PROYECTO DE INVESTIGACIÓN · PROTOCOLO DEL REGISTRO

Registro AEEH Hep-STOP

Registro Nacional de Manejo Hemostático Peri-procedimiento en Pacientes con Cirrosis y Enfermedades Vasculares Hepáticas

Promotor: Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)

Versión **1.1** · Fecha **24/11/2026**

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1 Identificación del registro

Título: Registro Nacional de Manejo Hemostático Peri-procedimiento en Pacientes con Cirrosis y Enfermedades Vasculares Hepáticas (Registro AEEH Hep-STOP). Registro multicéntrico nacional y prospectivo sobre las alteraciones de la hemostasia, su manejo profiláctico y su relación con el sangrado peri-procedimiento en pacientes sometidos a procedimientos invasivos.

Acrónimo: Hep-STOP.

v1.0 (24/9/2026): versión evaluada y aprobada por el CEIm (código interno 2026.372).

v1.1 (24/11/2026): ajustes editoriales de coherencia con el cuaderno de recogida de datos, sin cambios sustanciales.

Tipo de estudio: Estudio observacional, prospectivo, no intervencionista, de tipo registro multicéntrico de ámbito nacional.

1.2 Identificación del promotor

Promotor: Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). C/ Sor Ángela de la Cruz 8, 1.º A. CP 28020 Madrid.

1.3 Estructura del registro (conforme a la Normativa de Registros de la AEEH)

Dirección científica: Dr. José Ignacio Fortea. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. **[correo electrónico: jifortea@gmail.com / teléfono: 942202520, Ext 75047]**.

Comité de Dirección (coordinador/a y vocales): Dr. José Ignacio Fortea (coordinador, H.U. Marqués de Valdecilla, Santander); Dr. Andrés Cárdenas (Hospital Clínic, Barcelona); Dr. Luis Ibáñez (H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid); Dra. Anna Brujats (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); Dra. Elba Llop (Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid).

Investigadores principales de los centros participantes: Los centros e investigadores participantes se incorporarán de forma progresiva a medida que se reciban y aprueben las solicitudes de participación. El listado actualizado se mantendrá como anexo al protocolo.

Coordinador Informático: designado por la AEEH

2. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con cirrosis y enfermedades vasculares hepáticas presentan con frecuencia trombopenia y/o una prolongación del tiempo de protrombina (TP/INR), alteraciones que se han interpretado clásicamente como reflejo de un estado prohemorrágico. Esta interpretación ha promovido el uso generalizado de medidas profilácticas —fundamentalmente la transfusión de plasma fresco congelado y de concentrados de plaquetas— antes de la realización de procedimientos invasivos, con el objetivo de «corregir» dichos parámetros.

El conocimiento actual de la fisiopatología ha modificado sustancialmente este paradigma. A diferencia de las coagulopatías hereditarias, la cirrosis afecta de forma paralela a factores procoagulantes y anticoagulantes de síntesis hepática, y se acompaña de cambios cuantitativos y cualitativos en las plaquetas y en la fibrinólisis, dando lugar a una hemostasia «reequilibrada» (rebalanced hemostasis), si bien más frágil. Aunque la evidencia es más limitada, una situación análoga ocurre en los pacientes con enfermedades vasculares hepáticas. Las pruebas convencionales de hemostasia (INR y recuento plaquetario) no reflejan adecuadamente este nuevo equilibrio, por lo que no deberían utilizarse de forma aislada para indicar profilaxis antes de un procedimiento invasivo.

En los últimos años, este cambio de paradigma ha llevado a las principales sociedades científicas a revisar sus recomendaciones (EASL 2022, AASLD 2021, AGA 2021 y guía de la ISTH 2022). Ninguna de ellas recomienda corregir el INR con independencia del riesgo hemorrágico del procedimiento, y todas abogan por un enfoque más o menos restrictivo en la transfusión de hemoderivados, con un manejo individualizado en presencia de trombopenia grave o hipofibrinogenemia.

Pese a ello, en la práctica real persiste una notable variabilidad en la evaluación de la hemostasia y en el manejo profiláctico peri-procedimiento, con umbrales de transfusión distintos entre hospitales y entre especialistas y, a menudo, sin un beneficio claro para el paciente. El uso innecesario de hemoderivados no está exento de riesgos —sobrecarga circulatoria, incremento de la presión portal, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI), reacciones transfusionales, infecciones o aloinmunización— y conlleva un coste sanitario relevante.

En este contexto, las pruebas viscoelásticas (tromboelastografía [TEG] y tromboelastometría rotacional [ROTEM]) ofrecen una visión más global y funcional de la hemostasia —integrando la hemostasia primaria, la secundaria y la fibrinólisis—, y su principal valor clínico radica en su elevado valor predictivo negativo: identificar de forma fiable a los pacientes que no van a sangrar por causa de sus alteraciones hemostáticas, lo que permitiría restringir con seguridad el uso de hemoderivados. Sin embargo, todavía no se han validado puntos de corte específicos para el contexto peri-procedimiento en la cirrosis o en las enfermedades vasculares hepáticas, una laguna que el estudio CIR-ROTEM, asociado a este registro, pretende abordar.

La evidencia disponible en este campo procede fundamentalmente de estudios retrospectivos con tamaños muestrales, poblaciones y diseños muy dispares, lo que limita su calidad. Tanto las sociedades científicas como los expertos abogan por la realización de estudios prospectivos que aporten datos más sólidos y permitan avanzar en el conocimiento en un campo muy necesitado de ello.

La Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) constituye la comunidad científica de mayor relevancia en el campo de la Hepatología en España y ha impulsado en los últimos años el desarrollo de registros nacionales que han permitido crear bases de datos multicéntricas, generar conocimiento y trabajar en red. El desarrollo del Registro AEEH Hep-STOP responde a una necesidad no cubierta y ofrece la oportunidad de disponer de información fiable y representativa que contribuya a homogeneizar y a mejorar la seguridad y la calidad de la atención de estos pacientes.

2.1 Bibliografía relevante

1. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2022;76(5):1151-1184. doi:10.1016/j.jhep.2021.09.003
3. Northup PG, Garcia-Pagán JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the AASLD. Hepatology. 2021. doi:10.1002/hep.31646
4. O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. Gastroenterology. 2021. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.015
5. Roberts LN, Lisman T, Stanworth S, et al. Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2022. doi:10.1111/jth.15562
6. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. Am J Gastroenterol. 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000486
7. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions. J Vasc Interv Radiol. 2019. doi:10.1016/j.jvir.2019.04.017
8. Kietaibl S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (second update). Eur J Anaesthesiol. 2023. doi:10.1097/eja.0000000000001803
9. Intagliata NM, et al. Gastroenterology. 2023. doi:10.1053/j.gastro.2023.05.046
10. Zanetto A, et al. Hepatol Commun. 2021. doi:10.1002/hep4.1641
11. Fortea JI, et al. Dig Liver Dis. 2019. doi:10.1016/j.dld.2018.06.003
12. 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. doi:10.1002/hep.28148
13. Kumar M, et al. Thromboelastography-guided blood component use in patients with cirrhosis with nonvariceal bleeding: a randomized controlled trial. Hepatology. 2020. doi:10.1002/hep.30794
14. Rout G, et al. Thromboelastography-guided blood product transfusion in cirrhosis with coagulopathy: a randomized controlled trial. J Clin Gastroenterol. 2020. doi:10.1097/mcg.0000000000001214
15. Calleja JL, et al. Gastroenterol Hepatol. 2024. doi:10.1016/j.gastrohep.2023.03.008

3. OBJETIVO Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

Objetivo principal. Conocer la incidencia y el impacto del sangrado peri-procedimiento y describir el manejo hemostático empleado, en la práctica clínica real en España, en pacientes con cirrosis y enfermedades vasculares hepáticas sometidos a procedimientos invasivos.

Objetivos secundarios:

- Evaluar el riesgo hemorrágico de los distintos procedimientos invasivos —en particular de aquellos con evidencia limitada— y su relación con la clasificación de riesgo hemorrágico del procedimiento (bajo/alto riesgo).
- Identificar los factores clínicos y analíticos asociados a un mayor riesgo de sangrado post-procedimiento.
- Describir el uso profiláctico de hemoderivados (plaquetas, plasma fresco congelado, fibrinógeno, complejo protrombínico), de ácido tranexámico y de agonistas del receptor de la trombopoyetina (avatrombopag, lusutrombopag) en la práctica clínica real.
- Describir el manejo peri-procedimiento del tratamiento antiagregante y anticoagulante.
- Caracterizar el perfil hemostático previo al procedimiento mediante pruebas convencionales y, cuando estén disponibles, pruebas viscoelásticas (tromboelastografía/ROTEM).
- Estimar la incidencia de complicaciones trombóticas peri-procedimiento.

Proyectos y sub-estudios asociados:

- **Estudio CIR-ROTEM (en marcha):** evaluación del papel de las pruebas viscoelásticas (ROTEM/TEG) para guiar la transfusión en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, que actúa como estudio piloto y prueba de factibilidad del registro.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio es un registro observacional, prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional, coordinado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), que se llevará a cabo en los centros hospitalarios españoles con miembros de la AEEH que manifiesten su interés en participar. Se trata de un estudio no intervencionista: la recogida de datos se realizará de acuerdo con la práctica clínica habitual, sin que la participación en el registro condicione ninguna actuación diagnóstica o terapéutica adicional a las que el paciente recibiría en cualquier caso. La unidad de registro es el procedimiento: un mismo paciente puede incluirse por más de un procedimiento, cada uno como un registro independiente enlazado mediante el Record ID del primero.

Los datos se incluirán en una base de datos anonimizada a través de un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe) alojado en la plataforma REDCap de la AEEH, con el apoyo del Coordinador Informático designado por la AEEH. La monitorización de los datos se realizará de forma centralizada, con un mínimo de dos rondas anuales, preferentemente a cargo de un monitor financiado por la AEEH y, en su defecto, por los miembros del Comité de Dirección del registro.

Descripción de las variables. El CRDe recoge las siguientes categorías de variables:

- **Datos basales:** fecha, edad, sexo, peso, talla y hospital; tipo de enfermedad de base (cirrosis, enfermedad vascular portosinusoidal, trombosis portal, síndrome de Budd-Chiari, síndrome de obstrucción sinusoidal u otra); participación en estudio específico (p. ej. CIR-ROTEM); hemograma (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas); coagulación (TP, TTPa, INR, fibrinógeno); bioquímica (creatinina, sodio, urea, bilirrubina, ALT, AST, albúmina); MELD y Child-Pugh (A/B/C).
- **Clínica hepática:** varices esofagogástricas (no / bajo riesgo / alto riesgo); tratamiento con betabloqueantes no selectivos (no/propranolol/carvedilol); carcinoma hepatocelular y estadio BCLC si está activo; ascitis (no/controlada/recurrente/refractaria); peritonitis bacteriana espontánea previa; antecedente de hemorragia por varices; encefalopatía (no/episódica/recurrente/persistente); insuficiencia renal crónica (estadio), fracaso renal agudo e infección; antecedente de sangrado y trombofilia.
- **Procedimiento y profilaxis:** tipo de procedimiento; carácter urgente o reglado; riesgo hemorrágico del procedimiento (bajo/alto); plaquetas pre-procedimiento y unidades transfundidas · cifra post; agonistas del receptor de la trombopoyetina (avatrombopag/lusutrombopag) y dosis · plaquetas post; plasma fresco congelado y volumen · INR post; complejo protrombínico · INR post; fibrinógeno · nivel post; ácido tranexámico y dosis; ROTEM/TEG post-transfusión.
- **Tratamiento antitrombótico:** antiagregantes (aspirina / inhibidores P2Y12); anticoagulantes (AVK / ACOD / HBPM); riesgo cardiovascular o tromboembólico (alto / no alto); retirada y reintroducción con fechas; clasificación del riesgo trombótico según los criterios recogidos en el cuaderno de recogida de datos.
- **Seguimiento a 28 días:** sangrado mayor (fatal, en área crítica, descenso de hemoglobina ≥ 2 g/dL o transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes); sangrado clínicamente relevante no mayor (que requiere intervención, hospitalización o valoración); otros sangrados; transfusión de concentrados de hematíes (sí/no y n.º de unidades); reacciones adversas a hemoderivados (grado 1-4); trombosis (sí/no y tipo); trasplante, éxitus o cirugía mayor a 28 días, con fecha.

5. SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 o más años de edad.
- Diagnóstico de cirrosis hepática (de cualquier etiología) y/o enfermedad vascular hepática.
- Realización de un procedimiento invasivo o quirúrgico durante el periodo de inclusión.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Negativa del paciente a participar o a otorgar el consentimiento informado.

Tamaño muestral. Al tratarse de un estudio observacional de tipo registro, no se establece un tamaño muestral mínimo predeterminado; se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en cada centro participante durante todo el periodo de vigencia del registro.

6. TRATAMIENTO Y CALENDARIO DEL ESTUDIO

No está previsto realizar visitas ni pruebas específicas para este estudio, ya que se basa en la recogida de datos clínicos de acuerdo con la práctica habitual y de forma no intervencionista. La información se recogerá en el momento del procedimiento invasivo (basal), incluidos los parámetros peri-procedimiento/post-transfusión cuando procedan, y a los 28 días, para documentar las complicaciones hemorrágicas y trombóticas y los desenlaces asociados.

El Registro Hep-STOP se concibe como un registro prospectivo de inclusión continua y duración indefinida (sine die), sin una fecha de finalización predeterminada. La inclusión de pacientes comenzará tras la obtención de las autorizaciones pertinentes y se mantendrá de forma abierta y continuada. El Comité de Dirección del Registro, junto con el promotor (AEEH), realizará cortes periódicos de los datos para su análisis y podrá acordar en cualquier momento la modificación, la suspensión o el cierre del registro, comunicándolo al CEIm de referencia cuando proceda.

7. ESTADÍSTICA

El análisis de los datos se realizará mediante las técnicas estadísticas habituales. Dado que el registro dará soporte a distintos proyectos de investigación, el plan de análisis estadístico específico (variables, comparaciones y modelos) se detallará en cada uno de ellos.

8. ÉTICA Y ASPECTOS LEGALES

El estudio se realizará en cumplimiento de la Declaración de Helsinki (versión en vigor; actualmente Fortaleza, Brasil, octubre de 2013) y de acuerdo con el protocolo y con los requisitos legales pertinentes, en particular la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

El registro y la documentación asociada (protocolo, hoja de información al paciente y consentimiento informado) han sido evaluados y aprobados por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de Cantabria (CEIm de referencia; código interno 2026.372), con carácter previo al inicio del registro.

Se solicitará el consentimiento informado a los pacientes antes de su inclusión en el estudio. En el caso de procedimientos realizados en situación de urgencia o en pacientes que no puedan otorgar el consentimiento en el momento de la inclusión, se actuará conforme a la legislación vigente y a las indicaciones del CEIm de referencia.

El Registro Hep-STOP se desarrolla bajo el auspicio y con la aprobación de la Junta Directiva de la AEEH, conforme a la Normativa de Registros de la AEEH (v4, enero de 2024). Cualquier proyecto, sub-estudio o encuesta que utilice los datos del registro o los recursos informáticos de la AEEH requerirá la aprobación del Comité de Dirección y, cuando proceda, de la Junta Directiva.

9. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (RGPD), y en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La base legal

que justifica el tratamiento de sus datos es el consentimiento que otorga el participante, conforme a lo establecido en el artículo 9 del Reglamento (UE) 2016/679.

Los datos recogidos para el estudio se identificarán únicamente mediante un código, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Solo el médico del estudio y sus colaboradores con derecho de acceso a los datos fuente (historia clínica) podrán relacionar los datos recogidos en el estudio con la historia clínica del paciente. La identidad de los participantes no estará al alcance de ninguna otra persona, a excepción de una urgencia médica o de un requerimiento legal.

Podrán tener acceso a la información personal identificada las autoridades sanitarias, el Comité de Ética de la Investigación y el personal autorizado por el promotor del estudio, cuando sea necesario para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente. Solo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar directamente al participante. En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos), los participantes podrán, en los términos previstos en la normativa vigente, limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o el traslado a un tercero (portabilidad) de los datos que hayan facilitado para el estudio. Para ejercer estos derechos deberán dirigirse al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del centro correspondiente.

Los datos ya recogidos no se podrán eliminar aunque el participante abandone el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales. El investigador y el promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 10 años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de la salud del paciente y por el promotor para otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello y así lo permitan la ley y los requisitos éticos aplicables.

10. GESTIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

No se contempla la recogida ni el almacenamiento de muestras biológicas. El registro recoge exclusivamente datos clínicos procedentes de la práctica asistencial habitual.

11. POLÍTICA DE PUBLICACIÓN

La difusión de resultados se regirá por la Normativa de Registros de la AEEH. La autoría principal y el orden de firma los establecerá el investigador principal de cada trabajo (primer, último y tercer firmantes); el segundo autor se reservará para el centro que incluya el mayor número de pacientes, y del cuarto al penúltimo firmante se ordenarán según el número de pacientes incluidos y la calidad/cantidad de las visitas, con un representante por centro. El grupo de trabajo se citará con el acrónimo Hep-STOP. La autoría final de cada comunicación o artículo será aprobada por el Comité de Dirección antes de su envío, y toda publicación reconocerá a la AEEH. La explotación científica seguirá el plan de informes de la normativa (informe inicial, memoria intermedia a los dos años y memoria final).