

CIRROSIS

Tratamiento de la trombosis portal no tumoral en la cirrosis

Rafael Bañares^{a,b,c,*} y María-Vega Catalina^{a,b}

^aServicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, (IISGM), Madrid, España

^bCIBERehd

^cFacultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Trombosis portal;
Anticoagulación;
Cirrosis;
Repermeabilización
portal

Resumen

La trombosis portal en la cirrosis es una complicación relativamente frecuente asociada a la presencia de un fenotipo protrombótico acompañante de la enfermedad hepática avanzada. Las consecuencias de la trombosis portal son relevantes porque se puede asociar a deterioro de la función hepática, puede contraindicar la realización de trasplante hepático y aumentar la morbilidad en torno al procedimiento quirúrgico. Existe controversia acerca del tratamiento más eficaz de la trombosis portal que además se sustenta en información poco robusta y cuyo objetivo primario es obtener la repermeabilización del vaso. Diversos estudios sugieren que la anticoagulación instaurada precozmente se asocia a repermeabilización portal de forma más frecuente que la ausencia de tratamiento, con una tasa baja de complicaciones; no existe información contrastada acerca del tipo de anticoagulante (heparinas de bajo peso molecular o dicumarínicos) y de la duración del tratamiento. La realización de derivación portosistémica percutánea intrahepática es técnicamente posible en la trombosis sin transformación cavernomatosa y se asocia a recanalización portal en una proporción significativa de casos. El tratamiento trombolítico no parece presentar un adecuado balance entre eficacia y seguridad, lo que no avala su uso en esta indicación. La correcta definición del tratamiento de la trombosis portal requiere de estudios adecuadamente diseñados para delimitar la eficacia y seguridad de las diferentes alternativas.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbanares@telefonica.net (R. Bañares).

KEYWORDS

Portal vein thrombosis;
Anticoagulation;
Cirrhosis;
Portal vein repatency

Treatment of nontumoral portal vein thrombosis in cirrhosis**Abstract**

Portal vein thrombosis in cirrhosis is a relatively common complication associated with the presence of an accompanying prothrombotic phenotype of advanced cirrhosis. The consequences of portal vein thrombosis are relevant because it can be associated with impaired hepatic function, might contraindicate hepatic transplantation and could increase morbidity in the surgical procedure. There is controversy concerning the most effective treatment of portal vein thrombosis, which is based on information that is seldom robust and whose primary objective is to achieve a return to vessel patency. Various studies have suggested that starting anticoagulation therapy early is associated with portal vein repatency more frequently than without treatment and has a low rate of complications. There are no proven data on the type of anticoagulant (low-molecular-weight heparins or dicoumarin agents) and the treatment duration. The implementation of TIPS is technically feasible in thrombosis without cavernous transformation and is associated with portal vein recanalization in a significant proportion of cases. Thrombolytic therapy does not appear to present an adequate balance between efficacy and safety; its use is therefore not supported for this indication. The proper definition of treatment for portal vein thrombosis requires properly designed studies to delimit the efficacy and safety of the various alternatives.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Tradicionalmente se ha considerado que la cirrosis es una enfermedad asociada a la aparición de manifestaciones hemorrágicas secundarias a la presencia de alteraciones de la coagulación tendentes a presentar un fenotipo prohemorrágico. Sin embargo, recientes estudios han puesto en entredicho esta afirmación¹. De hecho, la incidencia de fenómenos trombóticos en pacientes con cirrosis parece incluso más frecuente que en la población de pacientes sin enfermedad hepática². La concepción actual del problema tiende a sugerir que la alteración, tanto de los factores procoagulantes como de los anticoagulantes, hace que el equilibrio neto entre coagulación y anticoagulación en la cirrosis sea precario, de forma que cofactores como la sepsis o la trombopenia favorecen la aparición de manifestaciones hemorrágicas, mientras que el enlentecimiento del flujo portal³ o el tamaño de las colaterales⁴ se asocia al desarrollo de trombosis portal en pacientes con cirrosis.

Concretamente, la presencia de trombosis en el territorio portal puede asociarse a deterioro adicional de las manifestaciones clínicas de la cirrosis y a un incremento de la morbilidad y mortalidad peritrasplante hepático^{5,6}, e incluso a su contraindicación. A pesar de la potencial trascendencia de esta situación hay una importante controversia acerca de la actitud adecuada a seguir en pacientes con cirrosis y trombosis portal no maligna. El propósito de esta revisión es analizar el estado actual de la bibliografía ante esta situación controvertida. Para tal fin, se plantearán una serie de preguntas en relación con una situación clínica concreta.

Caso clínico

Paciente de 56 años, portadora de cirrosis por virus de la hepatitis C, grado B de Child con descompensación hidrópica aceptablemente controlada con tratamiento diurético.

Tres meses antes del momento actual presentó un episodio de peritonitis bacteriana espontánea, por lo que recibe tratamiento con quinolonas. En evaluación para trasplante hepático. En los análisis destaca cociente internacional normalizado 2,1, plaquetas 123.000/μl.

En una ecografía de control se detecta la presencia de trombosis portal extensa, de cerca del 65% de la luz del vaso, que afecta ambas ramas intrahepáticas y el tronco portal sin alcanzar el confluente esplenomesentérico, hallazgos confirmados en una tomografía computarizada (TC) de alta resolución. En la endoscopia presenta varices de gran tamaño.

¿Es la trombosis portal un problema frecuente en la cirrosis?

Diversos estudios transversales han indicado que la prevalencia de trombosis portal no tumoral (TPNT) en pacientes cirróticos en evaluación para trasplante hepático oscila entre el 0,6 y el 26%, e incluso alcanza el 50% en el momento del trasplante⁵. A pesar del escaso número de estudios longitudinales disponibles parece que los factores asociados al desarrollo de TPNT dependen de diferentes factores como la gravedad y la etiología de la enfermedad hepática. Zocco et al³ evaluaron prospectivamente la incidencia de TPNT en un grupo de 73 pacientes cirróticos sin datos previos de trombosis portal. En este estudio se evidenció una incidencia del 16% en el primer año de seguimiento, similar a la comunicada en otros estudios. En el estudio univariado, el grado de deterioro de la función hepática, la deficiencia relativa de factores "anticoagulantes" y la baja velocidad portal se asociaron al desarrollo de TPNT. Sin embargo, solamente la velocidad portal alcanzó significación en el análisis multivariante. Este importante dato señala claramente la importancia de los factores locales en el desarrollo de TPNT, confirmado datos de estudios previos. Así, la presencia de inversión del flujo portal se ha asociado a una prevalencia de trombosis parcial del tronco portal superior al 57%⁷; finalmente, un reciente estudio ha identificado que la

presencia de vasos colaterales y su tamaño afecta de manera relevante el desarrollo de TPNT⁴. Al igual que en la trombosis portal en pacientes sin cirrosis, la presencia de algunos genotipos trombofílicos puede asociarse al desarrollo de TPNT en la cirrosis^{8,9}. Paradójicamente, un recuento bajo de plaquetas se ha asociado también al desarrollo de TPNT⁵. En definitiva, y a pesar de que el diseño de los diferentes estudios no sea el más adecuado para evaluar la incidencia de TPNT en la cirrosis, parece evidente que es un acontecimiento frecuente.

¿Cuáles son las consecuencias de la trombosis portal en la cirrosis?

Tradicionalmente se considera que la aparición de trombosis portal puede ocasionar deterioro de la hepatopatía con alteración de la función hepática, desarrollo de ascitis o hemorragia digestiva. Sin embargo, no es fácil determinar si el deterioro de la enfermedad hepática es secundario al desarrollo de la trombosis portal o la aparición de esta es consecuencia del agravamiento de la cirrosis^{6,10}. Es evidente que la presencia de TPNT en candidatos a trasplante hepático es un gran problema por la clara asociación entre trombosis portal y un incremento de la morbilidad y mortalidad peritransplante. Por otra parte, la presencia de TPNT puede incluso contraindicar la realización del procedimiento. La restauración de los flujos arterial y portal es esencial en la función del injerto; en este sentido es importante destacar que el flujo portal aporta la mayor parte de la oxigenación al parénquima hepático. Además, el restablecimiento del flujo portal reverte rápidamente la presencia de hipertensión portal después del trasplante. Finalmente, la presencia de TPNT puede generar un gran número de complicaciones técnicas que impactan negativamente en la evolución tras el trasplante⁶.

¿Se debe anticoagular a los pacientes cirróticos con trombosis portal no tumoral? ¿Con qué objetivo?

No hay ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado el tratamiento de la TPNT en la cirrosis, de forma que la información disponible procede de series de casos que han evaluado el tratamiento anticoagulante^{5,11-14}, la realización de derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI)^{15,16}

o la observación sin intervención^{3,5}. A la hora de determinar la finalidad de la anticoagulación en pacientes con cirrosis es importante distinguir si la trombosis portal es reciente o si, por el contrario, hay datos de cronicidad o incluso cavernomatosis portal. Es importante considerar adicionalmente si el paciente tiene indicación potencial de trasplante hepático y la extensión de la trombosis (afectando o no al eje esplenoportal). El objetivo del tratamiento debe ser obtener la recanalización del vaso o, en su defecto, prevenir la progresión de la trombosis. En pacientes con trombosis crónica o cavernomatosis, el objetivo es evitar la extensión del trombo a la confluencia esplenomesentérica, hecho que contraindicaría de forma casi absoluta el trasplante.

La anticoagulación ha sido la alternativa más evaluada en la bibliografía, siempre en series de casos. Por tanto hay una información limitada acerca del posible beneficio y la seguridad del tratamiento, especialmente en pacientes con trombopenia avanzada, antecedentes de hemorragia o varices esofágicas con riesgo de sangrado.

En general, la información disponible indica que la instauración, lo más precozmente posible, de tratamiento anticoagulante consigue la repermeabilización portal completa o parcial más frecuentemente que la ausencia de tratamiento, con una baja tasa de complicaciones (tabla 1).

Sin embargo, un reciente estudio longitudinal en el que se evalúo mediante TC la evolución natural de la TPNT en la cirrosis, ha puesto de manifiesto que hay mejoría espontánea del grado de trombosis hasta en el 45% de los casos¹⁷, dato confirmado en otro reciente estudio utilizando evaluación ecográfica⁴. Tampoco hay una respuesta clara con respecto al tipo de fármaco anticoagulante a utilizar (heparinas fraccionadas o antivitaminas K), a su correcta monitorización o al papel de los nuevos anticoagulantes orales. Por tanto, la decisión de anticoagular y el tipo de anticoagulante deben ser cuidadosamente individualizados en cada caso.

¿Existe la posibilidad de tratar mediante derivación portosistémica percutánea intrahepática a los pacientes con trombosis portal no tumoral?

Teóricamente, la realización de una DPPI pudiera favorecer la resolución de la trombosis a través de un incremento de

Tabla 1 Resumen de los estudios que han evaluado el tratamiento anticoagulante en la trombosis portal no tumoral (TPNT) en la cirrosis

Autor	n	Tipo de tratamiento	Recanalización completa/parcial/no respuesta (%)	Complicaciones	Mortalidad relacionada con el tratamiento
Francoz ⁶	19	HBPM (AVK)	42/5/53	Hemorragia tras LEB	0 %
Amitrano ¹¹	28	HBPM	75/8/17	Anemia leve por GHTP (2), diarrea (1), prurito (1)	0 %
Senzolo ¹³	33	HBPM	36/ND/ND	Hemorragia por varices (1)	0 %
Delgado ¹²	55	HBPM y/o AVK	46/15/40	Hemorragia por varices (6)	0 %
				Sangrados relacionados con AC (5)	
Werner ¹⁴	28	AVK	39/43/18	ND	0%

AC: anticoagulación; AVK: antivitamina K; GHTP: gastropatía de la hipertensión portal; HBPM: heparina de bajo peso molecular; LEB: ligadura endoscópica con bandas.

Tabla 2 Resumen de los estudios que han evaluado el tratamiento con derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) en la trombosis portal no tumoral (TPNT) en la cirrosis

Autor	n	Diseño	% éxito técnico	% éxito en cavernomatosis	Eficacia	Complicaciones	Comentarios
Han ¹⁸	57	Retrospectivo	75% (100% en pacientes sin cavernoma)	53%	100% repermeabilización en pacientes con éxito técnico	Dos perforaciones capsulares graves (un fallecimiento)	Abordaje transhepático o transesplénico en 50% de los casos Prótesis no cubiertas
Luca ¹⁵	70 (cirrosis 100%)	Retrospectivo	100%	100%	Recanalización completa: 57%	Migración del stent a la vena mesentérica superior (n = 1)	51 pacientes adicionales excluidos por cavernomatosis portal sin remanente portal permeable Prótesis PTFE
Perarnau ¹⁹	34 (cirrosis 100%)	Retrospectivo	79%	63%	Recanalización parcial: 30% No recanalización: 13% (ver detalles en el texto)	Evolución similar a la de los pacientes sin trombosis portal	Similares a los pacientes sin trombosis portal
Senzolo ¹⁶	28 (13 cirróticos)	Retrospectivo	73%	67%	Evolución favorable en comparación con los fallos de implantación	No significativas	Prótesis Memotherm

la velocidad del flujo portal; sin embargo, la falta de permeabilidad portal pudiera ser a su vez una limitación técnica importante. En los últimos años se han publicado varias series de casos de naturaleza retrospectiva que han evaluado la factibilidad y la eficacia de la DPPI en pacientes con trombosis portal no cirrótica^{15,16,18,19} (tabla 2).

En general, todos los estudios indican que es posible la realización del procedimiento en una gran mayoría (75-100%) de los pacientes sin transformación cavernomatosa (excepto si hay trombosis completa de las ramas intrahepáticas de la vena porta). Este porcentaje baja claramente cuando hay cavernomatosis. No obstante, se debe considerar que esta información procede de centros de referencia y, por tanto, la generalización de estos resultados a centros con menor experiencia es incierta.

Es importante destacar que en todos los estudios la indicación de DPPI se efectuó mayoritariamente para el tratamiento de complicaciones de la cirrosis y no por la presencia en sí misma de trombosis portal. Por tanto, el análisis de la eficacia en relación con la trombosis no es homogéneo. En el estudio que cuenta con el mayor número de pacientes¹⁵ se analizó específicamente la eficacia de la DPPI sobre la trombosis portal en ausencia de tratamiento anticoagulante posterior. La recanalización completa o parcial de la vena porta se observó en el 57 y el 30% de los casos, respec-

tivamente. En este mismo estudio se identificaron como factores predictivos de eficacia el grado de ocupación de la luz del vaso trombosado, la extensión de la trombosis, la trombosis portal de novo y la ausencia de varices esofagogastricas.

Es importante señalar que los estudios publicados contienen información únicamente de la evolución tras la indicación de la DPPI, pero solamente uno de ellos indica en cuántos pacientes no se consideró su realización por considerar insalvables las dificultades técnicas. Por lo tanto, no es posible generalizar los datos actualmente disponibles y definir la aplicabilidad y el papel real de la DPPI en el tratamiento de la TPNT en la cirrosis. En pacientes candidatos a trasplante es esencial que los extremos distal y proximal de la DPPI estén adecuadamente ubicados, para evitar complicaciones intraoperatorias por la presencia de la DPPI en la cava inferior o en la vena porta extrahepática.

En resumen, la DPPI pudiera ser una alternativa razonablemente eficaz y segura en el tratamiento de la TPNT en la cirrosis, pero su papel real debe ser analizado mediante estudios diseñados con la metodología apropiada. En este sentido parece necesaria la comparación entre anticoagulación y DPPI en un estudio aleatorizado adecuadamente diseñado, incluyendo una selección cuidadosa de los pacientes y una definición apropiada de la variable principal del estudio.

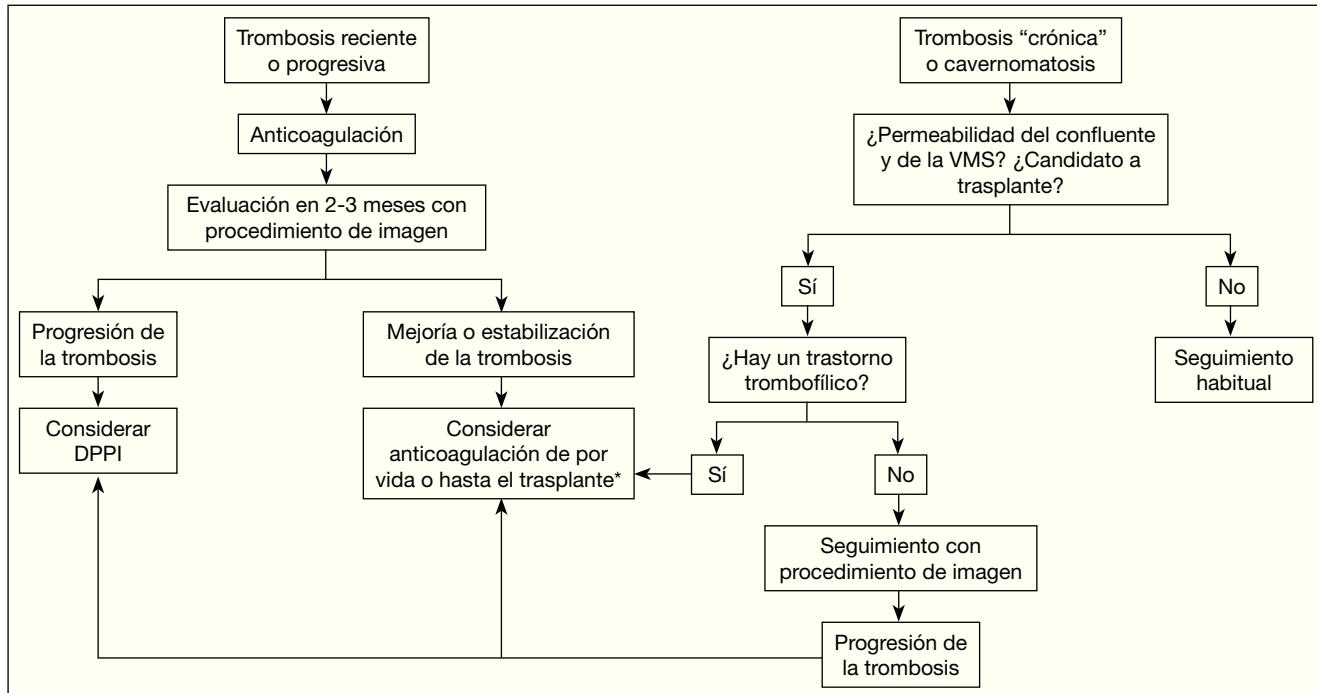


Figura 1 Se indica un posible algoritmo terapéutico. DPPI: derivación portosistémica percutánea intrahepática; VMS: vena mesentérica superior. *Mantener tras el trasplante si hay un trastorno trombofílico no corregido por el trasplante. Adaptado de Seijo et al²³.

¿Hay otras alternativas de tratamiento?

Al igual que en la trombosis portal en pacientes sin cirrosis, hay series de casos que han evaluado la eficacia del tratamiento trombolítico²⁰⁻²². En general, los estudios son muy heterogéneos en cuanto a la definición de los pacientes, a los procedimientos empleados y al análisis de la eficacia. En cualquier caso, la seguridad del procedimiento parece inferior en comparación con la comunicada para la DPPI y el tratamiento anticoagulante.

¿Cuál es la conducta a seguir en el paciente problema?

Como ha sido comentado previamente, no es posible recomendar con precisión el tratamiento a seguir y se debe individualizar cuidadosamente en cada paciente. En el caso presentado parecería razonable el inicio de tratamiento anticoagulante (trombo reciente) asociando una adecuada profilaxis del riesgo de rotura de varices esofágicas, preferiblemente mediante bloqueadores beta, por el riesgo potencial de acontecimientos hemorrágicos durante la ligadura endoscópica coincidente con la anticoagulación. Por otra parte, la presencia de trombosis de las ramas intrahepáticas pudiera dificultar la realización de DPPI en la paciente. En función de la evolución de la trombosis tras el tratamiento inicial se podría valorar la colocación de DPPI (fig. 1).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011;365:147-56.
2. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:96-101.
3. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponzianni F, 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.
4. Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:568-74.
5. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut.* 2005;54:691-7.
6. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol.* 2012;57:203-12.
7. Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, Zironi G, Siringo S, Barbara L. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology.* 1991;100:160-7.
8. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology.* 2000;31:345-8.
9. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:736-41.
10. García-Pagan JC, Valla DC. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol.* 2009;51:632-4.

11. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, 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.
12. Delgado MG, Seijo S, Yépés I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:776-83.
13. Senzolo M, M Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32:919-27.
14. Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci.* 2013;58:1776-80.
15. Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60:846-52.
16. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:767-75.
17. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology.* 2012;265:124-32.
18. Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;54:78-88.
19. Perarnau JM, Baju A, D'Alterioche L, Viguier J, Ayoub J. Feasibility and long-term evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1093-8.
20. De Santis A, Moscatelli R, Catalano C, Iannetti A, Gigliotti F, Crisafoli F, et al. Systemic thrombolysis of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a pilot study. *Dig Liver Dis.* 2010;42:451-5.
21. Liu FY, Wang MQ, Fan QS, Duan F, Wang ZJ, Song P. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5028-34.
22. Smalberg JH, Spaander MV, Jie KS, Pattynama PM, Van Buuren HR, Van den Berg B, et al. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008;100:1084-8.
23. Seijo S, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán JC. Diagnosis and treatment of portal thrombosis in liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:660-6.