

COMENTARIO EDITORIAL

Hígado y enfermedad cardiovascular, una relación para “antes y después”

Domingo Pascual-Figal^{a,b,c}, Francisco Arregui-Montoya^a, Javier Perez-Copete^a

La función hepática casi siempre es considerada por el cardiólogo de forma retrospectiva en su práctica clínica, “después de”, y suele serlo a través de la observación de las transaminasas y su aumento como efecto adverso del uso de diferentes fármacos. Frente a esta visión del hígado “después de”, el riñón ocupa un lugar mucho más destacado. La función renal es valorada “antes de” e influye en la indicación, el inicio y la dosis de múltiples fármacos en la enfermedad cardiovascular. En este número de *Journal of the American College of Cardiology*, Qamar et al (1) ponen en perspectiva la trascendencia de la enfermedad hepática en el contexto de la anticoagulación oral, pero también debería servir de reflexión sobre la importancia de la función hepática, “antes y después de”, en el conjunto de la enfermedad cardiovascular.

Clásicamente la presencia de hepatopatía se ha interpretado como un mayor riesgo de hemorragia, tanto por el empeoramiento de las pruebas de coagulación como por la presencia de lesiones con mayor susceptibilidad para el sangrado. Qamar et al, en primer lugar, nos recuerdan como la presencia de enfermedad hepática conlleva no sólo un mayor riesgo de sangrado sino también de trombosis, un desequilibrio de difícil manejo y que debe considerarse de forma individual en cada paciente. Este hecho cobra trascendencia por la frecuente asociación entre enfermedad hepática y necesidad de tratamiento anticoagulante. Así, se estima que 2-4% de la población adulta presenta fibrilación auricular y el número de pacientes será al menos al doble en 2060, debido al envejecimiento poblacional y la comorbilidad (2). En España, el estudio OFRECE mostró que el 4.4% de mayores de 40 años y 17.7% de mayores de 80 años presentan fibrilación auricular (2). A esta epidemia hay que añadir que las mejoras en la estratificación de riesgo, tratamientos y adherencia a guías clínicas han hecho que el porcentaje de pacientes con fibrilación auricular que reciben tratamiento anticoagulante se haya duplicado en los últimos quince años (3).

En este escenario, donde fibrilación auricular y anticoagulantes tienen un papel destacado, se suma el papel de la enfermedad hepática. Hasta ahora, las tres principales causas de hepatopatía han sido la infección por virus de la hepatitis B y C, y el consumo de alcohol. Sin embargo, los cambios en hábitos y los nuevos antivirales, junto al aumento de alteraciones metabólicas, están cambiando la enfermedad hepática. El hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente la enfermedad hepática más común en países desarrollados, afectando al 20-30% de adultos, con una fuerte asociación a trastornos metabólicos (diabetes, obesidad e hiperlipemia), que la convierten en una manifestación hepática del síndrome metabólico (4). Su prevalencia ha pasado del 18% al 31% en USA, en paralelo con la enfermedad metabólica y alcanza el 80-90% en obesos, 30-50% en diabéticos y 90% en pacientes con hiperlipemia (5, 6). La historia natural del HGNA no es bien conocida y, aunque puede evolucionar a cirrosis y adenocarcinoma hepático, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte con un 40-50% de pacientes (6).

Por tanto, el escenario al que nos enfrentamos en los próximos años incluye tanto a la fibrilación auricular y la necesidad de anticoagulación, como a la presencia de enfermedad hepática en la forma de HGNA. Un escenario conjunto que queda patente por el hecho de que el HGNA se asocia tanto a mayor incidencia como prevalencia de fibrilación auricular, de forma que duplica el riesgo de padecerla como mostró un meta-análisis de 238.129 participantes (7). Esta asociación ha sido demostrada en presencia tanto de hígado graso en pruebas de imagen, como por la elevación de transaminasas de grado leve o moderado (6). Además de fibrilación auricular, la presencia de HGNA supone un riesgo aumentado de trombosis (8) y de insuficiencia cardíaca (6, 9), factores que podrían explicar el incremento de hasta 2,5 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular y esteatosis hepática (10).

En este escenario, la revisión de Qamar et al aporta importante información para el médico que atiende pa-

^aCardiology Department, Hospital Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, University of Murcia, Murcia, Spain; ^bCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España; ^cCIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

cientes con fibrilación auricular (1). En primer lugar, como ya señalamos, los autores describen el desequilibrio en factores pro-coagulantes (trombosis) y anti-coagulantes (hemorragia) que la enfermedad hepática conlleva (**figura 1**). Por otro lado, realizan una revisión de como la función hepática afecta al metabolismo y eliminación de los diferentes anticoagulantes, con especial atención a los nuevos anticoagulantes de acción directa (ACOD) (**figura 2**). Los graves trastornos hepáticos asociados a uno de los primeros los primeros ACOD, ximegalatran, hicieron que los ensayos clínicos pivotaes con los ACOD, actualmente aprobados y en uso clínico, excluyeran a pacientes con hepatopatía (11). Actualmente, estos mismos ensayos y los diferentes registros posteriores muestran que estos fármacos no tienen un riesgo aumentado de hepatopatía (12), pero la exclusión de estos pacientes ha hecho que no dispongamos de información sobre su efecto en presencia de hepatopatía. Este hecho cobra importancia por el elevado número de pacientes con hepatopatía y HGNA en particular, y por la influencia de la función hepática en el balance coagulación/hemorragia. Los datos provenientes de las pequeñas series presentadas por Qamar et al son insuficientes para sustentar adecuadamente su uso. De esta forma, solo existen recomendaciones atendiendo a la clasificación de severidad Child-Pugh, que excluyen el uso de ACOD en estadios avanzados grado 3 (Ilustración central) (1). Sin embargo, la valoración de la función hepática es mucho más compleja que esta clasificación de severidad.

Un aspecto relevante no abordado en la revisión, es la disponibilidad de marcadores fiables de función hepática, dado que en muchos casos la afectación hepática se encuentra en estadios leves o incluso preclínicos, donde no se objetivan alteraciones en la bioquímica hepática, pero que pueden suponer una dificultad sobreañadida en el manejo terapéutico. Este puede ser el caso del HGNA. Así, es posible que en pacientes con manejo anticoagulante difícil, con complicaciones trombóticas o hemorrágicas, estas complicaciones estén reflejando disfunción hepática subclínica o no considerada a priori. De hecho, la simple elevación de transaminasas es un predictor independiente de complicaciones cardiovasculares en numerosos estudios poblacionales (6). Más allá de las alteraciones en transaminasas, el uso de marcadores de trombosis y/o he-

morragia o de pruebas de imagen deberían ser valoradas en este contexto. La elastografía hepática y la evaluación de fibrosis hepática podrían tener un papel. De hecho, la presencia de fibrosis conlleva un riesgo aumentado de mortalidad en estos pacientes (5). Como refleja Qatar et al, existen diferencias en el porcentaje de eliminación hepática entre los diferentes anticoagulantes (desde el 20% con dabigatrán hasta el 75% con apixaban), que pueden tener también su influencia en estadios precoces de afectación hepática. Más allá de la farmacocinética en condiciones normales, existen influencias difícilmente cuantificables en práctica clínica habitual, dependientes de polimorfismos individuales y de la presencia de HGNA, que condicionan la eliminación y por tanto el efecto del fármaco (13). La familia CYP, los citocromos P-450 y CYP3A4 en particular, tienen un papel destacado no solo en estadios avanzados como los contraindicados en las guías clínicas (Child-Pugh 3), sino en situaciones aparentemente benignas como el HGNA (14).

En el momento actual, el vacío de conocimiento sobre el efecto de la enfermedad hepática, y del HGNA en particular, sobre el manejo farmacológico en la enfermedad cardiovascular y sus complicaciones trombóticas y hemorrágicas justifica el desarrollo de investigación clínica en los próximos años. Una investigación dirigida a aclarar influencias y a buscar marcadores accesibles de disfunción hepática precoz.

Por tanto, el trabajo de revisión de Qamar et al resulta de gran utilidad para el cardiólogo clínico por cuanto que permite tener una visión práctica del problema de la anticoagulación en la enfermedad hepática, pero también por poner en perspectiva la importancia de formas no aparentemente graves como el HGNA. Por tanto, se hace necesario individualizar la toma de decisiones considerando siempre la función hepática, no solo como un posible efecto adverso sino como un factor relevante tanto para “antes” como para “después” de iniciar cualquier fármaco en pacientes con enfermedad cardiovascular.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Domingo Pascual-Figal. Departamento de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena s/n. 30120 El Palmar. Murcia. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2162-2175.
2. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:639-54.
3. Adderley NJ, Ryan R, Nirantharakumar K, Marshall T. Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016. *Heart* 2018;heartjnl-2018-312977.
4. 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.
5. Le MH, Devaki P, Ha NB, et al. Prevalence of non-Alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One* 2017;12:1-13.

6. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:425-439.
7. 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;41:525-532.
8. Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2011;31:176-83.
9. Dhingra R, Gona P, Wang TJ, Fox CS, D'Agostino RB, Vasan RS. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1855-60.
10. 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;9:2752-2760.
11. Douros A, Azoulay L, Yin H, Suissa S, Renoux C. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1105-1113.
12. Schulman S, Wähler K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H, THRIVE III Investigators. Secondary Prevention of Venous Thromboembolism with the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-1721.
13. Skubic C, Drakulić Ž, Rozman D. Pharmacogenetic considerations for personalized therapy when tackling nonalcoholic fatty liver disease: the perspective of genes, drugs, and the sex. Submitted 2018;00:1-11.
14. Merrell MD, Cherrington NJ. Drug metabolism alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Rev* 2011;43:317-334.