

Trombosis portal en cirrosis. ¿A quiénes estudiar y a quiénes anticoagular?

Pamela Yaquich S.¹

¹Departamento de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios. Clínica Las Lilas, Santiago, Chile.

Recibido: 30 de marzo de 2013
Aceptado: 16 de mayo de 2013

Correspondencia a:

Dra. Pamela Yaquich Saud
Huérfanos 3255,
Santiago, Chile.
Tel. (+56 2)
25741900
E-mail:
pameyaquich@yahoo.com

Portal vein thrombosis in the cirrhotic patient. Who should be studied and who should be given anticoagulant treatment?

Portal vein thrombosis (PVT) is a common complication occurring in cirrhotic patients, mainly in unstable patients. The decrease of the portal vein flow (< 15 cm/sec) is the only independent factor related to the development of PVT. It has been well demonstrated that the polymorphism G202210A of prothrombin gene and mutation TT677 of methylene tetrahydrofolate reductase are significantly more frequent in cirrhotic patients with PVT, increasing the risk in more than 5 times. For this reason, the assessment of thrombophilia is always recommended. The clinical manifestations are diverse; from asymptomatic patients (43%) up to intestinal infarction. PVT diagnosis depends on imaging studies including Doppler ultrasonography as a first line, and computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) to confirm the diagnosis and evaluate the extension of the disease. The use of anticoagulant therapy has not yet clearly been established for cirrhotic patients, but it seems to be safe and effective. Patients who are candidates to liver transplantation and in patients with demonstrated thrombophilia should be treated life-long.

Key words: Portal thrombosis, cirrhosis, anticoagulation.

Introducción

La trombosis portal (TP) es un evento encontrado cada vez con mayor frecuencia en los pacientes cirróticos, asociado a enfermedad hepática avanzada, ascitis y aparición de varices esofágicas. Hasta ahora no ha sido posible establecer si la TP es la causa de la descompensación de la cirrosis o si es consecuencia de la gravedad de la enfermedad¹.

La cirrosis ha sido considerada durante mucho tiempo como un estado hipocoagulante, sin embargo, en los últimos años se ha descrito que existe también un déficit de factores anticoagulantes, permaneciendo en un estado de equilibrio el cual podría ser alterado por eventos concomitantes como la sepsis. A pesar del mejor entendimiento de la TP, actualmente no existen guías clínicas sobre el manejo de ésta en pacientes cirróticos.

Epidemiología y patogenia

La prevalencia de la TP en cirrosis es de 10 a 25% si se excluyen los pacientes con hepatocarcinoma y si la técnica diagnóstica usada es la ecografía². La prevalencia aumenta a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad (sólo 1% en pacientes compensados).

La incidencia de trombosis *de novo* en 1 año alcanza 16%.

La ocurrencia de una trombosis patológica es determinada por una alteración en el equilibrio fisiológico dado por cambios en uno de los componentes de la triada de Virchow (estasia venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad). En pacientes con enfermedad hepática avanzada, la estasia venosa resulta de la vasodilatación esplácnica y la distorsión de la arquitectura hepática que lleva a un aumento de la resistencia intrahepática. En un estudio prospectivo de 73 pacientes se demostró que la disminución del flujo portal (< 15 cm/seg) es la única variable independiente asociada a desarrollo de TP³ y que ésta es inversamente proporcional al *score* de Child-Pugh del paciente. Previamente, estudios comparativos entre cirróticos con y sin TP habrían descrito como factores asociados la presencia de cirugía o tratamiento intervencional de la hipertensión portal (*shunts* quirúrgicos, *shunt* intrahepático porto-sistémico transyugular/TIPS o esplenectomía), sangrado variceal previo y bajo recuento de plaquetas⁴, probablemente todos estos factores reflejan la gravedad de la hipertensión portal, que sería el factor más relevante.

Estudios *in vivo* han demostrado que en relación a los factores más importantes pro y anticoagulantes, factor VIII y Proteína C respectivamente, existe un ba-

lance a favor del factor VIII en la cirrosis, indicando un estado pro-coagulante. La presencia de trombofilia en cirróticos ha sido el objetivo de numerosos estudios con resultados variables. Se han reportado genotipos trombofilicos en 69% de los pacientes con cirrosis y TP; sin embargo, un estudio prospectivo de 219 pacientes cirróticos mostró mutaciones protrombóticas en 29% de los pacientes, sin diferencia estadística entre los con y sin TP⁵. Por otro lado, se ha demostrado que el polimorfismo TT677 de la metiltetrahidrofolato reductasa y el polimorfismo G20210A en el gen de la protrombina son significativamente más frecuentes en éste grupo que en el control, aumentando el riesgo de TP en más de cinco veces⁶. Si bien los resultados son variables, actualmente se sugiere el estudio de trombofilia en todo paciente cirrótico que presenta TP.

No está claro si existe una conexión entre la hipercoagulabilidad y la progresión de la fibrosis. Se ha postulado que microinfartos de las ramas de la vena porta y hepática podrían causar isquemia y muerte celular, siendo reemplazado por tejido fibrótico y luego cirrosis⁷. Esto ocurriría ya que la lesión hepática activaría las células estrelladas perisinusoidales, las cuales se diferenciarían a miofibroblastos, mostrando actividad proinflamatoria y profibrogénica.

Cuadro clínico y diagnóstico

La presentación clínica de TP en el cirrótico puede variar desde asintomática hasta un cuadro grave con riesgo vital. En un estudio prospectivo de 79 pacientes 43% fue asintomático y el diagnóstico se realizó con ecografía *doppler* de rutina, 39% fueron ingresados con hemorragia digestiva por hipertensión portal, 18% se presentaron como dolor abdominal agudo, de los cuales un 70% presentaba infarto intestinal. En este estudio el sitio de la trombosis no afectó la presentación clínica excepto la oclusión completa de la vena mesentérica superior (VMS), que nunca fue asintomática¹. Por otro lado, el riesgo de sangrado variceal aumenta en presencia de TP (19-40%), por lo que en pacientes con hemorragia variceal inesperada se debe sospechar el desarrollo de TP aguda; de igual manera pacientes con ascitis refractaria que previamente respondían a diuréticos. La TP en cirróticos está frecuentemente asociada a la presencia de hepatocarcinoma, el cual debe ser buscado en estos pacientes.

El método diagnóstico radiológico de primera línea es la ecografía *doppler*, con una sensibilidad de 89% y especificidad de 92%, pero con falso negativos de 11%^{8,9}. La eficiencia de ésta técnica depende de la experiencia del operador y de la extensión de la TP. Se debe realizar un una angiografía por tomografía computada (AgioTC) (Figura 1) o angiografía por resonancia nuclear magnética (AngioRNM) para

confirmar la presencia de TP y definir su extensión. Es difícil diferenciar entre TP de origen benigno y maligno; la presencia de señales *doppler* de características arteriales en el interior del trombo sugieren malignidad. Además, según la opinión de expertos, se recomienda siempre realizar el estudio completo de trombofilia en todo paciente con cirrosis y TP.

Tratamiento

Anticoagulación

Actualmente no hay guías clínicas para el tratamiento de TP en pacientes cirróticos. Se ha demostrado que existe una asociación entre la presencia de TP, peor función hepática y descompensación de la hipertensión portal, aumentando la morbimortalidad en comparación con cirróticos sin TP. Además se ha descrito en numerosos estudios una mayor morbimortalidad post trasplante hepático (TH)²; éstas serían razones que apoyarían el inicio de anticoagulación en estos pacientes.

Hasta ahora existen sólo 4 estudios que han evaluado el uso de anticoagulantes en el tratamiento de la TP, logrando una tasa de recanalización completa de 33 a 45%¹⁰⁻¹³. En dos de éstos se demostró que el inicio precoz de la anticoagulación fue un factor predictor de recanalización completa (Delgado y cols)¹⁰ menor a 14 días, (Amitrano y cols)¹¹ menor a 4 meses desde el diagnóstico. El tiempo promedio de tratamiento fue 6 meses; al prolongar hasta 12 meses de anticoagulación aumentó hasta 75% de recanalización completa. Se observó una recurrencia de 27-38% posterior a la suspensión de anticoagulantes, lo que apoyaría la mantención de la anticoagulación indefinida o hasta el momento del trasplante hepático en los pacientes enlistados. Ninguno de los estudios ha mostrado complicaciones hemorrágicas graves o mortalidad asociada a la anticoagulación, lo que sugiere que sería un tratamiento seguro en cirróticos.

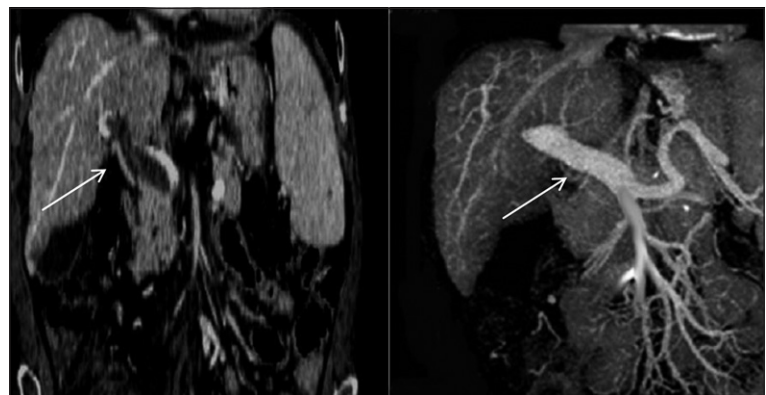


Figura 1. Trombosis portal (a la izquierda). Recanalización completa posterior a anticoagulación. (adaptado de Medit J Hepat Infect Dis 2099 13).

Artículos de Revisión

Según los resultados hasta ahora se sugiere considerar el tratamiento anticoagulante en: 1) pacientes candidatos a TH; 2) cirróticos con TP aguda sintomática; 3) cirróticos con TP asintomáticos compensados; 4) en pacientes con signos de isquemia intestinal o TP con manifestaciones clínicas importantes (ascitis, dolor abdominal, várices esófago gástricas de alto riesgo). En pacientes con enfermedad avanzada fuera de TH no existe evidencia de beneficio. No se debe iniciar tratamiento en pacientes con signos de trombosis antigua (transformación cavernomatosa de la porta, Figura 2) en los que se descarte trombofilia. Es importante antes del inicio de la anticoagulación en pacientes con antecedente de sangrado variceal lograr la erradicación de las várices esofágicas con ligadura endoscópica y/o inicio de beta bloqueo. En pacientes con várices de alto riesgo lo ideal es realizar erradicación endoscópica previa, siempre que no signifique un retraso importante en el inicio de la anticoagulación, si no, se debe iniciar sólo beta bloqueadores como profilaxis primaria. En caso de TP aguda, el inicio de anticoagulación debe ser inmediato. No hay recomendaciones sobre el tipo de anticoagulación a usar, sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ya que en pacientes cirróticos el rango terapéutico de los anticoagulantes orales no ha sido validado, y en caso de sangrado, el efecto de la HBPM es rápidamente revertido.

En pacientes en lista de trasplante, la anticoagulación se debería prolongar hasta el trasplante; en pacientes con presencia de trombofilia, la anticoagulación sería indefinida; y en pacientes sin trombofilia, el tratamiento anticoagulante sería por 6 meses. Recientemente fue publicado un estudio prospectivo de 70 pacientes en el cual el uso de HBPM profiláctica por 12 meses fue efectivo y seguro en prevenir TP en pacientes Child-Pugh 7-10¹³.

La derivación del flujo portal mediante TIPS y trombolisis son tratamientos alternativos que serán tema de otra revisión.

Trombosis portal y trasplante hepático

Actualmente, la TP es una contraindicación relativa de TH. El principal objetivo de tratar la TP en el candidato a TH es lograr al menos recanalización parcial del flujo portal y así poder realizar una anastomosis término-terminal de la vena porta. Se ha demostrado que la presencia de TP pre TH se asocia con un aumento de 50% de la mortalidad a 1 año post TH, pero no con mayor mortalidad durante el tiempo de espera a TH¹⁴. Adicionalmente, la presencia de TP aumenta la morbilidad post trasplante ya que los pacientes presentan un 30% de hemorragia digestiva, ascitis, falla



Figura 2. Cavernoma de la porta (adaptado de Medit J Hepat Infect Dis 2099 1³).

renal y sepsis por hipertensión portal persistente¹⁵. El riesgo de retrombosis en pacientes en quienes se realiza anastomosis término-terminal es poco frecuente (< 5%), sin embargo, si ésta es precoz generalmente lleva a pérdida del injerto y necesidad de retrasplante. Por todo esto se recomienda el uso de anticoagulantes en forma permanente en pacientes con TP y en lista de trasplante, pero su uso no estaría justificado post TH, a menos que exista un estado procoagulante permanente.

Resumen

La trombosis portal (TP) es un evento frecuente en pacientes cirróticos, principalmente en pacientes descompensados. La disminución del flujo portal (< 15 cm/seg) es la única variable independiente asociada a desarrollo de TP. Se ha demostrado que el polimorfismo TT677 de la metiltetrahidrofolato reductasa y el polimorfismo G20210A en el gen de la protrombina son significativamente más frecuentes en los pacientes cirróticos que presentan TP, aumentando el riesgo de TP en más de cinco veces; por lo que se sugiere siempre el estudio de trombofilia. La forma de presentación es variable: asintomáticos (43%) hasta infarto intestinal. La técnica diagnóstica de primera línea es la ecografía *doppler*, utilizando tomografía computada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) para confirmarla y evaluar la extensión. El uso de anticoagulantes no está normado en pacientes cirróticos, pero parece ser seguro y eficaz. Éste debe ser recomendado a permanencia en pacientes en lista de trasplante hepático y en pacientes con hallazgo de trombofilia.

Palabras clave: Trombosis portal, cirrosis, anticoagulación.

Referencias

- 1.- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736-41.
- 2.- Seijo S, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán J. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis portal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 660-6.
- 3.- Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, 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.
- 4.- García-Pagán JC, Valla D. Portal vein thrombosis: A predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol* 2009; 51: 632-4.
- 5.- Mangiaa A, Villania MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardia R, Facciorusso D, et al. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 745-51.
- 6.- Rodríguez-Castro KI, Simioni P, Burr P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 1465-76.
- 7.- Ponziani F, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-20.
- 8.- Yerdel MA, Gungson B, Mirza D, Karayalcin K, Ollif S, Buckels J, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873.
- 9.- Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, Perrella RR, Ragavendra N, Busuttil RW, et al. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 293-6.
- 10.- Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Vega M, García-Criado A. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 776-83.
- 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.- 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.
- 13.- Villa E, Camma 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.
- 14.- Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl* 2010; 16: 999-1005.
- 15.- Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation *J Hepatol* 2012; 57: 203-12.