

## Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cirrosis

María Nelly Gutiérrez Acevedo,<sup>1,2</sup> Verónica Peuchot,<sup>2</sup> Victoria Ardiles,<sup>2</sup> Diego Giunta,<sup>2</sup> Sebastián Marciano,<sup>3</sup> Liliana Paloma Rojas Saunero,<sup>2</sup> Gabriel Darío Waisman,<sup>1</sup> Bruno Rafael Boietti,<sup>2</sup> María Lourdes Posadas-Martínez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>2</sup> Área de Investigación en Medicina Interna. Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>3</sup> Sección de Hepatología. Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2016;46:201-204

Recibido: 23/11/2015 / Aprobado: 23/05/2016 / Publicado en [www.actagastro.org](http://www.actagastro.org) el 03/10/2016

### Resumen

La cirrosis condiciona un desequilibrio hemostático que podría generar enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

**Objetivo.** Estimar la incidencia de ETV en pacientes adultos con cirrosis. **Métodos.** Cohorte retrospectiva de pacientes adultos con cirrosis afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (período 2006-2014). La fecha final de seguimiento fue: fecha de trasplante, desafiliación, muerte o fin del estudio. Se consideró como ETV a los eventos de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo de pulmón. Se estimó la densidad de incidencia (DI) de ETV. Se presentan tasas crudas y específicas por cada 1.000 persona-años (1.000 pa) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se presentan las tasas estandarizadas por edad y sexo para la población Argentina según el censo de 2010.

**Resultados.** Doscientos siete pacientes adultos con cirrosis incluidos aportaron un total de 703,1 persona-años. Se detectaron 8 eventos de ETV. Se siguieron por una mediana de 1.024 días (intervalo intercuartil 496-1784). La DI cruda fue 11,38 (IC95%: 5,69-22,75) por 1.000 pa. La DI para mujeres fue 13,28 (IC95%: 5,53-31,91) y para hombres 9,19 (IC95%: 2,96-28,48) por 1.000 pa. Todos los casos se dieron en mayores de 60 años con una DI específica por estrato de edad similar. La DI estandarizada para la población Argentina fue de 2,02 por 1.000 pa (IC95%: 0,55-3,53).

**Conclusiones.** La DI de ETV en pacientes con cirrosis fue mayor que en la población general (2,02 vs 0,6 por 1.000 pa, respectivamente). Se requieren estudios adicionales para evaluar la seguridad de eventual profilaxis.

**Palabras claves.** Cirrosis, trombosis venosa, incidencia.

### Incidence of venous thromboembolism in cirrhotic patients

#### Summary

Cirrhosis produces an homeostatic imbalance that could generate venous thromboembolism (VTE). **Objective.** To estimate the incidence of VTE in adults with cirrhosis. **Methods.** Retrospective cohort of adult patients with cirrhosis affiliated to the Health Insurance of Hospital Italiano de Buenos Aires (period 2006-2014). The final date of follow-up was the date of transplant, disaffiliation, death, or end of study. VTE was defined as an event of deep vein thrombosis and/or pulmonary thromboembolism. The incidence density (DI) of ETV was estimated. Crude and specific rates are presented per 1.000 person-years (1.000 pa) with confidence intervals of 95% (95%CI). We present the standardized rates by age and sex for the population according to 2010 census Argentina. **Results.** We included 207 patients with cirrhosis, who contributed a total of 703.1 person-years. 8 VTE events were detected. They were followed for a median of 1024 days (interquartile range 496-1784). Crude ID was 11.38 (95%CI 5.69-22.75) for 1.000 pa. The ID for women was 13.28 (95%CI 5.53- 31.91) and for men 9.19 (95%CI 2.96-28.48) for 1.000 pa. All cases occurred in

**Correspondencia:** María Nelly Gutiérrez Acevedo  
Perón 4190, (1182). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel: 54-0364-4535331  
Correo electrónico: [nelly.gutierrez@hospitalitaliano.org.ar](mailto:nelly.gutierrez@hospitalitaliano.org.ar)

patients over 60 years with a specific ID stratum of similar age. The ID standardized by the Argentine population was 2.02 per 1.000 pa (95% CI 0.55 to 3.53). **Conclusions.** The DI of VTE was higher in patients with cirrhosis than in the general population (0.6 to 1.000 Pa). Further studies are required to assess the safety of any prophylaxis.

**Key words.** Cirrhosis, thrombosis, incidence.

### Abreviaturas

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa.

DI: Densidad de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa.

PS: Prepaga plan de salud del Hospital italiano.

HCE: Historia clínica electrónica.

La cirrosis se caracteriza por acompañarse de alteración en las pruebas de coagulación debida en parte al deterioro de la síntesis de factores procoagulantes.<sup>1-4</sup> Sin embargo, se ha visto que representa un desbalance que no solo no protege a estos pacientes frente a eventos tromboticos, sino incluso que podría implicar un aumento de riesgo de trombosis venosa.<sup>2, 4-6</sup>

El desbalance protrombotico observado podría explicarse por la disminución de la síntesis de los factores anticoagulantes como proteína C, S, disminución de los niveles de antitrombina, y el aumento de la producción de factores procoagulantes como el factor VIII y el factor de Von Willebrand.<sup>2, 7</sup>

La trombosis venosa profunda de miembros inferiores y la embolia pulmonar representan una importante causa de morbimortalidad prevenible en pacientes internados.<sup>8-10</sup>

No es clara la incidencia cierta de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes adultos con cirrosis. Los estudios previos que exploraron la incidencia de eventos tromboembolicos en esta población sólo consideraron incidencia en pacientes internados, estimando una incidencia intrahospitalaria de 1,8 casos por cada 100 pacientes con cirrosis internados, no teniendo en cuenta el riesgo global del evento.<sup>11</sup>

Nos proponemos estimar la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con cirrosis mayores de 18 años afiliados a un sistema de medicina prepaga en Buenos Aires.

### Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte dinámico retrospectivo durante el período de enero de 2006 a marzo de 2014. Se incluyeron todos los pacientes adultos con diagnóstico de cirrosis previo al 2014, afiliados al Plan de Salud (PS)

del Hospital Italiano de Buenos Aires. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de protocolos de investigación del hospital.

El Hospital Italiano es un centro de derivación de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Éste cuenta con un repositorio único de la información de todos los pacientes atendidos en el hospital, el cual se encuentra centralizado en una historia clínica electrónica (HCE) orientada a problemas. Los problemas, las comorbilidades, la medicación, los procedimientos y toda la información sobre el paciente se almacenan y codifican utilizando un vocabulario controlado.

Como estrategia de búsqueda de los pacientes potencialmente elegibles, se generó un listado con aquellos mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis o complicaciones frecuentes de la cirrosis y términos relacionados según la codificación SNOMED CT. Todas las historias clínicas de los potenciales pacientes a incluir fueron revisadas sistemáticamente para confirmar el diagnóstico y la fecha correcta asociada por un especialista en hepatología.

Para cada paciente con cirrosis, se consideró como fecha de inicio de seguimiento a la fecha del diagnóstico de cirrosis o inicio del período del estudio, lo que ocurriera primero. La fecha final del seguimiento fue la fecha de trasplante hepático para los pacientes que se trasplantaron durante el período del estudio, desafiliación de la prepaga del hospital, muerte o fin del seguimiento del estudio. Se definió cirrosis mediante la demostración histológica de la misma o por la suma de criterios bioquímicos, clínicos, endoscópicos y por métodos de imágenes.

Se consideraron casos de ETV a los pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores con ecografía *doppler* venosa positiva o tromboembolismo de pulmón confirmados por angiotomografía pulmonar o centellograma de VQ durante el período de seguimiento. Los eventos de ETV se identificaron utilizando el Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (*Institutional Registry of Thromboembolic Disease. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01372514*) que incluye prospectivamente a todos los casos de TEP y TVP documentados, y diagnosticados en todos los ámbitos del hospital, consultorios de atención ambulatoria e internación en sala general de todas las especialidades (clínicas y quirúrgicas) y áreas de cuidados críticos. Todos los eventos fueron confirmados por revisión de la HCE.

Para la estimación de la densidad de incidencia de ETV en pacientes con cirrosis de PS, se utilizó como numerador los casos de ETV y como denominador las personas-año correspondientes a la suma del tiempo aportado por cada paciente con cirrosis entre las fechas de inicio y final de

seguimiento. Se expresan las tasas crudas y específicas por cada 1.000 persona-años (1.000 pa) con sus intervalos de confianza de 95% (IC95%). Se presentan las tasas estandarizadas por edad y sexo para la población Argentina según censo 2010 (<http://www.censo2010.indec.gov.ar/>).

**Resultados**

Se detectaron 362 potenciales pacientes con cirrosis de acuerdo a los problemas codificados de la HCE, se excluyeron 155 (42,8%) por errores de cargado sin diagnóstico de cirrosis confirmada. Se incluyeron 207 (57,2%) pacientes que aportaron un total de 703,1 persona-años durante el período del estudio. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 1.024 días (intervalo intercuartil 496 - 1.784) con un mínimo de 11,5 y máximo de 3.346.

**Tabla 1.** Tasa de densidad de incidencia específica por edad y sexo.

Categoría	Denominador (persona-años)	n casos	Tasa por cada 1.000 personas-año (IC 95%)
≥ 60 y < 70	207,74	3	14,44 (IC95%: 4,66 - 44,78)
≥ 70 y < 80	223,58	3	13,42 (IC95%: 4,33 - 41,6)
≥ 80 años	138,23	2	14,47 (IC95%: 3,62 - 57,85)

**Tabla 2.** Características de laboratorio y factores de riesgo para ETV de los pacientes con eventos trombóticos (n=8).

Características	Resultados
Albúmina (gr/dl) <sup>1</sup>	2,3 (2,0-2,7)
Bilirrubina total (mg/dl) <sup>1</sup>	3,3 (2,8-3,7)
Tiempo de protrombina (%) <sup>1</sup>	58 (49-66)
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>	92.700 (60.550-120.150)
Creatinina (mg/dL) <sup>1</sup>	0,7 (0,6-1,2)
Factor de riesgo para ETV <sup>2</sup> - número (%)	4 (50%)
Cirugía previa <sup>3</sup>	1 (12,5%)
Cáncer <sup>4</sup>	3 (37,5%)
Inmovilización <sup>5</sup>	2 (25%)

<sup>1</sup> Mediana (rango intercuartil). <sup>2</sup> Ningún paciente tenía antecedentes de cirugía o uso de anticonceptivos. <sup>3</sup> Antecedente de cirugía previa en los tres meses anteriores al evento. <sup>4</sup> Diagnóstico de neoplasia maligna hasta un año previo al evento. <sup>5</sup> Reposo en cama más de 48 hs previo al evento.

En el período de estudio se evidenciaron 8 casos de ETV. La mediana de edad fue de 71 años (rango: 60-85) y el 62,5% eran mujeres. Las causas de cirrosis observadas fueron: alcohólica (37,5%), criptogénica (25%), autoinmune (25%), y un solo paciente fue por hepatitis C (12,5%). La distribución del score de Child-Pugh

al momento del diagnóstico de ETV fue la siguiente: A) 2 (25%); B) 6 (62,5%); C) 1 (12,5%). Se describen los datos de laboratorio y posibles factores protrombóticos de los pacientes con ETV en la Tabla 2.

El 87,5% (7/8) de los pacientes sufrieron una trombo-sis venosa profunda, un paciente presentó tromboembolismo pulmonar y ninguno padeció ambas. Todos los casos fueron de miembros inferiores. Sólo dos pacientes tenían antecedentes de trombosis, ambos en el territorio esplácnico, comprometiendo parcialmente el tronco de la vena porta. Ninguno había recibido tratamiento anticoagulante. Ambos presentaban como único factor de riesgo para trombosis esplácnica la presencia de cirrosis.

Luego del diagnóstico de ETV, se inició tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular en 3 pacientes. En un paciente se decidió la colocación de un filtro de la vena cava inferior, sin anticoagulación. No se observaron durante la internación eventos adversos secundarios a la anticoagulación.

La tasa de densidad de incidencia cruda para ETV en pacientes con cirrosis fue de 11,38 (IC95%: 5,69-22,75) por 1.000 pa. La densidad de incidencia de ETV estandarizada por edad y sexo de la población Argentina fue de 2,02 por 1.000 pa (IC95%: 0,56-3,47).

La densidad de incidencia de ETV específica para mujeres fue de 13,28 (IC95%: 5,53-31,91) y para hombres de 9,19 (IC95%: 2,96-28,48) por 1.000 pa. La razón de incidencias entre mujeres y hombres fue de 1,45 (IC95%: 0,35-6,05). Todos los casos se dieron en mayores de 60 años, con una densidad de incidencia de ETV específica por estrato de edad similar entre los grupos etarios (entre 13,41 y 14,46 por 1.000 pa con IC95% superpuestos) (Tabla 1).

**Discusión**

La incidencia de la enfermedad tromboembólica en los pacientes con cirrosis incluidos fue elevada. Se evidenció una densidad de incidencia de 2,02 por 1.000 pa con cirrosis comparado con 0,6 por 1.000 pa en población general estandarizados para la población Argentina según censo 2010.<sup>12</sup>

Los estudios previos que exploraron la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con cirrosis incluyeron sólo a pacientes internados, estimando una incidencia intrahospitalaria de 1,8 casos por cada 100 pacientes con cirrosis internados<sup>11</sup> o desde 0,33 a 6,32 por 100 pacientes con cirrosis internados según Qi y col en una revisión sistemática.<sup>13</sup> Si bien no es posible comparar los resultados, creemos que las incidencias reportadas en el presente trabajo representan el riesgo global de eventos tromboembólicos en pacientes con cirrosis.

Esta mayor incidencia podría justificarse por el potencial impacto fisiopatológico de la disfunción hepatocelular y la hipertensión portal con el desbalance que implica la reducción de factores de anticoagulantes como proteína C, S y niveles de antitrombina,<sup>4,6,7</sup> y el aumento de producción de factores procoagulantes como el factor VIII y factor de Von Willebrand.<sup>7</sup>

Una de las fortalezas del estudio se basa en el ajuste de las tasas por el censo argentino que permite estimar la tasa esperada de eventos si la población del Plan de Salud tuviera la misma estructura en grupos etarios y de sexo que la población Argentina según el censo. Este recurso es fundamental ya que la pirámide poblacional de la prepa tiene una forma plana con predominio de mujeres y exceso de mujeres mayores. Esta estructura poblacional es diferente que la estructura de la pirámide poblacional argentina. Ante dicha diferencia, la estandarización permite el cálculo de tasas con mayor validez externa y mayor aproximación a la población real.

Para posibilitar el seguimiento completo y la alta calidad de los datos, el estudio se restringió a la población de la prepa del sistema de salud del Hospital Italiano. Si bien el número de pacientes potencialmente elegible se redujo por esta restricción, el seguimiento de una cohorte cerrada con limitadas pérdidas hace que las incidencias sean confiables sobre todo tratándose de una patología de baja frecuencia. Ya que la captura de información se realizó de manera retrospectiva, la disponibilidad de los datos en un sistema integral único repositorio de datos que incluye la información completa longitudinal del paciente, es un factor clave que mantiene la máxima calidad de estudios retrospectivos. La interpretación de la información retrospectiva por médicos clínicos y especialistas en hepatología constituyen fuertes ventajas adicionales.

Los hallazgos de nuestro estudio son relevantes en la práctica clínica diaria, pues a pesar de la asociación clásica de cirrosis con mayor riesgo de sangrado, el riesgo de enfermedad tromboembólica debe ser considerado. Por este motivo se requieren más estudios que exploren el probable beneficio o riesgo de utilizar profilaxis tromboembólica en estos pacientes para poder establecer una recomendación. Asimismo, creemos que sería de interés describir eventos trombóticos en otros territorios, como el esplácnico, con alto componente local - regional en futuros estudios prospectivos, lo cual podría llevarnos a comprender mejor la sinergia de estas patologías.

## Referencias

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156.
2. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, Colombo M, Mannucci PM. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 2105-2111.
3. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev* 2014; 28: 107-113.
4. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, Tripodi A, Trotter JF, Valla DC, Porte RJ; Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53: 362-371.
5. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878-885.
6. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1524-1528.
7. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 772-778.
8. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
9. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 1835-1846.
10. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community : Implications for Prevention and Management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 23-29.
11. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3012-3017.
12. Vázquez FJ, Posadas-Martínez ML, Vicens J, González Bernaldo de Quirós F, Giunta DH. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Thromb J* 2013; 11: 16.
13. Qi X, Ren W, Guo X, Fan D. Epidemiology of venous thromboembolism in patients with liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2014; 10: 205-217.