

PRESENTE Y FUTURO

JACC TEMA DE REVISIÓN DE LA SEMANA

Anticoagulación oral en pacientes con hepatopatía



Arman Qamar, MD,^a Muthiah Vaduganathan, MD, MPH,^b Norton J. Greenberger, MD,^c Robert P. Giugliano, MD, SM^a

RESUMEN

Los pacientes con hepatopatía presentan un aumento del riesgo de complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas. Muchos de ellos presentan fibrilación auricular (FA) o tromboembolismo venoso (TEV) que requieren el empleo de anticoagulantes orales (ACO). La evidencia reciente ha contradicho el supuesto de que los pacientes con hepatopatía están "auto-anticoagulados" y, por lo tanto, protegidos frente a los eventos trombóticos. Se ha demostrado que la warfarina y los ACO no antagonistas de la vitamina K reducen los eventos trombóticos de manera segura en los pacientes con FA o TEV. Sin embargo, los pacientes con hepatopatía han sido en gran parte excluidos de los ensayos clínicos de los ACO. Dado que todos los ACO actualmente autorizados sufren un metabolismo en el hígado, la disfunción hepática puede causar un aumento de las hemorragias. Esto hace que la estrategia de anticoagulación óptima en los pacientes con FA o TEV que presentan una hepatopatía continúe sin estar clara. En esta revisión se analizan los estudios farmacocinéticos y clínicos en los que se ha evaluado la eficacia y la seguridad de los ACO en pacientes con hepatopatía y se presenta un enfoque práctico y de orientación clínica para el manejo del tratamiento con ACO en esa población. (J Am Coll Cardiol 2018;71:2162-75) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

Las enfermedades hepáticas comportan una carga de enfermedad importante a nivel mundial y suponen >1 millón de muertes cada año (1). Entre las causas de enfermedad hepática, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) constituye la causa principal de hepatopatía en todo el mundo (2). Tan solo en Estados Unidos hay aproximadamente 60 millones de personas con esta enfermedad (3), y se prevé que su prevalencia aumente aún más. La elevada prevalencia de la EHGNA se atribuye a la epidemia y concentración de factores de riesgo cardiometabólicos, como la obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico y dislipidemia en la población general. La EHGNA no sólo se asocia a un aumento del

riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, sino también a una elevación del riesgo de eventos cardiovasculares (4, 5). Dado que la fibrilación auricular (FA) y la hepatopatía, y en particular la EHGNA, tienen factores de riesgo comunes, es frecuente la presencia de FA en estos pacientes (6-9). Además, dada la inflamación sistémica persistente, la edad avanzada, la inmovilidad prolongada, los niveles de estrógenos elevados y la reducción de la síntesis de anticoagulantes endógenos que se dan en la hepatopatía, los pacientes que la sufren presentan también un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (10, 11).

La presencia de FA (junto con otros factores de riesgo adicionales para el ictus) y de TEV en los pacientes con he-



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aTIMI Study Group, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^bHeart & Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y ^cGastroenterology, Hepatology, and Endoscopy Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Los Drs. Qamar y Vaduganathan cuentan con el apoyo del National Heart, Lung, and Blood Institute mediante la beca de formación posdoctoral T32 (T32HL007604). El Dr. Greenberger ha formado parte del comité de variables de valoración clínicas hepáticas del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 financiado por Daiichi-Sankyo. El centro del Dr. Giugliano ha recibido subvenciones de investigación de Daiichi-Sankyo para respaldar el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48; honorarios por programas de formación médica continuada de Daiichi-Sankyo y el American College of Cardiology; y es consultor remunerado de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Merck, Portola y Pfizer.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

- FA**, fibrilación auricular
EMA, Agencia Europea de Medicamentos
FDA, Food and Drug Administration
INR, ratio normalizada internacional
EHGNA, enfermedad de hígado graso no alcohólico
NACO, anticoagulante oral no antagonista de vitamina K
ACO, anticoagulante oral
PCC, concentrado de complejo de protrombina
TP, tiempo de protrombina
TVPo, trombosis de vena porta
TEV, tromboembolismo venoso

patopatía requiere el empleo de anticoagulantes orales (ACO) para la prevención de los eventos trombóticos (12). Sin embargo, el uso de los ACO en la hepatopatía se complica como consecuencia del desequilibrio existente entre los factores procoagulantes y anticoagulantes endógenos. En las 2 últimas décadas ha habido un avance extraordinario en el conocimiento de la coagulopatía presente en la hepatopatía. Inicialmente se pensó que los pacientes con una hepatopatía avanzada, y en especial con una elevación de la ratio normalizada internacional (INR) en la situación inicial, tenían un mayor riesgo de hemorragia y un riesgo bajo de trombosis. Sin embargo, los datos recientes han contradicho el dogma de la "auto-anticoagulación" cirrótica y han identificado un aumento de la prevalencia de las complicaciones trombóticas en estos pacientes (13).

Se ha demostrado que la warfarina y los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) reducen el ictus y el tromboembolismo de manera segura en los grupos generales de pacientes con FA o TEV. Sin embargo, los pacientes con hepatopatía han sido excluidos mayoritariamente de los ensayos clínicos aleatorizados de los ACO para la prevención del ictus y el TEV. Además, dado que todos los NACO actualmente utilizados sufren un considerable metabolismo hepático, el deterioro de la función hepática puede conducir a un aumento de los niveles de los fármacos, una disminución de los factores de la coagulación y el consiguiente riesgo de hemorragia. Por otra parte, algunos NACO dependen de las enzimas del citocromo P450 para su metabolismo (14), y la actividad de dichas enzimas puede estar alterada en la hepatopatía. Así pues, la estrategia óptima de anticoagulación en los pacientes con FA o TEV que sufren una hepatopatía concomitante es compleja y no está bien definida. De hecho, existen diferencias considerables en la práctica clínica por lo que respecta al manejo de los tratamientos anti-trombóticos en este grupo de alto riesgo (15). En esta revisión, analizamos el perfil de riesgo-beneficio y los datos de estudios farmacocinéticos, estudios observacionales y ensayos clínicos sobre el tratamiento de anticoagulación oral en pacientes con hepatopatía, con especial referencia a la prevención y el tratamiento de los eventos trombóticos en los pacientes con FA o TEV. Presentamos un enfoque práctico para la selección de los pacientes, la elección de los ACO y las estrategias de reducción de las hemorragias en los pacientes con hepatopatía que requieren ACO.

CARGA DE COMPLICACIONES TROMBÓTICAS EN LOS PACIENTES CON HEPATOPATÍA

En varios estudios observacionales realizados en la población general se ha descrito que los pacientes con he-

patopatía afrontan un mayor riesgo de ictus isquémico y de TEV, en comparación con los pacientes sin hepatopatía (16-18). En un análisis retrospectivo de 289 559 pacientes con FA de la base de datos *National Health Insurance Research Database* de Taiwán, la presencia de cirrosis hepática se asoció de manera independiente a un mayor riesgo de ictus isquémico, en comparación con lo observado en los pacientes sin cirrosis (17). De igual modo, en un metanálisis de 9 estudios observacionales se observó un aumento de 2,5 veces en el riesgo de ictus isquémico en los pacientes con hepatopatía en comparación con los pacientes que no presentaban enfermedad hepática (18). En los pacientes con hepatopatía el ictus isquémico es un indicador de mal pronóstico y se asocia de manera independiente a unas tasas más elevadas de muerte hospitalaria (19).

Varios estudios han descrito un aumento del riesgo de TEV en los pacientes con un deterioro de la función hepática (10, 11, 20). Por ejemplo, en un estudio danés de ~100 000 pacientes con TEV, la presencia de hepatopatía mostró una asociación independiente con un riesgo de TEV casi 2 veces superior al de los pacientes sin hepatopatía (10). Es importante señalar que la aparición de un TEV en los pacientes con cirrosis hepática se asocia a una tasa de mortalidad a 30 días 2 veces superior a la de los pacientes sin hepatopatía (21). Además del riesgo de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar, los pacientes con hepatopatía presentan un mayor riesgo de trombosis venosa portal (TVPo) secundaria a un flujo lento en los vasos espláncnicos, infecciones intraabdominales, inflamación y compresión por esplenomegalia y ascitis. En los estudios realizados se ha descrito una incidencia de TVPo de un 8% a un 18% en los pacientes con cirrosis, lo cual hace que la TVPo sea la manifestación trombótica más frecuente en los pacientes con hepatopatía (22). La aparición de una TVPo es un indicador de mal pronóstico en los pacientes con hepatopatía. En un estudio observacional prospectivo de 1243 pacientes con cirrosis, se produjo una TVPo en un 11% de los pacientes en un plazo de 5 años y ello se asoció de manera independiente a la presencia de manifestaciones graves de hepatopatía, como varices esofágicas y coagulopatía hepática (23). Considerados en conjunto, estos datos indican que los pacientes con hepatopatía afrontan un mayor riesgo de eventos trombóticos, y la prevención de dichas complicaciones debe ser un objetivo importante del tratamiento.

MECANISMOS QUE CONDUCEN A LA HEMORRAGIA Y LA TROMBOSIS EN LA HEPATOPATÍA

La presencia de una función hepática normal es crucial para mantener el equilibrio entre hemostasia y prevención de la trombosis. Sin embargo, la relación entre la he-

FIGURA 1. Mecanismos que conducen al aumento de la trombosis y la hemorragia en la hepatopatía



↑ Trombosis	↑ Hemorragia
Aumento de la interacción entre plaquetas y pared vascular	Disminución de la interacción entre plaquetas y pared vascular
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Factor von Willebrand • ↑ ADAMTS 13 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Recuento de plaquetas • ↓ Función plaquetaria
Generación de trombina alta	Generación de trombina baja
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Factor VIII • ↓ Proteína C, proteína S • ↓ Antitrombina • ↓ TFPI 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Fibrinógeno • ↓ Factor II, V, VII, IX, X, XI
Fibrinólisis baja	Fibrinólisis alta
<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Plasminógeno • ↑ IPA 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Activador de plasminógeno tisular • ↓ Inhibidor de plasmina • ↓ TAFI

ADAMTS 13 = una disintegrina y metaloproteasa con el motivo 13 de la trombospondina tipo 1; PAI = activador de plasminógeno inhibidor; TAFI = inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; TFPI = inhibidor de la vía del factor tisular

patopatía y las vías de la coagulación es compleja, debido a sus efectos diversos sobre las plaquetas, los factores de la coagulación, los inhibidores naturales (antitrombina, proteína C y proteína S) y la fibrinólisis (24) (figura 1). La hepatopatía se asocia a un aumento del riesgo de trombosis como consecuencia de la disminución de los anticoagulantes endógenos y los niveles elevados de procoagulantes circulantes. La disminución de la producción de proteína C y de antitrombina parece ser el factor que explica el riesgo trombótico en los pacientes con hepatopatía. Además, los pacientes con hepatopatía muestran también una predisposición a la trombosis secundaria al aumento de la agregación plaquetaria asociada a la alta actividad del factor

von Willebrand y los niveles bajos de ADAMTS13 (una disintegrina y metaloproteasa con el motivo 13 de trombospondina de tipo 1), un modificador de la actividad del factor von Willebrand (25, 26). Los niveles bajos de plasminógeno causan una hipofibrinólisis que predispone en mayor medida a los pacientes a la trombosis. La prolongación del tiempo de protrombina (TP) es una observación frecuente en la hepatopatía avanzada. Anteriormente se pensó que la elevación de la INR a > 2,0 tenía un efecto protector frente al TEV; sin embargo, observaciones más recientes han refutado este concepto y han mostrado riesgos elevados de TEV incluso en pacientes con una INR aumentada (27, 28).

Además, es bien sabido que la hepatopatía se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia, ya que todos los factores de la coagulación (excepto el factor VIII y el factor von Willebrand) se sintetizan en el hígado; por consiguiente, los niveles de los factores se reducen en la hepatopatía. La reducción de los niveles de fibrinógeno y de los factores II, V, VII y X se manifiesta por una prolongación del TP, mientras que la disminución de la actividad del fibrinógeno y de los factores de la coagulación II, V, IX, X, XI y XII da lugar a una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado. El riesgo de hemorragia se incrementa en mayor medida como consecuencia de la trombocitopenia asociada a la disminución de la producción de trombopoyetina. Por otra parte, la hepatopatía se ha asociado a un aumento de la fibrinólisis secundario a los niveles elevados de activador de plasminógeno tisular y los niveles reducidos de inhibidor de plasmina y de inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (29).

WARFARINA EN LA HEPATOPATÍA

La warfarina ha sido tradicionalmente el ACO de elección para el tratamiento y la prevención de las complicaciones trombóticas en la hepatopatía. Inhibe la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X que se produce en el hígado de manera dependiente de la vitamina K. También reduce la producción de proteínas anticoagulantes, las proteínas C y S. Tiene una biodisponibilidad por vía oral casi completa y alcanza la concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 6 horas. Su volumen de distribución es bajo (0,14 l/kg) y muestra una unión significativa a las proteínas plasmáticas (~99%). La semivida de la warfarina es de 20 a 60 h. Es eliminada predominantemente por el hígado, en donde es convertida en un metabolito inactivo a través de un metabolismo dependiente del citocromo P450 y no depende de la función renal para su eliminación (30).

El uso de la warfarina en la práctica clínica habitual resulta difícil debido a su margen terapéutico estrecho, en especial en los pacientes con hepatopatía. Lamentablemente, la warfarina es propensa a presentar interacciones importantes con otros fármacos, debido a su metabolismo a través del sistema del citocromo P450, y ello hace que se produzcan niveles de INR supra o infraterapéuticos. Esta característica puede tener efectos negativos en los pacientes con hepatopatía, en los que hay un mayor riesgo tanto de hemorragia como de trombosis. Según las guías existentes para la FA y el TEV en la población general, una INR de entre 2,0 y 3,0 se considera óptima para la prevención de los eventos trombóticos. Sin embargo, no hay guías específicas para el uso de la warfarina en pacientes con un deterioro de la función hepática. Los pacientes con hepatopatía pueden tener ya una INR elevada en la situación inicial. Por consiguiente, la dosis de warfarina y el

objetivo de INR no están bien definidos en esa población. Una posología insuficiente utilizada en respuesta a una INR elevada en la situación inicial puede conducir a un aumento del riesgo de eventos trombóticos, y el ajuste a una INR supraterapéutica podría comportar complicaciones hemorrágicas (31). En los pacientes con hepatopatía el período de tiempo medio de permanencia en el intervalo terapéutico es inferior, y ello se ha asociado a un aumento al doble de la incidencia de hemorragias en comparación con los pacientes sin hepatopatía (32). Este riesgo puede verse influido de manera notable por otros factores como la albúmina sérica y la función renal en los pacientes con hepatopatía (32).

Hasta la fecha, no disponemos de ningún ensayo clínico prospectivo en el que se haya examinado la seguridad y la eficacia de la warfarina en la reducción de los eventos trombóticos en pacientes con hepatopatía, y la mayor parte de los datos relativos al uso de warfarina se han obtenido en estudios de observación retrospectivos. La mayor parte de estos estudios de observación han sugerido una reducción del riesgo de tromboembolismo con la warfarina en comparación con la ausencia de tratamiento anticoagulante. En un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión de 10 336 pacientes con cirrosis y una puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio previo, enfermedad vascular, edad 65 a 74 años, sexo [mujeres]) ≥ 2 de Taiwán, la warfarina se asoció a un riesgo de ictus isquémico un 24% inferior al existente sin tratamiento antitrombótico (17). Además, la warfarina puede ser eficaz en el tratamiento de la TVPo en pacientes con hepatopatía. En un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyó a 28 pacientes con TVPo, el tratamiento anticoagulante con warfarina que mantuvo una INR de 2,0 a 3,0 se asoció a unas tasas más elevadas de recanalización de la vena porta y a una menor incidencia de recurrencia trombótica, en comparación con lo observado sin anticoagulación (33). De igual modo, en una serie de casos formada por 55 pacientes con cirrosis y TVPo, la instauración temprana de un tratamiento con warfarina se asoció de manera significativa a la recanalización de la vena porta (34). Sin embargo, la anticoagulación con warfarina se asoció a hemorragias digestivas en 5 pacientes (9%), en los que se atribuyó a la presencia de varices esofágicas de alto grado.

Como ocurre en cualquier estudio observacional, estos análisis tienen varias limitaciones relacionadas con factores de confusión residuales y con el potencial de sesgo; así pues, las asociaciones descritas podrían no ser reales. Aunque la warfarina puede reducir los riesgos de tromboembolismo en los pacientes con un deterioro de la función hepática, en la práctica clínica tiene varias limitaciones, como la necesidad de un seguimiento frecuente de la INR,

la interacción con los alimentos y con los medicamentos, la variabilidad interindividual de la respuesta y las tasas elevadas de hemorragia intracraneal y muerte en comparación con los NACO, tal como han evidenciado los ensayos aleatorizados de pacientes con FA o TEV.

USO DE LOS NACO EN LA HEPATOPATÍA

En la última década, los NACO han surgido como una alternativa prometedora a la warfarina para la prevención y el tratamiento del TEV y para la prevención del ictus en los pacientes con FA (tabla 1). En varios ensayos aleatorizados de apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán se ha puesto de manifiesto un perfil de eficacia y seguridad de los NACO comparable o superior al de la warfarina en los pacientes con FA o TEV. En consecuencia, los NACO se recomiendan actualmente como tratamiento de primera línea (35, 36) o como alternativas a la warfarina (12, 37) en el tratamiento de la FA y la TEV en las guías de Norteamérica y Europa.

Aunque se ha prestado mucha atención a la seguridad de los NACO en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, no se ha estudiado bien la eficacia y la seguridad de estos fármacos en presencia de una hepatopatía (38-43). A diferencia de lo que ocurre con la disfunción renal, que puede detectarse y seguirse con facilidad mediante la determinación del aclaramiento de creatinina como guía para la posología, la hepatopatía puede pasar desapercibida hasta que progresa a estadios avanzados y causa una elevación de la INR u otras anomalías analíticas. A diferencia de las orientaciones para el uso de los

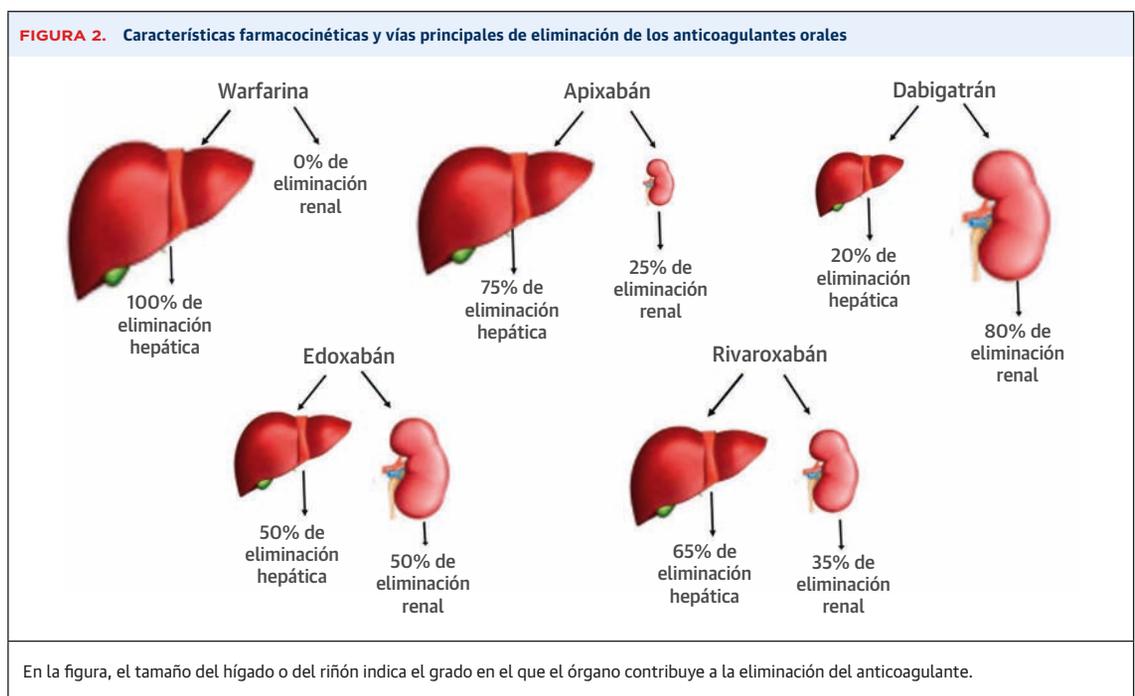
TABLA 1. Características farmacológicas de los anticoagulantes orales autorizados para el uso en pacientes con hepatopatía seleccionados

	Warfarina	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Diana	VKORC1	Factor Xa	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Semivida, h	20-60	~12	12-17	10-14	7-13
Profármaco	No	No	Sí	No	No
Biodisponibilidad oral, %	100	50	3-7	60	66
Eliminación renal, %	Ninguna	25	80	50	35
Eliminación hepática, %	100	75	20	50	65
Requiere CYP450	Sí	Sí	No	Mínimo	Sí
Unión a proteínas plasmáticas, %	99	87	35	55	95
Substrato para la P-gp	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Requiere vigilancia de la coagulación	Sí, INR	No	No	No	No
Prueba de la coagulación	INR	Actividad anti-Xa*	TT, TEC	Actividad anti-Xa*	Actividad anti-Xa*
Producto para revertir el efecto	4F-PCC + vit K	4F-PCC	Idarucizumab	4F-PCC	4F-PCC

* Ensayo de actividad anti-factor Xa calibrado para el fármaco anticoagulante específico.
CYP = citocromo P; TEC = tiempo de coagulación de ecarina; INR = ratio normalizada internacional; P-gp = glucoproteína P; PUP = unión a las proteínas plasmáticas; TT = tiempo de trombina; vit = vitamina; VKORC1 = subunidad 1 del complejo de vitamina K epoxi reductasa; 4F-PCC = concentrado de complejo de protrombina de 4 factores.

NACO en la enfermedad renal, ninguna de las guías de práctica clínica proporciona una orientación respecto al uso de esos fármacos en pacientes con hepatopatía.

Todos los NACO sufren un cierto grado de metabolismo hepático; por consiguiente, cualquier disminución de la función hepática podría influir en el efecto de estos medicamentos (figura 2). Además, la presencia de una coagulopatía hepática amplificaría el riesgo de hemorra-



gia en los pacientes tratados con NACO. En los ensayos aleatorizados de los NACO en pacientes con FA o TEV se ha excluido sistemáticamente a los pacientes con hepatopatía. Por consiguiente, la base de la evidencia relativa a la seguridad y la eficacia de los NACO en pacientes con un deterioro de la función hepática consiste predominantemente en estudios de farmacocinética, presentaciones de casos y estudios observacionales pequeños (44).

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA HEPÁTICAS DE LOS NACO

La hepatopatía podría influir en varios aspectos de la farmacocinética de los NACO, como la eliminación pre-sistémica tras la absorción oral, la unión a proteínas plasmáticas, el metabolismo a través del citocromo P450, la excreción biliar y el efecto sobre la función renal. De entre los NACO, el apixabán es el que sufre una mayor eliminación hepática (~75%), seguido del rivaroxabán (65%) y el edoxabán (50%). De los diversos NACO, tan solo el exilato de dabigatrán es un profármaco; la biotransformación del etexilato de dabigatrán en el fármaco activo se produce por el efecto de esterasas ubicuas; por lo tanto, el metabolismo no se limita al hígado. Dado que la síntesis de albúmina está reducida en la hepatopatía, los niveles de la fracción de fármaco libre pueden aumentar en los pacientes con una unión elevada a las proteínas plasmáticas. La unión del rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán a las proteínas plasmáticas es de alrededor de un 95%, 85%, 55% y 35%, respectivamente. Además, la actividad de las enzimas del citocromo P450 y la excreción biliar se reducen en la hepatopatía, con lo que se produce una reducción de la eliminación de los fármacos que depende de esas vías. Ninguno de los NACO depende por entero de las enzimas del citocromo P450 para su metabolismo; sin embargo, el apixabán y el rivaroxabán son metabolizados predominantemente por el citocromo P450, mientras que el edoxabán y el dabigatrán tienen un metabolismo mínimo o nulo a través del citocromo P450. Cuando la hepatopatía se asocia a un síndrome hepatorenal o a otras formas de comorbilidad renal, puede verse alterado el perfil farmacocinético de los NACO que tienen una eliminación renal importante (por ejemplo, el dabigatrán).

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos recomienda un estudio farmacocinético durante el desarrollo de los fármacos en pacientes con una disfunción hepática si el metabolismo o la eliminación a través del hígado afecta a >20% del fármaco absorbido (como ocurre en el caso del apixabán y el rivaroxabán) o si hay datos publicados que sugieren un margen terapéutico estrecho del fármaco, independientemente de su grado de eliminación hepática (45). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda un estudio farma-

cocinético en sujetos con disfunción hepática si es probable que el fármaco vaya a usarse en pacientes con hepatopatía o si es posible que la disfunción hepática pueda afectar al metabolismo y la excreción biliar del fármaco (46). Las guías de las autoridades reguladoras recomiendan utilizar las categorías de Child-Pugh para clasificar el grado de deterioro de la función hepática para orientar la posología en los pacientes con hepatopatía (45, 46). La puntuación de Child-Pugh utiliza la presencia de anomalías clínicas (encefalopatía y ascitis) y bioquímicas (albúmina sérica, bilirrubina sérica y TP o INR) para evaluar la gravedad (A, B y C que corresponden a leve, moderada y grave, respectivamente) y el pronóstico de la hepatopatía. Se han realizado estudios farmacocinéticos en la disfunción hepática con todos los NACO actualmente autorizados.

El apixabán es un inhibidor directo del factor Xa, de administración oral. Su biodisponibilidad es ~50%, y alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 3 a 4 h tras la administración. La semivida del apixabán es de ~12 h. En el hígado, es metabolizado predominantemente a través de un mecanismo dependiente del citocromo P450 y es también un sustrato del sistema de transportador de glucoproteína P. De entre los diversos NACO, el apixabán es el que sufre un menor grado de eliminación renal (25%) (tabla 1). Basándose en lo indicado por los estudios farmacocinéticos (47), la información del medicamento aprobada actualmente por la FDA recomienda no utilizar ajustes de la dosis de apixabán en los pacientes con un deterioro leve de la función hepática (Child-Pugh A) (tabla 2) (48). Dado que los datos son limitados y puesto que preocupa la posibilidad de hemorragia en los pacientes con una disfunción hepática moderada (Child-Pugh B), se recomienda precaución con el empleo del apixabán, y no se presentan recomendaciones posológicas al respecto. No se recomienda el empleo de apixabán en pacientes con una disfunción hepática grave (Child-Pugh C). La EMA no recomienda el uso del apixabán en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y un riesgo hemorrágico clínicamente relevante (49) (tabla 2). La EMA recomienda también realizar pruebas funcionales hepáticas antes de iniciar un tratamiento con apixabán.

El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, de administración oral. Su biodisponibilidad es del 3% al 7%, y alcanza su concentración plasmática máxima en el plazo de 1 a 2 h tras la administración oral. La semivida del dabigatrán es de 12 a 17 h. Una pequeña fracción del dabigatrán absorbido es metabolizada en el hígado para producir glucurónidos; sin embargo, esta conjugación no modifica la actividad del dabigatrán. Por consiguiente, no se prevé que una reducción de la función hepática afecte de manera significativa a la actividad del dabigatrán. Además, el dabigatrán es eliminado predominantemente

(80%) a través del riñón (tabla 1). Basándose en la evaluación de la farmacocinética y la farmacodinámica del dabigatrán, la FDA no recomienda ajustes de dosis del dabigatrán en los pacientes con una disfunción hepática leve o moderada (tabla 2) (50, 51). Sin embargo, la EMA no recomienda el empleo del dabigatrán en pacientes con niveles de enzimas hepáticas elevados por encima del doble del límite superior de la normalidad ni en pacientes con una hepatopatía que se prevea que vaya a tener alguna repercusión en la supervivencia (52) (tabla 2).

El edoxabán es un inhibidor directo del factor Xa, de administración oral. Su biodisponibilidad es de aproximadamente un 60%, y alcanza la concentración máxima en un plazo de 1 a 2 h. La semivida del edoxabán es de 10 a 14 h. El metabolismo y la eliminación del edoxabán se producen por igual en el hígado (50%) y en el riñón (50%). En el hígado, el edoxabán sufre un metabolismo mínimo (<10%) por hidrólisis, conjugación y oxidación por parte de la enzima CYP3A4 del citocromo P450 (tabla 1). Basándose en los datos de la fase inicial (53), la FDA no recomienda un ajuste de dosis del edoxabán en los pacientes con una disfunción hepática leve (Child-Pugh A) (tabla 2) (54). No se recomienda el uso del edoxabán en pacientes con una disfunción hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (54). La EMA no recomienda un ajuste de la dosis del edoxabán en los pacientes con una disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) y no recomienda el uso de este fármaco en pacientes con una disfunción hepática grave (Child-Pugh C) (tabla 2). Además, la información del medicamento aprobada por la EMA recomienda no utilizar el edoxabán en pacientes con una hepatopatía asociada a coagulopatía y un riesgo hemorrágico clínicamente relevante (55).

El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, de administración oral. Su biodisponibilidad depende de la dosis: para la dosis de 10 mg, es de ~80% a 100% y no se modifica con el alimento; para la dosis de 20 mg, la biodisponibilidad es ~66% y aumenta con la toma de alimento. El rivaroxabán alcanza una concentración máxima en un plazo de 2 a 4 h, y su semivida de eliminación es de 7 a 13 h. Una tercera parte del rivaroxabán se elimina a través del riñón, y dos terceras partes sufren un metabolismo hepatobiliar (tabla 1). Basándose en los datos de farmacocinética y farmacodinámica (56), la FDA y la EMA no recomiendan el uso del rivaroxabán en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) ni en los pacientes con cualquier hepatopatía asociada a coagulopatía (tabla 2) (57, 58).

Aunque los NACO se están utilizando ampliamente en grupos generales de pacientes con FA o TEV, los datos existentes sobre su uso clínico, seguridad y eficacia en los pacientes con hepatopatía son muy limitados. Hasta el momento, los clínicos han presentado su experiencia en el uso de los NACO en pacientes con hepatopatía en forma

TABLA 2. Resumen de las recomendaciones de la FDA de Estados Unidos y de la EMA para el uso de la warfarina y los NACO en pacientes con FA o TEV, en función de la gravedad de la hepatopatía subyacente.

Anticoagulante oral	Clase de Child-Pugh	Recomendaciones de la FDA	Recomendaciones de la EMA
Warfarina	A	INR terapéutica	INR terapéutica
	B		
	C		
Apixabán	A	Sin ajuste de la dosis	Uso con precaución
	B	Uso con precaución	Sin ajuste de la dosis
	C	No se recomienda	No se recomienda
Dabigatrán	A	Sin ajuste de la dosis	No se recomienda si AST/ALT > 2x LSN o se prevé que la hepatopatía afecte a la supervivencia
	B	Uso con precaución	
	C	No se recomienda	
Edoxabán	A	Sin ajuste de la dosis	Sin ajuste de la dosis
	B	No se recomienda	Uso con precaución, sobre todo si AST/ALT > 2x LSN o bilirrubina total > 1,5x LSN
	C	No se recomienda	No se recomienda
Rivaroxabán	A	Sin ajuste de la dosis	Sin ajuste de la dosis
	B	No se recomienda	No se recomienda
	C	No se recomienda	No se recomienda

FA = fibrilación auricular; ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; EMA = Agencia Europea de Medicamentos; FDA = Food and Drug Administration; INR = ratio normalizada internacional; NACO = anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; LSN = límite superior de la normalidad; TEV = tromboembolismo venoso.

de presentaciones de casos, series de casos y estudios observacionales. En un análisis retrospectivo de 39 pacientes con hepatopatía de un solo centro, Intagliata et al. (59) compararon los pacientes tratados con NACO con los pacientes tratados con una anticoagulación estándar y no observaron diferencias significativas en el riesgo de hemorragia mayor entre los 2 grupos en el plazo de 1 año. Hubo 1 muerte en el grupo de warfarina, debida a una hemorragia intracraneal.

En una serie de casos de 94 pacientes con disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) a los que se prescribieron NACO (83% rivaroxabán, 11% dabigatrán y 6% apixabán) para el tratamiento del TEV (75% TVPo y 5% TVP) o de la FA (14%), se produjeron hemorragias que obligaron a retirar la anticoagulación en un 5% de los pacientes tras una mediana de seguimiento de 21 meses (60). No se observó ninguna hemorragia mortal ni intracraneal, ni hubo ninguna lesión hepática inducida por los NACO. En un reciente estudio de cohorte retrospectivo de 45 pacientes con cirrosis tratados con un ACO (rivaroxabán, n = 17; apixabán, n = 10; warfarina, n = 15; enoxaparina, n = 3) por un TEV o para la prevención del ictus en la FA, se observaron unas tasas de hemorragia mayor inferiores en los pacientes tratados con NACO en comparación con los tratados con warfarina o enoxaparina a lo largo de 3 años (4% frente a 28%) (61). No hubo diferencias entre los 2 grupos en el riesgo de eventos trombóticos. En un estudio observacional de 50 pacientes con cirrosis y TVPo, los investigadores observaron una mayor

TABLA 3. Eventos adversos hepáticos en diversos ensayos aleatorizados de los NACO en comparación con la warfarina en pacientes con FA o TEV*

Ensayo	NACO	NACO	Warfarina	Odds ratio (IC del 95%)*
Ensayos en la FA				
RE-LY†	Dabigatrán	13/6076 (0,2)	21/6022 (0,3)	0,61 (0,30-1,22)
ROCKET-AF	Rivaroxabán	33/7111 (0,5)	35/7125 (0,5)	0,94 (0,58-1,52)
ARISTOTLE	Apixabán	30/8788 (0,3)	31/8756 (0,4)	0,96 (0,58-1,59)
ENGAGE AF-TIMI 48‡	Edoxabán	15/7012 (0,2)	10/7012 (0,1)	1,50 (0,67-3,34)
Ensayos en el TEV				
RE-COVER	Dabigatrán	2/1055 (0,2)	4/1106 (0,4)	0,52 (0,09-2,86)
RE-MEDY	Dabigatrán	2/1430 (0,1)	1/1426 (0,1)	1,99 (0,18-22,03)
EINSTEIN DVT	Rivaroxabán	2/1682 (0,1)	4/1648 (0,2)	0,48 (0,08-2,67)
HOKUSAI-VTE	Edoxabán	0/3878	2/3865 (0,05)	0,19 (0,009-4,15)

Los valores corresponden a n/N (%) salvo que se indique lo contrario. *Los eventos adversos hepáticos se definieron como un valor de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad y una bilirrubina total >2 veces el límite superior de la normalidad. En todos los casos, p > 0,20. † Estos datos son aplicables al dabigatrán a dosis de 150 mg dos veces al día. ‡ Estos datos son aplicables a la pauta de edoxabán a dosis más altas.

ARISTOTLE = Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation; EINSTEIN DVT = Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis; ENGAGE AF-TIMI 48 = Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction Study 48; HOKUSAI-VTE = Comparative Investigation of Low Molecular Weight (LMW) Heparin/Edoxaban Tosylate (DUI76b) Versus (LMW) Heparin/Warfarin in the Treatment of Symptomatic Deep-Vein Blood Clots and/or Lung Blood Clots; RE-COVER = Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism; RE-LY = Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy; ROCKET-AF = Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la tabla 2.

resolución de la TVPo a los 6 meses en los pacientes tratados con dosis terapéuticas de edoxabán en comparación con los tratados con warfarina (objetivo de INR 1,5 a 2,0) (70% frente a 20%). No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en la incidencia de hemorragias (62). Las tasas inferiores de resolución del trombo en los pacientes tratados con warfarina se atribuyeron a una posología subterapéutica.

Estos resultados de estudios observacionales deben interpretarse con precaución. El tamaño muestral fue demasiado pequeño para proporcionar una potencia estadística suficiente para detectar los eventos adversos; los análisis se realizaron sin un ajuste respecto a las características de los pacientes de los distintos grupos de tratamiento; y dado el diseño de estudios observacionales, no puede descartarse la existencia de factores de confusión residuales y de un sesgo. Estas limitaciones subrayan la existencia de una necesidad insatisfecha de datos de ensayos clínicos aleatorizados en este grupo de pacientes de alto riesgo.

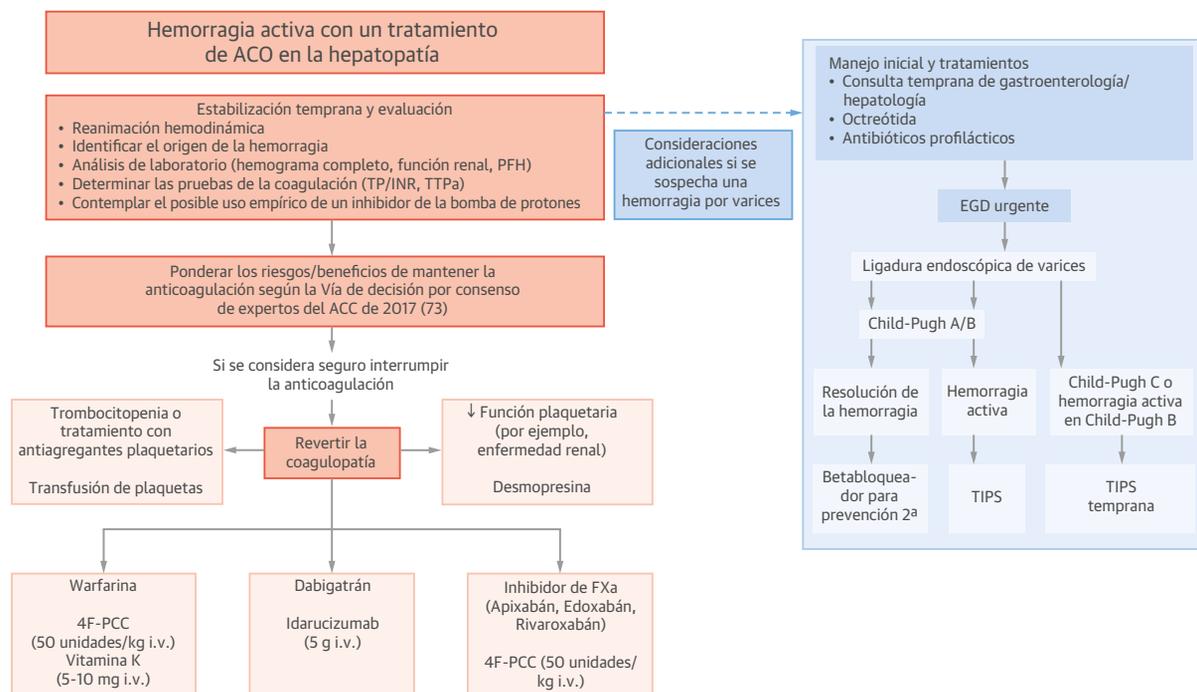
ACO Y RIESGO DE LESIÓN HEPÁTICA

El potencial de hepatotoxicidad con el tratamiento de warfarina es muy poco frecuente y se ha evaluado durante su uso clínico a lo largo de varias décadas. Sin embargo, en el caso de los NACO, dado que su autorización es más reciente, los datos (sobre todo a largo plazo) sobre la incidencia de la lesión hepática son limitados. La inquietud respecto

al riesgo de lesión hepática con los NACO se inició con el ximelagatrán, un inhibidor directo de trombina, de uso oral, que fue evaluado ampliamente en la prevención del tromboembolismo. Se observó que causaba una lesión hepática grave (niveles de alanina aminotransferasa de > 3 veces el límite superior de la normalidad en un 8% de los pacientes tratados) (63). La preocupación generada por ello llevó a abandonar el ulterior desarrollo del ximelagatrán, que no ha llegado a introducirse en ningún momento en el mercado en Estados Unidos y fue retirado rápidamente en Europa. La seguridad hepática de la warfarina y de otros NACO ha sido objeto de una vigilancia estricta en todos los ensayos aleatorizados recientes llevados a cabo en el TEV y en la prevención del ictus en la FA. No hubo diferencias entre warfarina y los NACO actualmente comercializados en la incidencia de hepatotoxicidad en estos ensayos (tabla 3). Sin embargo, la lesión hepática inducida por medicamentos es muy infrecuente, y aunque los ensayos aleatorizados son el patrón de referencia para la evaluación de la eficacia de los medicamentos, su potencia estadística es insuficiente y su duración puede ser demasiado breve para poder identificar reacciones adversas raras a los medicamentos. Por consiguiente, es preciso realizar una vigilancia cuidadosa del potencial de hepatotoxicidad de los NACO a largo plazo, mediante programas específicos de farmacovigilancia poscomercialización. En la actualidad, la guía de la *European Heart Rhythm Association* recomienda una vigilancia anual de las pruebas de la función hepática en los pacientes tratados con NACO (64).

Tras la autorización de comercialización por parte de las autoridades reguladoras, la seguridad hepática de los NACO ha sido objeto de un seguimiento estricto y se ha descrito en la práctica clínica. Todos los NACO se han asociado a elevaciones de las transaminasas. En un análisis de 113 717 pacientes con FA tratados con ACO (50% con warfarina y 50% con NACO), hubo 7 hospitalizaciones por lesión hepática por cada 1000 años-persona, durante una mediana de seguimiento de 14 meses (65). En comparación con los pacientes tratados con warfarina, la incidencia de la lesión hepática fue inferior en los pacientes tratados con NACO (9 frente a 5 por 1000 años-persona). De entre los diversos NACO, el dabigatrán fue el que se asoció a un riesgo relativo más bajo de lesión hepática. De igual modo, en un metanálisis de 29 ensayos aleatorizados en los que se compararon NACO con el tratamiento de anticoagulación estándar o con un placebo, no se observó un aumento de los eventos hepáticos con los NACO (66). Recientemente, en un estudio de cohorte ligado a una base de datos administrativa de Canadá, se ha examinado la seguridad hepática de los ACO en 51 887 pacientes con FA (incluidos 3778 pacientes con comorbilidad de hepatopatía) que fueron objeto de un seguimiento con un total de 68 739 años-persona (67). En este estudio no se observaron diferencias significativas en las tasas de lesión hepática grave con los

FIGURA 3. Tratamiento de la hemorragia grave o con peligro para la vida en pacientes con hepatopatía tratados con ACO



ACC = American College of Cardiology; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado; EGD = esofagogastroduodenoscopia; FXa = factor Xa; INR = ratio normalizada internacional; i.v. = intravenoso; PFH = pruebas de la función hepática; ACO = anticoagulante oral; TP = tiempo de protrombina; TIPS = derivación portosistémica intrahepática transyugular; 4F-PCC = concentrado de complejo de protrombina de 4 factores; 2ª = secundaria.

NACO en comparación con la warfarina, en pacientes con o sin hepatopatía. Aunque estos resultados son en cierta medida tranquilizadores respecto a la seguridad hepática de los NACO, no se ha realizado una evaluación de la seguridad hepática de estos fármacos en pacientes con una hepatopatía prevalente mediante un estudio con una potencia estadística suficiente.

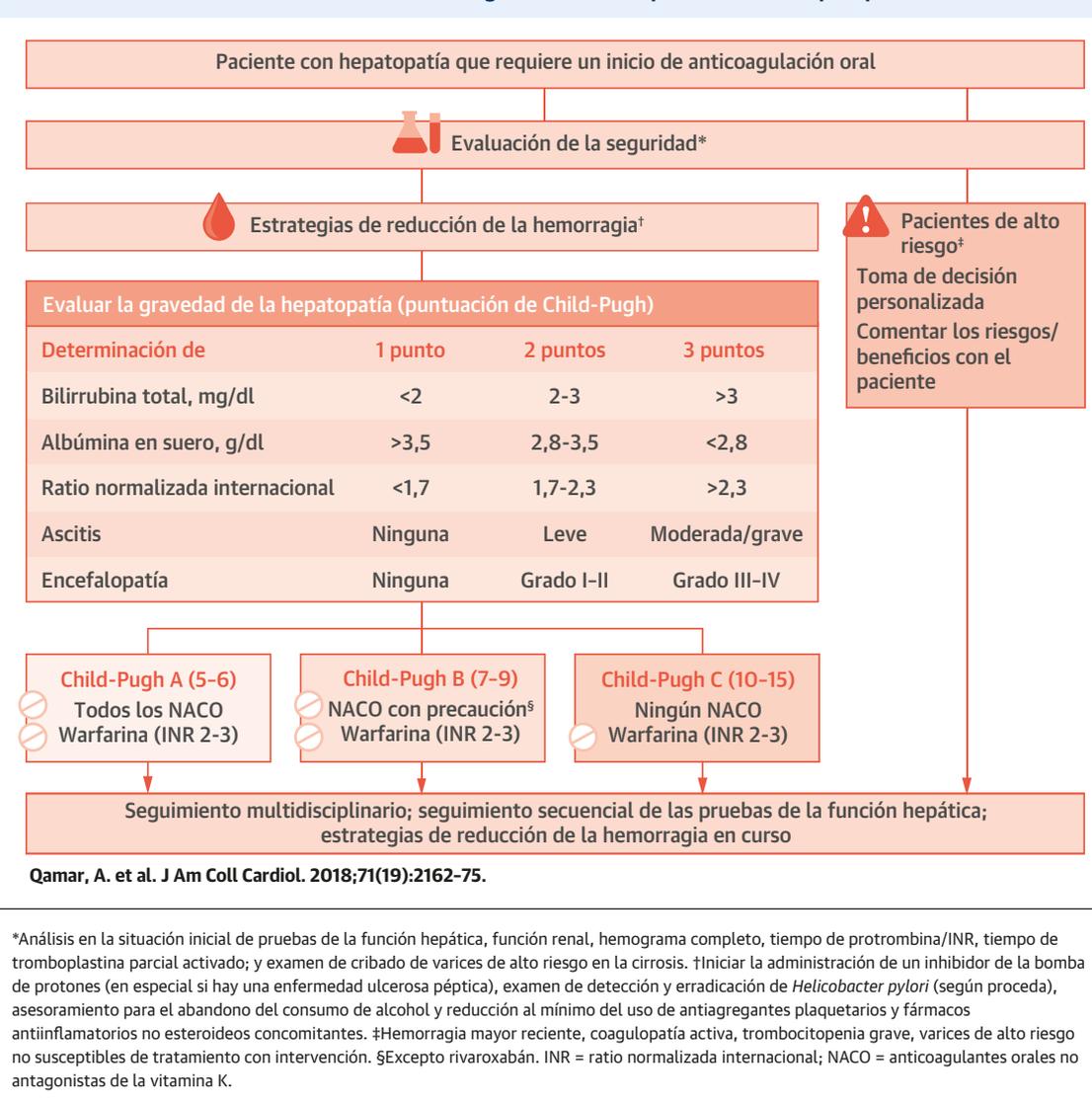
PROTECCIÓN GÁSTRICA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA TRATADOS CON ACO

La mayor parte de las hemorragias en pacientes con hepatopatía son de origen gastrointestinal y pueden atribuirse a varices, gastropatía por hipertensión portal, enfermedad ulcerosa péptica o malformaciones arteriovenosas. La hemorragia es más frecuente en los pacientes con una disfunción hepática grave (Child-Pugh C) en comparación con los que presentan una disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Deben resaltarse ciertas medidas de gastroprotección en los pacientes tratados con ACO en el contexto de la hepatopatía (68, 69). Según las recomendaciones del consenso de expertos de *American College of Cardiology Foundation/American College of Gastroenterology/American Heart Association* para la reducción de los riesgos de hemorragia gastrointestinales alta

asociados al tratamiento antitrombótico, debe contemplarse el uso de inhibidores de la bomba de protones en los pacientes con gastropatía o enfermedad ulcerosa péptica en los que haya una indicación para un tratamiento antitrombótico (70). Se debe informar a los pacientes sobre el peligro específico que supone el consumo concomitante de alcohol o el empleo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En este grupo de alto riesgo, el uso combinado de un ACO junto con 1 o varios antiagregantes plaquetarios debe limitarse a la duración mínima indicada. Deben realizarse exámenes de detección de *Helicobacter pylori*, y debe administrarse tratamiento según proceda. Una colaboración temprana con gastroenterólogos puede ser útil para orientar la detección y la posible intervención en las lesiones de alto riesgo (por ejemplo, varices esofágicas grandes) (71).

MANEJO DE LA HEMORRAGIA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA TRATADOS CON ACO

El manejo óptimo de un paciente con hepatopatía que presenta una hemorragia activa durante un tratamiento con ACO depende de la gravedad de la hemorragia, la indicación para el tratamiento de anticoagulación y el riesgo trombotico subyacente (figura 3); el abordaje debe ser

ILUSTRACIÓN CENTRAL. Inicio de la anticoagulación oral en pacientes con hepatopatía

similar al empleado en los pacientes sin hepatopatía (72, 73). La vía de decisión por consenso de expertos del *American College of Cardiology* de 2017 tiene como finalidad ayudar a los clínicos en el manejo de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con ACO (73). Según sus recomendaciones, en los pacientes con una hemorragia grave o con peligro para la vida que persiste a pesar de las medidas estándares, la reversión de la anticoagulación puede salvarles la vida. El efecto anticoagulante de la warfarina puede medirse fácilmente con la INR. En los pacientes con una hemorragia con peligro para la vida y una INR >2, debe administrarse un concentrado de complejo de protrombina (PCC) de 4 factores inactivado, así como vitamina K por vía intravenosa. Se prefiere el empleo de PCC al de plasma fresco congelado

dada su eficacia similar y la menor incidencia de eventos adversos con el PCC (74). Los valores posteriores de la INR y el estado clínico del paciente determinarán la ulterior necesidad de PCC o vitamina K.

En los pacientes tratados con NACO, hay análisis de la coagulación específicos que pueden ser útiles para medir el grado de anticoagulación. El tiempo de trombina y el tiempo de coagulación de ecarina permiten medir el efecto del dabigatrán, mientras que el ensayo cromogénico anti-factor Xa calibrado puede cuantificar el efecto del apixabán, rivaroxabán y edoxabán. Sin embargo, estos análisis no son accesibles de manera generalizada y no se recomienda su uso sistemático antes de administrar productos para la reversión del efecto. Se recomienda el uso del idarucizumab, un anticuerpo monoclonal humaniza-

do anti-dabigatrán, cuando es necesario revertir los efectos anticoagulantes del dabigatrán por una hemorragia no controlada o con peligro para la vida (75). En la actualidad no hay ningún antídoto específico comercializado para los inhibidores directos del factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán). Mientras no se disponga de tales antídotos, en los pacientes con una hemorragia grave o con peligro para la vida que no responden a las medidas convencionales, debe administrarse un PCC de 4 factores para revertir el efecto anticoagulante de un inhibidor del factor Xa (76). Debe administrarse carbón activado si el anticoagulante se ha ingerido menos de 2 h antes (77). El andexanet alfa (un señuelo del factor Xa) y el ciraparantag (una molécula pequeña inespecífica que revierte el efecto de los inhibidores del factor IIa y del factor Xa) se están investigando actualmente como antídotos de los NACO (78, 79).

Otros aspectos específicos del manejo pueden ser de interés también para limitar la hemorragia en los pacientes con hepatopatía. Puede contemplarse una transfusión de plaquetas en pacientes con hemorragia activa seleccionados que presenten una trombocitopenia grave (80). Debe contemplarse la administración temprana de inhibidores de la bomba de protones por vía intravenosa, octreótida (un análogo de somatostatina que reduce la presión venosa portal) y antibióticos (como profilaxis frente a la peritonitis bacteriana espontánea) cuando proceda. Debe considerarse también de forma temprana la posible conveniencia de un tratamiento endoscópico de las varices con sangrado activo. En los pacientes con una hepatopatía complicada por un síndrome hepatorenal causante de uremia, puede usarse desmopresina (un estimulante endotelial que aumenta el factor VIII y el factor von Willebrand) para mejorar la función de las plaquetas.

ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ACO EN LA HEPATOPATÍA

Dada la ausencia de recomendaciones en las guías o de una evidencia sólida derivada de ensayos aleatorizados, los clínicos deben seguir las recomendaciones actuales de las autoridades reguladoras sobre el uso de los ACO en pacientes con hepatopatía (**ilustración central**). Los posibles ACO candidatos para el uso en la FA deben elegirse mediante el empleo de instrumentos de estratificación del riesgo tradicionales como la puntuación CHA₂DS₂-VASc (12, 36). En todos los pacientes con hepatopatía o con riesgo de sufrirla, deben determinarse las pruebas de la función hepática, el recuento de plaquetas y el perfil de coagulación antes de iniciar la administración de ACO, y sus valores deberán ser objeto de un seguimiento secuencial durante el tratamiento. Debe evitarse el tratamiento de anticoagulación en presencia de una trombocitopenia grave (recuento de plaquetas de <50000 a <70000/ μ l),

según el riesgo trombótico del paciente (35, 81). Según la guía de la *American Association for the Study of Liver Diseases*, en todos los pacientes en riesgo deben realizarse exámenes de cribado de varices y lesiones de alto riesgo antes de iniciar un tratamiento con ACO (71). En todos los pacientes con hepatopatía deben realizarse exámenes de cribado de trastornos asociados al consumo de alcohol, y deben instaurarse medidas de asesoramiento para el cese del consumo antes de iniciar el empleo de un ACO. Debe informarse a los pacientes sobre los riesgos y beneficios esperados con el empleo de los ACO y los pacientes deben participar en una toma de decisión compartida respecto al uso y la elección de un fármaco específico. Las decisiones sobre el tratamiento de anticoagulación deben personalizarse en los pacientes que han sufrido una complicación de hemorragia mayor reciente, en los que presentan una coagulopatía activa y en los que afrontan un riesgo hemorrágico clínicamente relevante (incluidas las varices de alto riesgo sin posibilidad de tratamiento de intervención). Aunque tradicionalmente se ha utilizado la warfarina en la mayor parte de los pacientes con hepatopatía que requieren un tratamiento con ACO, los NACO (sin ajustes de la dosis) podrían considerarse alternativas seguras en pacientes seleccionados con una disfunción hepática leve (Child-Pugh A). La warfarina es el único ACO recomendado en los pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh C). En los pacientes con una disfunción hepática moderada (Child-Pugh B), puede considerarse con precaución el empleo de apixabán, dabigatrán o edoxabán si la warfarina no se considera apropiada. Una colaboración temprana entre cardiólogos, gastroenterólogos o hepatólogos, y hematólogos puede ser útil para optimizar el uso de los ACO en pacientes con hepatopatía, que afrontan simultáneamente un riesgo elevado de hemorragia y de trombosis.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Los pacientes con hepatopatía constituyen un subgrupo complejo de pacientes que requieren tratamiento con ACO, a causa de su aumento del riesgo trombótico y hemorrágico. La antigua creencia de que los pacientes con hepatopatía están "auto-anticoagulados" y protegidos frente a los eventos trombóticos no ha sido confirmada por los datos clínicos. Se prevé que la prevalencia creciente de las enfermedades cardiometabólicas crónicas, como obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico y alcoholismo crónico, aumente aún más la carga de la hepatopatía, y en especial del EHGNA, en todo el mundo. La FA y el TEV, incluido la TVPo, son causas importantes de morbilidad en los pacientes con hepatopatía. En consecuencia, es preciso definir mejor una estrategia de anticoagulación óptima para los pacientes con hepatopatía, mediante el empleo de warfarina o de NACO. Los datos

relativos a la seguridad y la eficacia de los ACO en pacientes con hepatopatía se han obtenido en gran parte de estudios de farmacocinética realizados en sujetos con una disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) o de estudios observacionales con limitaciones debidas al pequeño tamaño muestral y a la existencia de factores de confusión residuales. Además, las guías clínicas actuales no aportan recomendaciones específicas sobre el uso de los ACO en esa población.

Deberá crearse un panel de expertos para la elaboración de un consenso, con una colaboración de diversas especialidades, cardiología, gastroenterología/hepatología y hematología, para orientar a los clínicos en la prescripción de los ACO en pacientes con hepatopatía. Son necesarios ensayos clínicos prospectivos, y preferiblemente aleatorizados, para investigar la seguridad y la eficacia de los ACO en pacientes con hepatopatía en todo el espectro diverso del riesgo trombótico (FA, TEV o TVPo). El ensayo CIRROXABAN (*Multicenter Prospective Randomized Trial of the Effect of Rivaroxaban on Survival and Development of Complications of Portal Hypertension in Patients With Cirrhosis*;

NCT02643212) es un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, actualmente en marcha, con un objetivo de inclusión de 160 pacientes, en el que se evalúa el papel del rivaroxabán en la prevención de las complicaciones trombóticas en pacientes con hepatopatía e hipertensión portal. Deberán desarrollarse nuevos enfoques con el empleo de las características clínicas y biomarcadores para estratificar mejor el riesgo hemorrágico y trombótico en los pacientes con hepatopatía que requieran un tratamiento con ACO. Dada la prevalencia creciente de la hepatopatía crónica y el difícil equilibrio que ello comporta entre la hemorragia y la trombosis, hay una necesidad insatisfecha de elaborar un enfoque práctico y basado en la evidencia para orientar el manejo del tratamiento anticoagulante en estos pacientes de alto riesgo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Robert P. Giugliano, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, 60 Fenwood Avenue, Suite 7022, Boston, Massachusetts 02115. Correo electrónico: rgiugliano@partners.org.

BIBLIOGRAFÍA

- Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014; 12:145.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
- Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016;64:1577-86.
- Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:646-50.
- Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473-80.
- Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41:525-32.
- Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart* 2014;100:1511-6.
- Karajamaki AJ, Patsi OP, Savolainen M, Kesaniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population (OPERA study). *PLoS One* 2015;10:e0142937.
- Targher G, Mantovani A, Picchiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013;125:301-9.
- 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.
- Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:800-5.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1-76.
- Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017;112:274-81.
- Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017;318:1250-9.
- Baczek VL, Chen WT, Kluger J, Coleman CI. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and metaanalysis. *BMC Fam Pract* 2012;13:5.
- Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11 Suppl 1:S209-16.
- Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005307.
- Hu J, Xu Y, He Z, et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9: 2752-60.
- Zhang X, Qi X, Yoshida EM, et al. Ischemic stroke in liver cirrhosis: epidemiology, risk factors, and in-hospital outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:233-40.
- Gutley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008;53:3012-7.
- Sogaard KK, Horvath-Puho E, Montomoli J, Vilstrup H, Sorensen HT. Cirrhosis is associated with an increased 30-day mortality after venous thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6:e97.
- Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:585-92.
- Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61:660-7.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365: 147-56.
- Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44:53-61.
- Feys HB, Canciani MT, Peyvandi F, Deckmyn H, Vanhoelbeke K, Mannucci PM. ADAMTS13 activ-

- ity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2007;138:534-40.
27. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-8; quiz 1680.
28. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saetele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010; 137:1145-9.
29. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-46.
30. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin: understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:483-504.
31. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Buller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008;111:4471-6.
32. Efrid LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, et al. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:461-7.
33. Chung JW, Kim GH, Lee JH, et al. Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:384-91.
34. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-83.
35. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149: 315-52.
36. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
37. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69, 3069a-k.
38. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471-82.
39. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
40. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30.
41. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129: 961-70.
42. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016; 134:24-36.
43. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888-99.
44. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52:243-54.
45. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072123.pdf>. Accessed March 1, 2018.
46. European Medicines Agency. Guidelines on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients With Impaired Hepatic Function. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003122.pdf. Accessed March 1, 2018.
47. Frost CE, Yu Z, Wang J, et al. Single-dose safety and pharmacokinetics of apixaban in subjects with mild or moderate hepatic impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85 Suppl 1:334: 1-84.
48. U.S. Food and Drug Administration. Apixaban. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s0001bl.pdf. Accessed March 1, 2018.
49. European Medicines Agency. Apixaban. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Accessed March 1, 2018.
50. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008;48: 1411-9.
51. U.S. Food and Drug Administration. Dabigatran. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s0271bl.pdf. Accessed March 1, 2018.
52. European Medicines Agency. Dabigatran. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed March 1, 2018.
53. Mendell J, Johnson L, Chen S. An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 2015;55: 1395-405.
54. U.S. Food and Drug Administration. Edoxaban. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2063161bl.pdf. Accessed March 1, 2018.
55. European Medicines Agency. Edoxaban. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf. Accessed March 1, 2018.
56. Kubitzka D, Roth A, Becka M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:89-98.
57. U.S. Food and Drug Administration. Rivaroxaban. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s0011bl.pdf. Accessed March 1, 2018.
58. European Medicines Agency. Rivaroxaban. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed March 1, 2018.
59. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1721-7.
60. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017;37:694-9.
61. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* 2017;98:393-7.
62. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2018;48: 51-8.
63. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-21.
64. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
65. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:834-9.
66. Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100:550-6.
67. Douros AAL, Yin H, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the risk of serious liver injury: a cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1105-13.
68. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal bleeding with oral anticoagulation: understanding

- the scope of the problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:691-3.
- 69.** Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502-17.
- 70.** Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051-66.
- 71.** Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-35.
- 72.** Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2086-102.
- 73.** Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 3042-67.
- 74.** Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; 385:2077-87.
- 75.** Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377: 431-41.
- 76.** Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130:1706-12.
- 77.** Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1340-60.
- 78.** Connolly SJ, Milling TJ Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.
- 79.** Ansell JE, Bakhrui SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014;371:2141-2.
- 80.** McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J* 2017;38: 3488-92.
- 81.** Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31: 2189-204.

PALABRAS CLAVE anticoagulación, fibrilación auricular, hemorragia, hepatopatía, trombosis, tromboembolismo -venoso