



CONFERENCIA DE CLAUSURA: TERAPÉUTICA ANTICOAGULANTE EN HEPATOPATÍA CRÓNICA.

D^r Javier Crespo, D^{ra} Angela Puente

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

El hígado tiene numerosas funciones hemostáticas, entre ellas la síntesis de todos los factores de la cascada de la coagulación (excepto el Factor VII). El balance entre factores pro y anticoagulantes es esencial para la generación de trombina en condiciones fisiológicas y una correcta homeostasis. En la enfermedad hepática avanzada existe un débil equilibrio entre el déficit de factores procoagulantes (que da como resultado la alteración de algunas pruebas convencionales, como el INR y tiempo de protombina) y la presencia de trombocitopenia, con el déficit de factores anticoagulantes de síntesis hepática (proteína C, proteína S y antitrombina III) y un aumento de factores procoagulantes (factor VIII o factor de Von Willebrand) ^(1, 2). La experiencia clínica actual sugiere que en los pacientes con cirrosis hepática no existe una hemostasis más o menos proclive al sangrado o a la trombosis, si no un equilibrio mucho más inestable. La precariedad de este equilibrio explica tanto los episodios de tromboticos como los hemorrágicos; además, la propia trombosis puede contribuir a la progresión de la enfermedad hepática ⁽³⁾.

Los pacientes cirróticos están expuestos tanto a episodios de trombosis venosa profunda como de tromboembolismo pulmonar a pesar de a pesar de la inadecuada percepción de una "anticoagulación natural" en los mismos; de hecho, el riesgo de estos eventos es incluso superior al de la población general. El tratamiento y la profilaxis de estas complicaciones deben seguir unas normas similares a los de otras poblaciones con similares factores de riesgo ⁽⁴⁾. Aunque múltiples estudios habían sugerido que los fenómenos de trombosis arterial eran infrecuentes en pacientes con una cirrosis hepática, los análisis más recientes sugieren que el ries-

go puede estar incrementado ⁽⁵⁾, particularmente en los pacientes con una enfermedad relacionada con el depósito de grasa. No existe un consenso adecuado respecto al tratamiento y la profilaxis de estas complicaciones, que generalmente se efectúa con diferentes fármacos antiplaquetarios, fundamentalmente debido a la coexistencia de trombopenia y alteraciones plaquetarias funcionales en estos pacientes. La trombosis puede contribuir a la progresión de la enfermedad hepática; este efecto puede estar mediado por una isquemia local secundaria a microtrombosis y la activación secundaria de células que pueden incrementar los fenómenos inflamatorios y fibróticos de la zona trombosada ⁽⁶⁾. En este sentido, un reciente estudio randomizado sugiere que la probabilidad de descompensación de la hepatopatía es menor en los pacientes cirróticos a los que se les administra heparina de bajo peso molecular (HBPM) de forma profiláctica ⁽⁷⁾. Este estudio y otros en marcha en pacientes que van a someterse a un trasplante hepático o ya trasplantados, sugieren que la administración de HBPM profiláctica puede evitar los fenómenos de microtrombosis y contribuir a retrasar la progresión de la enfermedad hepática.

Pero sin duda, la complicación relacionada con la alteración de la hemostasia a la que más interés se ha prestado es del desarrollo de trombosis portal (TP). La TP no tumoral es una complicación frecuente y potencialmente grave en los pacientes con cirrosis hepática que conlleva un empeoramiento de la función hepatocelular, la aparición de ascitis, sangrado por varices esofágicas y es un hándicap en el manejo de estos pacientes ya que puede modificar el esquema del tratamiento y las posibilidades de curación, principalmente en el contexto de un trasplante hepático ^(8, 9). Se estima una prevalencia entre el 0.6-16% del total de los pacientes cirróticos, elevándose a aproximadamente al 40% en los estadios terminales de la enfermedad, con incidencias de hasta el 5-10% anuales ⁽¹⁰⁾.

El riesgo de TP se incrementa cuando cualquiera de los tres componentes de la tríada de Virchow se altera

CORRESPONDENCIA: Dr. Javier Crespo
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
Avda. Valdecilla s/n • 39008 Santander.
Javiercrespo1991@gmail.com

(hipercoagulabilidad, estasis venoso y daño endotelial). Se ha demostrado una relación directa entre el riesgo de trombosis mesentérica, la severidad de la disfunción hepática y el grado de HTP⁽¹¹⁾. Numerosos grupos de investigación han intentado analizar la existencia de factores de alto riesgo para el desarrollo de TP, tanto hereditarios como adquiridos⁽¹²⁾. Entre los factores hereditarios que pueden considerarse de riesgo para el desarrollo de TP destacan el déficit de proteína S o de proteína C y la presencia de un síndrome antifosfolípídico, cuya prevalencia global se sitúa alrededor del 9,1% en población sana. En los últimos años se han identificado otros dos factores de alto riesgo protrombóticos; el factor V Leiden (prevalencia 6,7%) y mutación en el Gen de la protrombina (polimorfismo G20210A, prevalencia 2,5%)⁽¹³⁾. Asumiendo que dichos datos pueden ser extrapolados a la población de enfermos cirróticos, aproximadamente un 20% de los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan un alto riesgo hereditario de TP. En este colectivo, la anticoagulación está recomendada en estos pacientes en situaciones de riesgo trombotico (postoperatorio trasplante hepático, post inserción de TIPS). Sin embargo, como hemos explicado, la incidencia de trombosis del eje esplenoportal en pacientes cirróticos secundaria a factores hereditarios no supone más de 20% del total de las TP, por lo que es importante identificar cuáles son los factores adquiridos responsables del 80% del total de TP benignas. Clásicamente el sexo varón, cirugía previa del eje esplenoportal, la presencia de una enfermedad sistémica de perfil inflamatorio (como la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca...), episodios previos de sangrado por varices esofágicas, plaquetopenia, o incluso la escleroterapia del episodio de sangrado han sido considerados como factores de riesgo para el desarrollo de TP. En el año 2009 Zocco et al, realizó un estudio prospectivo con 100 pacientes cirróticos cuyo objetivo fue identificar qué factores relacionados con la hemodinámica hepática y la función hepatocelular estaban relacionados con el desarrollo de TP. De los 73 pacientes analizados al finalizar el seguimiento de 1 año, un 16% presentaron TP⁽¹⁴⁾. Se demostró que una función hepática deteriorada identificada con un valor MELD >13 puntos, una deficiencia en la síntesis de proteína C y antitrombina, eran tres marcadores pronósticos del desarrollo de TP ($p < 0.001$). Asimismo, se observó que una velocidad portal baja (<15 cm/sg) era el factor pronóstico independiente más importante para el desarrollo de TP de forma que un 91,7% de los pacientes que desarrollaron TP presentaban una velocidad portal menor de 15 cm/sg en la determinación basal, frente al 19,7% de pacientes velocidad enlentecida que no la presentaron dicho evento. La fisiopatología de este evento, parece estar justificada con el déficit de aclaramiento de trombina debido al éstasis venoso. Este resultado se intentó confirmar en un reciente estudio de Maruyama et al, en el que no sólo se evaluó los parámetros hemodinámicos del tronco portal,

sino también la influencia de la anatomía y hemodinámica de los vasos colaterales en el desarrollo de la TP⁽¹⁵⁾. En este estudio, la aparición de TP en pacientes cirróticos de etiología viral estaba relacionada de forma con la presencia de vasos colaterales con velocidad mayor de 10 cm/seg y flujo > 400 ml/min y no con la velocidad del tronco portal. El hecho de que la aparición de colaterales y la alteración de la hemodinámica en el eje esplenoportal pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo de TP, puede justificar el aumento de incidencia de este suceso en pacientes cirróticos a los que se le ha sometido a una cirugía del eje esplenoportal (no derivativa) como la esplenectomía, hipótesis no demostrada hasta el momento. Por último, la existencia de fenómenos inflamatorios intraabdominales como una peritonitis bacteriana espontánea, pueden contribuir a la activación endotelial que favorezca al estado protrombótico⁽¹⁶⁾.

Uno de los principales problemas en el manejo de la TP es su diagnóstico tardío ya que en más del 40% de los casos es asintomática y se detecta en métodos de imagen rutinarios cuando se encuentra en fase crónica o cavernomatosa. En dos tercios de los casos se presenta en forma de agravamiento de la HTP, infarto intestinal o dolor abdominal. Es muy importante el diagnóstico rápido e instauración precoz de tratamiento anticoagulante ya que tras 6 meses de tratamiento se puede lograr una recanalización completa en el 40% de los casos, sin embargo cuando la TP se encuentra en fase cavernomatosa, la eficacia del tratamiento es prácticamente nula, por lo que solo está indicada la anticoagulación a largo plazo en pacientes en los que se objetiva una progresión de la misma o presentan factores protrombóticos hereditarios. La tasa de recidiva tras retirada de anticoagulación en pacientes sin factores hereditarios se encuentra en el 21.4%⁽¹⁷⁾.

La eco-doppler abdominal es la técnica de imagen inicial para evaluar la permeabilidad de la vena portal ya que presenta una sensibilidad global del 89% y una especificidad del 92% y una tasa de falsos negativos del 11% en comparación con la angiografía o incluso la cirugía. Los resultados de la exploración son técnica y explorador-dependiente y en ocasiones por motivos anatómicos, no se logra una correcta visualización del sistema venoso portal o la correcta caracterización entre trombosis benigna/maligna. La eco-doppler con contraste aumenta la tasa de detección de la trombosis maligna ya que una captación en el seno del trombo portal sugiere la presencia de una trombosis tumoral. La ecografía abdominal no permite identificar con precisión la extensión del territorio trombosado, siendo más precisos la Angio-Resonancia Magnética y el Angio TAC.

Existe una información insuficiente acerca de la eficacia y seguridad de la anticoagulación en los pacientes cirróticos con TP⁽¹⁸⁾. Las guías de la AASLD recomien-

dan la anticoagulación durante 3 a 6 meses, siendo probablemente necesario el mantenimiento de forma indefinida se existe un trastorno trombofílico. El papel de la anticoagulación en la TP aguda es más controvertido, aunque los trabajos más recientes sugieren que el uso de HBPM es eficaz y seguro^(19, 20). Respecto al tipo de anticoagulación que debe instaurarse en estos pacientes la mayoría de los estudios recomiendan una pauta combinada de HBPM y antagonistas orales de la vitamina K (ACO). Se ha recomendado una terapia combinada y precoz de HBPM durante 4 semanas, seguidos de ACO, con tasas de recanalización superiores al tratamiento aislado con ACO, probablemente debido al efecto trombolítico propio de la HBPM. Otros potenciales efectos beneficiosos de la HBPM incluyen el potencial antifibrótico⁽²⁰⁾ y antiinflamatorio de las heparinas. Frizelle et al, demostraron el efecto beneficioso antiinflamatorio y en el depósito de colágeno en modelos animales de miocardiitis⁽²¹⁾. Este hecho ha sido confirmado, en modelos de cirrosis por VHB y colestásicos mediante ligadura del colédoco. La administración de HBPM modifica la vía de señalización TGF- β / Smad, responsable de la activación de la células estrelladas hepáticas que condicionan el depósito en la matriz extracelular de α -SMA, colágeno tipo 1 y metaloproteinasas. Al disminuir la expresión del TGF- β a nivel de los fibroblastos mediante el bloqueo de la mRNA, disminuye la fosforilación del receptor I del TGF- β que a su vez induce la fosforilación de las proteínas Smad 2 y Smad 3, produciéndose el depósito de colágeno⁽²²⁾.

Sin embargo, el tratamiento con HBPM presenta una limitación en cuanto a su monitorización debido a que el factor Anti-Xa (dependiente de la antitrombina III) presenta una síntesis hepática y por lo tanto puede verse modificado en estadios avanzados de enfermedad hepática. Bechmann et al evaluaron en 84 pacientes anticoagulados profiláctica y terapéuticamente con HBPM, la seguridad de uso y los niveles de monitorización anti-Xa en pacientes cirróticos, se observó que el uso de HBPM era seguro en pacientes cirróticos presentando únicamente un episodio de HDA, sin embargo, la monitorización de la anticoagulación en estos pacientes mediante el anti-Xa presentaba una relación inversamente proporcional al grado de Child-Pugh, a la presencia de ascitis y a un mayor índice de masa corporal. Esto podría explicarse en el contexto de un déficit en la síntesis de la Antitrombina III (de síntesis hepatocitaria y regulada por macrófagos y mediadores paracrinos como la serpina) que se produce en paciente cirróticos y un aumento del volumen de distribución en el caso de pacientes con aumento del volumen extracelular. Este hecho fue confirmado por Lisman et al, en el que demostraron in vitro que los niveles de anti-Xa subestiman los niveles plasmáticos de HBPM en pacientes cirróticos. Dado que los niveles de anti-Xa, no parecen ser un buen marcador de anticoagulación en pacientes cirróticos,

Sensolo et al, realizaron un estudio in vitro para evaluar la relación entre los niveles plasmáticos de HBPM, la severidad de la enfermedad hepática, un test fluoroscópico para evaluar la generación de trombina determinando la "trombina potencial endógena" (TEP). En este estudio se demostró que existía un aumento de respuesta anticoagulante a HBPM en pacientes con enfermedad hepática avanzada. En cuanto al riesgo de sangrado y el tratamiento con HBPM, Ellis et al encontraron un mayor riesgo hemorrágico en pacientes con hepatopatía crónica anticoagulados con HBPM frente a pacientes no anticoagulados, sin embargo, el análisis multivariado muestra que los pacientes con hemorragia presentaban una mayor edad media (75.5 años) y una media de 3.5 comorbilidades frente a los pacientes sin hemorragia por lo que el resultado pudiera estar influenciado por dichos factores. En el estudio de Bechmann et al, presentó una tasa de hemorragia del 8.33% similar a la tasa de hemorragia descrita en el estudio ESSENCE (Goodmann et al) en el que se evaluaron a 3171 pacientes cirróticos⁽²²⁾.

A pesar de que los datos anteriormente expuestos demuestran que el diagnóstico ecográfico presenta una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TP y que la HBPM es segura, actúa como buen trombolítico presentado buenas tasas de respuesta parcial o completa en la TP aguda y subaguda y que posee efecto antifibrótico hepático, una cuestión quedaba sin responder: ¿estaría justificada la administración profiláctica de HBPM en pacientes en riesgo alto de desarrollo de TP? En un reciente estudio un ensayo controlado en 70 pacientes con cirrosis avanzada (estadios Child B y C) se les aleatorizó a recibir durante un año HBPM (enoxaparina) vs observación con un seguimiento de 96 semanas⁽⁷⁾. Se demostró que la administración de HBPM previene la aparición de TP (ningún paciente en grupo activo frente a 16.6 % del grupo control), disminuía de forma estadísticamente significativa la probabilidad de descompensación (17.7% vs 59.4% en grupo control), es segura con solamente tres eventos hemorrágicos (2 en grupo control y 1 en grupo en tratamiento con HBPM) y menor mortalidad (8 pacientes vs 13 pacientes en grupo control) y disminuye la aparición de infecciones bacterianas (8.8% vs 33.3). Con el objetivo justificar esta acción antibacteriana y considerando que la traslación bacteriana intestinal es el mecanismo más frecuente de infección en pacientes cirróticos y que puede verse agravada por los mecanismos de microtrombosis y daño isquémico de los enterocitos en el contexto de la TP, se estudió el papel de la heparina en la microbiota intestinal mediante la determinación del rDNA bacteriano, I-FABP (producción enterocitaria), IL-6 (marcador de entotoxemia y sepsis) y sCD14 (marcador de inflamación frente a lipopolisacáridos) en sangre periférica. Se demostró que, de forma basal, los pacientes de ambos grupos presentan altos nivel de I-FABP, IL-6 y CD14 así

como un alto porcentaje de positividad para rDNA, sin embargo durante el tratamiento el grupo tratado con HBPM se producía una mejoría estadísticamente significativa en los cuatro marcadores, lo que parece sugerir que la heparina tiene además un efecto beneficioso en la traslocación bacteriana, mejorando la vascularización, la microtrombosis intestinal y la función endotelial bloqueando la coagulopatía séptica activada por las endotoxinas, lipopolisacáridos y el Toll-like receptor 4.

Finalizar de una forma congruente una breve revisión acerca del papel actual de la anticoagulación, solo es posible dejando en el aire algunas de las múltiples cuestiones que estén pendientes de resolver: ¿en qué tipo de pacientes se debe iniciar el tratamiento anticoagulante? Algunos estudios en marcha, pretenden contestar a esta pregunta, incluyendo uno que hemos iniciado en nuestro hospital. Si aceptamos que la terapia de primera elección es la HBPM, ¿durante cuánto tiempo se debe mantener? ¿Cuál es la dosis óptima de HBPM? ¿La dosis debe ser fija o variar en función del peso? ¿Cuál es la relación entre anti-trombina III, actividad anti-Xa y eficacia terapéutica? ¿Juegan algún papel los fármacos antiplaquetarios? ¿Juegan algún papel los inhibidores orales de trombina? Estas son sólo algunas de las múltiples preguntas que deberemos resolver en los próximos años⁽²³⁻²⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878-85.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-56.
- Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis – Possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03>.
- Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for deep venous thrombosis in hospitalized cirrhosis patients is safe and does not lead to increased bleeding events. *Hepatology* 2011;54:1253a.
- Patel S, Kiefer TL, Ahmed A, Ali ZA, Tremmel JA, Lee DP, et al. Comparison of the frequency of coronary artery disease in alcohol-related versus nonalcohol-related endstage liver disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1552-5.
- Anstee QM, Wright M, Goldin R, Thursz MR. Parenchymal extinction: coagulation and hepatic fibrogenesis. *Clin Liver Dis* 2009;13:117-26.
- Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R et al. Enoxaparin Prevents Portal Vein Thrombosis and Liver Decompensation in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-60.
- Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-74.
- García-Pagan JC, Valla D. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol* 2009; 51: 632-4.
- Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation. Usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54: 691-7.
- Amitrano L, Guaradascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736-41.
- Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31: 587-91.
- Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 116-21.
- Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51: 682-9.
- Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo Portal Vein Thrombosis in Virus-Related Cirrhosis: Predictive Factors and Long-Term Outcomes. *American Journal of Gastroenterology* 2013; 105: 159-65.
- Primigani M, Martinelli I, Bucciarelli P, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005; 41: 603.
- Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16: 83-90.
- DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao, G. Vascular disorders of the liver. *AASLD Practice Guideline* 2009; 49: 1738-54.
- Senzolo M, Sartori TM, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver International* 2012; 919-27.
- Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 448-51.
- Frizelle S, Schwarz J, Huber SA, Leslie K. Evaluation of the effects of low molecular weight heparin on inflammation and collagen deposition in chornic coxsackievirus B3-induced myocarditis in A/J mice. *Am J Pathol* 1992; 141: 203-9.
- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 693-8.
- Bachmann LP, Sichau M, Wichert M, et al. Low-molecular weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver International* 2010; 75-82.
- Congly SE, Lee SS. Portal vein thrombosis: should anticoagulation be used? *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 306. doi: 10.1007/s11894-012-0306-0.
- Senzolo M, Caldwell S. Portal vein thrombosis in cirrhosis: ignore, prevent, or treat?. *Gastroenterology* 2013; 144: e19-20. doi: 10.1053/j.gastro.2012.11.036. Epub 2012 Dec 21.
- Giannini EG, Savarino V. Which anticoagulant drug should be used to treat portal vein thrombosis in patients with chronic liver disease?. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:103. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.013.