

Enoxaparina previene la trombosis portal y la descompensación hepática en pacientes con cirrosis avanzada

Juan Pablo Ortega R.¹, Sofía Herrera A.², Maximiliano Zamora H.² y Roberto Candia B.^{1,3}

Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis

¹Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
³Programa de Salud Basada en Evidencia (PROSABE) UC, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 13 de enero de 2013
 Aceptado: 11 de febrero de 2013

Correspondencia a:
 Dr. Juan Pablo Ortega Rojas
 Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta #367. Código Postal: 833-0024 Santiago, Chile.
 Fono/Fax: (56 2) 23543820.
 E-mail: ortegajp@gmail.com

Pregunta

En pacientes con cirrosis hepática avanzada ¿el uso de enoxaparina disminuye el riesgo de trombosis portal?

Para responder la siguiente pregunta se revisa el siguiente artículo de investigación:

Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-60¹.

Contexto

La trombosis portal (TP) es un evento frecuente en pacientes con cirrosis hepática (CH), con una incidencia anual reportada de 0,6 a 5%, aumentando hasta un 40% en pacientes con enfermedad avanzada²⁻⁴.

La TP puede ser asintomática o llevar a descompensación de la CH⁵, aumento de complicaciones en relación a la hipertensión portal⁶ y en algunos casos contraindicar el trasplante. A su vez, la existencia de TP se asocia a aumento de la mortalidad post-trasplante⁷.

Cada vez hay mayor evidencia que en la CH existe un estado protrombótico, que en ocasiones sobrepasaría el riesgo hemorrágico dado por la trombocitopenia y la disminución de los factores pro-coagulantes propios del daño hepático. El estado procoagulante estaría determinado por factores tanto locales como sistémicos. A nivel local, la fibrosis hepática y los cambios en la cito-arquitectura producen un enlentecimiento del flujo portal y activación endotelial⁸. A nivel sistémico existe un estado inflamatorio crónico, asociado a una disminución de los factores anticoagulantes producidos en el hígado⁹.

Se ha demostrado que el uso de anticoagulantes para el tratamiento de la TP es eficaz, sin aumentar el riesgo de sangrado¹⁰. Sin embargo, no existe evidencia

respecto a la efectividad del tratamiento anticoagulante como prevención de TP.

El estudio que analizaremos a continuación corresponde a un ensayo clínico aleatorizado que compara la eficacia y seguridad de enoxaparina en dosis profilácticas *versus* no tratamiento en pacientes con CH avanzada, para prevención de TP.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se incluyeron 70 pacientes con cirrosis hepática avanzada Child-Pugh B y C, mayores de 18 años. Los criterios de exclusión fueron: edad mayor de 75 años; antecedente de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), sangrado debido a hipertensión portal y encefalopatía hepática en los 3 meses previos al reclutamiento; evidencia de trombosis venosa portal o espleno-mesentérica; sangrado gastrointestinal; carcinoma hepatocelular, otro cáncer intra o extra-hepático; enfermedad tromboembólica, tratamiento anticoagulante, antiagregante o para síndrome antifosfolípido; embarazo o lactancia; presencia de várices F2 con puntos rojos o F3 no ligadas; recuento de plaquetas < 10.000/mm³; evidencia de hemoglobinuria paroxística nocturna o infección VIH.

Intervención: El grupo intervenido (n = 34) recibió enoxaparina (Clexane, Sanofi Aventis, Milan) vía subcutánea en dosis profiláctica (4.000 UI/día) por 48 semanas. El grupo control no recibió tratamiento ni placebo.

Resultados (outcomes):

- **Outcome** primario: Prevención de trombosis de la vena porta o mesentérica a 2 años. Para evaluar la permeabilidad porto-mesentérica se realizó ecografía *doppler* basal y cada 3 meses, más angio-tomografía computada basal y a las 48, 96 y 144 semanas, así como ante sospecha de trombosis.

- **Outcomes** secundarios fueron:

1) Prevención de descompensación hepática, definida como ocurrencia de ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y/o sangrado por hipertensión portal. En el artículo no se explicita cómo se definieron los diagnósticos previos. Los pacientes fueron evaluados ambulatoriamente cada 3 meses (y cada vez que fuese necesario) con ecografía *doppler* y parámetros bioquímicos.

2) Sobrevida global y libre de trasplante.

3) Medir marcadores de daño de la mucosa intestinal (I-FABP), translocación bacteriana (16S rADN) y respuesta inflamatoria secundaria (sCD14, IL-6), para evaluar si la enoxaparina es capaz de reducir la isquemia mucosa y disminuir la translocación bacteriana a través de la mejoría de la microcirculación intestinal.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico controlado prospectivo aleatorizado. Realizado en un centro.

Aleatorización y ocultamiento de secuencia de aleatorización: Ambas fueron adecuadas. La aleatorización fue realizada por un estadístico independiente mediante secuencias generadas por un computador y el asignamiento a cada grupo fue proporcionado a través de sobres opacos y sellados.

Grupos similares en relación a variables conocidas: Adecuada. No se observaron diferencias significativas entre las variables pronósticas evaluadas.

Ciego: No fueron ciegos los pacientes ni los tratantes, dado que no se utilizó placebo. Los adjudicadores

del *outcome* primario fueron ciegos en relación al grupo asignado. No es claro si los analistas de los datos eran ciegos.

Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar.

Seguimiento: Se logró un seguimiento del 100% de los pacientes. Sólo un paciente no terminó el tratamiento (por trombocitopenia).

Interrumpido precozmente por beneficio: El estudio se completó de acuerdo al tamaño muestral determinado *a priori*.

Resultados principales

En la Tabla 1 se resumen los principales resultados.

A los dos años de seguimiento, ninguno de los pacientes del grupo tratado con enoxaparina presentó TP, mientras que 27,7% de los pacientes del grupo control si la presentaron (p = 0,001).

Las descompensaciones fueron más frecuentes en el grupo control (38,2% vs 83%; p < 0,0001). La más frecuente y la única que alcanzó significancia estadística por sí sola fue la ascitis, no así la encefalopatía, la sepsis o el sangrado variceal. Finalmente, se observó una diferencia no significativa en la sobrevida a favor del grupo intervenido.

Comentario

Riesgo de sesgo: Estudio de calidad metodológica moderada. Si bien hubo una adecuada aleatorización,

Tabla 1. Outcomes a dos años de seguimiento

Outcome	Grupo enoxaparina = 34 pctes Eventos (n/%)	Grupo control = 36 pctes Eventos (n/%)	RR	NNT
Trombosis portal	0/0%	10/27,7%	0,05 IC 95% (0,0-0,83)	3,6 IC 95% (2,3-7,9)
Descompensación	13/38,2%	30/83%	0,46 IC 95% (0,29-0,72)	2,2 IC 95% (1,5-4)
1) Ascitis	6/17,6%	19/52,5%	0,33 IC 95% (0,15-0,74)	2,8 IC 95% (1,8-6,9)
2) Sepsis	4/11,7%	6/16,6%	0,71 IC 95% (0,22-2,29)	NS
3) EH	1/2,9%	1/2,7%	1,06 IC 95% (0,07-16,27)	NS
4) Sangrado variceal	2/5,8%	1/2,7%	2,12 IC 95% (0,2-22,3)	NS
Mortalidad	8/23,5%	13/36,1%	0,65 IC 95% (0,31-1,37)	NS

RR = Riesgo relativo, NNT = Número necesario a tratar.

Medicina basada en la evidencia en Gastroenterología

con similitud de las condiciones basales de los grupos, análisis por intención de tratar y un seguimiento del 100%, se debe destacar que no fue ciego para los pacientes y el personal de salud, por lo que existe riesgo de sesgo. El riesgo de sesgo fue menor para el *outcome* primario, donde los adjudicadores de eventos sí fueron ciegos, no así para los *outcomes* secundarios. Nos parece que el reporte de los resultados es parcialmente confundente, ya que si bien en la metodología es claro que los *outcomes* se van a medir a los 2 años de seguimiento, tanto en el resumen del artículo como en el desarrollo del texto se presentan resultados precoces (al año de seguimiento). La tasa de eventos al año favorecen notoriamente al grupo asignado a enoxaparina, efecto que disminuye al medir los *outcomes* a los 2 años establecidos por el protocolo original, por lo que el efecto de la intervención puede ser sobrestimado por el lector. Esto puede corresponder a un sesgo de reporte.

Relevancia de los resultados: Este estudio muestra una disminución del riesgo de TP, sin embargo, éste es un *outcome* intermedio, ya que no tiene trascendencia directa para el paciente. En este sentido los autores no proporcionan detalles fundamentales para la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, si las trombosis detectadas presentaban un aspecto agudo o crónico, o si éstas fueron totales (oclusivas) o parciales, de rama principal o ramas secundarias.

Respecto a las descompensaciones de la CH, si bien hubo una diferencia estadísticamente significativa en favor del grupo intervenido, ésta fue dada únicamente por ascitis. Cabe destacar que la ascitis no fue cuantificada ni se describe si fue clínicamente significativa o un simple hallazgo imagenológico. No se observaron diferencias en la incidencia de infecciones, sangrado, encefalopatía ni en los efectos adversos.

Es importante tener en consideración que el cálculo del tamaño muestral fue estimado únicamente para la determinación del *outcome* primario, por lo que sólo se puede afirmar que el uso de enoxaparina profiláctica reduce significativamente la incidencia de TP. Esto no se puede afirmar con la misma fuerza para los *outcomes* secundarios.

En este estudio se midieron algunos biomarcadores (resultados no incluidos en la Tabla 1) con el objetivo de determinar el impacto del tratamiento con enoxaparina en la protección de la barrera mucosa intestinal, la translocación bacteriana y la respuesta inmune. Como marcador de daño enterocitario se midió la proteína transportadora de ácidos grasos intestinal (I-FABP), evidenciándose una disminución estadísticamente significativa en el grupo de intervención respecto al grupo control. Como marcador de translocación bacteriana se midió el ADN bacteriano en el suero de pacientes. Al inicio del estudio el 94,1% de los

pacientes del grupo intervención *versus* 94,4% del grupo control tenían ADN bacteriano en suero. A las 48 semanas se detectó ADN bacteriano en 35,5% del grupo tratado con enoxaparina, sin evidenciarse una disminución en el grupo control. Por último, se midieron los niveles de IL-6 y sCD14 como marcadores de respuesta inmune. Comparado con el grupo control, la enoxaparina se asoció a una disminución estadísticamente significativa de ambos parámetros a las 48 semanas de tratamiento. Estos resultados podrían explicar fisiopatológicamente el beneficio clínico observado en el estudio: a través de una mejoría en la microcirculación intestinal, la enoxaparina es capaz de disminuir la isquemia mucosa y de esta forma disminuir la translocación bacteriana.

Aplicabilidad externa: Los resultados de este estudio muestran que el uso de enoxaparina en dosis profilácticas disminuye el riesgo de TP en pacientes con cirrosis avanzada compensada, sin aumentar el riesgo de sangrado, sin embargo, se requieren más estudios con un mayor número de pacientes, idealmente ciego y con una mejor categorización de los *outcomes* evaluados, para considerar esta terapia como un estándar del tratamiento de la cirrosis avanzada.

Los pacientes incluidos en este estudio eran cirróticos en etapa avanzada con enfermedad bien controlada (ausencia de ascitis, encefalopatía y sangrado). Este no es el escenario más frecuente en cirróticos Child B alto y C, por lo que se debe ser cauteloso con la extrapolación de los hallazgos. En nuestro medio la enoxaparina tiene un alto costo, lo que limita su aplicación, dado que el esquema propuesto en el estudio es de al menos una dosis diaria por 1 año. Sumado a lo anterior, esta la forma de administración, que al no ser oral, también puede limitar su uso en forma habitual.

Finalmente, recordar que lo que se busca con esta intervención es la prevención de la TP, un *outcome* intermedio, patología que si bien puede llevar a descompensación de la CH o descartar la posibilidad de trasplante, no está del todo establecido su impacto en la historia natural de la enfermedad ni existen algoritmos establecidos de tratamiento.

Conclusiones

El presente estudio muestra que el uso profiláctico de enoxaparina disminuye el riesgo de TP en pacientes cirróticos compensados con Child alto, lo que se asocia a disminución de las complicaciones, especialmente ascitis, sin aumento en el riesgo de efectos adversos. Este es el primer estudio prospectivo aleatorizado que evalúa esta intervención en cirróticos, de calidad metodológica moderada, por lo que se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos.

Referencias

- 1.- Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-60.
- 2.- 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.
- 3.- Hou PC, McFadzean AJS. Thrombosis and intimal thickening in the portal system in cirrhosis of the liver. *J Pathol Bacteriol* 1965; 89: 473-80.
- 4.- Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-74.
- 5.- García-Pagan JC, Valla D. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol* 2009; 51: 632-4.
- 6.- Pagliaro L, D'Amico G, Luca A, Pasta L, Politi F, Aragona E, et al. Portal hypertension: diagnosis and treatment. *J Hepatol* 1995; 23 (Suppl 1): 36-44.
- 7.- Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Weilling T, Punch JD, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010; 16: 83-90.
- 8.- Hoekstra J, Janssen HLA. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009; 67: 46-53.
- 9.- 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.
- 10.- 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.