrio procoagulante asociado a la enfermedad hepática crónica puede ser detectado mediante la medición de la generación de trombina plasmática en presencia y ausencia de trombomodulina. Un método alternativo utiliza un extracto de veneno de serpiente (Protac, Pentapharm) que actúa como un sustituto del activador de la proteína C, en forma similar a la de la trombomodulina. Considerando que los resultados de la primera prueba se expresan como la relación entre la concentración de trombina generada en presencia de trombomodulina y la concentración generada en su defecto, los resultados de la segunda prueba se expresan como el porcentaje de inhibición del efecto anticoagulante inducido por el extracto, medido como la cantidad de trombina generada en presencia del extracto de veneno versus la ausencia del extracto de veneno. Por definición, cuanto más elevada es la relación o menor es el porcentaje de inhibición del efecto anticoagulante inducido por el extracto mayor será el grado de desequilibrio procoagulante. El desequilibrio procoagulante detectado por estos ensayos en el contexto de la enfermedad hepática crónica está negativamente correlacionado con los niveles de proteína C en el plasma y positivamente correlacionado con los niveles del factor VIII. Por otra parte, el grado de desequilibrio aumenta con la gravedad de la cirrosis según la evaluación basada en el puntaje de la escala Child-Pugh. Aún no se ha establecido por estudios prospectivos si el desequilibrio procoagulante detectado en el laboratorio como resistencia a la trombomodulina es un factor de riesgo de trombosis en los pacientes con enfermedad hepática crónica. Hay que reconocer que si bien las pruebas de generación de trombina imitan las condiciones que operan in vivo mucho más estrechamente que las pruebas convencionales, siguen siendo artificiales porque la elección de plasma libre de plaquetas y de la cantidad de trombomodulina añadida in vitro

es arbitraria y no se hace sobre la base de la densidad de la proteína en las células endoteliales.

### **Consecuencias Clínicas Posibles**

#### *Desequilibrio procoagulante*

El desequilibrio procoagulante in vitro asociado a la enfermedad hepática crónica tiene consecuencias clínicas. En primer lugar, cuestiona el libre uso de la infusión de plasma para corregir los resultados de las pruebas convencionales de coagulación en los pacientes sometidos a procedimientos invasivos. Esto es aún una práctica común a pesar de la falta de pruebas de ensayos controlados, aleatorizados y de las recomendaciones recientes de la American Association for the Study for Liver Diseases que advierten en contra del uso indiscriminado del tratamiento de plasma antes de la biopsia de hígado. En segundo lugar, el desequilibrio procoagulante ayuda a explicar el mecanismo por el cual estos pacientes no están protegidos de eventos clínicos como la trombosis peripélvica, la trombosis venosa portal, la aterotrombosis y la progresión de la fibrosis hepática.

#### *Trombosis venosa periférica*

Los estudios retrospectivos demostraron que los pacientes con enfermedad hepática crónica no están protegidos contra el tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Recientemente, un estudio poblacional de casos y controles a escala nacional, con la participación de 99.444 pacientes con tromboembolismo venoso y 496.872 controles mostró que los pacientes con enfermedad hepática tenían mayor riesgo relativo de tromboembolismo venoso, con predominio del riesgo de trombosis venosa profunda sobre el de embolia pulmonar y del riesgo de cirrosis sobre el riesgo de enfermedad hepática no cirrótica. Sin embargo, otros estudios han mostrado una prevalencia baja de tromboembolismo venoso en los pacientes con enfermedad hepática crónica. El diseño retrospectivo de todos estos estudios hace difícil evaluar el verdadero riesgo de tromboembolismo venoso en estos pacientes. Es claro, sin embargo, que los pacientes con enfermedad hepática crónica no están autoanticoagulados y pueden llegar a tener

manifestaciones clínicas de tromboembolismo, aunque los resultados anormales de las pruebas convencionales de coagulación sugieran lo contrario.

La trombosis en pacientes con enfermedad hepática crónica podría convertirse en un problema emergente debido a una expectativa de vida más larga y a las modificaciones del estilo de vida, que los expone mucho más que en el pasado a factores de riesgo circunstanciales como los tumores, la cirugía, la obesidad, la hospitalización prolongada y la falta de actividad física. Por lo tanto, la consecuencia lógica es que los pacientes con enfermedad hepática crónica que desarrollan una trombosis venosa periférica deben ser tratados con anticoagulantes como cualquier otro paciente, y es importante tener en cuenta que la seguridad a largo plazo de este enfoque no ha sido estudiada. Por otra parte, el desequilibrio de procoagulantes *in vitro* asociado con la enfermedad hepática crónica, como ha sido confirmado por muchos estudios independientes, indica que estos pacientes son elegibles para la profilaxis antitrombótica cuando se exponen a situaciones de riesgo tales como la cirugía mayor y la inmovilización prolongada. Esta noción contradice la práctica clínica actual, por la cual los pacientes con cirrosis no suelen recibir profilaxis o su aplicación es subóptima, debido a la percepción del riesgo de sangrado. Se requieren estudios clínicos para determinar la atención adecuada de estos pacientes.

#### *Trombosis arterial*

A pesar de que no está bien establecido que los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen mayor riesgo de trombosis arterial (es decir, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular), no están libres de éstas y otras manifestaciones clínicas de la aterotrombosis. Por otra parte, la presencia de oclusión de la arteria hepática después del trasplante de hígado empeora el pronóstico de estos pacientes. Por lo tanto, es importante detectar precozmente esta complicación. Todavía faltan estudios clínicos para evaluar si esta complicación puede evitarse mediante la profilaxis primaria con agentes antiplaquetarios como la aspirina u otros.

#### *Trombosis venosa portal*

La prevalencia de la trombosis de la vena porta en pacientes con cirrosis aumenta con la gravedad de la enfermedad: aproximadamente el 1% de los pacientes con cirrosis compensada pero 8 a 25% en los candidatos al trasplante hepático. Debido a que no solo la reducción de la velocidad del flujo sino también el desequilibrio procoagulante y las anomalías de la pared del vaso (tríada de Virchow) son los factores mecánicos de esta complicación, comúnmente se utiliza el tratamiento antitrombótico (heparina de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K). Este enfoque es relativamente seguro, pero antes de que los pacientes comiencen el tratamiento anticoagulante es necesario el tratamiento de las várices (con fármacos vasoactivos o la ligadura endoscópica). La trombosis venosa portal empeora el pronóstico postrasplante, de manera que en los pacientes que están en lista de espera hay que considerar la prevención primaria con heparina de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K. La eficacia de estos fármacos se halla en vías de investigación clínica en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, debido al papel desempeñado por los niveles bajos de la proteína C en el equilibrio de la coagulación en pacientes con enfermedad crónica del hígado, quizás los antagonistas de la vitamina K no sean los fármacos ideales. La proteína C es una proteína dependiente de la vitamina K, y por lo tanto, el tratamiento con antagonistas de la vitamina K podría reducir aún más los niveles de este anticoagulante natural en pacientes con enfermedad hepática en fase terminal, aumentando el riesgo de trombosis.

Los inhibidores directos de la trombina y los nuevos inhibidores del factor activado X56 (dabigatrán, rivaroxaban y apixaban) pueden ser una alternativa atractiva de los antagonistas de la vitamina K, ya que no reducen los niveles de proteína C. Por otra parte, no requieren la monitorización regular de laboratorio para ajustar la dosis, mientras que los antagonistas de vitamina K deben controlarse mediante el RIN, cuya validez ha sido cuestionada en los pacientes con enfermedades crónicas del hígado. Otras ventajas potenciales de estos nuevos medicamentos sobre la heparina de bajo peso molecular son su vía de administración oral y su mecanismo de acción, el cual es independiente de la antitrombina (descendida en estos pacientes). Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos especialmente diseñados porque los pacientes con enfermedad hepática crónica suelen ser excluidos de los estudios clínicos aleatorizados de estos fármacos.

### *Fibrosis hepática*

Otra de las consecuencias del desequilibrio procoagulante de la enfermedad hepática crónica es la fibrosis hepática y su progresión. En la actualidad, se consideran dos hipótesis para explicar la patogénesis de esta enfermedad. Ambas involucran a la coagulación y pueden ser sinérgicas. Una hipótesis se centra en el papel de las microembolias. En los pacientes con cirrosis es frecuente la producción de lesiones obliterantes en las venas porta y hepáticas, debido a la formación de microtrombos que conducen a la isquemia y muerte celular y la fibrosis, a través de la muerte del parénquima.

Otra hipótesis sugiere que la activación de la coagulación dentro del sistema vascular del hígado puede desempeñar un papel en el desarrollo y la progresión del proceso fibrótico. La trombina, además de ser un procoagulante potente, tiene muchos efectos celulares que están mediadas por una familia de receptores ligados a la proteína G ampliamente expresados, denominados receptores proteasa activados (PAR). La señalización de la trombina a través de los PAR expresados en las células estrelladas hepáticas, responsables de la reparación tisular, podría por lo tanto representar un papel crucial en los mecanismos y la progresión de la fibrosis. El grado de expresión del receptor de trombina se asocia con la gravedad de la enfermedad hepática, y también se ha observado que los seres humanos y los ratones con hipercoagulabilidad secundaria a una mutación de la ganancia de función en el gen del factor V (factor V Leiden) tienen una progresión acelerada de la fibrosis hepática. Los antagonistas de los PAR1 pueden proporcionar protección contra la fibrosis hepática experimental en los roedores, mientras que los fármacos anticoagulantes hacen más lenta la progresión de la fibrosis. Por otra parte, en los ratones, la heparina de bajo peso molecular evita la fibrogénesis hepática causada por la inyección de tetracloruro de carbono. Estas observaciones coinciden con la hipótesis que sostiene que la generación de trombina y la fibrosis están directamente relacionadas. A este respecto, se está llevando a cabo un estudio clínico aleatorizado y

controlado para investigar si los antagonistas de la vitamina K pueden influir en la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C.

## **Recomendaciones transfusiones en pacientes con enfermedad hepática**

### *Generalidades*

Bajo el concepto de balance hemostásico renovado no es considerado apropiado el transfundir productos sanguíneos en los pacientes con disfunción hepática para corregir valores anormales de laboratorio en pruebas de coagulación o como manera preventiva ante el riesgo de sangrado por determinada intervención menor o considerada de riesgo bajo.

En los casos de hemorragia crítica el plasma fresco congelado (PFC) está recomendado aunque debe de evaluarse su uso respecto a sus riesgos y beneficios. El volumen de producto sanguíneo de PFC necesario para corregir factores de coagulación generalmente es muy alto, especialmente para los pacientes con cirrosis donde el incremento de la presión portal produce una mayor hemorragia, además de los riesgos de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión (TRALI) y la sobrecarga de volumen.

La cifra plaquetaria en condiciones de sangrado activo debe mantenerse por encima de 50,000 dL. Los crioprecipitados contienen fi brinógeno y FXIII, además de FvW y FVIII, estos últimos podrían favorecer un estado hipercoagulable y aparición de trombosis. No existe evidencia de que el uso de factor recombinante VII activado (FVIIar) disminuya el riesgo de sangrado o la mortalidad en hemorragia crítica en disfunción hepática y su uso no está aprobado. Los concentrados de complejo protrombínico, especialmente los que contienen cuatro factores de coagulación ya que están mejor balanceados, han demostrado disminuir la hemorragia en trasplante hepático junto con la monitorización por TEG dirigido por metas, sin incrementar el riesgo de trombosis.

El agente antifibrinolítico ácido tranexámico, ha demostrado disminuir el sangrado operatorio en trasplante hepático. También en sangrado por varices esofágicas parece haber

evidencia de reducir la mortalidad. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para su uso de manera rutinaria en sangrado variceal esofágico o cualquier otro tipo de hemorragia crítica. La desmopresina, un análogo de la vasopresina, incrementa los niveles de FvW y FVIII, acortando el tiempo de sangrado. Sin embargo, no hay evidencia de disminuir el sangrado por varices esofágicas o trasplante hepático.

### *Recomendaciones específicas*

**El plasma fresco** congelado a menudo se utiliza en un intento de prevenir el sangrado durante la biopsia hepática u otros procedimientos invasivos cuando los pacientes con enfermedad hepática presentan una protrombina prolongada y / o un tiempo parcial de tromboplastina.

El plasma también se emplea comúnmente cuando estos pacientes sangran agudamente por las varices esofágicas, a pesar de las pautas contradictorias de la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad del Hígado y los estudios in vitro que muestran que el plasma acorta el tiempo prolongado de protrombina pero no afecta la cantidad de trombina formada .

Contra el uso de las infusiones de plasma también se sabe que la expansión del volumen resultante contribuye a aumentar la hipertensión de la vena porta, agrava la descompensación y aumenta el riesgo de sangrado y hemorragia por vórices esofágicas.

**Los concentrados de plaquetas** se emplean para aumentar el recuento bajo de pacientes con cirrosis, aunque no está claro qué umbral de recuento desencadena la necesidad de transfusión. La mayoría de los médicos establecen este umbral en al menos  $50 \times 10^9 / L$  y de manera óptima en  $100 \times 10^9 / L$ , pero hay datos limitados de laboratorio<sup>16</sup> y clínicos<sup>17</sup> de que estos son los valores críticos. Tampoco se sabe qué dosis de plaquetas se debe transfundir, el régimen más utilizado es un concentrado adulto estándar (que corresponde a aproximadamente  $300 \pm 33 \times 10^9$  plaquetas). Este régimen aumenta el recuento de plaquetas en un grado muy pequeño y no garantiza la normalización de pruebas de hemostasia global como la generación de trombina y la tromboelastografía.

El agonista del receptor de trombopoyetina, eltrombopag, aumenta el recuento de plaquetas en la cirrosis más marcadamente que la transfusión, pero la evaluación de este fármaco en la cirrosis se interrumpió debido a la aparición de complicaciones trombóticas.

**El factor VII activado recombinante (rFVIIa)**, originalmente autorizado para el tratamiento de hemorragias en la hemofilia A complicada por aloanticuerpos anti-factor VIII, también se usó fuera de etiqueta para hemorragias por varices y operaciones quirúrgicas importantes como hepatectomía y trasplante de hígado

La mayoría de estos estudios fueron negativos con respecto a los resultados clínicamente relevantes (detención de sangrado, reducción de nuevas hemorragias, mortalidad). Por lo tanto, rFVIIa no se recomienda como tratamiento hemostático adyuvante para el sangrado de varices, ni para la profilaxis de sangrado en pacientes sometidos a biopsia, trasplante o resección hepática. Los concentrados plasmáticos de los factores dependientes de la vitamina K (también llamados concentrados del complejo de protrombina) se usaron en la enfermedad hepática avanzada en un momento en que nuestro conocimiento sobre la pobre relación clínica entre el sangrado y las deficiencias del factor de coagulación no estaba disponible. Estos productos derivados del plasma acortan o corrigen por completo las pruebas de coagulación prolongadas y los niveles plasmáticos bajos de factor, pero su efecto clínico sobre el sangrado no está justificado, y el riesgo de trombosis es muy grande.

Entre los fármacos antifibrinolíticos, un candidato potencial es el ácido tranexámico que, administrado por vía oral o intravenosa, bloquea la unión a la fibrina del plasminógeno y, por lo tanto, su conversión a plasmina. Según un metanálisis Cochrane, este fármaco no es eficaz como adyuvante en el tratamiento del sangrado varicoso agudo. En pacientes sometidos a trasplante ortotópico, el ácido tranexámico reduce en cierto grado la pérdida de sangre y los requisitos de transfusión<sup>24,25</sup>, pero el beneficio clínico general es generalmente modesto porque la notable mejora de las técnicas quirúrgicas y anestesiológicas ha reducido drásticamente la necesidad de transfusión durante y después de esta operación.

**En general, los medicamentos hemostáticos transfusionales y no transfusionales tienen un papel incierto en la prevención y el tratamiento del sangrado en entornos clínicos asociados con la enfermedad hepática en etapa terminal, de acuerdo con el conocimiento actual de que el sangrado no encuentra su causa principal en los defectos**

**de la hemostasia. sino más bien en las alteraciones hemodinámicas de la hipertensión portal, disfunción endotelial, infecciones bacterianas e insuficiencia renal. Estas opiniones están respaldadas por un artículo de revisión sobre el tratamiento del sangrado varicoso, que no menciona ningún fármaco hemostático, mientras que se brindan recomendaciones detalladas sobre los principales enfoques terapéuticos basados en vasoconstrictores, antibióticos y endoscopia.**

### **Guía de Práctica Clínica Transfusional de la Sangre y sus componentes (Normativa 125 MINSU-Nicaragua)**

#### ***Recomendaciones generales a considerar antes de la decisión clínica de transfundir***

Para una mejor utilización de la sangre y sus componentes, consideramos conveniente tener en cuenta la siguiente serie de recomendaciones generales:

1. La transfusión de sangre no debe ser la respuesta inmediata a una hemorragia aguda, ya que en un 1er momento, la recuperación de la volemia es más importante que la reposición de los eritrocitos. La exactitud del diagnóstico, una buena oxigenación, el restablecimiento de la volemia mediante sucedáneos del plasma (cristaloides y coloides), una atención quirúrgica rápida y cuidadosa, pueden evitar que sea necesaria la transfusión de sangre.
2. La necesidad y la urgencia de la recuperación de la volemia dependen de la pérdida de sangre y del estado clínico del paciente, que se revela por la tensión arterial, el pulso, la presión venosa central y la diuresis. En general un adulto que previamente se encontraba en buen estado de salud puede soportar sin transfusión una pérdida del 20% de su sangre. Recordar que en un individuo adulto la volemia es cerca de 62 ml/Kg.
3. Debe corregirse la volemia con el empleo de soluciones coloides y cristaloides cuando la pérdida se sitúa entre el 20 y 30%. Para la corrección inicial de la volemia se recomienda soluciones isotónicas de cristaloides, por ejemplo, solución salina fisiológica (0,156 mol / L, es decir 9 g/L), a dosis de 50 ml/Kg o el equivalente a 3 veces la pérdida de sangre estimada. No se recomienda la administración de soluciones de dextrosa, ni empezar con plasma la recuperación de la volemia.

4. Se hace necesario añadir una transfusión cuando la pérdida pasa del 30%, y sobre todo en casos de hemorragias masivas (pérdidas de sangre superiores al 50% en menos de tres horas).
5. La transfusión de CGR está recomendada únicamente para corregir déficits transitorios de la capacidad de transporte de oxígeno. No está indicada para mejorar el estado general del paciente. Por cada unidad de Concentrado de Glóbulos Rojos administrada es esperable un incremento de 1 g/dL de Hb o del 3 % en el Hto. Pasadas las 6 horas se puede evaluar (Hb/Hto) en el paciente.
6. Por cada dosis de CP administrada (1 Ud por cada 10 Kg de peso) es esperable un aumento de plaquetas de 50.000/ $\mu$ L. Pasados 15 min. a 1 hora se puede evaluar su impacto en el paciente a través del conteo de plaquetas.
7. **La decisión de transfundir requiere una valoración individual y cuidadosa de cada caso, se tratan los pacientes no los resultados de laboratorio, o sea que la indicación de una transfusión debe ser basada principalmente en criterios clínicos y no laboratoriales.**
8. La decisión de administrar una transfusión a un paciente anémico que va a ser sometido a una anestesia general o a una intervención quirúrgica debe basarse en la valoración de la velocidad con que evolucionó la anemia y en la evaluación de sus efectos sobre el pronóstico, y no sólo en las cifras convencionales de concentración de hemoglobina o de hematocrito. Es obvio que cualquiera que sea el umbral que se elija, éste no puede constituirse en “umbral universal”, por lo que debe subrayarse siempre la irrenunciabilidad del juicio clínico.
9. En los casos en los que está indicado transfundir, se debe administrar la mínima cantidad posible del producto adecuado; el suficiente para tratar de aliviar la sintomatología y no para llegar a cifras analíticas predeterminadas.
10. Los beneficios de la transfusión de un hemocomponente deberán superar sus riesgos, tales como:
  - Reacción Transfusional Hemolítica
  - Transmisión de agentes infecciosos
  - Aloinmunización
  - Reacción Transfusional Alérgica

- Reacción Transfusional Febril No Hemolítica
  - Efectos inmunomoduladores
11. En Cirugías electivas, siempre que sea posible debe considerarse la indicación de técnicas de Autotransfusión, en el preoperatorio (contactando previamente con el Banco de Sangre) o durante la intervención quirúrgica (hemodilución normovolémica, recuperadores celulares, etc.)
  12. Los pacientes inmunodeprimidos (portadores de enfermedades neoplásicas, RN pre términos) deben recibir siempre que sea posible sangre o componentes irradiados o desleucocitados (leucorreducidos).
  13. Los pacientes que reciben transfusiones frecuentes de CGR y/o CP, deberán beneficiarse con el uso de hemocomponentes desleucocitados.
  14. En la preparación de hemocomponentes, todo procedimiento que implique la apertura del sistema cerrado (equipo abierto), deberá efectuarse siempre bajo condiciones de seguridad (empleando Gabinete de Seguridad Biológica). Estos hemocomponentes deben ser señalizados y en ellos rotularse la advertencia de que su uso se limita a las 24 horas posteriores a la apertura, por lo que debe recogerse la hora en que fue manipulado.
  15. La práctica de adicionar antes de comenzar la infusión del CGR, de 60-100 ml. de Solución salina al 0.9%, en aquellos casos que se quiera lograr una infusión rápida no es recomendable teniendo en cuenta que implica más riesgos (por la posible contaminación) que beneficios.
  16. La transfusión de unidades de plasma constituye una de las de mayor cuestionamiento sobre su uso apropiado. En el mundo, se manejan hoy día, dos opiniones dispares, respecto al uso clínico de éstas; por un lado la opinión de los Hematólogos, Bancos de Sangre y Servicios de Medicina Transfusional de que el plasma tiene actualmente muy pocas indicaciones como producto terapéutico; por otro lado está el grupo de profesionales que mantienen un nivel constante de solicitudes para diversas situaciones sin que en muchos casos haya existido un diálogo con los especialistas en Medicina Transfusional, para aquilatar el motivo por el que se realiza la petición y las razones por las que se espera que el plasma vaya a tener un efecto favorable.

17. La racionalización en el uso de todos los recursos es esencial para la supervivencia del Sistema Nacional de Salud. El costo del uso inapropiado e irracional de los hemocomponentes supone un costo directo generado no justificado, muy elevado. Hay además, costos tan importantes como el costo directo: los derivados de la carencia de hemocomponentes que conllevan: suspensión de intervenciones, aumento de días de hospitalización, trastornos psicológicos y económicos para el enfermo y la familia, etc. También se tiene que tener en cuenta que son importantísimos, en términos económicos y de morbimortalidad los efectos adversos derivados de transfusiones innecesarias.
18. Un principio básico que gobierna la Seguridad Transfusional es que nadie debería recibir una transfusión si esta no es estrictamente necesaria.
- Toda transfusión es potencialmente peligrosa. Múltiples razones apoyan esto, en primer lugar, la posibilidad de transmisión de infecciones, en segundo, la comisión de errores, como la administración de sangre incompatible, en tercero, la posibilidad de producir sobrecarga circulatoria, y, por último, por toda la exposición a antígenos extraños, que va a dar lugar a la sensibilización del paciente y comprometer el resultado de transfusiones futuras.
  - Además de los efectos indeseables de la propia transfusión, existe otro argumento en contra del uso inadecuado de la transfusión, es la necesidad evidente de no malgastar un bien escaso. El hecho de emplear una transfusión no indicada en un paciente puede significar la imposibilidad de transfundir a otro que la necesite con urgencia.
19. Cada centro hospitalario deberá trabajar por asegurar un adecuado entrenamiento y actualización de todo el personal involucrado en el proceso de la transfusión de sangre y/o hemocomponentes, así mismo deberán garantizar la implementación y uso de que los siguientes documentos:
- Guía de Práctica Clínica para el uso de sangre, hemocomponentes, hemoderivados y alternativas para la transfusión incluyendo fluidos de reemplazo endovenosos e insumos médicos y farmacéuticos para minimizar la necesidad de transfusión.
  - Esquema de Solicitud de sangre para procedimientos quirúrgicos comunes o electivos, como un medio de normar la Compatibilización, Tipificación y

Pesquisa de Ac Irregulares, así como definir pedidos quirúrgicos máximos y controlar la relación de unidades estudiadas (compatibilizadas) en relación a las transfundidas (C: T), considerándose que una relación C:T superior a 2 suele indicar solicitudes exageradas. Cada vez que se retiene o compatibiliza una unidad de sangre y/o hemocomponente para un paciente que luego no la requiere, su vida útil disminuye. Cuando los médicos solicitan más unidades de sangre y/o hemocomponentes que las necesarias, las reservas del Servicio Transfusional declinan y la tasa de caducidad se eleva.

- Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs) para cada etapa del proceso clínico de la transfusión.
- Formulario de solicitud de transfusión de sangre y/o hemocomponentes.

20. El médico a cargo del paciente es el responsable directo por:

- Determinar la necesidad del paciente de recibir componentes de la sangre, basándose en los criterios establecidos o por la presente Guía.
  - Hacer firmar el Consentimiento Informado para la transfusión.
  - Confeccionar la orden o solicitud de transfusión, la que deberá ser adecuadamente llenada con letra legible, debiéndose anotar en la Historia Clínica los motivos por los cuales se indica la transfusión. Deberán solicitarse exámenes de laboratorios pertinentes pre y post- transfusionales.
- a. El Servicio de Medicina Transfusional del Hospital estará actuando adecuadamente cuando no libere hemocomponentes para transfusión mientras no cuente con la solicitud de transfusión completa, excepto en situaciones de urgencia. En estos casos la solicitud deberá entregarse tan pronto como sea posible.

21. En los formularios de Solicitud de Transfusión se deberá recoger la siguiente información:

- a. Nombre y apellidos del receptor.
- b. Sexo y Edad del paciente.
- c. Peso (Indispensable en pacientes pediátricos).
- d. N° de historia clínica o de expediente del paciente.
- e. N° de ingreso (servicio, sala, cama).

- f. Tipo y cantidad del hemocomponente solicitado.
  - g. Resultados laboratoriales que apoyen la solicitud.
  - h. Orientación diagnóstica del paciente. En caso de cirugías, tipo de intervención a la que va a ser sometido.
  - i. Grado de urgencia de la solicitud: reserva, el mismo día, urgente (1 hora), muy urgente.
  - j. Antecedentes transfusionales previos.
  - k. Antecedentes de reacciones transfusionales y tipos.
  - l. En mujeres, N° de embarazos y abortos.
  - m. Nombre del médico que solicita y el servicio a que pertenece.
  - n. Hora y fecha de la solicitud.
  - o. Donde existan registros previos o una Historia Clínica confiable disponible, se deberá además consignar también la siguiente información:
    - i. Grupo Sanguíneo ABO y Rh del paciente, si se conoce.
    - ii. Presencia de algún Anticuerpo.
    - iii. Historia de alguna transfusión previa
    - iv. Historia de Reacciones Transfusionales.
    - v. Mujeres: número de embarazos previos e incompatibilidad materno / fetal.
    - vi. Otra Historia Médica o condición clínica relevante.
  - p. También deberá quedar plasmado en la Solicitud de Transfusión los siguientes datos:
    - i. Responsable de la extracción de la muestra.
    - ii. Responsable de la recepción de la muestra, fecha y hora.
    - iii. Identificación de la muestra por el Servicio de Transfusión o Medicina Transfusional.
22. Se recomienda al personal médico tratante que antes de prescribir la administración de sangre y/o hemocomponentes a un paciente, se formule las siguientes interrogantes:
- ¿Qué mejoría en la condición clínica del paciente espero alcanzar?
  - ¿Puedo minimizar la pérdida sanguínea del paciente para reducir su necesidad de transfusión?

23. Se recomienda al personal médico tratante que antes de prescribir la administración de sangre y/o hemocomponentes a un paciente, se formule las siguientes interrogantes:

- ¿Qué mejoría en la condición clínica del paciente espero alcanzar?
- ¿Puedo minimizar la pérdida sanguínea del paciente para reducir su necesidad de transfusión?
- ¿Existen otros tratamientos que se le puede administrar antes de tomar la decisión de transfundir, como el empleo de fluidos de reemplazo endovenosos u oxígeno?
- ¿Cuáles son las indicaciones clínicas específicas o de laboratorio para la transfusión de este paciente?
- ¿Cuáles son los riesgos de transmitir VIH, Hepatitis, Sífilis, Chagas u otros agentes infecciosos a través de los productos sanguíneos que están disponibles para este paciente?
- Para este paciente en particular ¿los beneficios de la transfusión sobrepasan los riesgos?
- ¿Cuáles son las otras opciones si no hay sangre disponible en el momento?
- ¿La administración de la sangre y/o hemocomponente al paciente será monitoreado por una persona entrenada que responderá inmediatamente si ocurre alguna reacción aguda post-transfusional?
- ¿He registrado mi decisión y las razones para la transfusión en la Historia Clínica del paciente y el formulario de solicitud de sangre?
- Finalmente, si tiene alguna duda, debería hacerse la siguiente pregunta: ¿Si esta sangre fuera para mí o para mi hijo, aceptaría la transfusión en estas circunstancias?.

24. Antes de administrar una transfusión, se hace necesario tener presente y respetar las siguientes precauciones:

- **CONSENTIMIENTO INFORMADO:** el paciente y/o familiares deberán ser informado de las ventajas e inconvenientes de la transfusión y se le requerirá la firma de un documento de consentimiento, el cual también deberá quedar registrado junto con la decisión clínica de transfundir en la Historia Clínica del paciente.

- Siempre que sea posible se deberían efectuar interconsultas del médico tratante con el médico especialista en Hematología y/o Medicina Transfusional.
- Es muy importante la correcta identificación del paciente y el control de la documentación, son claves para garantizar la seguridad transfusional y evitar las graves complicaciones de una confusión en el grupo ABO y otras. Ante cualquier duda de la identidad del paciente o de la muestra, esta deberá extraerse de nuevo.
- El responsable de la extracción de la muestra, para la realización de las Pruebas de Compatibilidad en el Servicio Transfusional, deberá antes de realizar la obtención de la muestra asegurarse de la identidad del receptor, siempre que sea posible interrogando al mismo paciente o si el estado de éste no lo permite, se deberá identificar a través de los familiares y por los registros con el personal de enfermería. Toda muestra deberá ser adecuadamente identificada (rotulada) una vez extraída.

### ***La adaptación a la anemia***

La consecuencia más importante de la anemia es una reducción de la entrega o liberación del oxígeno ( $DO_2$  ml/min) a los tejidos, la cual está determinada por: la concentración de hemoglobina en la sangre, su saturación, la velocidad con la que la sangre circula hacia los tejidos (en general, el gasto cardíaco), y la eficiencia con la cual la hemoglobina descarga el oxígeno a los tejidos.

Es sujeto de controversia la definición acerca de cuál es el mínimo nivel de Hb y de  $DO_2$  (denominado  $DO_2$  crítico) por debajo de los cuales el consumo tisular de oxígeno está comprometido.

En adultos sanos) se demostró que el  $DO_2$  crítico es inferior a 10 mL de oxígeno por Kg. por minuto, cuando la concentración de hemoglobina es de 5.0 g/dL. En niños sometidos a intervenciones quirúrgicas podría ser necesaria una concentración mayor de la hemoglobina por varias razones, entre las que están el requerimiento metabólico basal del niño sano, que es más alto que el de los adultos y el estrés experimentado en este período, que hace que aumente el consumo de oxígeno ( $VO_2$ )

La anemia disminuye la capacidad de transporte de oxígeno, se debe tener en cuenta que la cantidad de oxígeno entregada a los tejidos excede de dos a cuatro veces las necesidades del mismo en el individuo normal.

En adultos, cuando la concentración de la hemoglobina es inferior a 10 g/dL, se ponen en marcha varios procesos que aseguran que se mantenga el DO<sub>2</sub>. Estos procesos de adaptación a la anemia aguda incluyen:

1. Aumento de la capacidad para extraer el oxígeno disponible;
2. Aumento de la frecuencia del ritmo cardíaco, el volumen sistólico y el volumen minuto;
3. Una redistribución del flujo sanguíneo desde los órganos no vitales hacia el corazón y el cerebro, a expensas del lecho vascular esplénico;
4. Un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb, lo que implica una disminución de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina y
5. Un aumento de la síntesis de eritropoyetina para estimular la producción medular de glóbulos rojos.

### ***Transfusión de CGR en pacientes críticos***

El objetivo de la transfusión de CGR es mejorar la capacidad de transporte de oxígeno. Sin embargo mejorar la capacidad de transporte de O<sub>2</sub> sin que se logre el aprovechamiento de esa mejor capacidad de transporte por los tejidos tiene limitada relevancia.

Estudios relacionados con la eficacia de la transfusión de CGR demuestran que la misma se asocia en forma categórica a un aumento en el transporte de oxígeno pero con poco impacto sobre el consumo de oxígeno tisular. El problema clínico que se plantea es que hasta el presente es imposible identificar en forma prospectiva, qué pacientes responderán a las transfusiones de CGR con un aumento del consumo tisular de oxígeno.

Estudios iniciales realizados por Shoemaker (incluye un metanálisis) sugieren que niveles supra normales de transporte y consumo de oxígeno se asocian a mejores resultados clínicos en pacientes críticamente enfermos.

Ensayos clínicos randomizados prospectivos y un metanálisis adicional no lograron confirmar dichos resultados y, por el contrario, sugieren la posibilidad de que la estrategia de transfundir CGR para alcanzar niveles superiores de transporte de oxígeno que los establecidos – descrito como volumen minuto cardíaco  $> 4.5$  L/min/m<sup>2</sup>, presión de oclusión de la arteria pulmonar menor a 18 mm Hg, transporte de oxígeno  $> 600$  mL/min/m<sup>2</sup>, y consumo de oxígeno  $> 170$  mL/min/m<sup>2</sup> – puede resultar en peores resultados clínicos y en aumento de la mortalidad, en pacientes críticos.

La tolerancia individual a la anemia es uno de los factores más importantes para decidir la transfusión. Por ello se hace imprescindible, evaluar la capacidad de cada paciente para compensar una disminución aguda de la concentración de la hemoglobina.

Hasta hace poco tiempo, la transfusión de CGR era considerada apropiada cuando se alcanzaba un determinado valor de hemoglobina (Hb) o de hematocrito (Hto). El uso del denominado umbral como único factor para decidir la transfusión representa un concepto obsoleto y lo demuestra la mayoría de las guías de práctica clínica publicadas.

En el paciente con sangrado activo, los valores de Hb y de Hto pueden no ser indicadores confiables de la volemia real o de la entrega del oxígeno.

En el pasado era ampliamente aceptado que, con una concentración de Hb por debajo de 10 g/dL, el paciente debía ser transfundido antes de cualquier intervención quirúrgica. A pesar de no apoyarse en evidencia científica algunos autores continuaron sosteniendo ese criterio.

Estudios realizados evaluaron las consecuencias de la anemia en pacientes sometidos a cirugías analizando la variable del umbral de 10g/dL como apropiado o no.

Publicaciones relacionadas con la atención de pacientes Testigos de Jehová han demostrado que la anemia normovolémica es bien tolerada y concluyen que umbrales muy bajos de Hb pueden ser tolerados sin transfusión.

Se debe considerar la probabilidad de sesgos provenientes de las limitaciones metodológicas de los estudios, parece ser apropiado concluir que los pacientes sanos y sin variables de comorbilidad asociada, pueden tolerar sin consecuencias desfavorables concentraciones de Hb de aproximadamente 5g/dL. De estos datos se desprende la capacidad que tienen los pacientes en el período peri-operatorio para tolerar la anemia extrema.

Del análisis de la literatura – de mayor calidad metodológica – relacionada con la eficacia de las transfusiones de CGR en poblaciones de pacientes adultos se rescatan once ensayos clínicos aleatorizados controlados.

Estos comparan una estrategia restrictiva versus una liberal en relación al establecimiento de un determinado umbral de Hto/Hb para decidir la transfusión de glóbulos rojos, y lo hacen en diferentes contextos clínicos).

De todos estos estudios, el “TRICC trial” (The transfusion requirement in critical care) – el estudio piloto y el principal – constituye el primer estudio controlado y aleatorizado que incluye un gran número de pacientes. El objetivo del estudio fue analizar el resultado de la utilización de una estrategia restrictiva (Hb entre 7 y 9) versus una estrategia liberal (Hb entre 10 y 12) para transfundir a pacientes adultos, internados en terapia intensiva, sin hemorragia activa, se incluyeron un total de 838 pacientes en el estudio.

El promedio de Hb antes de la intervención fue de 10.7 en el grupo liberal y 8.5 en el restrictivo. La mortalidad global a los 30 días fue similar en los dos grupos. Las complicaciones cardíacas, en particular el infarto agudo de miocardio y el edema pulmonar fueron más frecuentes ente los pacientes asignados al grupo liberal.

Del análisis de subgrupos surge que la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo restrictivo entre pacientes cuya gravedad era menor (APACHE = 20) y entre pacientes menores a 55 años. Esto no ocurrió con los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.

El resultado de un metanálisis que incluye a diez de los estudios mencionados, analiza un total de 1780 pacientes confirma que el umbral restrictivo para decidir la transfusión reduce la proporción de pacientes transfundidos y el número total de unidades de CGR transfundidas.

El uso de una estrategia restrictiva no afectó la mortalidad, la morbilidad cardíaca y el tiempo de permanencia en el hospital.

La evidencia científica sugiere que una estrategia restrictiva es al menos efectiva y probablemente superior que la estrategia liberal en pacientes críticos, y que un valor de Hb entre 7-9 g/dL es bien tolerada por la mayoría de los pacientes en esta situación.

### ***Transfusión en el paciente crítico con enfermedad cardiovascular***

- Para la indicación de CGR en pacientes críticos El uso de CGR es inapropiado cuando la Hb es igual o mayor a 10g/dL a menos que hubiera alguna causa específica que lo justificara, cuya razón debe estar explícitamente definida y documentada. Grado de Recomendación 1
- A El uso de CGR en pacientes con Hb entre 7-10 g/dL, podría ser apropiado cuando: hay signos, síntomas o evidencia objetiva de incapacidad asociada para satisfacer la demanda tisular de O<sub>2</sub>, la que podría ser exacerbada por la anemia. Grado de Recomendación 1B
- El uso de glóbulos rojos en pacientes críticos asintomáticos es apropiado cuando la Hb es menor a 7g/dL. Grado de Recomendación 1C
- Pacientes con coronariopatías Los pacientes con enfermedad arterial coronaria moderada o estable pueden ser manejados con Hb de 6 o 7 g/dL a menos que tengan evidencia de empeoramiento de la isquemia o infarto. Los pacientes con coronariopatía severa y sintomática deben mantener una Hb cercana a 9 ó 10 g/dL. Grado de Recomendación 1B.

### **Transfusión de CGR en el período peri operatorio**

#### ***Período pre operatorio***

En relación al nivel de Hto /Hb óptimo para proceder a la realización de una intervención quirúrgica, tal como se mencionó anteriormente, era ampliamente aceptado que con una concentración de Hb por debajo de 10 g/dL el paciente debía ser transfundido, aun cuando no había evidencia científica que sostuviera este criterio.

Numerosos estudios descriptivos han demostrado que la anemia es bien tolerada en pacientes quirúrgicos y que los pacientes se adaptan a niveles de Hb de hasta 4.5 g/dL

Recomendaciones para el abordaje del paciente en el período pre quirúrgico:

- Tomando en cuenta la evaluación pre quirúrgica señalada se recomiendan tomar las medidas pertinentes según cada condición Grado de Recomendación 1 C
- Se recomienda no tomar un umbral determinado de Hb/Hto (ejemplo 10/30) para realizar una intervención quirúrgica. Grado de Recomendación 1 B

### ***Período intraoperatorio***

En el contexto intraoperatorio la tolerancia a la anemia se ve influida por diversos factores que impactan en el consumo tisular de oxígeno: actividad muscular, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la actividad simpática y el estado metabólico

<b>Evaluación pre quirúrgica</b>	
Evaluación del paciente	Revisión de los antecedentes del paciente para detectar comorbilidades que alteren la tolerancia a la anemia (desórdenes congénitos o adquiridos de la hemostasia, talasemia, drepanocitosis, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad cardíaca, hepática, etc.)
<b>Examen clínico</b>	
Determinaciones de laboratorio	La determinación de la Hb debe realizarse como mínimo 30 días previos a la cirugía programada <sup>(1)</sup> Ver figura 1 Recuento de plaquetas, Quick, KPTT. Las pruebas de coagulación han demostrado ser útiles en predecir la magnitud de la pérdida de la sangre en cirugías de corazón, trasplante de hígado y cirugía de escoliosis.
Corrección de los factores de riesgos detectados con el fin de disminuir la probabilidad de sangrado y de requerimiento de transfusiones	
<b>SI</b>	<b>ENTONCES</b>
El paciente se encuentra bajo el tratamiento de drogas que predisponen al sangrado (aspirina, warfarina, heparina, anti inflamatorios no esteroides, clopidrogel)	Discontinuar y evaluar una terapia alternativa siempre que sea posible, según recomendaciones existentes para el manejo de la anticoagulación en situaciones peri operatorias.

Una pérdida superior a 40% es un evento con potencial impacto sobre la vida del paciente, que se acompaña de taquicardia, hipotensión, presión de pulso débil, gasto urinario bajo y estado mental marcadamente deprimido. Se debe destacar que los mencionados signos y síntomas pueden estar enmascarados por el efecto de los anestésicos u otras drogas.

El mantenimiento de la normovolemia a través de la infusión de soluciones cristaloides y/o coloides es indispensable.

Se encontró una relación entre la rapidez de corrección del shock hemorrágico y la sobrevida de los pacientes. Para Wiencek, cuando un estado de shock se prolonga durante más 30 minutos con una presión arterial sistólica inferior a 70 mmHg, la mortalidad asciende a 62%.

De acuerdo a este trabajo, la administración de expansores de la volemia en forma precoz permitiría disminuir el tiempo necesario para corregir un estado de shock hemorrágico y así mejorar la sobrevida del paciente.

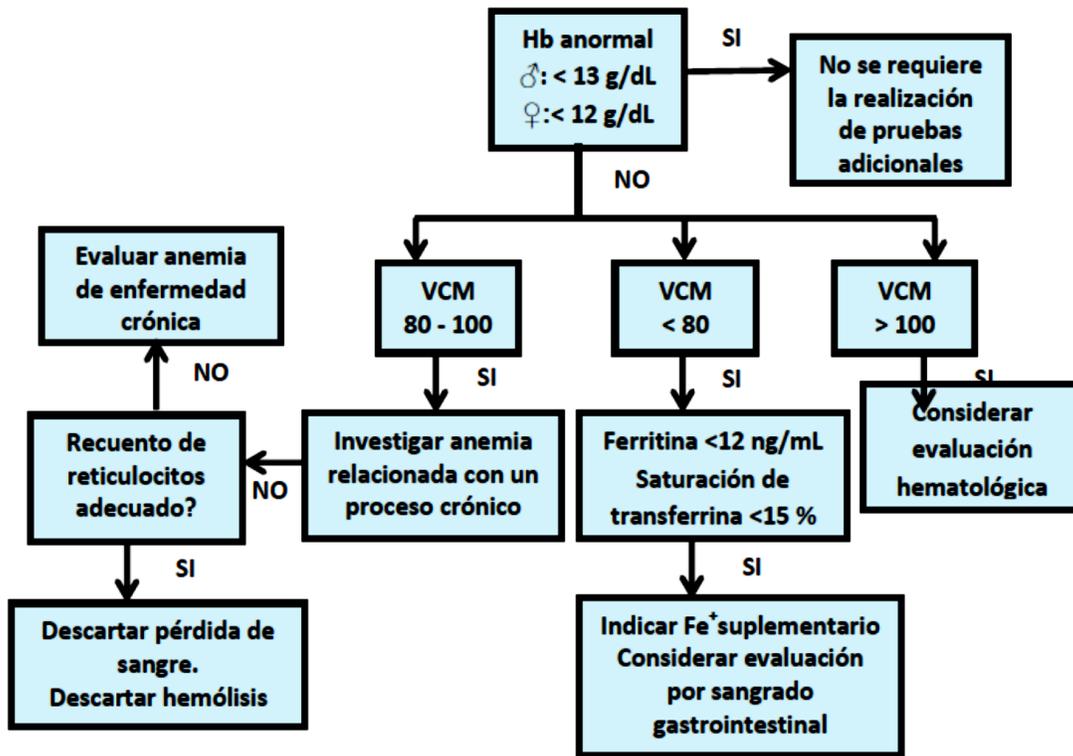
Uno de ellos incluyó 24 estudios que involucran a un total de 1.419 pacientes y sugiere que la administración de albúmina resulta en un incremento del riesgo absoluto de muerte de un 6 % comparado con los pacientes que recibieron cristaloides. Sin embargo, un meta análisis subsecuente que analiza 55 estudios que incluyen un total de 3.504 pacientes, examina los efectos de la albúmina como fluido de resucitación como factor de riesgo de muerte, no encontrando un incremento significativo de riesgo.

Ante el conflicto generado por estos resultados, se ha realizado un estudio multicéntrico aleatorizado controlado que comparó el uso de albúmina con el uso de solución salina en pacientes internados en UCI, que no detectó diferencias en la tasa de mortalidad a los 28 días.

La principal limitante del valor diagnóstico del Hto en situaciones de pérdida aguda de sangre es el efecto confundidor secundario a la administración de fluidos intravenosos. La transfusión de CGR permite el mantenimiento de transporte de oxígeno en algunos pacientes.

Los signos tempranos de circulación inadecuada son la taquicardia, hipotensión, la extracción de oxígeno mayor de 50%, y PVO<sub>2</sub> (presión de oxígeno venosa) de menos de 32 mm Hg. La severidad del shock, la respuesta hemodinámica a la administración de fluidos de resucitación y la pérdida concurrente de sangre podrían ser parámetros que guíen la transfusión de CGR, con el objetivo de mantener la Hb > 7g/dL.

**Evaluación de pruebas de laboratorio para descartar anemia en el período peri operatorio**



**Tabla 2. Clasificación de la Hemorragia**

Severidad de la hemorragia	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Pérdida de sangre(ml)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Frecuencia de pulso (mmHg)	<100	>30	>120	>140
Tensión Arterial (mmHg)	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida
Presión de pulso (mmHg)	Normal	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Frecuencia respiratoria (x min)	14-20	20-30	30-40	>40
Diuresis (mL/hora)	>30	20-30	5-15	
Estado de la conciencia	Leve ansiedad	Moderada ansiedad	Confusión	Letargia

### Recomendaciones para el manejo de un paciente con hemorragia aguda

Acción	Desarrollo
1. <i>Diagnóstico y monitoreo de la hemorragia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar el origen del sangrado</li> <li>• Monitorear en forma continua la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la saturación de O<sub>2</sub> y el volumen urinario (parámetros que guiarán la conducta terapéutica)</li> <li>• Solicitar hemograma y estudio básico de la coagulación tan pronto como sea posible con el fin de brindar al paciente la terapia sustitutiva adecuada.</li> <li>• Solicitar niveles de lactato sérico y el estado ácido base como marcadores de la extensión de la hemorragia y de la severidad del shock</li> </ul> <p><b>Grado de Recomendación 1 B</b></p>
2. Control del sangrado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abordar quirúrgicamente el sitio de sangrado</li> </ul>
3. Manejo de la oxigenación tisular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar expansión con cristaloides como primera elección hasta lograr restablecer una presión sistólica aceptable (entre 80-100 mmHg). Grado de Recomendación 1 B</li> <li>• Mantenimiento de la normotermia*. Grado de Recomendación 1 C</li> </ul> <p>Considerar la transfusión de CGR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para mantener una Hb &gt; 7g/dL</li> <li>• Cuando la pérdida estimada es = 40% de la volemia. Las pérdidas superiores a 40% ponen de inmediato riesgo la vida del paciente.</li> </ul> <p>En un paciente con pérdida de = 30%, sin antecedentes de morbilidad pero que presenta taquipnea, con una frecuencia cardíaca superior a 130/minuto, ausencia de relleno capilar y palidez asociados con hipotensión persistente.</p> <p>Grado de Recomendación: 1 B</p>
4. Control de la Hemostasia	<p>Transfusión de CGR, PFC, CP y Crioprecipitado*</p> <p>Grado de Recomendación: 1 B</p>

## Material y método

### Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

### Área y período de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca, un hospital de referencia nacional de la ciudad de Managua. El período de estudio o evaluación está comprendido desde el 1 de enero del 2017 al 30 de junio del 2019.

### Universo y muestra

#### *Universo*

Está constituido por todos los pacientes que acudieron al hospital durante el período de estudio y fueron ingresado, presentando algún tipo de hepatopatía crónica (n=529).

#### *Muestra*

##### *Determinación del tamaño de la muestra*

Se estimó el tamaño de la muestra para dar respuesta a los objetivos del estudio a través del programa **Power and Sample Size Calculator 2.0**, aplicando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot \sigma^2}{(N - 1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot \sigma^2}$$

En el siguiente cuadro se detallan los parámetros introducidos en la fórmula y el resultado de cálculo muestral:

<b>Total de la población (N)</b>	<b>529</b>
<b>Nivel de confianza o seguridad (1-<math>\alpha</math>)</b>	95%
<b>Precisión (d)</b>	5%
<b>Proporción (valor aproximado del parámetro que queremos medir)</b>	8%
<b>TAMAÑO MUESTRAL (n)</b>	93
<b>EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS</b>	
<b>Proporción esperada de pérdidas (R)</b>	5%
<b>Muestra ajustada a las pérdidas</b>	98

#### *Procedimiento de selección (muestreo)*

El tipo de muestreo que se utilizó el aleatorio simple. En primer lugar se elaboró un listado del número de expedientes de un total de 539 casos identificados. Posteriormente se asignará un único número o código a cada expediente y se introdujo dicho código en una base de datos de SPSS, y se aplicó un comando de selección aleatoria de 98 casos a partir de los 529 casos que fueron introducidos en la base. Posteriormente se procedió a solicitar al departamento de estadística los expedientes de los 98 casos seleccionados.

#### **Criterios de selección**

##### *Criterios de inclusión*

- Edad igual o mayor de 18 años
- Pacientes ingresados en el período de estudio
- Cuyo diagnóstico incluya algún tipo de hepatopatía
- Que haya sido recibido transfusión de algún tipo de producto sanguíneo

##### *Criterios de exclusión*

- Expedientes con información incompleta para la realización del estudio.
- Expediente no disponible.

## **Técnicas y procedimientos para recolectar la información**

### ***Ficha de recolección de la información***

Para la elaboración de la ficha se hizo una revisión de la literatura y se consultaron médicos con experiencia en el tema, se procedió a elaborar una ficha preliminar (piloto) y esta fue validada con 10 expedientes. Una vez revisada y finalizada la ficha se procedió a la recolección de la información.

La ficha de recolección de la información está conformada por las siguientes grandes secciones, las cuales están organizadas en forma de ítems cerrados:

- I. Datos Sociodemográficos
- II. Antecedentes patológicos y hábitos
- III. Comorbilidad actual
- IV. Presentación clínica de la hepatopatía
- V. Parámetros de laboratorio
- VI. Tipo de producto transfundido
- VII. Indicación
- VIII. Complicaciones
- IX. Resultado clínico

### ***Fuente de información***

Secundaria: La información será obtenida a partir de revisión del expediente clínico de los pacientes en estudio.

### ***Procedimiento de recolección***

Una vez identificados los casos, se solicitaran los expedientes y estos serán revisados por una sola persona quien llenará la ficha de información previamente elaborada, entre los meses de julio y agosto del 2019.

## Técnicas de procesamiento y análisis de la información

### *Creación de base de datos*

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento será introducida en una base de datos utilizando el programa SPSS 23.0 versión para Windows (SPSS Inc 2015).

### *Estadística descriptiva*

Las variables categóricas (conocidas como cualitativas): Se describirán en términos de frecuencias absolutas (número de casos observados) y frecuencias relativas (porcentajes). Los datos serán mostrados en tablas de contingencia. Los datos serán ilustrados usando gráficos de barra.

### *Estadística inferencial*

#### *Estimación de las proporciones*

Se estimará las proporciones y su respectivo intervalo de confianza al 95% con la siguiente fórmula:

$$P = (a/[a+b]) \times 100$$

Donde

P= proporción

a=Número de casos

a+b= Total de casos estudiados durante el período

Para la estimación del intervalo de confianza se usará la siguiente fórmula:

$$p - Z \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \leq \pi \leq p + Z \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

$p$ =proporción de la muestra=  $X/n$  (número de elementos con la características de interés/tamaño de la muestra)

$\pi$ =proporción de la población

$z$ =Valor crítico para la distribución normal estandarizada (con un intervalo de confianza del 95% corresponde a 1.96)

$n$ =Tamaño de la muestra

#### *Exploración de la asociación entre variables (cruce de variables)*

Para explorar la asociación (correlación) entre dos variables categóricas se utilizará la prueba de Chi-Cuadrado ( $X^2$ ). Para explorar la asociación entre una variable categórica y una cuantitativa se utilizará la prueba de T de Student y la prueba de ANOVA (análisis de varianza de un factor). Para evaluar la asociación entre dos variables cuantitativas se utilizará la correlación de Pearson.

Se considera que una asociación o diferencia es estadísticamente significativa, cuando el valor de  $p$  es  $<0.05$ . Las pruebas estadísticas para contraste de hipótesis se llevaron a cabo a través del programa SPSS 20.0

#### **Consideraciones éticas**

El estudio recibirá el permiso para su realización de parte de las autoridades hospitalarias. Se garantizará la privacidad y confidencialidad suprimiendo el nombre del paciente utilizando un código para la identificación del expediente. La información obtenida será única y exclusivamente para fines de investigación

### Matriz de Operacionalización de las variables

**Objetivo general:** Determinar las prácticas transfusionales y factores asociados en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, entre el 1 de enero del 2017 y el 30 de junio del 2019.

Objetivo específico	Variables conceptual	Subvariable o Dimensiones	Variable operativa o Indicador	Técnicas de recolección de datos o información	Tipo de variables estadísticas	Categoría estadística
1. Identificar las características sociodemográficas, comorbilidad y condición clínica, en el grupo de pacientes en estudio.	Características sociodemográficas	Edad	Tiempo cronológico medido en años de una persona.	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa ordinal	20-29 30-39 40-49 50-59 60 o más
		Sexo	Combinación de rasgos genéticos que asignan a un individuo el rol masculino y femenino	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
		Procedencia	Área geográfica poblacional donde reside el encuestado.	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Rural Urbana
	Comorbilidad	Comorbilidad actual	Patología o condición patológica presente al momento del ingreso hospitalario	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa nominal	
	Condición clínica	Tipo de hepatopatía	Tipo de enfermedad hepática presente o diagnóstica durante la hospitalización	Revisión de registro/expediente clínico		
		Tiempo de enfermedad	Tiempo transcurrido desde la edad al momento del		Cuantitativa discreta	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango)

			diagnóstico y la edad actual			Percentiles
		Razón de ingreso hospitalaria	Criterio de hospitalización referido en la historia clínica	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa nominal	Distensión abdominal Débiles Hemorragia gastrointestinal Edema Fiebre Encefalopatía Para realizar procedimiento diagnóstico Otra razón
		Clasificación Child-Pugh	Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis.	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa ordinal	A B C No reportada

**Objetivo general:** Determinar las prácticas transfusionales y factores asociados en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, entre el 1 de enero del 2017 y el 30 de junio del 2019.

Objetivo específico	Variables conceptual	Subvariable o Dimensiones	Variable operativa o Indicador	Técnicas de recolección de datos o información	Tipo de variables estadísticas	Categoría estadística
2. Describir las indicaciones de transfusión y componentes transfundidos en pacientes con hepatopatía, según características, comorbilidad y condición clínica, en el grupo de casos en estudio.	Prácticas de transfusión sanguínea	Indicaciones	Propósito o finalidad de la transfusión basado en criterio clínico o de laboratorio	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa Nominal dicotómica	Profiláctica Terapéutica
		Tipo de componente o producto	Variedad de productos, como sangre total, concentrados de glóbulos rojos (GR), plaquetas o granulocitos, y componentes y derivados plasmáticos.	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa Nominal	Paquete globular (células rojas) Plasma fresco Plaquetas Crio precipitado Otro (especificar)}
		Volumen transfundido	Total de volumen en cc o mm3 transfundido durante la estancia hospitalaria	Revisión de registro/expediente clínico	Cuantitativa (Escala discreta)	Numero enteros (descrita como media, mediana, DE y rango)
	Parámetros de laboratorio	Hematológicas	Hemoglobina Hematocrito Plaquetas Tiempo de protrombina (TP). TPT (Tiempo de trombolastina) Fibrinógeno	Revisión de registro/expediente clínico	Cuantitativa (Escala continua)	Numero enteros (descrita como media, mediana, DE y rango)
		Función hepática	Bilirrubina total Bilirrubina directa Bilirrubina indirecta Albúmina sérica.	Revisión de registro/expediente clínico	Cuantitativa (Escala continua)	Numero enteros (descrita como media, mediana, DE y rango)

**Objetivo general:** Determinar las prácticas transfusionales y factores asociados en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, entre el 1 de enero del 2017 y el 30 de junio del 2019.

Objetivo específico	Variables conceptual	Subvariable o Dimensiones	Variable operativa o Indicador	Técnicas de recolección de datos o información	Tipo de variables estadísticas	Categoría estadística
4. Correlacionar el componente sanguíneo con las principales complicaciones asociadas a la transfusión, en los pacientes en estudio.	Complicaciones	Complicaciones	Eventos no deseados asociados con el proceso de transfusión sanguínea	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa Nominal	Fiebre Cefalea Vómitos Reacciones alérgicas (prurito / eczema) Sobrecarga de líquidos Otras
		Evento tromboembólico	Ocurrencia de un evento tromboembólico asociado a la transfusión de componente sanguíneo durante la estancia hospitalaria	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa Nominal	Si No
	Resultado clínico	Sangrado post transfusión	Presentación de sangrado clínicamente evidente posterior a la transfusión del producto sanguíneo	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa Nominal	Si No
		Corrección de la anemia	Recuento de hemoglobina post transfusión > 11 mg/dL	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa Nominal	Si No

**Objetivo general:** Determinar las prácticas transfusionales y factores asociados en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, entre el 1 de enero del 2017 y el 30 de junio del 2019.

Objetivo específico	Variables conceptual	Subvariable o Dimensiones	Variable operativa o Indicador	Técnicas de recolección de datos o información	Tipo de variables estadísticas	Categoría estadística
5. Establecer la correlación entre las prácticas transfusionales y el resultado clínico en los pacientes en estudio.	Resultado clínico	Sangrado post transfusión	Presentación de sangrado clínicamente evidente posterior a la transfusión del producto sanguíneo	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa Nominal	Si No
		Corrección de la anemia	Recuento de hemoglobina post transfusión > 11 mg/dL	Revisión de registro/expediente clínico	Cualitativa Nominal	Si No

## Resultados

Con respecto a las variable sociodemográfica, se observó que la media de edad fue 58 años (DE=12). (Ver cuadro 1).

El grupo de edad más frecuente fue de 51 a 60 con el 35.7% y de 61 a 70 con el 32.57%. Se observó un predominio del sexo masculino (53.1%) y la procedencia urbana (82%) (Ver cuadro 1).

Respecto al estado civil, el 46.9% estaba en unión estable, y 32.75 eran casado, escolaridad secundaria con un 49% y religión católica con el 52%. Por otro lado solo el 53.1% realizaba algún actividad laboral (Ver cuadro 1)

Con relación a la frecuencia de comorbilidades se observó la siguiente distribución de frecuencia: Diabetes mellitus 13.3%, hipertensión arterial 19.4%, dislipidemia 6.1%, Insuficiencia Venosa de Miembros inferiores 21.4%, Artritis 17.3%, Enfermedad Ácido Péptica 6.1%, Cardiopatías 8.2%, Enfermedades de las vías biliares 4.1%, Cirrosis alcohólica 51% y enfermedad de hígado graso no alcohólico 41.8%. (Ver cuadro 2)

En cuanto a la razón de hospitalización, las más frecuentes fueron: Cirrosis descompensada 28.6%, ascitis / edema 26.5%, cirugía / procedimientos invasivos 4.1%, sangrado gastrointestinal 24.5%, encefalopatías 6.1% y Sepsis / Infección 4.1%. (Ver cuadro 3)

Respecto al comportamiento de los parámetros de laboratorio y condición clínica se observó que en cuanto a la determinación de hemoglobina (n=98), fue <7 18.4%, de 7 a 10 en 28.6%, y  $\geq 10$  en 53.1%. (Ver cuadro 4A)

En cuanto al recuento de leucocitos (n=98) fue <4500 7.1%, de 4500 a 11,000 en 72.4%, >11,000 en 21.4%. Con relación a las plaqueta se observó <50,000 en 13.3%, 50,000 a 100,000 en 8.2% y >100,000 en 78.6%. (Ver cuadro 4A)

En cuanto al tiempo de protrombina (segundos) (n=41), fue <12 en 31.7%, de 12 a 14 en 39.0%, >14 en 29.3%. (Ver cuadro 4A)

Con relación a la creatinina (n=98) fue 6.1% <0.7 hombres y <0.6 mujeres, 88% en 0.7 a 1.3 hombres; 0.6 a 1.1 mujeres. Con respecto a la bilirrubina directa (mg/dL) (n=98) fue >0.1 en 11.2%, 0.1 a 0.3 en 62.2%, >0.3 en 26.5%. En cuanto a la bilirrubina indirecta fue <0.2 4.1%, 0.2 a 0.7 84.7% y >0.7 11.2%. Respecto a la albumina en el 47.1% fue <3.4 (Ver cuadro 4A)

Al expresar los parámetros de laboratorio de forma cuantitativa se observó la siguiente distribución: media de Hemoglobina 11 rango intercuartílico 9-13, leucocitos 7.3 RIQ 5.0-10.5, Tiempo de protrombina 16 RIQ 13.8-19, Creatinina 75 RIQ 56-110, Bilirrubina 39 RIQ 29-84, Albúmina 30 RIQ 25-34 (Cuadro 4B)

La escala de Child-Pug, de los pacientes en el estudio fue de 16.3% para CP A, 42.9% CP B, y 40.8% CP C (ver cuadro 5)

Al evaluar la asociación entre la transfusión de glóbulos rojos y los resultados de la hemoglobina pre transfusión, se observó que en el 8% de los paciente la hemoglobina superior a 10, y en los pacientes sin sangrado y hemodinámicamente estable el 14% tenía hemoglobina entre 9 y 10 ( $P<0.05$ ) (Cuadro 6)

Respecto al umbral de INR para transfusión de plasma fresco en pacientes sin sangrado fue 27% INR entre 1.6-2.0, y en pacientes con sangrado fue del 37%. (Ver cuadro 7)

Respecto a la transfusión con plaquetas, en un 38% se hizo con plaquetas mayores a 50,000. (Ver cuadro 8)

Respecto a la correlación entre la condición clínica y el producto sanguíneo transfundido en pacientes del estudio significativa entre anemia y la transfusión con PG, ascitis con plasma fresco, insuficiencia hepática, procedimientos quirúrgicos y sangrado activo con plaquetas ( $p<0.001$ ) (Cuadro 9)

Por otro la tasa de reacciones adversas varió entre aproximadamente 4 y 9%, siendo las más frecuentes fiebre, reacciones alérgicas y sobrecarga de líquidos ( $p>0,05$ ) (ver cuadro 10)

Correlación entre las prácticas transfusionales y el resultado clínico en los pacientes en estudio se observó que la tasa de complicaciones y reacciones adversas fue baja independientemente del tipo de componente transfundido y que hubo mejoría clínica en el 91% de los casos. (Cuadro 11)

## Discusión

Este es hasta la fecha uno de los primeros estudios que tuvo como propósito caracterizar los patrones de transfusión de componentes sanguíneos.

Para los pacientes transfundidos por SGI, una cuarta parte recibió glóbulos rojos cuando su hemoglobina era  $> 80$  g / L, en contra de las pautas de NICE y de otras guías internacionales para el sangrado gastrointestinal.

La mayoría de los pacientes (56%) transfundidos por hemorragia gastrointestinal tenían un desencadenante de Hb para transfusiones  $> 7$  g /dL cuando recibían glóbulos rojos. Este dato es de relevancia, cuando comparamos los resultados de nuestro estudios con los resultados del ensayo de Barcelona de estrategias de transfusión para SGI en el que los pacientes transfundidos a un umbral de  $<70$  g / L tuvieron tasas de mortalidad y hemorragias significativamente reducidas en comparación con aquellos transfundidos a un umbral de  $<90$  g / L. Esta discrepancia entre la evidencia aleatoria y la práctica clínica en la vida real puede relacionarse con preocupaciones con respecto a la generalización de este ensayo a la práctica clínica de rutina.

El mecanismo por el cual una transfusión más liberal conduce a un aumento de la mortalidad se entiende de manera incompleta, pero puede estar mediado como resultado de un aumento de la hemorragia a través de la exacerbación de la hipertensión portal en el paciente con enfermedad hepática crónica.

Este mecanismo postulado puede ser plausiblemente aplicable a la transfusión de otros componentes sanguíneos como plasma fresco o plaquetas y, por lo tanto, los beneficios potenciales de la transfusión deben equilibrarse con los efectos nocivos concurrentes de la sobrecarga de líquidos y el empeoramiento de la hipertensión portal.

Según la literatura, la anemia tiene una prevalencia reportada del 59% en pacientes con cirrosis con una etiología multifactorial que incluye deficiencias en hierro / vitamina B12 / folato, hipersplenismo, desnutrición y complicaciones relacionadas con la causa subyacente, como la aplasia de la médula inducida por alcohol o la anemia relacionada directamente a la enfermedad viral del hígado o su tratamiento (26).

Las causas de anemia potencialmente reversibles deben explorarse y corregirse diagnósticamente antes de administrar transfusiones en pacientes asintomáticos. En este estudio, los glóbulos rojos se transfundieron en más de la mitad de los casos con una Hb de presentación  $> 7$  g / dL. Se considera que estas transfusiones son inapropiadas y evitables de acuerdo con las nuevas pautas para la transfusión del Instituto Nacional de Salud y Atención de Excelencia.

Existen alternativas claras a la transfusión para pacientes con anemia, como el hierro por vía oral o intravenosa, y deben considerarse con preferencia a la transfusión de glóbulos rojos como parte del buen manejo de la sangre del paciente.

Un meta análisis que examinó la efectividad de la transfusión con plasma fresco en 80 ensayos controlados aleatorios, 10 de los cuales se realizaron en pacientes con enfermedad hepática, no encontró evidencia que respalde la efectividad del plasma fresco profiláctica en la enfermedad hepática en términos de reducir la necesidad de requisitos de transfusión de glóbulos rojos o mejorar marcadores de coagulación como el TP. En nuestro estudio, más de una cuarta parte de los pacientes recibieron plasma fresco por debajo del umbral en el que se esperaría algún beneficio. En particular, 31% pacientes no tuvieron un INR o TP verificado antes de la administración de plasma fresco.

Además, casi una cuarta parte de los pacientes que recibieron plasma fresco para la profilaxis fueron transfundidos empíricamente en ausencia de cualquier procedimiento planificado, presumiblemente como una reacción a los índices de coagulación prolongados. La variación de la práctica en la transfusión de plasma fresco se refleja en los umbrales variables recomendados en las guías clínicas con las guías CIRSE que recomiendan que los procedimientos de bajo riesgo sean seguros con un INR  $<2$  y los procedimientos de riesgo moderado o alto seguros con un INR  $<1.5$ .

La trombocitopenia en la cirrosis es multifactorial, incluida la disminución de la síntesis de trombopoyetina, el secuestro en el bazo y el aumento de la rotación. En este estudio, más de un tercio de los pacientes que recibieron plaquetas antes de un procedimiento lo hicieron por encima del umbral definido en las guías internacionales, y un pequeño número recibió plaquetas empíricamente. Si bien la mayoría de los casos de transfusión de plaquetas

se produjeron en el contexto de hemorragias, no hay evidencia que respalde esta práctica, con guías de consenso de expertos que reconocen la falta de datos en esta área.

Grandes estudios basados en la población han identificado la cirrosis como un factor de riesgo para desarrollar trombosis venosas periféricas. En este estudio, se notificó un evento tromboembólico venoso hospitalario en el 2% de los casos, una magnitud similar a la observada en pacientes médicos generales con enfermedades agudas. Estos datos brindan apoyo adicional para la práctica de administrar tromboprofilaxis de forma rutinaria para pacientes hospitalizados con cirrosis no hemorrágica, siempre que no haya otras contraindicaciones, aunque no capturamos de forma rutinaria el uso de esta intervención en nuestro estudio.

## Conclusiones

1. En cuanto a las características sociodemográficas, de los casos en estudio se observó un predominio de la edad > de 50 años, y del sexo masculino. Estas tendencias se corresponden con la literatura.
2. La enfermedad hepática alcohólica fue la etiología primaria de la cirrosis (70%), seguida por la enfermedad del hígado graso no alcohólico (12%). La razón principal de la hospitalización se debió a las características clínicas de la cirrosis descompensada seguido por la ascitis o el edema.
3. En cuanto al uso general de componentes sanguíneos y agentes hemostáticos. En 30% de los pacientes recibieron transfusiones de al menos un componente sanguíneo durante su ingreso. De estos, 61% recibieron transfusiones para el tratamiento del sangrado y 39% para la profilaxis del sangrado.
4. El componente más frecuentemente transfundidos, fueron el plasma fresco congelado y los paquetes globulares, en menor proporción los concentrados de plaquetas. No se observaron diferencias entre la frecuencia de los productos según tipo de comorbilidad.
5. A pesar de que el resultado clínico fue adecuado, y que la tasa de complicaciones es baja, en más del 40% no se siguieron las recomendaciones actuales, y en casi el 65% de los casos no se observó un beneficio clínico evidente.

## **Recomendaciones**

El presente estudio remarca que se debe revisar las prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática asociadas a sangrado gastrointestinal.

Por lo tanto recomendamos realizar un auditoría clínica respecto al uso de glóbulos rojos para el STG y un uso más restrictivo y evaluar la factibilidad y el beneficio clínico de implementar este enfoque.

Por otro lado se recomienda revisar la práctica clínica sobre el uso empírico de Glóbulos rojos para corregir la anemia en pacientes sin sangrado y el uso profiláctico de plasma fresco.

Estos hallazgos deben comunicarse a todos los médicos involucrados en el cuidado de pacientes con enfermedad hepática crónica para facilitar la prescripción responsable de componentes sanguíneos.

Recomendamos impulsar la elaboración e implementación de normativas y protocolos de actuación respecto al uso de componentes sanguíneo, en pacientes con hepatopatía crónica.

## Bibliografía

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
- [2] Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine* 2014;12:145.
- [3] Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371(9615):838-851.
- [4] Wells AW, Llewelyn CA, Casbard A, et al. The EASTR Study: indications for transfusion and estimates of transfusion recipient numbers in hospitals supplied by the National Blood Service. *Transfus Med* 2009;19(6):315-328.
- [5] Lisman T, Porte R. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116:878-885.
- [6] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365(2):147-156.
- [7] Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015;386(9989):137-144.
- [8] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
- [9] Yates SG, Gavva C, Agrawal D, et al. How do we transfuse blood components in cirrhotic patients undergoing gastrointestinal procedures? *Transfusion* 2016;56(4):791-798.
- [10] Yu XR, Chen WY, Liu Z, et al. Safety and current status of blood transfusion in China: an update. *Lancet haematol* 2016;3(2):e60-e62.
- [11] Shi L, Wang JX, Stevens L, et al. Blood safety and availability: continuing challenges in China's blood banking system. *Transfusion* 2014;54(2):471-482.

[12] Desborough MJ, Hockley B, Sekhar M, et al. Patterns of blood component use in cirrhosis: a nationwide study. *Liver Int* 2016;36(4):522-529.

[13] Dworzynski K, Pollit V, Kelsey A, et al. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;344:e3412.

[14] Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(6):727-736.

[15] British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10-23.

[16] Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002042.

[17] Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015;64:1680-1704.

[18] Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med* 2012;157:49-58.

[19] Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;47:1604-1614.

[20] Holland L, Sarode R. Should plasma be transfused prophylactically before invasive procedures? *Curr Opin Hematol* 2006;13:447-451.

[21] Roberts JR, Bambha K. Balanced coagulopathy in cirrhosis-clinical implications: a teachable moment. *JAMA Intern Med* 2014;174:1723-1724.

[22] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.

[23] De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63(2):566-573.

[24] Zuckerberg GS, Scott AV, Wasey JO, et al. Efficacy of education followed by computerized provider order entry with clinician decision support to reduce red blood cell utilization. *Transfusion* 2015;55(7):1628-1636

## Anexo

### Prácticas transfusionales de productos sanguíneos y resultado clínico en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017-2019.

#### FICHA DE RECOLECCIÓN

##### A. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL CASO

1. No. de Ficha: \_\_\_\_\_

2. No. de Expediente: \_\_\_\_\_

##### B. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. EDAD (AÑOS) \_\_\_\_\_

2. GENERO DEL PACIENTE 0. Femenino  
1. Masculino

3. ETNIA 1. Mestizo 4. Indígena del centro pacífico  
2. Afrodescendiente 5. Caucásico  
3. indígena de la Costa Caribe 6. Otros

4. DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA (ORIGEN) \_\_\_\_\_

5. MUNICIPIO DE RESIDENCIA \_\_\_\_\_

6. AREA 0. Urbano  
1. Rural

7. ESCOLARIDAD 1. Analfabeto 4. Técnico  
2. Primaria 5. Universitario  
3. Secundaria

8. OCUPACIÓN \_\_\_\_\_

9. ESTADO CIVIL 1. Soltero 3. Matrimonio  
2. Unión libre 4. Viudez

10 RELIGIÓN 1. Católico 4. Moravo  
2. Evangélico 5. Otros  
3. Testigo de Jehová 6. No profesante

## C. COMORBILIDAD

### C.2. Comorbilidad actual

- |   |                        |
|---|------------------------|
| 1. Diabetes mellitus                                | 1. Si___ 0. No__       |
| 2. Hipertensión arterial                            | 1. Si___ 0. No__       |
| 3. Dislipidemia                                     | 1. Si___ 0. No__       |
| 4. Insuficiencia renal aguda                        |                        |
| 5. Insuficiencia renal crónica                      |                        |
| 6. Insuficiencia Venosa de Miembros inferiores      | 1. Si___ 0. No__       |
| 7. Artritis   | 1. Si___ 0. No__       |
| 8. Enfermedad Ácido Péptica                         | 1. Si___ 0. No__       |
| 9. Cardiopatías (especifique)                       | 1. Si___ 0. No__       |
| 10. Endocrinopatías (Especifique)                   | 1. Si___ 0. No__ _____ |
| 11. Enfermedades de las vías biliares (Especifique) | 1. Si___ 0. No__ _____ |
| 13. Enfermedades de la colágeno (Especifique)       | 1. Si___ 0. No__ _____ |
| 14. Cáncer (Especifique)                            | 1. Si___ 0. No__ _____ |
| 15. Otras comorbilidades (Especifique)              | 1. Si___ 0. No__ _____ |

## HISTORIA DE LA ENFERMEDAD Y CONDICIÓN ACTUAL DEL PACIENTE

E.2. Tipo de hepatopatía: \_\_\_\_\_

### E.1. Historia de la enfermedad y condición actual

- |   |  |
|---|--|
| 1. Edad al momento del diagnóstico        | _____                                      |
| 2- Tiempo de enfermedad al ingreso actual | _____                                      |
| 3- Razón de ingreso                       | 1. Distensión abdominal                    |
|   | 2. Anemia                                  |
|   | 3. Hemorragia gastrointestinal             |
|   | 4. Edema                                   |
|   | 5. Fiebre                                  |
|   | 6. Encefalopatía hepática                  |
|   | 7. Para realizar procedimiento diagnóstico |
|   | 8. Otra razón (Especifique)                |
| 4. Clasificación Child-Pugh               | _____                                      |
|   | 1. A ___                                   |
|   | 2. B ___                                   |
|   | 3. C ___                                   |
|   | 4. No reportada ___                        |

## E.2. Exámenes de laboratorio

<b>Parámetro</b>	<b>Valor reportado</b>	<b>Valor de ref - Lab</b>
Alanina aminotransferasa (ALT/GTP)		
Aspartato aminotransferasa (AST/GOT)		
Relación AST / ALT		
Fosfatasa alcalina (FA).		
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT).		
Bilirrubina total		
Bilirrubina directa		
Bilirrubina indirecta		
Proteínas totales.		
Albúmina sérica.		
Globulina		
Relación A/G		
Tiempo de protrombina (TP).		
TPT (Tiempo de tromboplastina)		
Fibrinógeno		
Creatinina		
Glicemia (ayuna)		
Colesterol LDL		
Colesterol HDL		
Triglicéridos		
Leucocitos		
Hemoglobina		
Hematócritico		
Plaquetas		
Razón normalizada internacional (International Normalized Ratio)		

#### F. Transfusión de productos sanguíneos

<b>Tipo de producto</b>	<b>Recibió transfusión</b>	<b>Indicación de la transfusión</b>	<b>Volumen total transfundido</b>
Paquete globular (células rojas)			
Plasma fresco			
Plaquetas			
Crioprecipitado			
Otro (especificar)}			

#### G. Complicaciones durante la estancia hospitalaria

Complicaciones relacionadas con la transfusión	
Complicaciones no relacionadas con la transfusión	

#### H. Resultado clínico

1. Sangrado post transfusión durante la estancia hospitalaria 1. Si\_\_\_ 0. No\_\_\_
2. Corrección de anemia: 1. Si\_\_\_ No. \_\_\_

**Cuadro 1:** Edad y sexo de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

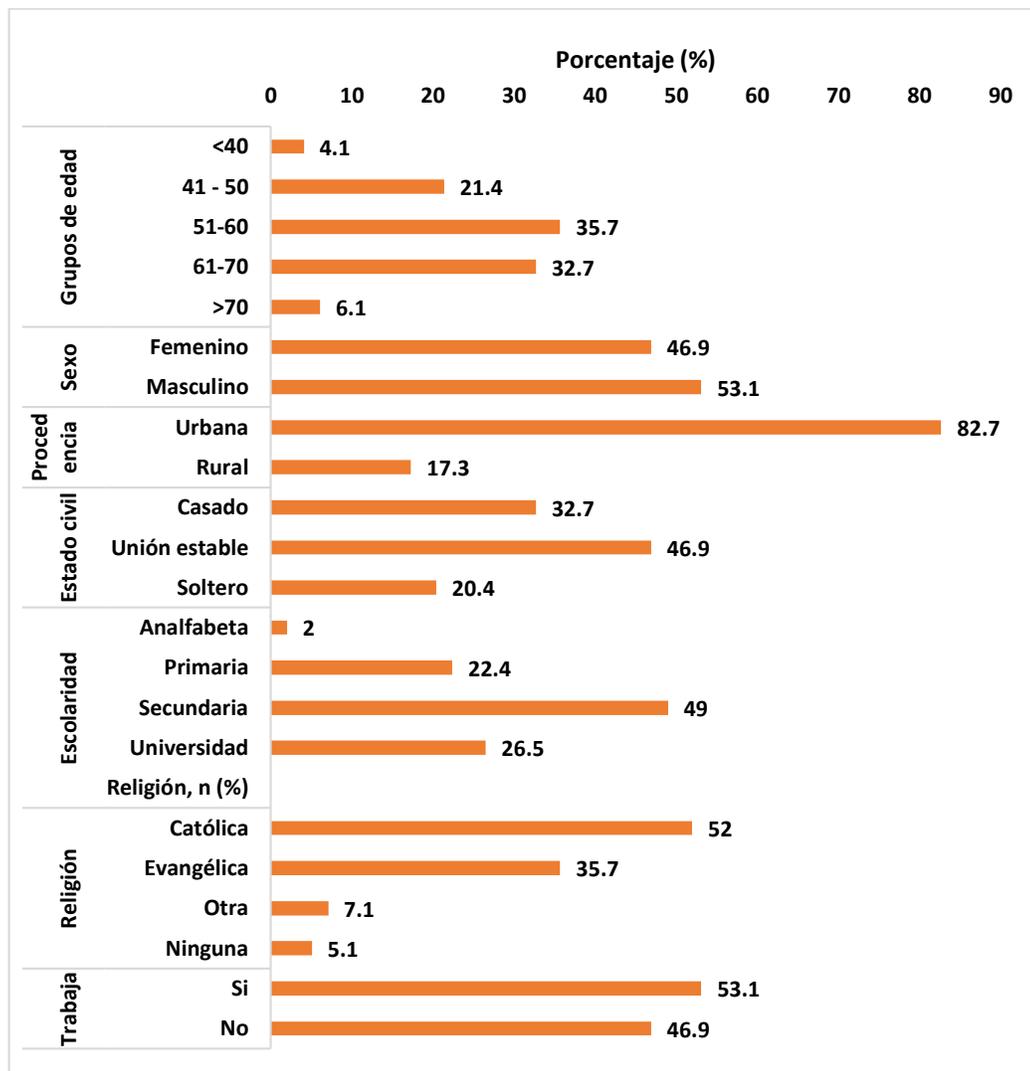
Variable sociodemográfica		
	<i>Media</i>	<i>DE</i>
Edad	58	12
	<i>n</i>	<i>%</i>
Grupos de edad, <i>n (%)</i>		
<40	4	4.1
41 - 50	21	21.4
51-60	35	35.7
61-70	32	32.7
>70	6	6.1
Sexo, <i>n (%)</i>		
Femenino	46	46.9
Masculino	52	53.1
Procedencia, <i>n (%)</i>		
Urbana	81	82.7
Rural	17	17.3
Estado civil, <i>n (%)</i>		
Casado	32	32.7
Unión estable	46	46.9
Soltero	20	20.4
Escolaridad, <i>n (%)</i>		
Analfabeta	2	2.0
Primaria	22	22.4
Secundaria	48	49.0
Universidad	26	26.5
Religión, <i>n (%)</i>		
Católica	51	52.0
Evangélica	35	35.7
Otra	7	7.1
Ninguna	5	5.1
Trabaja		
Si	52	53.1
No	46	46.9
Total de casos	98	100.0

DE= Desviación estándar

N= número de casos

Fuente: Expediente clínico

**Gráfica 1:** Edad y sexo de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

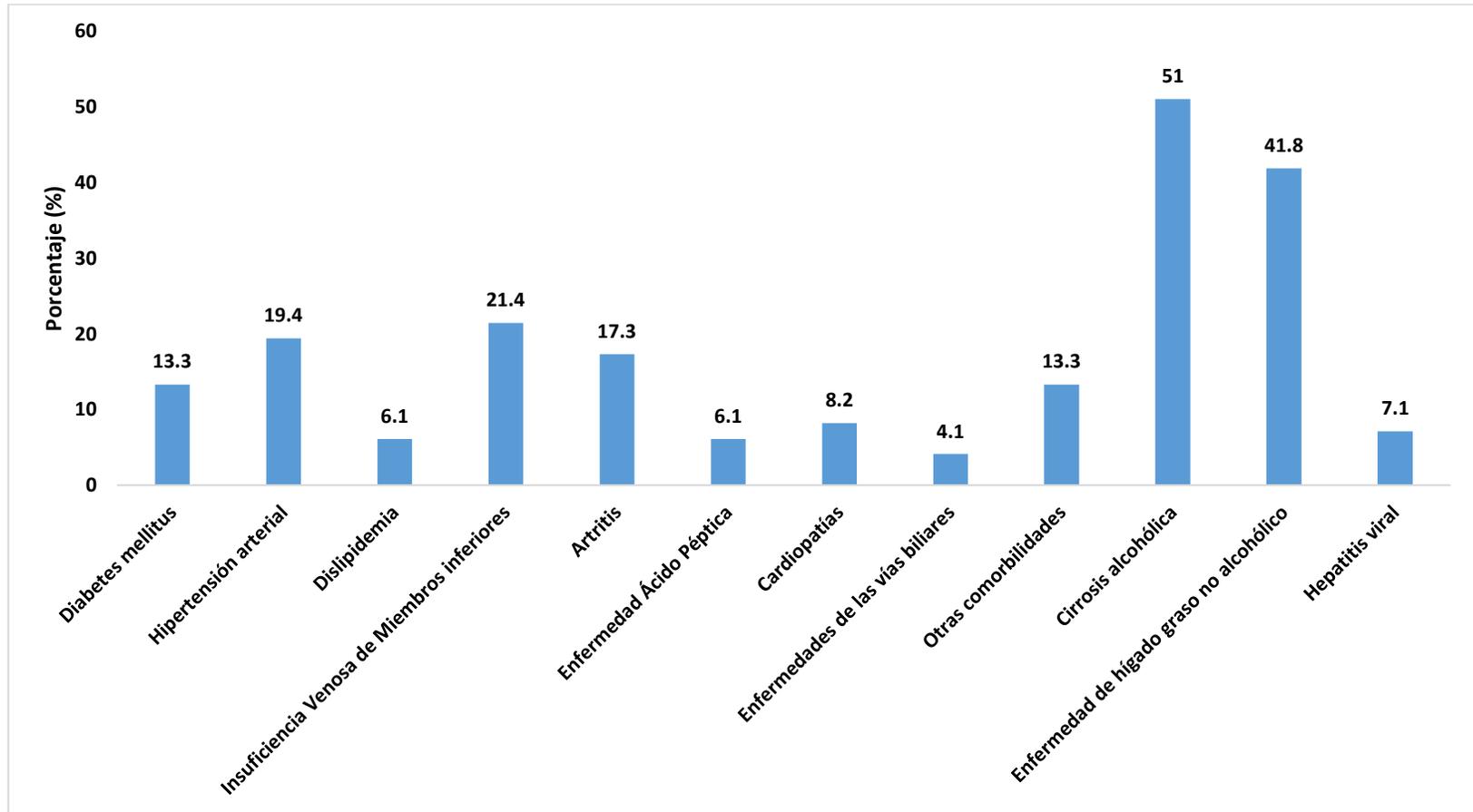


**Fuente:** Cuadro 1

**Cuadro 2:** Comorbilidad de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

	n	%
Diabetes mellitus	13	13.3
Hipertensión arterial	19	19.4
Dislipidemia	6	6.1
Insuficiencia Venosa de Miembros inferiores	21	21.4
Artritis	17	17.3
Enfermedad Ácido Péptica	6	6.1
Cardiopatías	8	8.2
Enfermedades de las vías biliares	4	4.1
Otras comorbilidades	13	13.3
<b>Hepatopatías</b>		
Cirrosis alcohólica	50	51.0
Enfermedad de hígado graso no alcohólico	41	41.8
Hepatitis viral	7	7.1
<b>Total de casos</b>	<b>98</b>	<b>100</b>

**Grafico 2:** Comorbilidad de los pacientes en el estudio “Practicas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”



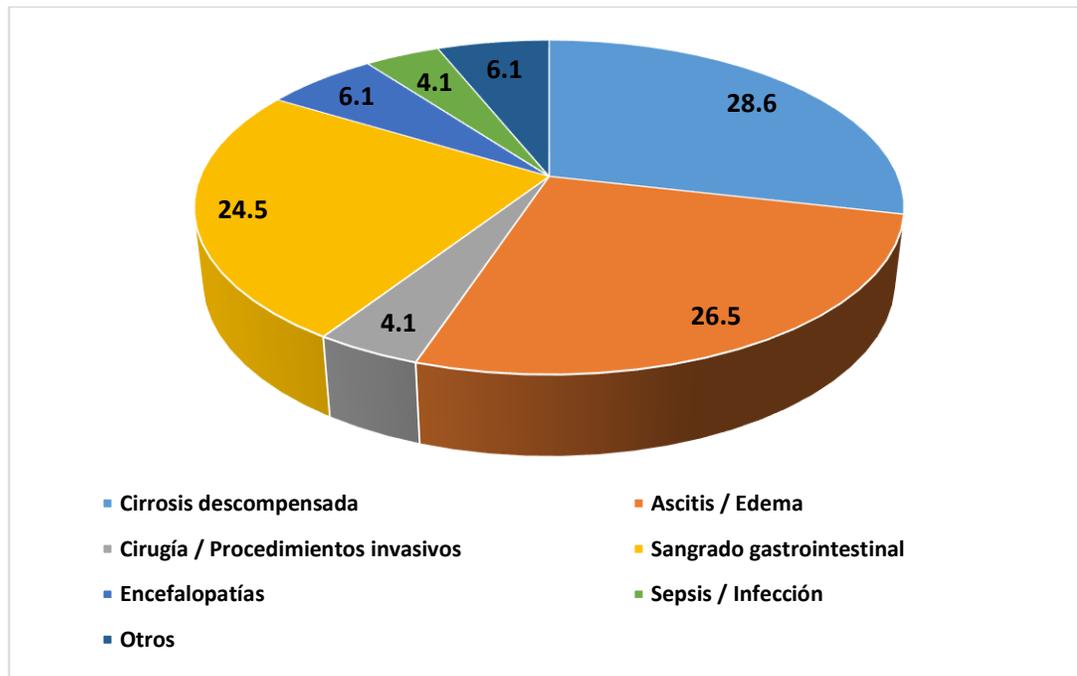
Fuente: Cuadro 2

**Cuadro 3:** Razón principal de hospitalización, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

	n	%
Razón principal de hospitalización		
Cirrosis descompensada	28	28.6
Ascitis / Edema	26	26.5
Cirugía / Procedimientos invasivos	4	4.1
Sangrado gastrointestinal	24	24.5
Encefalopatías	6	6.1
Sepsis / Infección	4	4.1
Otros	6	6.1
<b>Total de casos</b>	<b>98</b>	<b>100</b>

Fuente: Expediente clínico

**Cuadro 3:** Razón principal de hospitalización, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”



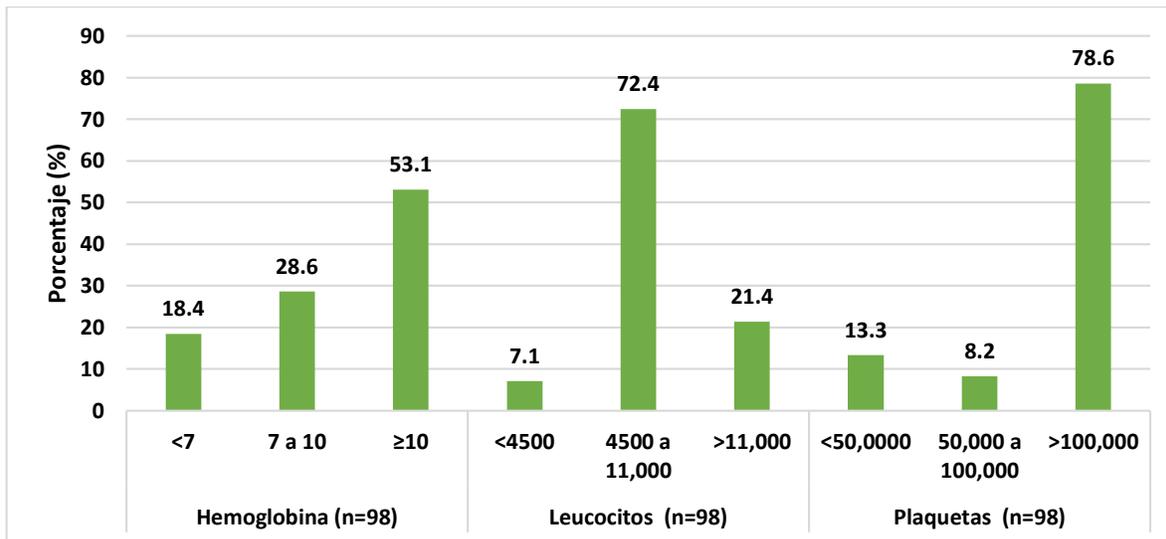
Fuente: Cuadro 3

**Cuadro 4A: Parámetros de laboratorio y condición clínica, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”**

	n	%
<b>Hemoglobina (n=98)</b>		
<7	18	18.4
7 a 10	28	28.6
≥10	52	53.1
<b>Leucocitos (n=98)</b>		
<4500	7	7.1
4500 a 11,000	71	72.4
>11,000	21	21.4
<b>Plaquetas (n=98)</b>		
<50,0000	13	13.3
50,000 a 100,000	8	8.2
>100,000	77	78.6
<b>Tiempo de protrombina (segundos) (n=41)</b>		
<12	13	31.7
12 a 14	16	39.0
>14	12	29.3
<b>Fibrinógeno (mg/dL) (n=37)</b>		
<200	12	32.4
200 a 400	14	37.8
>400	11	29.7
<b>Creatinina (n=98)</b>		
<0.7 hombres; <0.6 mujeres	6	6.1
0.7 a 1.3 hombres; 0.6 a 1.1 mujeres	87	88.8
>1.3 hombres; >1.1 mujeres	5	5.1
<b>Bilirrubina directa (mg/dL) (n=98)</b>		
>0.1	11	11.2
0.1 a 0.3	61	62.2
>0.3	26	26.5
<b>Bilirrubina indirecta</b>		
<0.2	4	4.1
0.2 a 0.7	83	84.7
>0.7	11	11.2
<b>Albúmina g/dL (n=34)</b>		
<3.4	16	47.1
3.4 a 5.4	11	32.4
>5.4	7	20.6

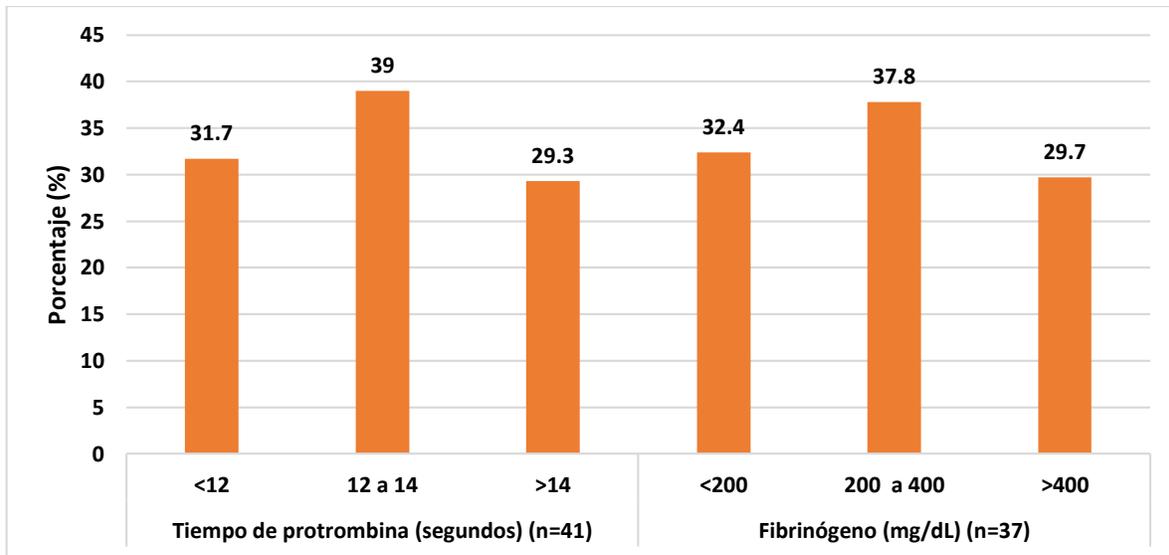
Fuente: Expediente clínico

**Gráfico 4A: Parámetros de laboratorio y condición clínica, de los pacientes en el estudio “Practicas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”**



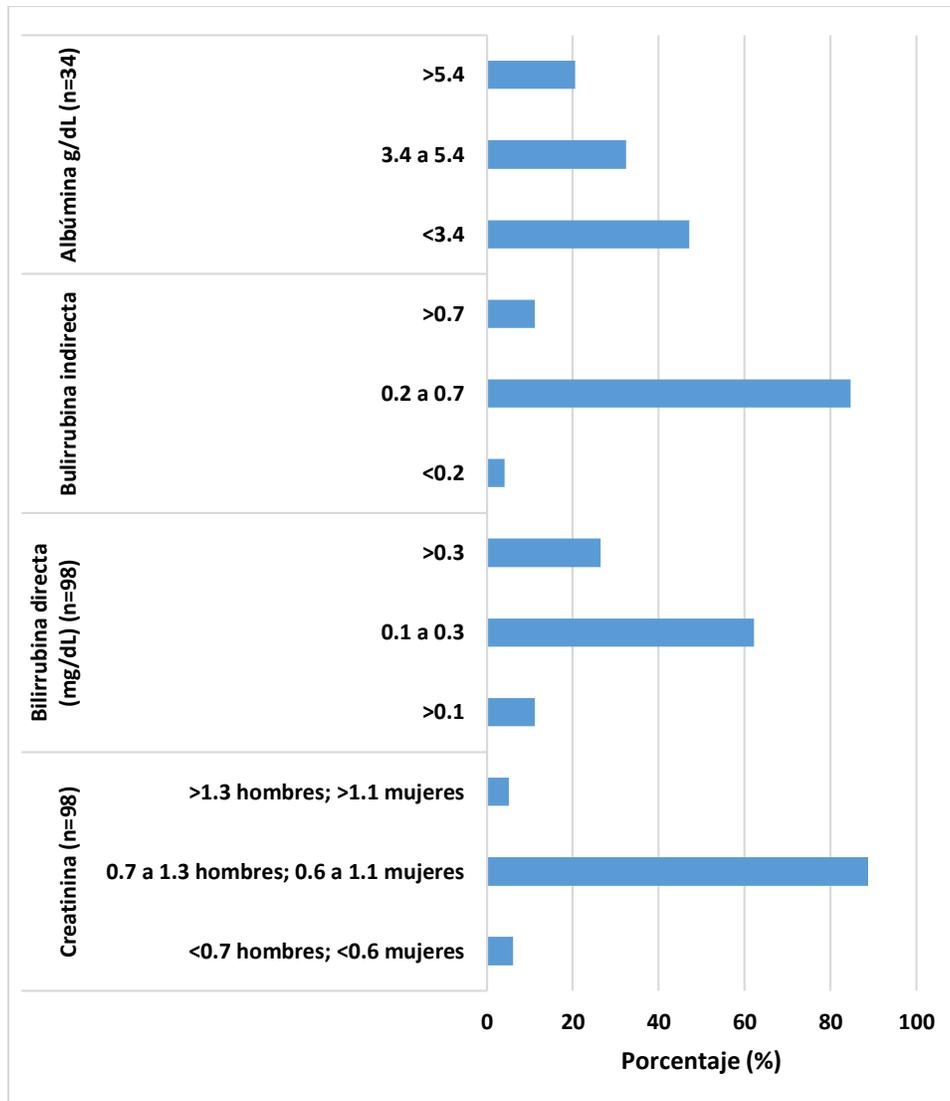
**Fuente: Cuadro 4A**

**Gráfico 4B:** Parámetros de laboratorio y condición clínica, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”



**Fuente:** Cuadro 4A

**Gráfico 4B:** Parámetros de laboratorio y condición clínica, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”



Fuente: Cuadro 4A

**Cuadro 4B:** Parámetros de laboratorio (expresada en rangos intercuartílicos), de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

		Media	RIQ
Parámetros de laboratorio (Expresado como escala)	Hemoglobina	11	9-13
	Leucocitos	7.3	5.0-10.5
	Tiempo de protrombina	16	13.8-19
	Fibrinógeno	2.6	1.8-3.6
	Creatinina	75	56-110
	Bilirrubina	39	29-84
	Albúmina	30	25-34

Rango intercuartílico

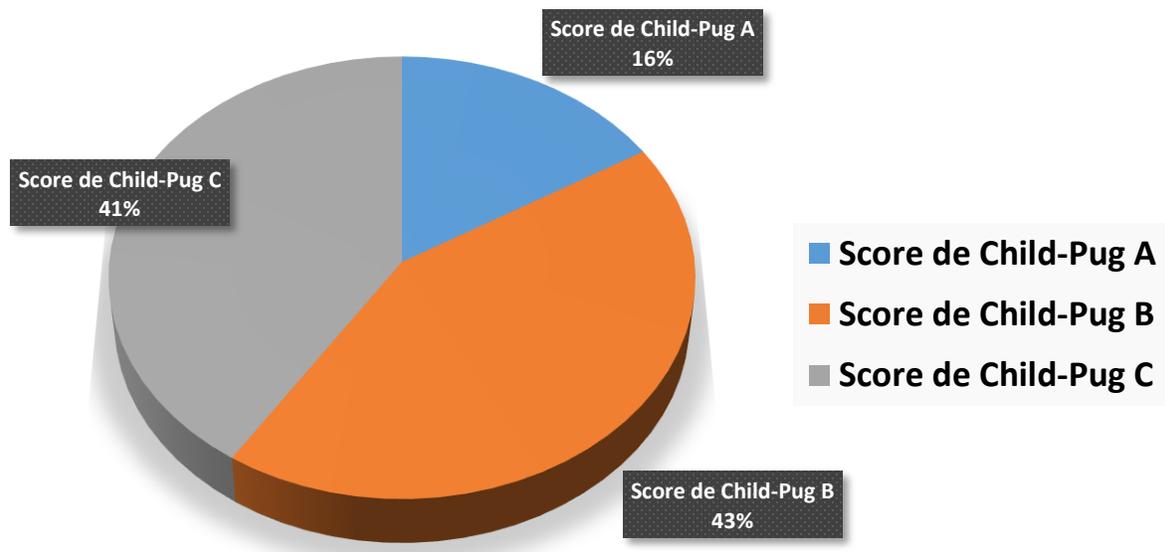
Fuente: Expediente clínico

**Cuadro 5:** Score de Child-Pug, de los pacientes en el estudio “Practicas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

		n	%
Score de Child-Pug	A	16	16.3
	B	42	42.9
	C	40	40.8
Total		98	100

Fuente: Expediente clínico

**Gráfico 5:** Score de Child-Pug, de los pacientes en el estudio “Practicas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”



Fuente: Cuadro 5

**Cuadro 6:** Hemoglobina, condición clínica en pacientes transfundidos con glóbulos rojos, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

hemoglobina (g/dL) Pre-transfusión	Todos los pacientes		Pacientes con sangrado						Sin sangrado		P*
			Todos los pacientes con sangrado		Hemodinamicame nte inestable		Hemodinamicament e estable				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
≤7	44	44.9	30	44.1	16	40.0	14	50.0	14	46.7	0.001
7-8	33	33.7	22	32.4	12	30.0	10	35.7	11	36.7	0.004
9-10	13	13.3	11	16.2	7	17.5	4	14.3	2	6.7	0.023
>10	8	8.2	5	7.4	5	12.5	0	0.0	3	10.0	0.0012
Total	98	100.0	68	100.0	40	100.0	28	100.0	30	100.0	

Fuente: Expediente clínico

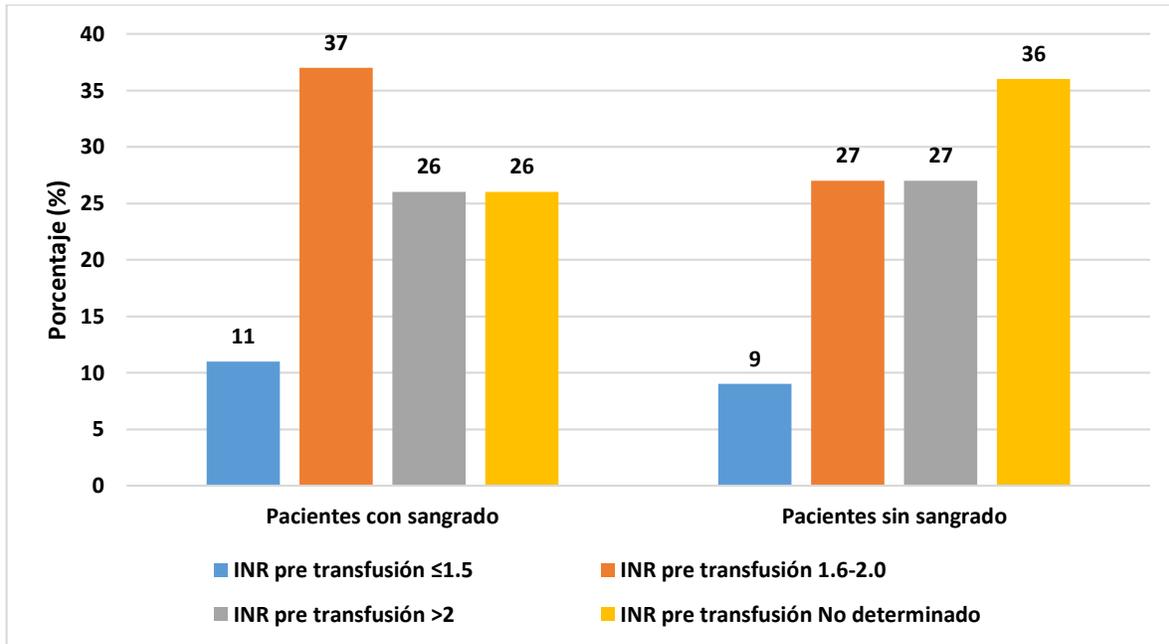
Prueba de chi<sup>2</sup>

**Cuadro 7:** Umbrales de transfusión para pacientes que recibieron plasma fresco, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

	Pacientes con sangrado		Pacientes sin sangrado		Total	
	n	%	n	%	n	%
INR pre transfusión						
≤1.5	2	11	1	9	3	10
1.6-2.0	7	37	3	27	10	33
>2	5	26	3	27	8	27
No determinado	5	26	4	36	9	30
Total	19	100	11	100	30	100

Fuente: Expediente clínico

**Cuadro 7:** Umbrales de transfusión para pacientes que recibieron plasma fresco, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”



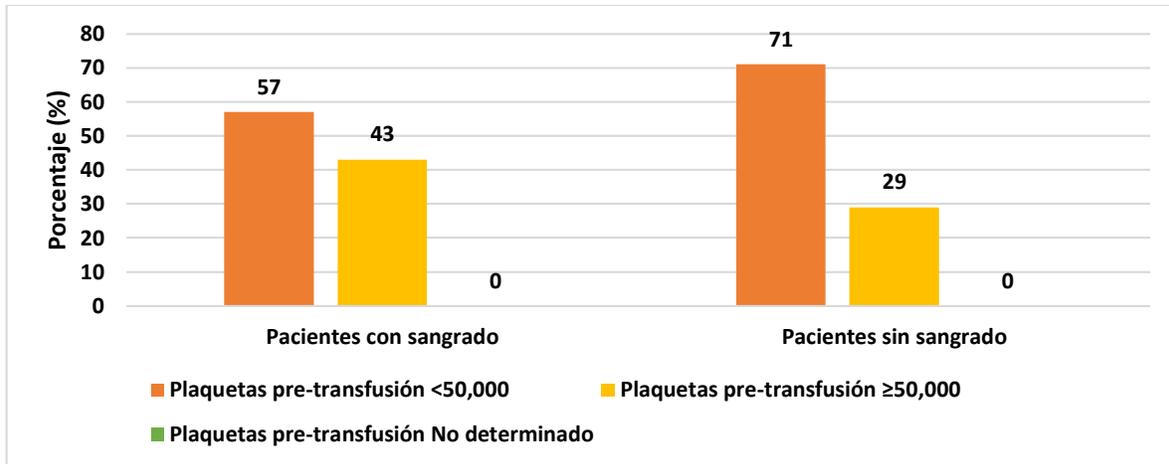
Fuente: Cuadro 7

**Cuadro 8:** Umbrales de transfusión para pacientes que recibieron plaquetas, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

	Pacientes con sangrado		Pacientes sin sangrado		Total	
	n	%	n	%	n	%
Plaquetas pre-transfusión						
<50,000	8	57	5	71	13	61.9
≥50,000	6	43	2	29	8	38.1
No determinado	0	0	0	0	0	0.0
Total	14	100	7	100	21	100.0

Fuente: Expediente clínico

**Gráfico 8:** Umbrales de transfusión para pacientes que recibieron plaquetas, de los pacientes en el estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”



Cuadro 8

**Cuadro 9:** Correlación entre la condición clínica y el producto sanguíneo transfundido en pacientes del estudio “Prácticas transfusionales en pacientes con enfermedad hepática, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2017- 2019”

	Paquete globular		Plasma Fresco		Concentrado de plaquetas		p
	n	%	n	%	n	%	
Anemia	11	47.8	1	3.2	1	3.8	0.001
Ascitis / Edema	1	4.3	21	67.7	5	19.2	0.012
Insuficiencia hepática	1	4.3	1	3.2	8	30.8	0.032
Cirugía / Procedimientos invasivos	7	30.4	2	6.5	2	7.7	0.031
Sangrado gastrointestinal	1	4.3	1	3.2	1	3.8	0.001
Sepsis / Infección	1	4.3	4	12.9	2	7.7	0.004
Otros	1	4.3	1	3.2	7	26.9	0.001
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>0.002</b>

Fuente: Expediente clínico

Prueba de chi<sup>2</sup>

**Cuadro 10:** Correlación entre el componente sanguíneo con las principales complicaciones asociadas a la transfusión, en los pacientes en estudio.

	Paquete globular		Plasma fresco		Concentrado de plaquetas		p
	n	%	n	%	n	%	
Total de pacientes	23	100	31	100	26	100	>0.05
Pacientes con reacciones adversas	2	8.7	1	3.2	1	3.8	>0.05
Tipo de reacción adversa	0	0.0	0	0.0	0	0.0	>0.05
Fiebre	1	4.3	0	0.0	1	3.8	>0.05
Cefalea	0	0.0	0	0.0	0	0.0	>0.05
Vómitos	0	0.0	0	0.0	0	0.0	>0.05
Reacciones alérgicas (prurito / eczema)	1	4.3	0	0.0	0	0.0	>0.05
Sobrecarga de líquidos	0	0.0	1	3.2	0	0.0	>0.05
Otras	0	0.0	0	0.0	0	0.0	>0.05

Fuente: Expediente clínico

Prueba de chi<sup>2</sup>

P>0.05; no significativa

Cuadro 11: Correlación entre las prácticas transfusionales y el resultado clínico en los pacientes en estudio.

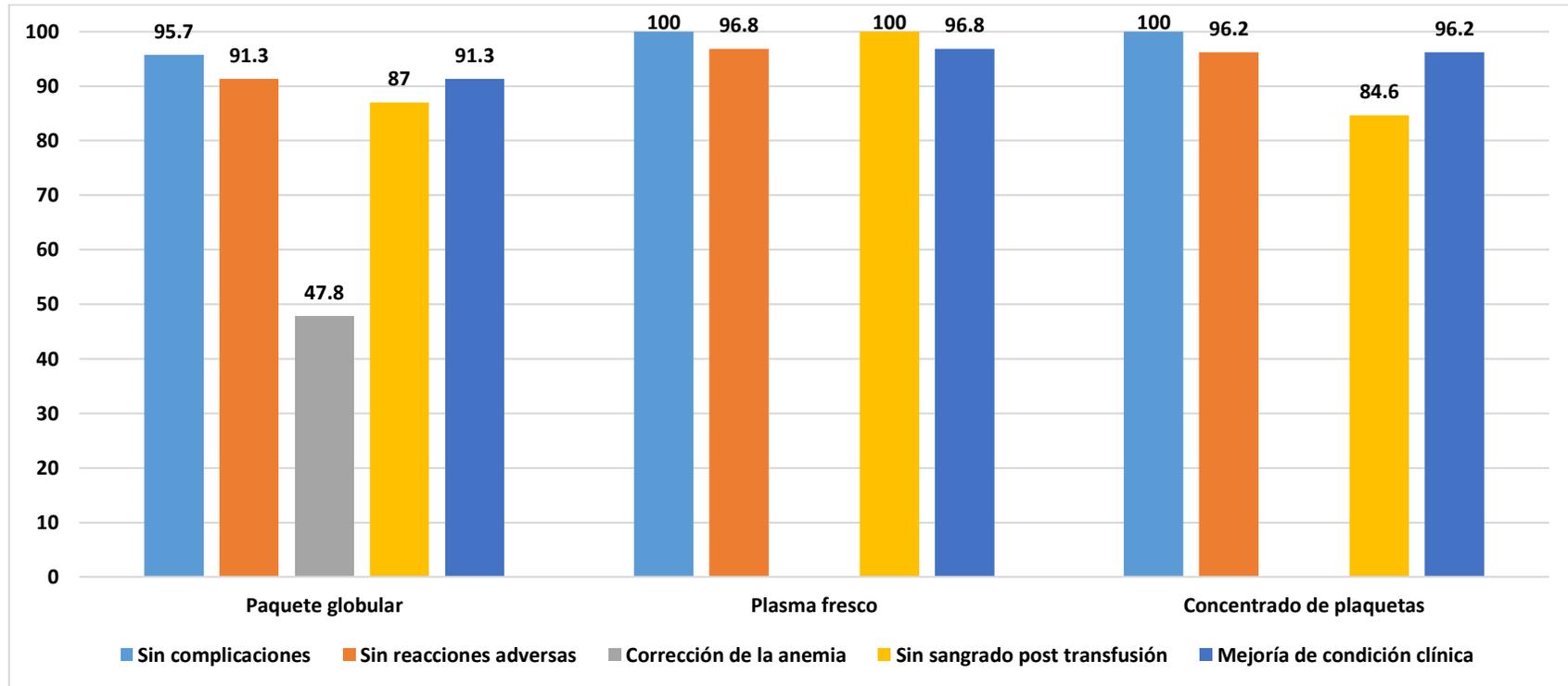
	Paquete globular		Plasma fresco		Concentrado de plaquetas		p
	n	%	n	%	n	%	
Número de casos	23	100	31	100	26	100	>0.05
Sin complicaciones	22	95.7	31	100.0	26	100.0	>0.05
Sin reacciones adversas	21	91.3	30	96.8	25	96.2	>0.05
Corrección de la anemia	11	47.8	-				>0.05
Sin sangrado post transfusión	20	87.0	31	100.0	22	84.6	>0.05
Mejoría de condición clínica	21	91.3	30	96.8	25	96.2	>0.05

Fuente: Expediente clínico

Prueba de chi<sup>2</sup>

P>0.05; no significativa

Gráfico 11: Correlación entre las prácticas transfusionales y el resultado clínico en los pacientes en estudio.



Fuente: Cuadro 11

## Algoritmos y criterios de transfusión de hemocomponentes

### Transfusión masiva

Se define transfusión masiva con base en los siguientes criterios:

- a) Reemplazo de una volemia o más en un periodo de 24 horas.
- b) Hemorragia calculada a una velocidad  $> 150$  mL/min, que causa pérdida de más de 35% del volumen sanguíneo en un lapso de 24 horas, llevando a colapso vascular.
- c) Requerimiento de  $> 5$  concentrados eritrocitarios por pérdida hemática en una hora.
- d) Reemplazo de 50% del volumen sanguíneo en 3 horas.

En la actualidad dos protocolos están establecidos con base en la causa, pacientes con trauma-quirúrgicos y obstétricas; en los primeros 1:1:1 (concentrado eritrocitario, plasma fresco y pool o aféresis plaquetaria [o ambas]) y en el segundo 2:1:1 (dos PFC, concentrado plaquetario y pool plaquetario o aféresis plaquetaria [o ambas]).

En el paciente con hemorragia masiva deben vigilarse diferentes variables, que están directamente relacionadas con incremento en la morbilidad y la mortalidad.

Cuadro: Valores asociados con incremento de la morbilidad y mortalidad del paciente con hemorragia masiva

Temperatura  $< 35^{\circ}\text{C}$

pH  $< 7.2$

Exceso de base  $> -6$ ,

lactato  $> 4$  mmol/L

Calcio ionizado  $< 1.1$  mmol /L

Plaquetas  $< 50 \times 10^9$  /L

TP  $> 1.5$  veces el control

TTPa  $> 1.5$  veces el control

Fibrinógeno  $< 1$  g/L

## **Transfusión de concentrados eritrocitarios**

Objetivo. Garantizar la perfusión tisular.

Indicaciones.

Anemia sintomática, anemia crónica y repercusiones hemodinámicas particularmente en pacientes con cardiopatía concomitante, en hemorragia aguda para recuperar la capacidad de oxigenación, recambio eritrocitario (anemia de células falciformes, meta hemoglobinemias o en la enfermedad hemolítica perinatal).

Prescripción. Es importante identificar la causa del descenso de la masa eritrocitaria, en especial cuando está vinculada con deficiencias de hierro, vitamina B12 y folatos.

Dosis. Un concentrado eritrocitario incrementa 1-1.5 g la Hb. Sin embargo, en la actualidad se recomienda el suministro de una unidad y, con base en la respuesta hemodinámica, deberá considerarse el siguiente componente.

Tiempo. Se recomienda lenta los primeros 15 minutos y no exceder cuatro horas.

### **Indicaciones de transfusión plaquetaria**

Algunas de las indicaciones de transfusión de plaquetas incluyen

Trombocitopenia postrasplante o por administración de quimioterapia,

Trombocitopenia crónica (anemia aplásica, mielodisplasia) con síndrome purpúrico, colocación de acceso venoso central, biopsia hepática,

Cirugía del sistema nervioso central

En las siguientes situaciones se recomienda la administración restringida de plaquetas profilácticas porque se asocia con incremento del riesgo de trombosis, en especial en la microvasculatura, como pacientes con estabilidad hemodinámica y trombocitopenia  $> 10 \times 10^9/L$ , destrucción plaquetaria de origen inmunitario relacionada con fármacos, como la inducida por heparina y microangiopatía trombótica.

Dosis y frecuencia de la transfusión. Impera la condición clínica del paciente, la actividad física y si requiere procedimiento invasivo mayor. La frecuencia dependerá de la causa por la que se prescribe la transfusión, no existe evidencia para considerar suministro horario o prescripciones periódicas, debido a que la condición clínica del paciente es dinámica y el reservorio esplénico ante el descenso plaquetario es altamente efectivo.

### **Indicaciones de transfusión de plasma fresco congelado**

Para conocer el estado hemostático del paciente, en primer lugar debemos hacer uso de la clínica y apoyarnos en estudios paraclínicos que nos permitan valorar integralmente al paciente. El enfoque debe iniciar desde la biometría hemática en la que podemos identificar trombocitopenia, tiempo de hemorragia que evalúa la hemostasia primaria (función plaquetaria y vascular), así como los tiempos de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombina parcialmente activado (TTPa) y tiempo de trombina (TT): evalúa la función del fibrinógeno. Con base en la interpretación de estos tiempos se puede definir el origen de la anomalía en la coagulación.

- La transfusión de plasma fresco congelado es una intervención terapéutica utilizada en una variedad de escenarios clínicos, que incluyen hemorragia crítica, transfusión masiva, cirugía, reversión de warfarina en pacientes con y sin hemorragia grave, enfermedad hepática, deficiencias de factor de coagulación y púrpura trombocitopénica trombótica; sin embargo, las evidencias cambian y hoy día se prefiere el uso de factores deficitarios mediante liofilizados o, bien, recombinantes..
- El plasma fresco congelado se transfunde a menudo con base en dos suposiciones: que las pruebas predicen con precisión el sangrado y que la transfusión reducirá ese riesgo. La administración de plasma se relaciona con una serie de efectos secundarios. Por tanto, los riesgos y beneficios de la transfusión en pacientes críticamente enfermos necesitan considerarse cuidadosamente antes de su administración.
- El estado fibrinolítico se determina de manera cualitativa con la lisis de euglobulinas o, bien, cuantitativamente con los productos de degradación de fibrinógeno-fibrina y su tratamiento será con aplicación de terapia antifibrinolítica.

## Indicaciones de transfusión de crioprecipitados

Contenido de cada crioprecipitado.

Fibrinógeno:  $\geq 150$  g/L, FVIII:  $\geq 70$  U, FvW:  $\geq 100$  U, FXIII:  $60 \pm 30$  U fibronectina, micropartículas plaquetarias:  $4 \times 10^8$

La determinación de fibrinógeno y su rango de normalidad se basarán en el ensayo clínico establecido en cada centro (se recomienda el método de Clauss).

Indicaciones. Protocolo de transfusión masiva, en hipo, disfibrinogenemia o ambas, enfermedad de von Willebrand (de no contar con liofilizado) y deficiencia del FXIII.

Infusión. La reconstitución se lleva a cabo con cuidado y en condiciones de esterilidad. A cada unidad podrán infundirse 10 a 15 mL de solución salina a 0.9% para obtener la globulina, mezcla suave para evitar la formación de espuma, lo que dificultará el suministro, aparte de que la espuma desnaturaliza las proteínas.

Dosis.  $\geq 2$  u/10 kg de peso y la infusión ha de ser rápida o, bien, mediante el cálculo siguiente

Fórmula para reposición de fibrinógeno con crioprecipitados

Volumen sangre = (Nadler)

Hombres:  $\text{talla (m)} \times 0.367 + \text{peso (kg)} \times 0.032 + 0.604$

Mujeres:  $\text{talla (m)} \times 0.356 + \text{peso (kg)} \times 0.033 + 0.183$

Volumen de plasma = Vol. de sangre  $\times 1 - \text{hematócrito}$

(en cuenta absoluta)

mg de fibrinógeno requerido =  $(\text{fibrinógeno deseado} - \text{fibrinógeno actual en mg/dL}) \times \text{volumen de plasma} / 100 \text{ mg/dL}$

Número de bolsas requeridas =  $\text{mg de fibrinógeno} / 250 \text{ mg}$

# PROTOCOLO DE TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA

*Autora:*

*Dra. Bety Espinoza*

Los siguientes criterios representan indicaciones de consenso y recomendación de las guías de práctica clínica más actualizadas, y siempre se deben tomar en consideración los siguientes elementos:

- (1) no puede sustituir el juicio clínico y la necesidad de flexibilidad en la práctica;
- (2) no debe considerarse un mandato para transfundir o no transfundir;
- (3) servirá como base para la revisión focalizada de las prácticas de transfusión.

**Antes de la administración de sangre o componentes sanguíneos, las indicaciones, el riesgo y los beneficios de la transfusión de sangre y las posibles alternativas deben discutirse con el paciente y documentarse en el expediente clínico.**

**Siempre se debe anexar el formulario de consentimiento estándar (la Solicitud y Autorización de procedimiento) el cual incluye la transfusión de sangre. Si un paciente recibe únicamente transfusión, la transfusión en sí misma puede indicarse como el procedimiento.**

**Se recomienda que las transfusiones deben ser documentadas especificando las indicaciones y posteriormente documentando los resultados.**

## **A. Transfusión de paquete globular**

El propósito de la transfusión de glóbulos rojos es proporcionar capacidad de transporte de oxígeno y mantener el la oxigenación tejido cuando el volumen intravascular y la función cardíaca son adecuados para la perfusión. La transfusión glóbulos rojos solo debe emplearse cuando el tiempo o la fisiopatología del paciente con enfermedad hepática impiden otros manejos (por ejemplo, hierro, eritropoyetina, ácido fólico, etc.)

## **Criterios generales para la transfusión de glóbulos rojos en pacientes con hepatopatía**

- 1. Hgb <7 g / dl en un paciente asintomático.**
- 2. Hgb <10 g / dl en casos de mayor riesgo cuando a la enfermedad hepática le acompañan condiciones isquémicas: enfermedad pulmonar, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular cerebral, etc. Las excepciones a esto incluyen pacientes que demuestran pérdida de autorregulación de disfunción cerebrovascular y medular.**
- 3. Pérdida aguda de sangre que resulta en:**
  - a. Pérdida de sangre estimada o anticipada > 15% del volumen total de sangre (750 ml en hombres de 70 kg)**
  - b. presión arterial diastólica <60 mm Hg**
  - c. disminución de la presión arterial sistólica > 30 mm Hg**
  - d. oliguria / anuria**
- 4. Anemia sintomática que resulta en:**
  - a. taquicardia (> 100 latidos / minuto)**
  - b. cambios en el estado mental**
  - c. signos electrocardiográficos de isquemia cardíaca**
  - d. Angina**
  - e. dificultad para respirar, aturdimiento o mareos con esfuerzo leve.**

## **B. Criterios generales para la transfusión de plaquetas (adultos)**

- a. Recuento de plaquetas reciente (dentro de las 24 horas posteriores a la solicitud) <math>10^9 / L</math> (para profilaxis del sangrado en pacientes hemodinámicamente estables, paciente no febril), o <math>20 \times 10^9 / L</math> para profilaxis en pacientes con fiebre (en las últimas 24 horas) o inestabilidad.

- b. Recuento de plaquetas reciente (dentro de las 24 horas posteriores a la solicitud)  $<50 \times 10^9 / L$  que involucra: hemorragia documentada o recuento de plaquetas que cae rápidamente, o procedimiento invasivo o quirúrgico planificado.
- c. Disfunción plaquetaria documentada (por ejemplo, tiempo de sangrado prolongado  $> 1.5$  X el límite superior de la normalidad, pruebas de función plaquetaria alteradas, disfunción plaquetaria inducida por inducidas por fármacos o antecedentes de disfunción plaquetaria) con:
  - a. petequias
  - b. Púrpura
  - c. sangrado
  - d. procedimiento invasivo o quirúrgico
- d. Paciente neuroquirúrgico con recuento de plaquetas  $<100 \times 10^9 / L$
- e. Reversión de tPA en pacientes con hemorrágica asociada a accidente cerebrovascular

Cuando sea posible, el recuento de plaquetas del paciente debe determinarse antes de la transfusión y dentro de las 24 horas después de la transfusión si el paciente permanece hospitalizado. En casos donde se sospecha una disfunción plaquetaria Las pruebas de función plaquetaria se deben obtener de manera similar y se debe documenta la ausencia o resolución del sangrado. En casos específicos, si las indicaciones clínicas lo justifican, excepciones a estas pautas se pueden organizar en consulta con los especialistas en medicina transfusional.

#### *Indicaciones inaceptables para transfusión de plaquetas*

1. Transfusión profiláctica en pacientes con enfermedad hepática asociada a púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia inducida por heparina y púrpura trombocitopénica inmune.
2. Disfunción extrínseca de las plaquetas como insuficiencia renal, hiperproteinemia o enfermedad de von Willebrands.

### **C. Plasma Fresco Congelado (PFC)**

Este componente contiene niveles adecuados de todos los factores de coagulación solubles, excepto los proporcionados por plaquetas

El PFC está indicado para la corrección de deficiencias de factores de coagulación múltiples o específicos o para el tratamiento empírico de púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia inducida por heparina

#### **Criterios generales para la transfusión de plasma fresco congelado**

**Para el tratamiento o la profilaxis de deficiencias de factores de coagulación múltiples o específicos (PT y / o PTT > los límites superiores del rango normal y / o de deficiencia de factor de coagulación específica documentada).**

**El PFC es también indicado en aquellos pacientes con sospecha de deficiencia de coagulación (TP / TPT pendiente) que están sangrando o en riesgo de sangrado por un procedimiento invasivo.**

**Cuando sea posible, los parámetros de coagulación del paciente (como análisis de TP / TTPo factor de coagulación específico) deben determinarse antes de la transfusión (dentro de las 24 horas) y dentro de las 24 horas posteriores a la transfusión si el paciente permanece hospitalizado.**

- **Las indicaciones aceptables para la transfusión de PFC pueden incluir:**
- **Deficiencias congénitas o adquiridas relacionadas con:**
- **Antitrombina III asociada a terapia con warfarina**
- **Factores II, V, VII, IX, X, XI,**
- **Deficiencia de vitamina K, plasminógeno o antiplasmina**
- **Enfermedad hepática**
- **Transfusión masiva (> 1 volumen de sangre en 24 horas)**
- **Coagulación intravascular diseminada**

#### **Criterios inaceptables**

- **Para suplementación nutricional**
- **Para reemplazo de volumen**