

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXVII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Anticoagulación en pacientes con cirrosis

Susana Seijo^{a,*} y Juan Carlos García-Pagán^{a,b}

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España

Introducción

La cirrosis ha sido considerada durante mucho tiempo como un estado hipocoagulante basado en el déficit de síntesis hepática de factores procoagulantes, en la presencia de trombopenia y en la alteración de los tests convencionales de la coagulación (*internacional normalized ratio* [INR] y tiempo de protrombina). Sin embargo, hoy en día se sabe que en la cirrosis también hay un déficit de factores anticoagulantes, como proteína C (PC), proteína S (PS) y anti-trombina (AT), y un aumento de factores procoagulantes, como el factor VIII¹. Esto sugeriría que la reducción de los factores procoagulantes está compensada por la reducción de los factores anticoagulantes, por lo que no habría una clara tendencia a un estado pro o anticoagulante², y el equilibrio de la coagulación permanecería inalterado hasta que la capacidad de síntesis de hígado se redujera claramente³. Este nuevo equilibrio queda demostrado cuando se utilizan tests como el de la generación de trombina en presencia de trombomodulina, que es normal en la cirrosis y que refleja mejor este equilibrio pro-anticoagulante³. Sin embargo, a medida que la enfermedad hepática progresa se reduce la capacidad del sistema hemostático para mantener la homeostasis en diferentes situaciones de estrés que, frecuentemente, se producen en la cirrosis (infecciones, hipertensión portal con disminución del flujo portal, disfunción endotelial, etc.)², por lo que el equilibrio entre la hemorragia y la trombosis se vuelve precario a medida que se pierde la capacidad de síntesis hepática provocando que la cirrosis por se sea un estado procoagulante. Ello explica que

varios estudios hayan demostrado que en la cirrosis es común encontrar fenómenos trombóticos, como la trombosis venosa profunda (TVP), la tromboembolia pulmonar (TEP) y la trombosis de la vena porta (TP)⁴. Esta última es especialmente relevante por el potencial impacto que puede ocasionar en la evolución de un paciente con cirrosis.

Además del muy probable efecto deletéreo de la trombosis de los grandes vasos del eje esplenoportal, diferentes trabajos han sugerido que la formación de trombos en la microvasculatura hepática a través de fenómenos de isquemia, necrosis y extinción del parénquima hepático, favorecería la fibrogénesis y, por tanto, la progresión de la cirrosis^{5,6}. Por otra parte, estudios recientes han demostrado que la presencia de factores protrombóticos está frecuentemente asociada a una progresión más rápida de la fibrosis en las enfermedades hepáticas⁷⁻¹⁰. Ello parece debido a la capacidad de la trombina de activar las células estrelladas hepáticas promoviendo la fibrogénesis¹¹. Estos datos sugieren que la anticoagulación podría tener efectos beneficiosos sobre la cirrosis hepática: por un lado, evitaría la trombosis de grandes y pequeños vasos del sistema venoso portal y, por otro, disminuiría directamente la progresión de la fibrosis.

Hoy en día disponemos de varios fármacos anticoagulantes: heparinas, antagonistas de la vitamina K (AVK) y los nuevos anticoagulantes orales.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ejercen su efecto anticoagulante a través de la formación de un complejo con la AT que favorece la inhibición de la trombina y, en mayor medida, del factor Xa. Las ventajas que presenta es que tienen una buena relación dosis-respuesta y que no requieren monitorización salvo en situaciones especiales como pacientes de edad avanzada o nefrópatas. Presentan, sin embargo, desventajas como la administración subcutá-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sseijo@clinic.ub.es (S. Seijo).

nea, el riesgo de trombocitopenia o las complicaciones hemorrágicas en pacientes con insuficiencia renal.

Los AVK engloban un grupo de fármacos que inhiben la conversión de la vitamina K de su forma oxidada a la reducida, cofactor esencial para la síntesis hepática de los factores de la coagulación (protrombinas, VII, IX, X) y factores anticoagulantes (PC, PS, AT). Presentan la ventaja de la administración oral y varios inconvenientes como la interacción con múltiples fármacos y alimentos, el riesgo de complicaciones (como la necrosis cutánea y malformaciones congénitas en gestantes), un inicio de acción lento, una respuesta impredecible y la necesidad de monitorización periódica¹². A estos inconvenientes debemos añadir otros propios de la cirrosis: dificultad en la monitorización de estos pacientes, ya que el INR y el tiempo de protrombina pueden estar basalmente alterados y su valor puede no reflejar de manera eficaz el verdadero nivel de anticoagulación alcanzado y, además, los AVK actúan sobre proteínas que se encuentran ya reducidas en la cirrosis.

En los últimos años han aparecido nuevos anticoagulantes orales cuyo mecanismo de acción es la inhibición directa del factor Xa (como el rivaroxabán, el apixabán o el edoxabán) o de la trombina (como el dabigatrán o el melagatrán)¹²⁻¹⁴. Presentan la ventaja de la administración oral, una farmacocinética y una respuesta anticoagulante predecibles, por lo que no son necesarios controles y la dosis administrada es fija. Sin embargo, no hay un antídoto eficaz y no han sido evaluados en pacientes con cirrosis.

La presente revisión pretende definir diferentes escenarios potenciales para la utilización de fármacos anticoagulantes en pacientes con cirrosis: tratamiento y/o prevención de la trombosis de la vena porta y de otros territorios, así como su efecto en la fibrosis hepática.

Tratamiento de la trombosis portal en la cirrosis

Magnitud del problema

La TP es un evento frecuente en la cirrosis, con una prevalencia de entre el 0,6 y el 44%^{5,15,16}. Estas diferencias dependen de la técnica de imagen empleada para el diagnóstico y las características clínicas de los pacientes incluidos. La prevalencia es de entre el 10 y el 25% cuando se excluyen los pacientes con hepatocarcinoma y la ecografía abdominal es la técnica de imagen empleada para el diagnóstico^{15,17-19}. Además, la prevalencia aumenta a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad (el 1% en pacientes compensados¹⁹ frente al 8-25% en candidatos a trasplante hepático [TH]¹⁷). Estudios recientes han mostrado una incidencia anual para el desarrollo de TP en la cirrosis variable que oscila entre el 7,4 y el 19%^{17,20-23}.

Importancia de la trombosis portal

La TP es un evento relevante en la cirrosis^{5,6,17,22,24,25}, ya que se asocia generalmente a un mayor deterioro de la función hepática y agravamiento de la hipertensión portal¹⁹. Sin embargo, debido a la ausencia de estudios prospectivos, no es posible saber si la TP es un marcador de un estadio avan-

zado de la enfermedad o es la causa del empeoramiento de la función hepática y del desarrollo de dichas complicaciones¹⁹. Los datos son más claros en el impacto que tiene la TP en el TH. Así, la presencia de TP se ha asociado a un aumento de la morbilidad post-TH^{17,26,27} y a un mayor riesgo de desarrollo de TP en el post-TH precoz^{28,29}. Además, la TP puede incluso contraindicar el TH, especialmente si el trombo se extiende a la vena mesentérica superior^{16,26}.

Mecanismos fisiopatológicos

Los factores fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de TP no son bien conocidos, pero se cree que son semejantes a los que ocurren en otros lechos vasculares y que son definidos en la tríada de Virchow: estado de hipercoagulabilidad, presencia de factores hemodinámicos locales y disfunción endotelial. Probablemente, el origen de la TP en la cirrosis sea multifactorial.

Estudios transversales han mostrado que los pacientes con cirrosis y TP presentan una mayor incidencia de factores protrombóticos como la mutación del factor V Leiden, la mutación *G20210* del gen de la protrombina y el déficit de PS, PC y de AT^{15,30} en relación con los que no la tienen^{15,19}. Independientemente de estas posibles alteraciones hereditarias de la coagulación, los pacientes con cirrosis hepática presentan una disminución adquirida de los factores procoagulantes y anticoagulantes de síntesis hepática asociados a un aumento del factor VIII y factor von Willebrand, que condicionan que en la cirrosis estable predomine la tendencia procoagulante sobre la anticoagulante^{1,31-33}. Al mismo tiempo, un estudio prospectivo sugiere que la reducción de la velocidad de flujo portal, como consecuencia de la hipertensión portal, es un factor fundamental que favorece la TP en la cirrosis²². Otros estudios transversales han hallado una asociación estadística entre la existencia de TP y diferentes factores, como sexo masculino, cirugía abdominal previa (especialmente esplenectomía y anastomosis portosistémica), uso previo de tratamiento endoscópico, antecedentes de hemorragia por varices^{17,20-23}, encefalopatía o ascitis, trombopenia^{17,20-23}, disfunción renal²¹ o uso de betabloqueantes no selectivos (NSBB)²³, y un mayor deterioro de la función hepática^{16,17,20,22,26}. Sin embargo, estos estudios sólo han abordado el problema de forma parcial y, por ello, saber cuál o cuáles de los factores descritos son más relevantes en el desarrollo de TP en la cirrosis requiere estudios adicionales.

Anticoagulación en el tratamiento de la trombosis portal

En la actualidad, no hay recomendaciones aceptadas sobre el manejo de la TP en la cirrosis. Hay 3 grandes cuestiones que surgen ante un paciente con cirrosis y TP: cuándo debemos tratar, a qué paciente debemos tratar y cuál es el mejor tratamiento. La respuesta a estas preguntas viene dificultada por el hecho de que la historia natural de la TP en la cirrosis no es bien conocida. Así, algunos autores sugieren que en un número importante de casos la TP, especialmente si es parcial y no muy extensa, puede revertir y, por ello, no requerir tratamiento^{19,34}. Otros argumentos que apoyan esta actitud son el hecho de no tener una clara demostración de

Tabla 1 Argumentos a favor y en contra del uso de la anticoagulación como tratamiento de la trombosis portal

A favor	En contra
Asociación de la cirrosis a un estado protrombótico	Ausencia de ensayos clínicos controlados
La TP está causada por la conjunción de factores locales y protrombóticos	Posibilidad de resolución espontánea de algunas TP
Asociación de la TP con una peor función hepática y descompensaciones de la hipertensión portal	Ausencia de datos de la historia natural y pronóstico de la TP asintomática en la cirrosis
Asociación a una mayor morbimortalidad en el post-TH	Dificultad en la monitorización del tratamiento anticoagulante
Aceptable tasa de recanalización y una baja tasa de complicaciones de la anticoagulación	

TH: trasplante hepático; TP: trombosis portal.

que el desarrollo de TP asintomática tenga un impacto negativo en la enfermedad^{21,34}. Sin embargo, la asociación de la cirrosis a un estado protrombótico, la evidencia de que la TP está causada por la conjunción de factores locales y protrombóticos, la asociación de la TP con una peor función hepática, y descompensaciones de la hipertensión portal¹⁹ y su asociación a una mayor morbimortalidad en el post-TH en varios estudios^{17,26,28,29} apoyarían el uso de la anticoagulación, unido a una aceptable tasa de recanalización y a una baja tasa de complicaciones en los estudios publicados. La tabla 1 resume los argumentos a favor y en contra del uso de anticoagulantes en el tratamiento de la TP en la cirrosis.

El objetivo del tratamiento de la TP con anticoagulación es conseguir la recanalización o evitar la progresión de la trombosis, por lo que su detección precoz es fundamental. El esquema actual de realizar una ecografía semestral para el cribado de hepatocarcinoma en pacientes cirróticos ha facilitado el diagnóstico precoz de la TP. La detección precoz de la TP es aún más importante en los pacientes candidatos a TH, en los que es imprescindible evitar la extensión al confluente esplenoportomesentérico, lo que podría impedir el TH²⁷.

Hasta la fecha, sólo 4 estudios han evaluado el uso de anticoagulación en el tratamiento de la TP en la cirrosis (tabla 2). En uno de ellos, realizado en 29 pacientes cirróticos en lista de TH, la recanalización parcial o completa fue significativamente superior en los pacientes que recibían anticoagulación comparado con los que no la recibían (42 frente a 0%)¹⁷. Ninguno de los pacientes desarrolló complicaciones graves relacionadas con la anticoagulación¹⁷.

En otro estudio, que incluyó 28 pacientes, las tasas de recanalización completa, parcial y de no respuesta a los 6 meses fue del 33, el 50 y el 17%, respectivamente³⁵. En los pacientes con recanalización parcial se mantuvo la anticoagulación hasta los 12 meses, consiguiendo finalmente una tasa global de recanalización completa de un 75%. Tampoco se detectaron complicaciones hemorrágicas graves u otros episodios adversos³⁵.

Más recientemente, Senzolo et al publicaron una tasa de recanalización completa del 36% en una cohorte de 33 pacientes tratados con HBPM sin complicaciones relevantes. Este estudio mostró, por primera vez, que un retraso en el inicio de la anticoagulación tiene un impacto negativo en la tasa de recanalización³⁶.

El último estudio evaluó la anticoagulación en 55 pacientes³⁷. La indicación de la anticoagulación fue TP aguda/subaguda en 31 pacientes y progresión de una TP conocida en los 24 restantes. Se consiguió la recanalización en 33 pacientes (60%) (parcial en 8 y completa en 25). También en este estudio, el inicio precoz de la anticoagulación fue el único factor asociado con una mayor probabilidad de recanalización. Cinco de los 13 pacientes que suspendieron la anticoagulación tras lograr una recanalización completa presentaron retrombosis (38,5%) tras una mediana de 1,3 meses. Esto también ha sido descrito por Amitrano et al, que mostraban una tasa de retrombosis tras la suspensión de la anticoagulación de un 27%³⁵. De forma interesante, los pacientes que lograron la recanalización completa desarrollaron durante el seguimiento menos complicaciones de la hipertensión portal (hemorragia digestiva, ascitis, encefalopatía hepática) que los pacientes que no la lograron, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Cinco pacientes de esta serie presentaron complicaciones hemorrágicas probablemente atribuibles a la anticoagulación. Las plaquetas < 50 × 10⁹/l y el uso de AVK fueron los únicos factores más frecuentemente observados en pacientes que desarrollaron una complicación hemorrágica probablemente relacionada con la anticoagulación. Sin embargo, el único factor significativamente asociado a un mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones fue un valor de plaquetas < 50 × 10⁹/l. Seis pacientes fallecieron como consecuencia de la enfermedad hepática, pero no hubo muertes directamente relacionadas con la anticoagulación³⁷.

La otra alternativa terapéutica es la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). La tasa de eficacia de colocación del TIPS en pacientes con cirrosis y TP es del 75-100%³⁸⁻⁴². El estudio de Luca et al mostraba una tasa de recanalización, completa o parcial, del 57 y el 30% de los casos, respectivamente, en ausencia de tratamiento con anticoagulación³⁹. Los factores predictores de recanalización completa fueron la presencia de una trombosis menos extensa, una trombosis reciente y la ausencia de varices gastroesofágicas³⁹. Sin embargo, dado el origen retrospectivo de estos estudios se desconoce el número de pacientes en los que el TIPS no ha sido ni siquiera considerado dada la presencia de TP, por lo que hace difícil estimar la aplicabilidad del TIPS en el manejo de la TP en la cirrosis. Además, debemos tener en cuenta que en la mayoría de casos de estos estudios la

Tabla 2 Resumen de los estudios sobre anticoagulación en el tratamiento de la trombosis portal (TP) en la cirrosis

Autor (año)	Pacientes con TP tratados/total de pacientes	Tipo de tratamiento	Recanalización completa/parcial (%)	No respuesta (%)	Factores asociados a la recanalización	Complicaciones (n)	Mortalidad relacionada con la anticoagulación (%)
Francoz et al, 2005 ¹⁷	19/251	HBPM seguido de AVK	42/5	53	nd	Hemorragia posligadura de varices (1)	0
Amitrano et al, 2010 ³⁵	28/39	HBPM	75/8	17	nd	Anemia leve por GHTP (2), diarrea (1), prurito (1)	0
Senzolo et al, 2010 ³⁶	33/56	HBPM	36/nd	ND	Inicio precoz de la anticoagulación	Hemorragia por varices (1)	0
Delgado et al, 2011 ³⁷	55/55	HBPM y/o AVK	45/15	40	Inicio precoz de la anticoagulación	Hemorragia por varices (6), sangrados relacionados con la anticoagulación (5)	0

AVK: antagonistas de la vitamina K; GHTP: gastropatía de la hipertensión portal; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; nd: no disponible.

Modificada y actualizada de Seijo et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. En: Therapy in liver diseases. Elsevier Doyma; 2011. p. 175-83.

indicación del TIPS ha sido el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal y no la TP en sí misma. El TIPS puede ser una buena alternativa a la anticoagulación en estos pacientes y presenta la ventaja de tratar las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, pero son necesarios estudios prospectivos específicamente diseñados antes de realizar ninguna recomendación al respecto.

Aunque no hay guías clínicas del tratamiento de la TP en la cirrosis ni estudios comparativos entre la anticoagulación y el TIPS, en nuestro centro seguimos el algoritmo que se muestra en la figura 1 para su manejo. En casos de trombosis reciente, la anticoagulación debe ser considerada en todos los pacientes con el objetivo de conseguir la permeabilización. La decisión final de iniciar o no el tratamiento se basa en la extensión de la trombosis, el hallarse el paciente en lista de espera de TH o ser potencial candidato a éste, o la evidencia de progresión de la trombosis. Si el trombo se diagnostica en una fase crónica o cuando el cavernoma ya está presente, recomendamos la anticoagulación sólo en los pacientes con un estado protrombótico subyacente o cuando haya evidencia de extensión de ésta a otros segmentos del eje esplenoportomesentérico, en especial en los pacientes potencialmente candidatos al TH. En todos los casos, antes de comenzar la anticoagulación, debe iniciarse un tratamiento profiláctico adecuado para las varices de alto riesgo (NSBB o ligadura endoscópica de varices en pacientes intolerantes a NSBB). El TIPS se reserva para fallos de la anticoagulación o para pacientes con complicaciones severas concomitantes de la hipertensión portal, como la hemorragia por varices o ascitis refractaria.

Prevención de la trombosis portal

Hasta la fecha, un único estudio ha evaluado el papel de la anticoagulación en la prevención de la TP en la cirrosis⁴³. En este estudio se aleatorizaron 70 pacientes con cirrosis (Child B7-C10) a recibir enoxaparina (en dosis fija de 4.000 UI/día) o placebo durante 12 meses, seguido de 12 meses de observación. Se realizaron controles con ecografía abdominal cada 3 meses y tomografía computarizada cada 6 para evaluar la permeabilidad del eje esplenoportal. Seis pacientes desarrollaron TP, todos en el grupo placebo y ninguno en el grupo de enoxaparina. Además, los pacientes con tratamiento activo presentaron menos episodios de descompensación de su enfermedad hepática que los pacientes tratados con placebo durante el período de tratamiento, ventaja que se atenuaba al suspender el tratamiento. Además, los pacientes tratados con enoxaparina presentaron mayor supervivencia que los pacientes del grupo control, y sin efectos secundarios relevantes. Sin embargo, estos resultados deben ser validados antes de realizar ninguna recomendación sobre el uso de anticoagulación en la prevención de la TP⁴³.

Prevención de la trombosis de otros territorios

Varios estudios retrospectivos muestran que los pacientes cirróticos tienen un riesgo incrementado de desarrollar episodios tromboembólicos, como TVP y TEP^{4,44}. Aproximada-

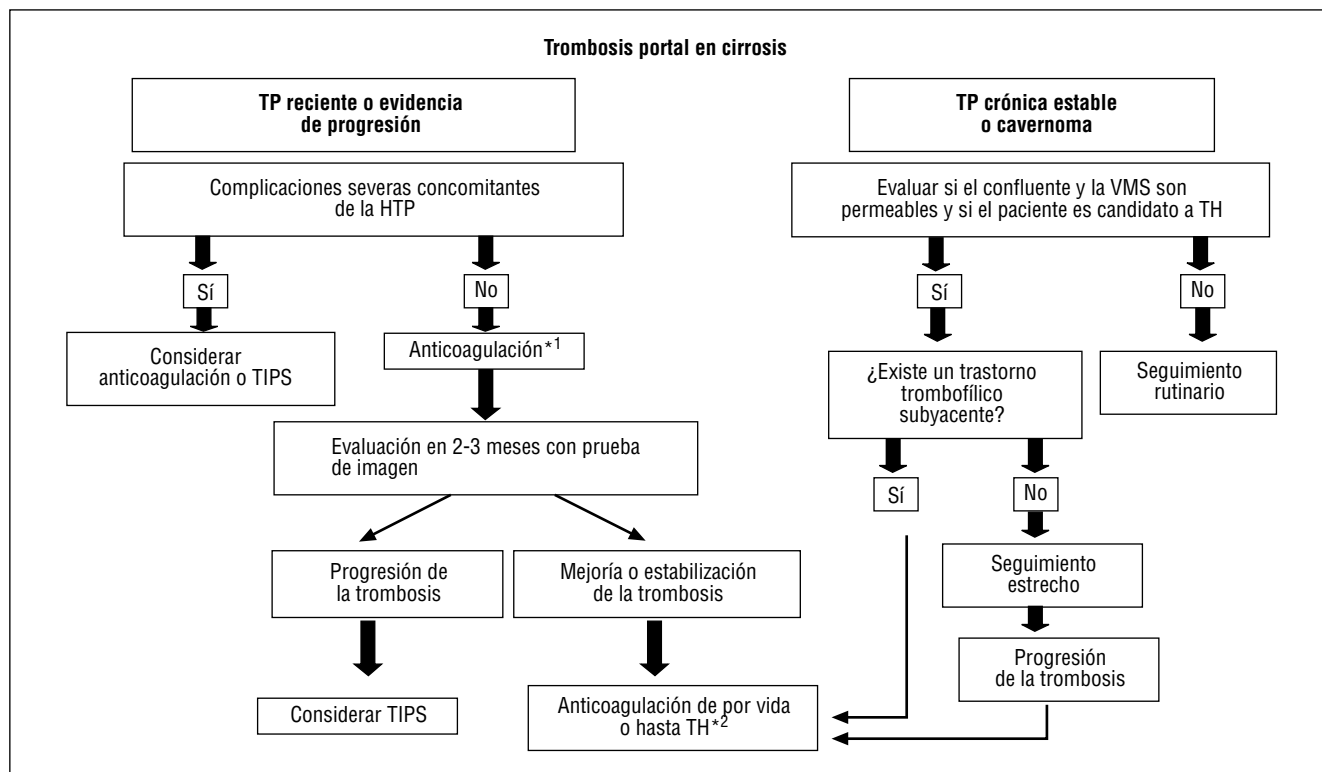


Figura 1. Algoritmo propuesto para el manejo de la trombosis portal (TP) en pacientes con cirrosis. HTP: hipertensión portal; TH: trasplante hepático; TIPS: derivación portosistémica intrahepática transyugular; VMS: vena mesentérica superior.

*Deben considerarse varios factores: la extensión de la trombosis, la evidencia de progresión de la trombosis, el hallarse el paciente en lista de espera de TH o ser potencial candidato a éste.

^bConsiderar mantener la anticoagulación tras el TH si hay un factor protrombótico de alto riesgo que no se corrige con el TH.

mente, el 0,5-1,9% de los ingresos hospitalarios de pacientes con cirrosis se asocia con un episodio trombótico (en su mayoría TVP y menos frecuentemente TEP)^{4,45,46}. Esta prevalencia es menor que la reportada en pacientes con patología médica general y en pacientes postoperados^{4,44}, en los que además muchos reciben profilaxis. Un estudio evaluó de manera específica la prevalencia de TVP en pacientes cirróticos hospitalizados, que fue del 4,7%⁴⁷. Además de los factores de riesgo generales asociados al desarrollo de estos episodios (p. ej., edad, inmovilidad prolongada, cirugía previa, traumatismo previo, etc.), la hipoalbuminemia, la diabetes, el descenso de factores anticoagulantes (PC, PS y AT) y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos son los factores que se han asociado al desarrollo de episodios trombóticos en pacientes cirróticos^{4,45,47}. Sin embargo, ni el INR ni las plaquetas son factores predictores de estas trombosis⁴. Debemos mencionar que todos los estudios publicados hasta la fecha son retrospectivos y en muchos de ellos no es posible conocer el porcentaje de pacientes que recibía profilaxis durante su ingreso hospitalario.

No hay guías clínicas acerca de la indicación de tromboprofilaxis en pacientes cirróticos hospitalizados y, dada la baja prevalencia de estos episodios, un estudio prospectivo aleatorizado sería inviable. Resultados preliminares de un estudio retrospectivo reciente muestran que la administración de profilaxis en pacientes cirróticos hospitalizados no aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal o la mor-

talidad⁴⁸. Además, 2 revisiones recientes hacen mención a la profilaxis en estos pacientes. Recomiendan tromboprofilaxis en pacientes con cirrosis, en especial si hay factores de riesgo y las plaquetas son > 50.000^{46,49}, dada la seguridad que muestran las HBPM, según se deriva de los estudios de tratamiento de la TP. Senzolo et al, basándose en las guías clínicas del American College of Chest Physicians, recomiendan compresión neumática intermitente o medias compresivas como alternativa a la anticoagulación en caso de que haya factores de riesgo de hemorragia (como podrían considerarse las varices de alto riesgo)^{46,50}.

Efecto de la anticoagulación sobre la fibrosis hepática

La fibrosis hepática es una respuesta reparadora tisular irregular, que se caracteriza por un desequilibrio entre la producción y la degradación de la matriz extracelular (MEC) que ocurre en enfermedades hepáticas crónicas de cualquier etiología^{51,52}. Este acúmulo de MEC conlleva el desarrollo de complicaciones graves como la disfunción hepática y la hipertensión portal. Las células fibrogénicas (miofibroblastos) que derivan de la activación de los precursores quiescentes, como las células estrelladas hepáticas (CEH), tienen una potente actividad proinflamatoria y profibrogénica, y son las responsables de la síntesis de los componen-

tes de la MEC⁵³. Durante la fibrogénesis, las CEH son activadas por mediadores inflamatorios y por factores de crecimiento que actúan de manera paracrina y autocrina⁵⁴.

La generación de trombina, como resultado de la activación de la cascada de coagulación, se ha implicado en la fibrogénesis hepática^{2,55,56}. Se han descrito 2 posibles mecanismos patogénicos por los que la trombina podría inducir la fibrogénesis hepática: la formación de trombos en la microvasculatura hepática, lo que causaría isquemia del parénquima y fibrosis, y un segundo factor, por el que la trombina activaría las CEH a través de receptores proteasa activados (PAR).

El primer mecanismo se basa en la observación de que la extensión y la distribución de los trombos de la microvasculatura intrahepática se correlacionan con la progresión de la fibrosis^{5,6}. Estos microtrombos ocasionarían microinfartos, críticos en la génesis de los septos portales^{5,6}. La formación de coágulos por la generación de trombina promueve una alteración del flujo y una oclusión de las venas intrahepáticas de pequeño calibre y de los sinusoides⁵. De hecho, la obliteración vascular portal o de las venas hepáticas causada por la trombosis o por la inflamación puede conllevar tanto apoptosis como atrofia hepática⁶.

A través del segundo mecanismo, la trombina estimula la proliferación de las CEH en humanos y en ratas a través de receptores de membrana llamados PAR-1⁵⁷⁻⁵⁹. Estos receptores se encuentran además sobreexpresados en el hígado humano durante el daño agudo y crónico⁶⁰. En este sentido, la inhibición de la expresión de PAR-1 en ratones *knock-out* disminuye en un 56% el área de fibrosis en ratas con cirrosis inducida por CCl₄⁶¹ y la administración de antagonistas de PAR-1 inhibe la función de las CEH, tanto in vivo como in vitro, y protege del desarrollo de fibrosis en modelos de cirrosis inducida por ligadura de colédoco (CBDL)⁶². Además, la inhibición directa de la trombina con antagonistas sintéticos disminuye la fibrosis hepática inducida por CCl₄ en la rata^{55,63}. Asimismo, la trombina facilita la activación post-traslacional del TGF β , un mediador clave de la fibrogénesis⁶⁴.

Los potenciales efectos beneficiosos de las HBPM sobre la fibrosis hepática han sido evaluados en varios estudios experimentales⁶⁵⁻⁶⁷. Las HBPM aumentan la regeneración hepática y minimizan la fibrogénesis causada por el tratamiento con CCl₄⁶⁸. Los mecanismos subyacentes de esos efectos parece que implican tanto la *up-regulation* del factor de crecimiento hepatocitario (HGF) como la inhibición de la proliferación de las CEH. Además, la enoxaparina induce una marcada reducción de los índices de citonecrosis hepáticos en un modelo de cirrosis por CBDL⁶⁵. Se desconoce si el efecto antifibrogénico de las HBPM es debido a su efecto anticoagulante en la prevención de la trombosis o a la inhibición de la fibrogénesis mediada por CEH. Paralelamente, un estudio ha mostrado que la warfarina atenúa la fibrogénesis en ratones transgénicos de factor V Leiden tratados con CCl₄⁶⁹.

Varios estudios clínicos realizados en pacientes con hepatitis crónicas virales han mostrado que los que presentan factores protrombóticos, como déficit de PC, AT y plasminógeno o mutación del factor V Leiden, presentan una fibrosis más avanzada comparados con los pacientes sin trombofilia⁷⁻⁹. Incluso cuando se evaluó una amplia cohorte de pa-

cientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C con hemofilia se observó que la tasa de progresión de la fibrosis era muy baja⁷⁰. Todo esto sugeriría que la presencia de un factor protrombótico subyacente promueve la fibrogénesis¹¹.

Todos estos datos sugieren un posible efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante en la reducción de la fibrosis y en la prevención de las complicaciones derivadas de la hipertensión portal. Sin embargo, de momento no hay estudios clínicos en humanos que evalúen el efecto de la anticoagulación sobre la presión portal o sobre la fibrosis hepática.

Problemas de la monitorización de la anticoagulación en la cirrosis

Tanto el INR como el tiempo de protrombina son los tests habitualmente empleados para valorar el riesgo de hemorragia en pacientes con cirrosis. Sin embargo, tal y como han demostrado varios estudios⁷¹⁻⁷³, ambos reflejan solamente la actividad de los factores procoagulantes y son incapaces de valorar el estado de los factores anticoagulantes^{74,75}, por lo que no son buenos predictores del riesgo de sangrado asociado a procedimientos invasivos. Otros problemas que presenta el INR es la variabilidad interlaboratorio⁷⁶, ya que ha sido calibrado con el plasma de pacientes tratados con AVK y no de pacientes cirróticos, lo que tiene importantes implicaciones clínicas: la monitorización del tratamiento anticoagulante y el cálculo del MELD (*model for end-stage liver disease*).

Monitorización del tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Tanto el INR como el tiempo de protrombina se han empleado para monitorizar el tratamiento con AVK y ajustar las dosis. Sin embargo debemos tener en cuenta que los pacientes con cirrosis pueden presentar estos tests alterados basalmente y su valor puede no reflejar de manera eficaz el verdadero nivel de anticoagulación alcanzado con los AVK⁷⁴. Se ha propuesto como una posible alternativa el uso de un INR calibrado con plasma de pacientes con cirrosis (lo que se ha denominado INR_{liver} o INR“LD”)^{77,78}. Se considera que el INR_{liver} presentaría una menor variabilidad en sus determinaciones con diferentes tromboplastinas y, por tanto, una menor variabilidad en el cálculo del MELD^{77,78}. Sin embargo, estos estudios no han evaluado la variabilidad interlaboratorio del INR_{liver}, ya que que las tromboplastinas empleadas para el análisis han sido calibradas en un único laboratorio; se desconoce su reproducibilidad en muestras de plasma fresco, ya que en estos estudios se emplearon muestras de plasma congelado; la variabilidad entre tromboplastinas en pacientes con enfermedad hepática más avanzada no ha sido correctamente evaluada, ya que se han incluido pocos pacientes con clase Child C (en los que el tiempo de protrombina está más alargado); se desconoce si el déficit de vitamina K asociado a colestasis puede afectar la determinación del INR_{liver}. Por ello, antes de recomendar el empleo del INR_{liver} en pacientes con cirrosis son necesarios más estudios que incluyan un mayor número de pacientes, trom-

boplastinas y laboratorios, y se evalúe sus resultados en muestras de plasma fresco. Otra alternativa puede ser el uso de los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores de la trombina o del factor X), ya que no requieren controles, pero aún no han sido evaluados en pacientes con cirrosis.

Monitorización del tratamiento con heparinas de bajo peso molecular

La evolución de valores de anti-Xa (antifactor X activado) permite monitorizar el tratamiento (profiláctico o terapéutico) con HBPM, pero hasta la fecha sólo se realiza en poblaciones muy concretas: pacientes con insuficiencia renal o edad avanzada. Datos recientes sugieren que los pacientes con cirrosis tratados con dosis estándar de enoxaparina (tanto en pauta profiláctica como terapéutica) no alcanzan los valores de anti-Xa recomendados⁷⁹. Incluso los valores de anti-Xa presentan una correlación negativa con la severidad de la enfermedad hepática, basado en el Child-Pugh y en el MELD, y una correlación positiva con los valores de AT, lo que indicaría que las dosis estándar de HBPM no son eficaces en los pacientes con cirrosis⁷⁹. Sin embargo, los autores no realizan modificaciones en las dosis de HBPM basándose en los valores de anti-Xa, por lo que es difícil extraer conclusiones sobre el impacto de la monitorización con anti-Xa en estos pacientes. Además, no puede descartarse que se trate de un problema de laboratorio. A raíz de este estudio surgen otras cuestiones, como si los valores de anti-Xa son válidos o no en pacientes con cirrosis debido a su déficit adquirido de AT o si las HBPM son realmente eficaces en cirrosis a pesar de no alcanzar los rangos de anti-Xa aceptados⁸⁰. Son necesarios estudios que evalúen la monitorización del tratamiento profiláctico y terapéutico con HBPM en pacientes con cirrosis antes de hacer ninguna recomendación.

Financiación

Susana Seijo recibe una beca "Río Hortega" del Instituto de Salud Carlos III. El CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

1. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, De FR, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137:2105-11.
2. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA, Sanyal AJ, et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost*. 2008;6:2-9.
3. 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;41:553-8.
4. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1524-8.
5. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995;21:1238-47.
6. Wanless IR, Liu JJ, Butany J. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). *Hepatology*. 1995;21:1232-7.
7. Wright M, Goldin R, Hellier S, Knapp S, Frodsham A, Hennig B, et al. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection. *Gut*. 2003;52:1206-10.
8. Papatheodoridis GV, Papakonstantinou E, Andrioti E, Cholongitas E, Petraki K, Kontopoulou I, et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut*. 2003;52:404-9.
9. Poujol-Robert A, Boelle PY, Poupon R, Robert A. Factor V Leiden as a risk factor for cirrhosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1174-5.
10. Calvaruso V, Burroughs AK, Standish R, Manousou P, Grillo F, Leandro G, et al. Computer-assisted image analysis of liver collagen: relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. *Hepatology*. 2009;49:1236-44.
11. Anstee QM, Dhar A, Thursz MR. The role of hypercoagulability in liver fibrogenesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35:526-33.
12. Weitz JI. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 2:S5-12.
13. Mavranakas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther*. 2011;130:46-58.
14. Harenberg J, Wehling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: inhibitors of factor Xa and factor IIa. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:39-57.
15. 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.
16. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology*. 1992;16:1195-8.
17. 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.
18. Fimognari FL, De Santis A., Piccheri C, Moscatelli R, Gigliotti F, Vestri A, et al. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J Lab Clin Med*. 2005;146:238-43.
19. 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.
20. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy*. 2002;34:535-8.
21. John BV. The Impact of Portal Vein Thrombosis (PVT) on Cirrhotics Awaiting Liver Transplantation. *Hepatology*. 2011;52 Suppl 1:888A-9A.
22. Zocco MA, Di SE, De CR, Novi M, Ainora ME, Ponziani 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.
23. Pellicelli AM, D'Ambrosio G, Barbaro G, Villani R, Guarascio P. Clinical and genetic factors associated to development of portal vein thrombosis in cirrhotic patients without hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011;54 Suppl 1:S77.
24. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49:1729-64.

25. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology*. 1985;89:279-86.
26. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalcin K, Olliff S, Buckels J, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69:1873-81.
27. Lendoire J, Raffin G, Cejas N, Duek F, Barros SP, Trigo P, et al. Liver transplantation in adult patients with portal vein thrombosis: risk factors, management and outcome. *HPB (Oxford)*. 2007;9:352-6.
28. Gimeno FA, Calvo J, Loinaz C, Meneu JC, Pérez B, Gómez R, et al. Comparative analysis of the results of orthotopic liver transplantation in patients with and without portal vein thrombosis. *Transplant Proc*. 2005;37:3899-903.
29. Tao YF, Teng F, Wang ZX, Guo WY, Shi XM, Wang GH, et al. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;8:34-9.
30. Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Reati R, Bucciarelli P, Fabris F, et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol*. 2009;50:916-22.
31. Northup PG. Hypercoagulation in liver disease. *Clin Liver Dis*. 2009;13:109-16.
32. Lismán T, Leebeek FW, De Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol*. 2002;37:280-7.
33. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell'Era A, Iannuzzi F, et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology*. 2010;52:249-55.
34. John BV. Post transplantation outcomes of cirrhotics with portal vein thrombosis who are not anticoagulated is similar to cirrhotics without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2011;52 Suppl 1:373A.
35. 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.
36. Senzolo M. Algorithm for the management of portal vein thrombosis (PVT). in patients with cirrhosis: a prospective case-control study. *Hepatology*. 2010;52 Suppl 1:903A.
37. Delgado M, Seijo S, Yepes I, Achezar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. 2011. Submitted.
38. 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.
39. 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.
40. Van Ha TG, Hodge J, Funaki B, Lorenz J, Rosenblum J, Straus C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in patients with cirrhosis and concomitant portal vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29:785-90.
41. Perarnau JM, Baju A, D'Alteroche 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.
42. 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.
43. Villa E, Zecchini R, Marietta M, Bernabucci V, Lei B, Vukotic R, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis (PVT) and decompensation in advanced cirrhotic patients: final report of prospective randomized controlled study. *Hepatology*. 2011;54 Suppl:418A-9A.
44. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:96-101.
45. García-Fuster MJ, Abdilla N, Fabia MJ, Fernández C, Oliver V, Forner MJ. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:259-62.
46. Senzolo M, Sartori MT, Lismán T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB (Oxford)*. 2009;11:459-64.
47. Lesmana CR, Inggriani S, Cahyadinata L, Lesmana LA. Deep vein thrombosis in patients with advanced liver cirrhosis: a rare condition? *Hepatol Int*. 2010;4:433-8.
48. Inglatia N, Henry Z, 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 Suppl:1253A.
49. Tufano A, Guida A, Di Minno MN, Prisco D, Cerbone AM, Di MG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:267-74.
50. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133 Suppl:381S-453S.
51. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115:209-18.
52. Pinzani M. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 1:S22-36.
53. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1999;19:397-410.
54. Latella G. Targeted disruption of Smad3 confers resistance to the development of dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in mice. *Liver Int*. 2009;29:997-1009.
55. Duplantier JG. A role for thrombin in liver fibrosis. *Gut*. 2004;53:1682-7.
56. Neubauer K. Accumulation and cellular localization of fibrinogen/fibrin during short-term and long-term rat liver injury. *Gastroenterology*. 1995;108:1124-35.
57. Chambers RC. Thrombin stimulates fibroblast procollagen production via proteolytic activation of protease-activated receptor 1. *Biochem J*. 1998;333:121-7.
58. Chambers RC. Thrombin is a potent inducer of connective tissue growth factor production via proteolytic activation of protease-activated receptor-1. *J Biol Chem*. 2000;275:35584-91.
59. Duhamel C. Thrombin receptor-mediated increase of two matrix metalloproteinases, MMP-1 and MMP-3, in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1931-8.
60. Marra F. Expression of the thrombin receptor in human liver: up-regulation during acute and chronic injury. *Hepatology*. 1998;27:462-71.
61. Rullier A. Protease-activated receptor 1 knockout reduces experimentally induced liver fibrosis. *Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol)*. 2008;294:G226-35.
62. Fiorucci S. PAR1 antagonism protects against experimental liver fibrosis. Role of proteinase receptors in stellate cell activation. *Hepatology*. 2004;39:365-75.
63. Gaca MD. Regulation of hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis by proteinase-activated receptors. *J Hepatol*. 2002;36:362-9.

64. Jenkins RG, Su X, Su G, Scotton CJ, Camerer E, Laurent GJ, et al. Ligation of protease-activated receptor 1 enhances $\alpha(v)\beta_6$ integrin-dependent TGF- β activation and promotes acute lung injury. *J Clin Invest*. 2006;116:1606-14.
65. Abdel-Salam OM. A study of unfractionated and low molecular weight heparins in a model of cholestatic liver injury in the rat. *Pharm Res*. 2005;51:59-67.
66. Assy N. The beneficial effect of aspirin and enoxaparin on fibrosis progression and regenerative activity in a rat model of cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1187-93.
67. Lee JH. The use of low molecular weight heparin-pluronic nanogels to impede liver fibrosis by inhibition the TGF- β /Smad signaling pathway. *Biomaterials*. 2011;32:1438-45.
68. Abe W. Low molecular weight heparin prevents hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride in the rat. *J Hepatol*. 2007;46:286-94.
69. Anstee QM. Coagulation status modulates murine hepatic fibrogenesis: implications for the development of novel therapies. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1336-43.
70. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut*. 2000 Dec;47:845-51.
71. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci*. 1981;26:388-93.
72. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, Effenberger W, Brackmann HH, Sauerbruch T, et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion*. 2003;67:138-45.
73. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy [see comments]. *Gastroenterology*. 1990;99:1396-400.
74. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:141-8.
75. 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;44:1039-46.
76. Lisman T, Van LY, Adelmeijer J, Pereboom IT, Haagsma EB, Van den Berg AP, et al. Interlaboratory variability in assessment of the model of end-stage liver disease score. *Liver Int*. 2008;28:1344-51.
77. 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;46:520-7.
78. Bellest L, Eschwege V, Poupon R, Chazouilleres O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology*. 2007;46:528-34.
79. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kroger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int*. 2011;31:75-82.
80. Northup PG, Intagliata NM. Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know? *Liver Int*. 2011;31:4-6.