

Alteraciones de la coagulación en cirrosis, viejos y nuevos paradigmas

Old and new paradigms for cirrhosis associated coagulation abnormalities

Yesid Alberto Saavedra González, Est.,¹ Laura Margarita Ovadía Cardona,¹ Octavio Germán Muñoz Maya, MD,² Gonzalo Correa Arango, MD.²

¹ Estudiante de décimo semestre de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Médico internista especialista en Hepatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Fecha recibido: 06-12-11
Fecha aceptado: 15-05-12

Resumen

Introducción: el hígado cumple múltiples funciones en la coagulación sanguínea. En enfermedad hepática, por ejemplo, se altera la hemostasis sanguínea, situación que se manifiesta como hipercoagulabilidad en algunos pacientes o sangrado excesivo en otros. **Propósito:** revisar la evidencia actual sobre alteraciones en la coagulación de los pacientes con cirrosis. **Métodos:** se llevó a cabo una búsqueda utilizando los términos "MESH": *blood coagulation disorders, cirrhosis, hemostasis, hypercoagulability, bleeding y blood coagulation tests*. Se escogieron aquellos artículos cuyos títulos y *abstracts* se adaptaran mejor al propósito de esta revisión. **Resultados:** de 146 artículos se seleccionaron 76 para la elaboración del presente escrito. **Conclusión:** a pesar de las diversas alteraciones que presentan los pacientes cirróticos en la coagulación, el sistema hemostático se encuentra en un nuevo balance que las pruebas de coagulación utilizadas rutinariamente no reflejan; es por esto que no son herramientas útiles para la predicción del riesgo de sangrado o de complicaciones trombóticas.

Palabras clave

Trastornos de la coagulación, cirrosis, hipercoagulabilidad, sangrado, pruebas de coagulación sanguínea.

Abstract

In liver disease one of the liver's functions related to blood coagulation, hemostasis, is disturbed. This manifests as hypercoagulability in some patients and as excessive bleeding in others. **Objective:** The objective of this study was to review current evidence about blood coagulation disorders in cirrhotic patients. **Methods:** We conducted a search using the following "MESH" terms: *blood coagulation disorders, cirrhosis, hemostasis, hypercoagulability, bleeding and blood coagulation tests*. From the results articles whose titles and abstracts best fit with the aim of this review were chosen. **Results:** From 146 articles obtained, 76 were selected and used to construct this article. **Conclusion:** Despite the diverse blood coagulation disorders present in cirrhotic patients, the hemostatic system accomplishes a new balance that currently used blood coagulation tests fail to show. This is the why these cannot be considered useful tools for predicting the risk of bleeding or thrombotic complications.

Key words

Blood coagulation disorders, cirrhosis, hypercoagulability, bleeding, blood coagulation tests.

INTRODUCCIÓN

El hígado cumple múltiples roles en la coagulación sanguínea, tanto en la hemostasis primaria como secundaria

(1). Es el lugar donde se sintetiza el fibrinógeno y todos los factores de la coagulación II, V, VII, IX, X, XI, XII y XIII, excepto el factor VIII, que es sintetizado principalmente por las células endoteliales sinusoidales y, en menor can-

en células endoteliales (7). Cuando se presenta una lesión vascular y la sangre entra en contacto con el subendotelio, se da la interacción del FT celular con el factor VII circulante y lo activa. Este complejo (FT-VIIa) activa posteriormente los factores IX y X. El factor Xa se combina con el factor Va, proceso que ocurre en la superficie celular y da como resultado la producción de trombina en pequeñas cantidades, las cuales participarán en la activación de las plaquetas y del factor VIII en la siguiente fase (8).

Fase de 2 de amplificación: la lesión vascular permite que las plaquetas y componentes plasmáticos entren en contacto con tejidos extravasculares. Una vez esto sucede, las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial y se activan en aquellos sitios donde el FT ha sido expuesto. La trombina generada en la fase 1 amplifica la señal procoagulante al actuar como activador de los factores V, VIII y XI, los cuales se ubican en la superficie plaquetaria para servir como mediadores en reacciones de la siguiente fase (9, 10).

Fase 3 de propagación: esta fase está caracterizada por dos fenómenos principales. En el primero, el complejo tenaza (factor VIIIa, factor IXa, calcio $[Ca^{++}]$ y fosfolípidos) cumple la función catalizadora al promover la conversión del factor Xa; en el segundo, el complejo protrombinasa (factor Xa, factor Va, Ca^{++} y fosfolípidos) promueve la generación de grandes cantidades de trombina, las cuales son necesarias para la formación de un coágulo resistente a la fibrinólisis. Esto último es lo que se ha denominado *explosión de trombina*. El complejo protrombinasa es fundamental para la etapa final de esta fase gracias a que es 300 000 veces más activo que el factor Xa en lo que respecta a la catálisis de la protrombina. La trombina generada a partir de esto es la encargada de la activación del factor XIII y del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), sustancias que ayudan a conseguir y mantener la estabilidad del coágulo (11-13).

Se puede afirmar, entonces, que este modelo contempla una vía única y la focalización del proceso en las superficies celulares (14, 15).

Sistemas anticoagulantes: con el fin de evitar la formación de cantidades excesivas de trombina, que son innecesarias y potencialmente perjudiciales, el sistema hemostático está controlado de forma estricta por los anticoagulantes naturales. Estos compuestos están localizados en el endotelio vascular, de los que se destacan el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI, por su sigla en inglés), la antitrombina y la proteína C (6).

El TFPI ejerce su función al unirse al complejo FT-FVII, con lo que evita que este active los factores IX y X. La antitrombina tiene una acción doble al actuar directamente

sobre la trombina pero también sobre los factores IXa y Xa. La proteína C se halla en dos formas: la endotelial, que necesita de la trombomodulina para que actúe como receptor al momento de la activación por la trombina, y la proteína C circulante, que se une a un receptor endotelial.

Estos dos componentes permiten la transformación de proteína C a proteína C activada, que en presencia de su cofactor, la proteína S, inhibe los factores V y VIII (16, 17).

HEMOSTASIS PRIMARIA

Aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad hepática crónica desarrolla trombocitopenia, la cual empeora a medida que progresa la enfermedad (18). En pacientes con cirrosis avanzada, hasta el 90% de las plaquetas pueden ser almacenadas en el bazo; sin embargo, en estos pacientes el recuento de plaquetas periféricas, por lo general, permanece solo moderadamente disminuido (19). Otros mecanismos que están implicados en este fenómeno son la producción disminuida de trombopoyetina por el hígado y la vida media plaquetaria reducida, relacionada con la presencia de anticuerpos contra las glicoproteína (GP) IIb-IIIa y GP Ib/I producidos por los linfocitos B, especialmente en las cirrosis causadas por el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria (20-23).

En los pacientes con cirrosis por alcohol, la producción de las plaquetas está alterada por el déficit de ácido fólico y por los efectos tóxicos del etanol en la megacariopoyesis (24). El VHC también está asociado con un efecto mielosupresor que podría sumarse a las lesiones mencionadas previamente (22). Las alteraciones plaquetarias no se limitan exclusivamente a la disminución en su número, también pueden encontrarse algunos cambios funcionales como la menor producción de tromboxano A_2 , defectos en la GPIb (25), agregación alterada en respuesta al difosfato de adenosina (ADP), ácido araquidónico, colágeno y trombina, lo que refleja probablemente mecanismos alterados de transducción de señales y disminución en el número de receptores plaquetarios funcionales como consecuencia de la proteólisis por la plasmina (26, 27). Adicional a esto, la producción excesiva por parte del endotelio de algunos inhibidores de la agregación plaquetaria como el óxido nítrico y las prostaciclina, además de la proteólisis plaquetaria por la plasmina, contribuyen a la alteración en la activación de estas células (28).

Por su parte, en la hemostasis primaria del paciente cirrótico, el factor de von Willebrand se encuentra elevado de tal manera que puede alcanzar hasta 10 veces el valor normal y actuar como un elemento compensador para las alteraciones plaquetarias en número y función (19, 29).

HEMOSTASIS SECUNDARIA

Como se mencionó previamente, el hígado es el órgano donde se sintetizan la mayoría de los factores de coagulación, por lo que se puede encontrar una alteración numérica o funcional de estos en enfermedades hepáticas crónicas (30).

Los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, la protrombina y los factores VII, IX y X pueden estar alterados tanto cuantitativa como cualitativamente a consecuencia de la disminución de la γ -carboxilación, la cual afecta la conversión de residuos de ácido glutámico a ácido γ -carboxiglutámico en los precursores proteicos (31). La reducción de esta actividad enzimática se debe a la deficiencia de vitamina K o a la alteración en la síntesis de la carboxilasa dependiente de vitamina K en el hígado (32). Cuando el proceso de γ -carboxilación falla, se sintetizan proteínas inertes denominadas proteínas inducidas por ausencia de vitamina K (PIVKA, por su sigla en inglés), que no pueden ser ligadas por los puentes de calcio (18, 31).

El fibrinógeno es un reactante de fase aguda y permanece en niveles normales, e incluso elevados, en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada, mientras que los niveles disminuidos relacionados con una menor síntesis son vistos únicamente en enfermedad crónica severa o falla hepática aguda (19). A pesar de estas altas concentraciones, entre el 60% y el 70% de este compuesto es no funcional ya que tiene un contenido excesivo de ácido siálico y cadenas α anormales, lo que altera su polimerización y hace que este aumento en la cantidad no resulte en la mayor formación de fibrina (33).

ALTERACIONES EN EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

El sistema fibrinolítico se encarga de la degradación de la fibrina y se activa cuando hay depósito de esta en algún lugar del sistema vascular; así ejerce un control estricto sobre el sistema de la coagulación. La conversión de plasminógeno en plasmina es un proceso en el que intervienen diferentes activadores, como el activador tisular del plasminógeno (tPA) y el activador tipo uroquinasa del plasminógeno (uPA). Estos son contrarrestados por inhibidores de la activación como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), el inhibidor α 1 de la plasmina y el más recientemente descrito, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI). Este funciona para remover los residuos de lisina de la fibrina y prevenir así la unión y activación de plasminógeno en su superficie (34).

Todas las proteínas implicadas en este proceso, a excepción del tPA y PAI-1, son sintetizadas en el hígado (18). La cirrosis, al igual que otras enfermedades hepáticas crónicas, está asociada con bajos niveles de plasminógeno, α 2 antiplasmina, inhibidor de plasmina, factor XIII y TAFI,

pero con concentraciones aumentadas de PAI-1 y tPA, éste último debido a la disminución de su eliminación y al aumento de la liberación por el endotelio activado (5, 35).

El balance del sistema fibrinolítico es de gran importancia para evitar la generación no deseada de plasmina; es así como la perturbación de dicho balance puede resultar en hiper o hipofibrinólisis, que pueden asociarse con eventos hemorrágicos o trombóticos, respectivamente (5). De manera clásica, en los pacientes cirróticos se ha descrito un estado de hiperfibrinólisis; sin embargo, la evidencia de dicho estado aún no se valida del todo ya que esta afirmación se basa en las mediciones de componentes individuales más que en pruebas globales, lo que no brinda una imagen completa del complejo balance fibrinolítico, regulado de manera estrecha por los activadores y antiactivadores (25). Últimamente se le ha prestado mucha atención al papel que el TAFI desempeña; se ha postulado que bajos niveles de este inhibidor podrían explicar la hiperfibrinólisis en los pacientes cirróticos. Lisman evaluó dicha hipótesis a través de la medición de componentes individuales y con el uso de pruebas globales que estimaban la capacidad fibrinolítica total. Concluyó que la deficiencia de TAFI en cirróticos no está asociada con hiperfibrinólisis; en cambio sugirió que al igual que en la coagulación, en este sistema se logra un nuevo balance entre los factores pro y antifibrinolíticos (36). A pesar de esto, la controversia no ha sido resuelta debido a que otros autores han reportado resultados opuestos de una relación entre TAFI e hiperfibrinólisis (37).

HIPERCOAGULACIÓN EN ENFERMEDAD HEPÁTICA

La deficiencia de factores procoagulantes en enfermedad hepática crónica pudiese ser la responsable de la tendencia al sangrado de los pacientes con cirrosis. No obstante, también se ha demostrado una disminución en la producción de anticoagulantes endógenos como la proteína C, proteína S, trombomodulina y tPA (38, 39). Además, en la cirrosis se presenta una reducción en la producción proteica, que se traduce en una reserva disminuida de factores hacia ambos lados del sistema, lo que a su vez reduce la capacidad de compensar incluso pequeñas variaciones en la hemostasis sanguínea, que en ocasiones favorece un estado de hipercoagulabilidad. Un ejemplo sería la disminución en las reservas de proteína C: pequeñas deficiencias de esta generan alteración del balance hemostático y favorecen el estado protrombótico (4).

En la cirrosis se presenta un estado constante de vasodilatación sistémica. Este afecta especialmente el lecho esplácnico, situación que contribuye al desarrollo de estasis vascular, la cual se acompaña de altas concentraciones de factores procoagulantes. De esta manera aporta a la alta prevalencia de trombosis portal (40).

Como manifestaciones clínicas del predominio del estado de hipercoagulabilidad se encuentra la enfermedad trombotica macrovascular, que puede presentarse como tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP) o trombosis de la vena porta. Debido a que en la práctica clínica se le da mayor importancia a la detección de las anormalidades en la coagulación que favorezcan el sangrado, este fenómeno muy pocas veces se diagnostica antes de que se presenten dichos desenlaces (4).

Otra manifestación es la trombosis microvascular, cuyas principales características son la hipertensión portal y portopulmonar (41). Posiblemente su fisiopatología se explica por la pérdida de la barrera endotelial, lo que activa la cascada de la coagulación y expone el músculo liso a señales de vasoconstricción, proliferación y trombosis, con el posterior desarrollo de arteriopatía (42). La presencia de microtrombos en la microvasculatura hepática se ha asociado con mayor inflamación hepática, fibrosis y rápido establecimiento de cirrosis, fenómeno que hace parte del proceso denominado *extinción de parénquima* (43).

“REBALANCE” HEMOSTÁSICO EN CIRROSIS

Los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan alteraciones de la coagulación, tanto de las vías procoagulantes como anticoagulantes (4). Aunque las pruebas hemostáticas rutinarias como el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) e INR pueden indicar una tendencia hacia el sangrado, diferentes estudios han demostrado que sus valores no se asocian con ni predicen el riesgo de presentar trombosis o hemorragia, con lo que se demuestra poca efectividad y correlación clínica, especialmente si se toma en cuenta que los exámenes de laboratorio actuales no brindan una mirada integral al sistema de coagulación (44).

En pacientes con cirrosis, el sistema de hemostasis se encuentra en un estado de “rebalance”, ya que los cambios en alguna de estas vías generan, a su vez, cambios compensatorios en la otra (véase tabla 1) (19, 34, 45). Es frecuente observar trombocitopenia y defectos en la función de las plaquetas; sin embargo, estos problemas son compensados por los niveles elevados de factor de von Willebrand y la disminución en los niveles de la proteasa encargada de la degradación de este factor (19, 29, 46). El resultado de esto es una mejora en la adhesión plaquetaria, evidenciado en las pruebas *in vitro* (44).

Se ha demostrado que los pacientes con cirrosis tienen intacta la capacidad para producir trombina (47). Adicional a esto, existe en los pacientes con enfermedad hepática crónica una resistencia intrínseca a la acción de la trombomodulina, el activador fisiológico de la proteína C (48). Finalmente, los niveles reducidos de los inhibidores de la

fibrinólisis están balanceados, al menos de manera parcial, con los niveles disminuidos de factores profibrinolíticos, en particular el plasminógeno (36).

Tabla 1. Alteraciones en el sistema hemostático en pacientes con enfermedad hepática.

Cambios que alteran la hemostasis	Cambios que promueven la hemostasis
Trombocitopenia	Concentración elevada de FVW
Producción aumentada de ON y prostaciclina	Niveles de factor VIII aumentados
Niveles bajos de factores II, V, VII, IX, X y XI	Disminución de los niveles de proteína C, proteína S, antitrombina, α_2 macroglobulina
Disfibrinogenemia	Niveles bajos de plasminógeno
Deficiencia de vitamina K	
Niveles bajos de α_2 antiplasmina, factor XIII y TAFI	
Niveles elevados de tPA	

FVW: factor de von Willebrand; ON: óxido nítrico. Alteraciones en el sistema hemostático en pacientes con enfermedad hepática (Tomada y modificada de: Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53(2): 362-71).

El efecto de todos estos cambios es un sistema hemostático con un nuevo balance, pero aún funcional. No obstante, este balance es más precario e inestable comparado con el de un individuo sano, de tal manera que es posible que pequeños cambios en alguno de sus componentes puedan alterarlo; esto podría explicar la presentación de complicaciones como sangrado o trombosis (44).

PRUEBAS DE LABORATORIO

A pesar de su uso ampliamente difundido, se ha demostrado que las pruebas utilizadas para evaluar la hemostasis primaria y secundaria en pacientes con cirrosis no son de utilidad en la práctica clínica por su poco valor como predictores de riesgo de sangrado, particularmente por que estas se afectan cuando los niveles de factores procoagulantes se encuentran entre un 30%-40% de sus valores normales (49-52).

El tiempo de sangría, considerado de larga data como el examen adecuado para la evaluación de la hemostasis primaria, es prolongado hasta en el 40% de los pacientes con cirrosis; sin embargo, la relevancia clínica de dicho hallazgo no ha sido claramente establecida. Estudios que evaluaron el papel de la desmopresina en el tratamiento estándar de pacientes con cirrosis encontraron que a pesar de que dicho fármaco disminuyó el tiempo de sangría, no logró reducir el

sangrado en pacientes que sometidos a procedimientos de alto riesgo como la hepatectomía; tampoco disminuyó la tasa de hemorragia variceal, lo que indica que la corrección del tiempo de sangría no resulta necesariamente en mejoría de la hemostasis primaria (53, 54).

El TP evalúa la vía intrínseca de la coagulación detectando deficiencias de factores de coagulación II, V, VII, X y fibrinógeno, mientras que el TTPa evalúa la vía extrínseca. Esta prueba identifica la deficiencia de todos los factores de la coagulación excepto los factores VII y XIII. El TP y el TTPa no reflejan de manera adecuada el nuevo balance en la coagulación que se desarrolla en los pacientes con enfermedad hepática, porque estos solo miden la fase procoagulante y en las hepatopatías crónicas también hay una disminución de los anticoagulantes naturales (47). Para que ejerza toda su función anticoagulante, la proteína C debe ser activada por la trombina y que este proceso sea aumentado por la trombomodulina, glicoproteína que se encuentra en las células endoteliales. A su vez, la trombomodulina necesita ser activada por glucosaminoglucanos endoteliales como el heparán-sulfato (55). En este punto cabe anotar que ni el plasma ni los reactivos utilizados para la realización del TP o TTPa contienen trombomodulina o glucosaminoglucanos, motivo por el cual se puede afirmar que estas pruebas representan principalmente la trombina generada por los factores procoagulantes, pero en menor medida la inhibición ejercida por los anticoagulantes naturales (47).

A pesar de que en los pacientes con cirrosis las pruebas como el TP y el TTPa permanecen alteradas, cuando el balance entre factores pro y anticoagulantes es medido por otros métodos que evalúan de forma más completa el funcionamiento del sistema de la coagulación, este resulta ser normal. Es así como Tripodi y colaboradores demostraron que la formación de trombina en los pacientes cirróticos es normal o no difiere significativamente de la producida por personas sin alteración hepática cuando el recuento plaquetario está entre 50 000 y 60 000 plaquetas por mililitro, de modo que su producción es óptima cuando el recuento es igual o mayor a 100 000 plaquetas por mililitro (56). Por lo tanto, se puede inferir que la coagulación en pacientes con cirrosis es normal si los niveles de plaquetas son suficientemente altos para sostener la generación normal de trombina; de esta manera se recomienda que al momento de realizar procedimientos que generen riesgo moderado de sangrado en estos pacientes el recuento plaquetario mínimo sea de 50 000/mL, mientras que para procedimientos de riesgo alto este debe estar cerca de los 100 000/mL (57).

También se ha demostrado que bajo condiciones fisiológicas de flujo, las plaquetas de pacientes con cirrosis son capaces de interactuar normalmente con el colágeno y el fibrinógeno, siempre y cuando se ajuste el recuento plaquetario y el hematocrito a niveles normales; por ende *in vivo*, los defectos

de número y función plaquetaria parecen no ser tan relevantes como se ha considerado hasta ahora (36, 56, 58).

Inicialmente el INR fue validado para la estandarización del TP únicamente en pacientes que reciben terapia con antagonistas de vitamina K como la warfarina (59). Sin embargo, también se usa en la evaluación de los pacientes con enfermedad hepática, e incluso hace parte del modelo para la predicción de supervivencia en pacientes con enfermedad hepática en estado terminal (MELD, por su sigla en inglés) (60, 61). El problema radica en el uso del índice internacional de sensibilidad (ISI) para el cálculo del INR, que genera una variabilidad interlaboratorio entre el 25% y el 78% en la media del INR de pacientes con enfermedad hepática (62-66). Adicionalmente el ISI no está validado en pacientes cirróticos en quienes la coagulopatía es más compleja, ya que además de compartir las deficiencias de factores de la coagulación que presentan los pacientes anticoagulados, también tienen deficiencias de factor V y de síntesis del fibrinógeno (67).

Dicho lo anterior, es más apropiado pensar que la historia de sangrados previos, la presencia y el tamaño de las varices esofágicas, el grado de hipertensión portal y las comorbilidades tales como la falla renal o anemia, tienen un mayor valor predictivo de sangrado en pacientes cirróticos que la alteración de los exámenes de coagulación rutinarios (31).

NUEVAS PRUEBAS

El analizador de función plaquetaria (FPA, por su sigla en inglés) es una prueba (o *test*) rápida e *in vitro* que permite la medición cuantitativa de la hemostasis primaria. Este dispositivo funciona con sangre que fluye constantemente en un sistema *vacuum* a través de un capilar y una apertura microscópica recubierta por colágeno y agonistas. El tiempo que demore en cerrar la apertura es un indicador de adhesión y agregación plaquetaria (68, 69).

Tripodi y colaboradores crearon la prueba de generación de trombina que, como su nombre lo indica, está diseñada para investigar la generación de esta peptidasa en presencia de inhibidores de la coagulación (47). En dicha prueba se activa la coagulación con pequeñas cantidades de factor tisular como desencadenante y fosfolípidos como sustitutos de plaquetas (70, 71). Mediante esta prueba se obtiene la curva de generación de trombina, que es una gráfica de su concentración contra el tiempo, en la que se determina el potencial endógeno de este factor, que es la cantidad de trombina que una muestra de plasma puede generar bajo las condiciones de la prueba y que representa el balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes. Es la prueba que más se acerca a las condiciones *in vivo*, aunque requiere de mayor investigación y validación (72).

DISCUSIÓN

Contrario al paradigma por el que la cirrosis se consideraba una enfermedad en la que la tendencia de los pacientes era principalmente hacia el sangrado, actualmente se ha demostrado que coexiste un estado de hipercoagulabilidad que se manifiesta con desenlaces trombóticos micro o macrovasculares pocas veces atribuidos a esta condición. Paralelo a estos hallazgos se postula que el sistema de coagulación en los pacientes con cirrosis se encuentra en un estado de "rebalance" que, si bien es más precario que en las personas sanas, les permite funcionar adecuadamente aun en situaciones de estrés significativo siempre y cuando se ajuste el recuento plaquetario y el hematocrito a los niveles apropiados para su condición. Como las pruebas comúnmente utilizadas para la evaluación del estado de coagulación de estos pacientes no muestran este nuevo rebalance ya que se centran en las alteraciones del componente procoagulante, no deben considerarse herramientas útiles para la predicción del riesgo de sangrado o de complicaciones trombóticas; por ende, no es apropiada la toma de decisiones con base en la alteración de sus resultados.

REFERENCIAS

1. Basili S, Raparelli V, Violi F. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? Yes. *Eur J Intern Med* 2010; 21(2): 62-4.
2. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med* 2010; 5(1): 7-12.
3. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 2004; 91(2): 267-75.
4. Northup PG. Hypercoagulation in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13(1): 109-16.
5. Tripodi A. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? No. *Eur J Intern Med* 2010; 21(2): 65-9.
6. Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32(Suppl 1): 32-8.
7. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(8): 1687-93.
8. Gomez K, McVey JH. Tissue factor initiated blood coagulation. *Front Biosci* 2006; 11: 1349-59.
9. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7(4): 459-64.
10. Oliver JA, Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Thrombin activates factor XI on activated platelets in the absence of factor XII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(1):170-7.
11. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003; 1(7): 1504-14.
12. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1): 41-8.
13. Crawley JT, Zanardelli S, Chion CK, Lane DA. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl 1): 95-101.
14. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 38(4 Suppl 12): 958-65.
15. Hoffman MM, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep* 2005; 4(5): 391-6.
16. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003; 124(3 Suppl): 26S-32S.
17. Dahlbäck B, Stenflo J. Regulatory mechanisms in hemostasis: natural anticoagulants. En: Hoffman R, Furie B, Benz Jr. EJ, McGlave P, Silberstein LE, Shattil SJ, editors. *Hematology: basic principles and practice*. 5 edition. Philadelphia: Churchill, Livingstone: Elsevier; 2009. p. 1843-9.
18. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006; 12(48): 7725-36.
19. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007 24(4): 250-8.
20. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, et al. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44(5): 754-8.
21. Kajihara M, Kato S, Okazaki Y, Kawakami Y, Ishii H, Ikeda Y, et al. A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37(6): 1267-76.
22. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24(2): 135-40.
23. Feistauer SM, Penner E, Mayr WR, Panzer S. Target platelet antigens of autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25(6): 1343-5.
24. Levine RF, Spivak JL, Meagher RC, Sieber F. Effect of ethanol on thrombopoiesis. *Br J Haematol* 1986; 62(2): 345-54.
25. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in liver cirrhosis: myth or reality? *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(7-8): 445-8.
26. Escolar G, Cases A, Vinas M, Pino M, Calls J, Cirera I, et al. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999; 84(7): 614-9.
27. Pasche B, Ouimet H, Francis S, Loscalzo J. Structural changes in platelet glycoprotein IIb/IIIa by plasmin: determinants and functional consequences. *Blood* 1994; 83(2): 404-14.
28. Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001; 89(3): 273-93.

29. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44(1): 53-61.
30. Kerr R. New insights into haemostasis in liver failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(Suppl 1): S43-5.
31. Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases. *Adv Med Sci* 2010; 55(1): 16-21.
32. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, Kruger SF, Furie B. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med* 1981; 305(5): 242-8.
33. Francis JL, Armstrong DJ. Fibrinogen-bound sialic acid levels in the dysfibrinogenaemia of liver disease. *Haemostasis* 1982; 11(4): 215-22.
34. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol* 2007; 46(4): 727-33.
35. Leiper K, Croll A, Booth NA, Moore NR, Sinclair T, Bennett B. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and activator-inhibitor complex in liver disease. *J Clin Pathol* 1994; 47(3): 214-7.
36. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 131-9.
37. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003; 38(1): 230-7.
38. Lisman T, Leebeek FW, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002; 37(2): 280-7.
39. Vukovich T, Teufelsbauer H, Fritzer M, Kreuzer S, Knoflach P. Hemostasis activation in patients with liver cirrhosis. *Thromb Res* 1995; 77(3): 271-8.
40. Artiko V, Obradovic V, Petrovic M, Perisic M, Stojkovic M, Sobic-Saranovic D, et al. Hepatic radionuclide angiography and Doppler ultrasonography in the detection and assessment of vascular disturbances in the portal system. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(75): 892-7.
41. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, Kaplan S, Archer-Chicko CL, Kimmel SE, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2005; 11(9): 1107-11.
42. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(Suppl 2): S138-42.
43. Anstee QM, Wright M, Goldin R, Thursz MR. Parenchymal extinction: coagulation and hepatic fibrogenesis. *Clin Liver Dis* 2009; 13(1): 117-26.
44. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53(2): 362-71.
45. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006; 44(4): 1039-46.
46. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98(9): 2730-5.
47. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41(3): 553-8.
48. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137(6): 2105-11.
49. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981; 26(5): 388-93.
50. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45(9): 1413-25.
51. Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, Van Vliet HH. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 1986; 6(1): 79-86.
52. Tellez-Avila FI, Chavez-Tapia NC, Torre-Delgadillo A. [Coagulation disorders in cirrhosis]. *Rev Invest Clin* 2007; 59(2): 153-60.
53. Pivalizza EG, Warters RD, Gebhard R. Desmopressin before liver transplantation. *Can J Anaesth* 2003; 50(7): 748-9.
54. Wong AY, Irwin MG, Hui TW, Fung SK, Fan ST, Ma ES. Desmopressin does not decrease blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hepatectomy. *Can J Anaesth* 2003; 50(1): 14-20.
55. Dahlbäck B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol* 2004; 79(2): 109-16.
56. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006; 44(2): 440-5.
57. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 2006; 26(1): 133-9.
58. Lisman T, Adelmeijer J, de Groot PG, Janssen HL, Leebeek FW. No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis--studies under flow conditions. *J Thromb Haemost* 2006; 4(9): 2070-2.
59. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983; 49(3): 238-44.
60. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2): 464-70.

61. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41(2): 353-8.
62. Arjal R, Trotter JF. International normalized ratio of prothrombin time in the model for end-stage liver disease score: an unreliable measure. *Clin Liver Dis* 2009; 13(1): 67-71.
63. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007; 46(2): 520-7.
64. Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, Weir K, Keeney M, Boyle E, et al. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost* 1994; 71(6): 727-30.
65. Denson KW, Reed SV, Haddon ME, Woodhams B, Brucato C, Ruiz J. Comparative studies of rabbit and human recombinant tissue factor reagents. *Thromb Res* 1999; 94(4): 255-61.
66. Robert A, Chazouillères O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996; 24(6): 1392-4.
67. Kamath PS, Kim WR. The international normalized ratio of prothrombin time in the model for end-stage liver disease score: a reliable measure. *Clin Liver Dis* 2009; 13(1): 63-6.
68. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apher Sci* 2003; 28(3): 307-17.
69. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vitro platelet function analyzer--PFA-100. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(Suppl 2): 106-12.
70. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoord R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(1): 4-15.
71. Chantarangkul V, Clerici M, Bressi C, Giesen PL, Tripodi A. Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability. *Haematologica* 2003; 88(5): 547-54.
72. Tripodi A. Tests of coagulation in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13(1): 55-61.