

Terapia endovascular de enfermedades trombóticas hepáticas

Patricio Palavecino R.¹, Sergio Correa P.² y Devis Castro C.²

¹Radiólogo
Intervencionista.
Jefe de la Unidad
de Radiología
Intervencional.

Hospital Clínico de la
Universidad de Chile,
Santiago, Chile.

²Médico Cirujano.
Residente de
Radiología. Hospital
Clínico de la
Universidad de Chile,
Santiago, Chile.

Recibido: 29 de marzo
de 2013
Aceptado: 14 de
mayo de 2013

Correspondencia a:
Dr. Patricio Palavecino R.
Santos Dumont
999. Sector D,
Independencia,
Santiago, Chile.
Tel.: (+56) 2
99393657
E-mail: ppalavru@
yahoo.com

Endovascular management of thrombotic liver disease

Budd-Chiari syndrome and porto-spleno-mesenteric thrombosis are less prevalent pathologies, but related to high morbimortality, that present in context of chronic hepatopathies, myeloproliferative neoplasms and other prothrombotic conditions. Review of local experience and of current available literature of endovascular management of last five years was made. In relation to Budd-Chiari syndrome, early anticoagulation with low molecular weight heparines and transition to oral anticoagulation with K vitamin antagonists was recommended, also managing subyacent pathology, identifying and treating portal hypertension signs and endovascular therapy with angioplasty or Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS), depending on the thrombus extension. For portal vein thrombosis the same scheme was recommended, with emphasis in treating portal hypertension signs in chronic cases. Endovascular approach includes localized thrombolysis, thrombectomy and TIPS in previous non-effective therapy. We propose a management algorithm of these diseases.

Key words: Portal vein thrombosis, mesenteric vein thrombosis, Budd-Chiari syndrome.

Introducción

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) y la trombosis del eje porto-mesentérico-esplénico (TVPEM) son patologías poco frecuentes, sobre las cuales existe poca claridad respecto al manejo¹ y aún hoy no se dispone de algoritmos de tratamiento validados para su enfrentamiento². Por otro lado, el desarrollo de nuevas técnicas de imagen permite su pesquisa precoz, lo que conlleva un desafío para el tratamiento oportuno^{3,4}.

Se presenta el manejo terapéutico de pacientes con estas patologías en ámbito local y una revisión de la literatura disponible respecto a la epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo y manejo, con especial énfasis en el abordaje endovascular.

Epidemiología

La TVPEM y el SBC son condiciones que se presentan con baja incidencia; la primera se presenta en 1-3/15.000 personas, 1/1.000 de urgencia, y 6-9% de pacientes con isquemia mesentérica¹⁶; el SBC en 1:100.000 habitantes^{3,5}.

Cirrosis y coagulación

El hígado es productor de numerosos factores de coagulación y algunos inhibidores de la coagulación, como la antitrombina y las proteínas C y S. La cirrosis condiciona un estado protrombótico moderado; gene-

rando un aumento del factor tisular, del factor VIII, y disminución del *clearance* de factores activados e inhibidores de la coagulación¹¹.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la presencia de una neoplasia mieloproliferativa, presente en 21% de los pacientes con trombosis portal aguda (TPA) y 39% de SBC en pacientes no cirróticos^{1,10}.

La presencia de cirrosis, por su condición protrombótica, también aumenta la probabilidad de ocurrencia^{8,9}.

Otros factores de riesgo en pacientes no cirróticos son: síndrome antifosfolípidos, mutación del factor III, hiperhomocisteinemia, uso reciente de anticonceptivos orales, embarazo reciente y enfermedades sistémicas.

La presencia de más de un factor de riesgo genera un riesgo relativo de 52% para el desarrollo de TPA y 46% para el desarrollo de SBC¹.

Trombosis portal

Fisiopatología¹⁵

En circunstancias normales la vena porta es responsable de dos tercios de la irrigación hepática. Cuando ocurre la trombosis se desarrollan dos mecanismos

para mantener el flujo hepático: una vasodilatación arterial hepática inmediata y desarrollo de una red de venas colaterales. Sin embargo, estas compensaciones son insuficientes para mantener un flujo sanguíneo adecuado, por lo que desarrolla hipertensión portal^{9,12}.

Presentación clínica

La trombosis portal aguda y crónica son diferentes fases de una misma enfermedad. En el pasado, la enfermedad se diagnosticaba en fase crónica, por las complicaciones de la hipertensión portal. Actualmente, debido a los avances radiológicos, el diagnóstico en fase aguda es más frecuente¹³.

Debido al impacto que tiene en el tratamiento y pronóstico, es recomendado el estudio de rutina de condiciones protrombóticas.

Trombosis portal aguda, sin cirrosis^{1,7}

Clinicamente se presenta con dolor abdominal súbito e intenso sin foco infeccioso conocido. Dada su baja incidencia, con síntomas y exámenes de laboratorio inespecíficos, es indispensable un apoyo con estudio de imágenes; principalmente con ecotomografía abdominal con *doppler* venoso y tomografía computada trifásica; lográndose el diagnóstico en cerca de 90% de los casos.

La complicación más frecuente es el infarto intestinal. Se presenta en 2-28% de los pacientes, generando disfunción grave por resecciones o estenosis post-isquémicas, con una mortalidad de 20-60%^{1,12}. En la mayoría de los casos el diagnóstico se retrasa. Debe sospecharse ante dolor persistente e intenso a pesar de anticoagulación adecuada.

Manejo

Inicio precoz de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) con dosis de 0,5-0,8 UI/mL y continuar con tratamiento anticoagulante oral (TACO) para conseguir INR 2-3, por 3-6 meses¹.

Un estudio de 2009 demuestra recanalización portal, esplénica y mesentérica de 39%, 80% y 73% respectivamente, sin mayor extensión del trombo. La recanalización fue excepcional en pacientes sin TACO y no se reportaron muertes, infarto intestinal ni sangrado grave.

Los factores de mal pronóstico de recanalización fueron: retraso en anticoagulación inicial, la presencia de compromiso esplénico y/o ascitis en imágenes iniciales y existencia de más de un factor de riesgo (Tabla 1).

Dentro de las terapias endovasculares propuestas se encuentran la trombólisis farmacomecánica, se usa principalmente el activador del plasminógeno humano recombinante/rt-PA Alteplasa (TPA).

Para el acceso a la vena porta se utiliza la vía trans-parietohepática o transyugular, apoyado con ultrasonografía y radioscopia. Este procedimiento se realiza en sala de angiografía con apoyo de anestesista. Se requiere diversos *sets* de acceso, catéteres, balones, equipos de aspiración, dispositivos rotatorios para lisis mecánica del trombo y guías vasculares.

Una vez canulada la vena porta, se administra localmente TPA en dosis variables y se estudia angiográficamente para verificar su permeabilidad. Luego se utilizan balones de angioplastia, dispositivos mecánicos y aspiración de trombo para ayudar en el proceso.

Finalmente, se deja infusión continua de TPA por pulsos durante 12 a 24 h. Se controla angiográficamente para comprobar permeabilidad.

Tabla 1. Resumen de manejo según patología

	Manejo farmacológico	Terapia endovascular
Budd-Chiari	Inicio precoz de HBPM Traslape a TACO Tratar de patología subyacente <i>Screening</i> y profilaxis de sangrado várices esofágicas	Angioplastia/ <i>Stent</i> en trombosis cortas TIPS
Trombosis portal	Tratar patología subyacente	Trombólisis localizada
Aguda	Inicio precoz de HBPM Traslape a TACO	Trombectomía percutánea TIPS
Crónica	Tratamiento farmacológico y endoscópico de hipertensión portal	TIPS
Trombosis mesentérica	Inicio precoz de HBPM Traslape a TACO	Trombólisis localizada Trombectomía percutánea TIPS
Trombosis esplénica	Inicio precoz de HBPM Traslape a TACO	Trombólisis localizada Trombectomía percutánea TIPS

Artículos de Revisión

Otro método utilizado es la trombolisis indirecta. Se accede a través de arterias periféricas hasta canular la arteria mesentérica superior, dejando cateter de infusión continua de TPA por 12 a 24 h intentando de esta manera que el fármaco actúe indirectamente en la vena trombosada.

Se ha propuesto como alternativa en el manejo de esta patología el uso por vía transyugular la instalación de *stents* en la creación de un circuito portosistémico vía percutánea (*Shunt* portosistémico transyugular -TIPS). Este reporta recanalizaciones de 60-100% (Tabla 1).

Trombosis portal aguda, en paciente cirrótico

Es poco frecuente en cirrosis compensada y no existe claridad si es una consecuencia de ella, un agravante o ambos. Su incidencia es de 12-18/100 pacientes/año. Empeora a mayor gravedad de la enfermedad y su presencia es un factor pronóstico, independiente de la condición de base, para pacientes post-trasplantados⁶.

Algunos estudios demuestran que la mutación del gen de protrombina es un factor de riesgo independiente del enlentecimiento del flujo portal, lo que sugiere que la trombosis es una entidad autónoma.

Manejo

El inicio de anticoagulación es discutido por falta de evidencia clínica, y ausencia de reportes de recanalización adecuada en pacientes seleccionados.

Se han obtenido buenos resultados con TIPS, aunque su indicación tampoco es clara²⁰.

Algunos estudios preliminares indican que la administración de enoxaparina prevendría el desarrollo de TVP y disminuiría las complicaciones cirróticas en pacientes de gravedad intermedia (Child-Pugh B-C) (Tabla 1).

Trombosis de vena mesentérica (TVM) y territorio esplácnico

La TVM constituye una patología de difícil diagnóstico, dado que la sintomatología de la isquemia es más solapada. Sin embargo, las consecuencias son catastróficas si el manejo no es oportuno, por lo cual es imperioso sospecharla en pacientes con factores de riesgo y en aquellos con TVP que no ha respondido bien a una adecuada anticoagulación^{15,16}.

Con respecto a la trombosis esplénica, no hay estudios aislados sobre esta condición y siempre se presenta asociada a compromiso del resto del eje, por lo cual el manejo subyace a éstos¹⁷.

Manejo

En la etapa aguda, se recomienda inicio de HBPM y traslape a TACO, por 3-6 meses, aún en casos graves, en caso contrario, se ha observado tres veces mayor recurrencia. Un estudio prospectivo demostró recanalización portal, mesentérica y esplénica de 38%, 61% y 54% respectivamente, a un año de seguimiento con TACO y no evidenció aumento de la recurrencia de sangrado gastrointestinal. La indicación es incierta en pacientes cirróticos, donde existe mayor preocupación por el riesgo de sangrado debido al deterioro de la función hepática.

Si hay deterioro clínico se deben considerar procedimientos endovasculares como angioplastia, trombolisis localizada y TIPS. Este último ha demostrado una baja morbi-mortalidad, pero los datos son insuficientes como para proponer su uso de rutina y se recomienda sólo si existe deterioro clínico del paciente^{1,18}.

El 10-20% de los pacientes sometidos a los tratamientos previos finalmente requieren trasplante, con una sobrevida de 71% a 5 años.

En etapa crónica el manejo recomendado sigue el mismo esquema que en trombosis portal crónica sin cirrosis (Tabla 1).

Síndrome de Budd Chiari^{3,10,19}

Se caracteriza por la obstrucción del flujo venoso eferente hepático secundario a trombosis.

Se debe demostrar obstrucción luminal hepática o cava inferior o presencia de venas hepáticas colaterales en imágenes³.

Manejo

La primera etapa es anticoagulación con HBPM con monitoreo del recuento de plaquetas (pesquisar trombocitopenia) y eliminar factores protrombóticos como anticonceptivos orales, luego iniciar traslape a TACO^{1,3,16}.

Realizar profilaxis de sangrado gastrointestinal con betabloqueo y terapia endoscópica para várices si existen.

Se puede realizar angioplastia de venas hepáticas/cava inferior si la estenosis es corta o TIPS si esta es de mayor longitud o hay falla clínica o técnica. Otra opción es la trombolisis farmacomecánica; técnica muy similar a la utilizada para el abordaje de la trombosis portal aguda, en que se accede a las venas suprahepáticas por vía transyugular se administra localmente TPA en dosis variables, se utilizan balones de angioplastia, y dispositivos mecánicos y de aspiración de trombo para lograr la destrucción y extracción de este; lográndose una sobrevida de 90% a 5 años; si

todo lo anterior falla, se debe recurrir al trasplante^{14,20} (Tabla 1).

Conclusiones

Las enfermedades presentadas en la presente revisión comparten factores de riesgo y manejo.

Es probado el beneficio de la anticoagulación precoz en fase aguda y el uso en segunda línea de terapias endovasculares como trombolisis selectiva, angioplastia o TIPS, sin embargo, no hay consenso sobre el momento oportuno para realizar las terapias endovasculares, considerando que la condición clínica contraindica la realización de algunos de ellos; por ejemplo, un TIPS en un paciente con MELD mayor a 18.

Revisada la literatura, estamos en un estado estacionario con respecto al manejo, dónde existe una falta de claridad con respecto a las indicaciones, constituyéndose un tema en desarrollo donde queda mucho que proponer.

Es necesario el desarrollo de estudios multicéntricos donde se realicen terapias endovasculares, con objeto de estandarizar las indicaciones, definir momento de uso y prevenir potenciales complicaciones.

Referencias

- 1.- Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S25-38.
- 2.- Rodríguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 1465-76.
- 3.- Ferral H, Behrens G, Lopera J. Budd-Chiari syndrome. *Am J Roentgenol* 2012; 199: 737-45.
- 4.- De Stefano V, Martinelli I. Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25: 253-64.
- 5.- Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 57: 203-12.
- 6.- Senzolo 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.
- 7.- Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35: 2510-20.
- 8.- Kim HS, Patra A, Khan J, Arepally A, Streiff MB. Transhepatic catheter-directed thrombectomy and thrombolysis of acute superior mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 16: 1685-91.
- 9.- Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. The modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 881-94.
- 10.- Cura M, Haskal Z, Lopera J. Diagnostic and interventional radiology for Budd-Chiari Syndrome. *Radiographics* 2009; 29: 669-81.
- 11.- DeLeve LD, Valla DC, García-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1729-64.
- 12.- Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2009; 50: 195-203.
- 13.- Beckett D, Olliff S. Interventional Radiology in the management of Budd Chiari syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 839-47.
- 14.- Horton JD, San Miguel FL, Membreno F, Wright F, Paima J, Foster P, et al. Budd-Chiari Syndrome: illustrated review of current management. *Liver Int* 2008; 28: 455-66.
- 15.- Smalberg JH, Kruij MJ, Janssen HL, Rijken DC, Leebeek FW, de Maat MP. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 485-9.
- 16.- Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 285-94.
- 17.- Harnik IG, Brandt LJ. Mesenteric venous thrombosis. *Vasc Med* 2010; 15: 407-18.
- 18.- Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 163-70.
- 19.- Shetty S, Ghosh K. Thrombophilic dimension of Budd chiari syndrome and portal venous thrombosis-a concise review. *Thromb Res* 2011; 127: 505-12.
- 20.- Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med* 2010; 123: 111-9.

Resumen

El síndrome de Budd-Chiari y la trombosis venosa porto-espleno-mesentérica son patologías de baja prevalencia, pero de gran morbimortalidad asociada, que se presentan en contexto de hepatopatías crónicas, neoplasias mieloproliferativas y otras condiciones protrombóticas. Se revisó casuística local y literatura disponible del abordaje endovascular de estas patologías en los últimos cinco años. En relación al síndrome de Budd-Chiari, se recomienda la anticoagulación precoz con heparinas de bajo peso molecular y traslape con antagonistas de vitamina K, tratar la patología subyacente, identificar y tratar signos de hipertensión portal y realizar terapia endovascular con angioplastia o instalación de *Shunt* portosistémico transyugular (TIPS) según la extensión del compromiso. Se recomienda un esquema similar para la trombosis porto-espleno-mesentérica, con énfasis en manejo de hipertensión portal en los casos crónicos. El abordaje endovascular incluye la trombolisis localizada, trombectomía y TIPS en caso de fracaso del tratamiento previo. Se propone un algoritmo de manejo de dichas patologías.

Palabras clave: Trombosis portal, trombosis venosa mesentérica, Síndrome de Budd-Chiari.