



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**TROMBOFILIA HEREDITARIA COMO FACTOR DE
RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA SIGNIFICATIVA**

**HEREDITARY THROMBOPHILIA AS A SIGNIFICANT
RISK FACTOR FOR HEPATIC FIBROSIS**

Autor/a: Omar Alrimawi Ariñez

**Director/es: Emilio Fábrega García
Jose Ignacio Fortea Ormaechea**

Santander, junio 2024

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Trombofilias hereditarias y adquiridas.....	3
1.2. Fisiología de la hemostasia y concepto de hemostasia rebalanceada en la cirrosis.....	3
2. IMPLICACIÓN DE LA COAGULACIÓN EN LA FIBROGÉNESIS: MECANISMO	4
3. TROMBOFILIA COMO CAUSA PER SE DE LA FIBROSIS HEPÁRICO	9
4. TROMBOFILIA COMO FACTOR DE RIESGO EN LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA DE ETIOLOGÍA CONOCIDA	10
5. TROMBOFILIA COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA.....	13
6. EVIDENCIAS DE LA ANTICOAGULACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA: EXPERIMENTAL Y CLÍNICA	17
7. CONCLUSIONES	21
8. BIBLIOGRAFÍA.....	22

RESUMEN

La trombofilia hereditaria, una entidad clínica definida por alteraciones genéticas que predisponen a una coagulación sanguínea exacerbada, se asocia con un incremento significativo en la susceptibilidad a eventos trombóticos, incluyendo la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Dicha condición ha despertado interés en su posible rol en el desarrollo y la progresión de la fibrosis hepática, un proceso patológico caracterizado por el depósito excesivo de componentes de la matriz extracelular en el tejido hepático. Este proceso patológico puede ser el resultado de múltiples agresiones hepáticas crónicas y, de no abordarse adecuadamente, tiene el potencial de evolucionar hacia la cirrosis hepática, aumentando el riesgo de carcinoma hepatocelular. En este contexto, se planteó como objetivo realizar una revisión bibliográfica exhaustiva para evaluar la trombofilia hereditaria como factor de riesgo en la etiopatogenia de la fibrosis hepática y el desarrollo de hepatocarcinoma. Los resultados de la revisión bibliográfica sugieren que la trombofilia hereditaria podría contribuir a la patogenia de ambas a través de la formación de trombos en la microcirculación hepática y la subsiguiente activación de Células Estrelladas Hepáticas (HSC). Además, se destaca la posible implicación terapéutica de los anticoagulantes y agentes antiagregantes en la modulación de estos procesos patológicos. Sin embargo, se requieren de más estudios que permitan dilucidar de manera más precisa la magnitud y las implicaciones clínicas de esta asociación para confirmar la trombofilia hereditaria como un factor de riesgo definido en la progresión de la enfermedad hepática y en la oncogénesis hepática.

Palabras clave: Trombofilia hereditaria, Fibrosis hepática, Relación causal, Genética, Coagulación.

ABSTRACT

Hereditary thrombophilia, a clinical entity defined by genetic alterations that predispose to an exacerbated blood coagulation, is associated with a significant increase in susceptibility to thrombotic events, including deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. This condition has aroused interest in its possible role in the development and progression of hepatic fibrosis, a pathological process characterized by the excessive deposition of components of the extracellular matrix in liver tissue. This pathological process can be the result of multiple chronic liver injuries and, if not adequately addressed, has the potential to evolve into hepatic cirrhosis, increasing the risk of hepatocellular carcinoma. In this context, the objective was to conduct an exhaustive literature review to evaluate hereditary thrombophilia as a risk factor in the etiopathogenesis of hepatic fibrosis and the development of hepatocarcinoma. The results of the literature review suggest that hereditary thrombophilia could contribute to the pathogenesis of both through the formation of thrombi in the hepatic microcirculation and the subsequent activation of stellate cells. Additionally, the possible therapeutic implication of anticoagulants and antiplatelet agents in the modulation of these pathological processes is highlighted. However, more studies are needed to more precisely elucidate the magnitude and clinical implications of this association to confirm hereditary thrombophilia as a defined risk factor in the progression of liver disease and hepatocarcinogenesis.

Keywords: Hereditary thrombophilia, Hepatic fibrosis, Causal relationship, Genetics, Coagulation

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Trombofilias hereditarias y adquiridas

Las trombofilias son trastornos hereditarios y/o adquiridos que predisponen a la trombosis. Como la trombosis tiene una etiología multifactorial, la presencia de un defecto trombofílico constituye solo uno de varios factores que contribuyen a su desarrollo [1]. Las trombofilias adquiridas incluyen numerosas afecciones que pueden incrementar el riesgo de trombosis, tales como enfermedades hematológicas (p. ej. síndrome mieloproliferativos crónicos), ciertos medicamentos (p. ej. hormonas exógenas y ciertos quimioterápicos), y otros factores (tabaquismo, obesidad, edad avanzada, y embarazo) [1].

Por otro lado, las trombofilias hereditarias son trastornos sanguíneos en los que una mutación genética afecta a la función o cantidad de una proteína del sistema de coagulación inclinando la balanza del equilibrio de la hemostasia hacia la hipercoagulabilidad. En la población occidental las más comunes son las mutaciones en el Factor V Leiden (FVL, 2-7%) y en la protrombina G20210A (PGM, 1-2%), mientras que el resto de las mutaciones son más raras y están asociadas con deficiencias en anticoagulantes naturales como la proteína C (0,2-0,5%), proteína S (0,1-0,7%) y antitrombina III (0,002%) [2].

1.2. Fisiología de la hemostasia y concepto de hemostasia rebalanceada en la cirrosis

1. Platelet activation

2. Coagulation

3. Fibrinolysis

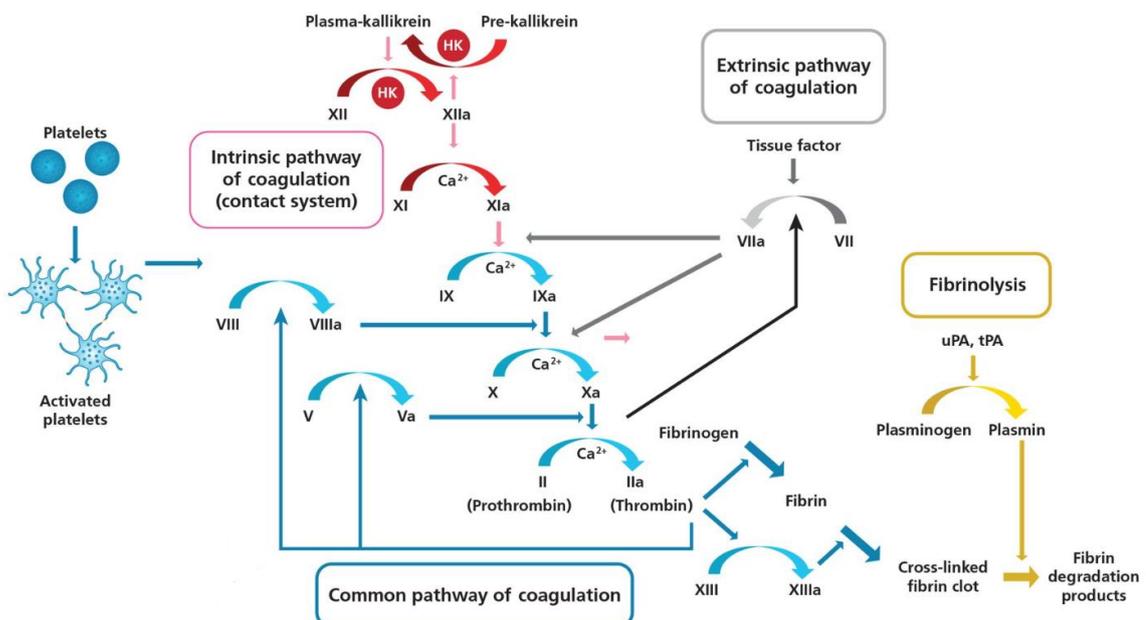


Figura 1. Fisiopatología de la hemostasia: activación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis. Tomado de Achintya D et al.[3].

La hemostasia se compone de 3 fases distintas (Figura 1):

- **Activación plaquetaria.** Ante una lesión en el endotelio vascular, el colágeno subendotelial y el factor tisular quedan expuestos desencadenando la activación plaquetaria y la hemostasia primaria con adhesión del tapón plaquetario mediante interacciones con el Factor von Willebrand (FVW), factor VIII, los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa y el fibrinógeno [3].
- **Coagulación:** Es una cascada de reacciones enzimáticas que lleva a la formación de fibrina. Tras la activación en cascada de los factores de coagulación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que se entrelaza para formar una red que atrapa las plaquetas y los glóbulos rojos, consolidando así el coágulo. Es importante destacar que la trombina no solo convierte el fibrinógeno en fibrina, sino que también amplifica la cascada de coagulación mediante la activación de otros factores de coagulación [3].
- **Fibrinólisis:** Una vez formado el trombo y curada la lesión, se inicia la fibrinólisis, que es el proceso de disolución del coágulo. La fibrina es degradada por la enzima plasmina en productos de degradación de la fibrina, disolviendo así el coágulo y restaurando el flujo sanguíneo normal [3].

La cirrosis afecta todo el espectro de la cascada de coagulación (factores procoagulantes/anticoagulantes y proteínas antifibrinolíticas/profibrinolíticas) y está asociada tanto con una hiperactividad plaquetaria como con niveles elevados de FVW todo lo cual resulta en una "hemostasia rebalanceada" con un equilibrio hemostático más frágil que puede adoptar tanto un fenotipo protrombótico como prohemorrágico [3]. Prueba de ello, son los resultados de un estudio de casos y controles danés en el que los pacientes con cirrosis, en comparación con pacientes sin enfermedad hepática, presentaron un mayor riesgo de tromboembolismo venoso 1,74 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 1,54-1,95) y de trombosis venosa profunda 2,06 (IC 95%: 1,79-2,38) [4].

2. IMPLICACIÓN DE LA COAGULACIÓN EN LA FIBROGÉNESIS: MECANISMO

La fibrogénesis hepática es un proceso molecular, celular y tisular en el cual el tejido sano es reemplazado por tejido cicatricial ante cualquier tipo de daño hepático crónico, y consiste en el depósito de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular en el parénquima hepático [5-6]

El sistema de coagulación desempeña un papel crucial en la patogénesis de la fibrosis hepática. Además de su función hemostática, la trombina coordina el reclutamiento celular y activa el endotelio en respuesta a diversas lesiones tisulares. Estos efectos trombóticos son parte integral del proceso de fibrogénesis, donde la hemostasia inicia la reparación tisular mediante el depósito de fibrina. Sin embargo, una activación descontrolada de la cascada de coagulación a través de la trombina puede precipitar el desarrollo de fibrosis. En este proceso intervienen diversos tipos celulares como HSC, células endoteliales sinusoidales (SEC) y plaquetas, así como vías bioquímicas específicas. La trombina interactúa con las HSC, SEC y plaquetas a través de los receptores activados por proteasas (PAR), los cuales constituyen una familia de

receptores con actividad proteolítica, entre los que se destacan PAR-1, PAR-3 y PAR-4 [6] (Figura 2).

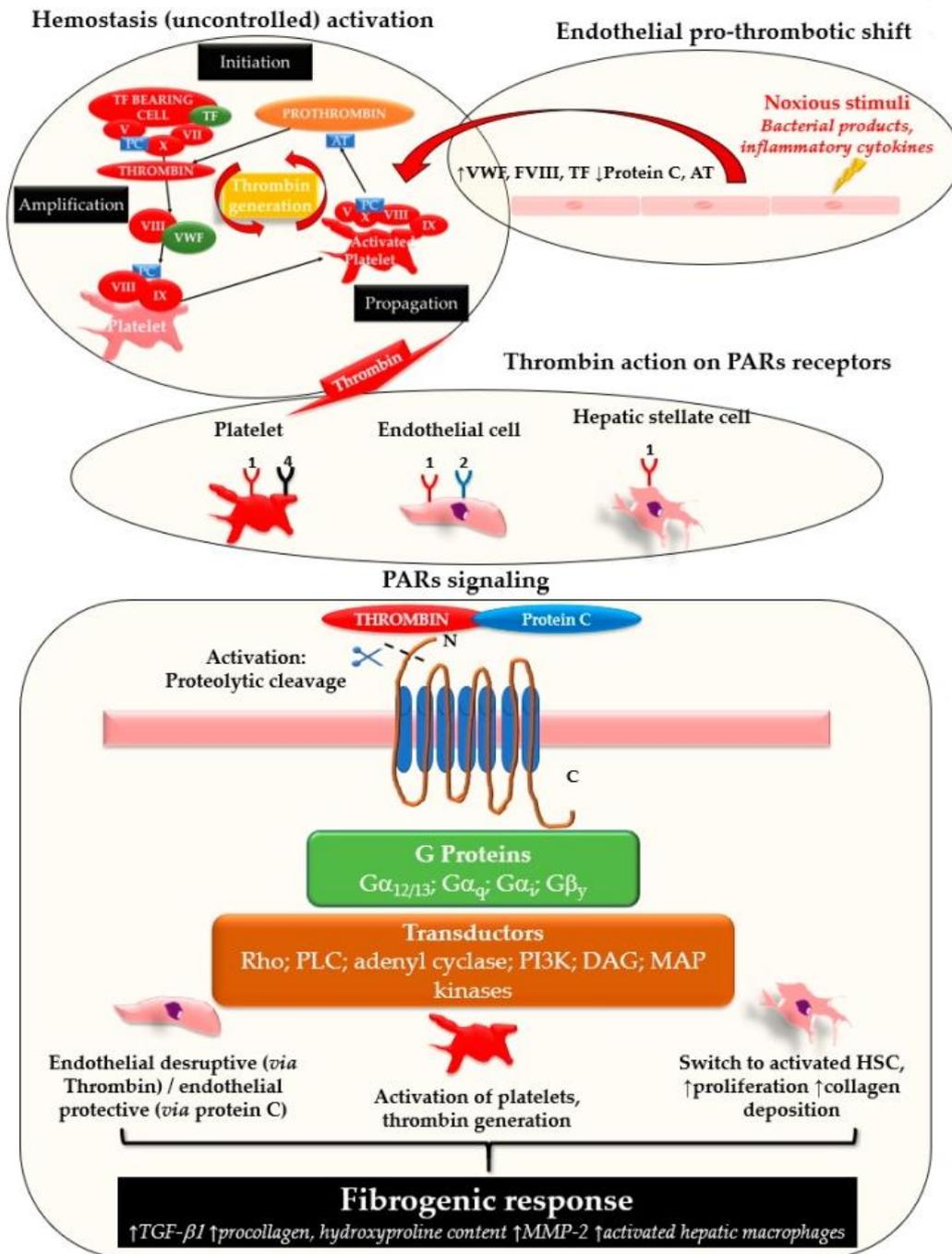


Figura 2. Mecanismos de activación de los receptores PAR y respuesta fibrógena en el hígado. Tomado de Bitto et al. [6]. La figura ilustra los mecanismos moleculares involucrados en la activación de los PAR y su papel en la fibrogénesis. **Activación descontrolada de la hemostasia:** La generación de trombina se amplifica a través de la vía intrínseca y extrínseca, promoviendo la activación plaquetaria y la propagación del coágulo. **Cambio pro-trombótico endotelial:** Estímulos nocivos, como productos bacterianos y citoquinas inflamatorias, inducen un cambio pro-trombótico en el endotelio, aumentando la expresión de factores como el factor de Von Willebrand (VWF), factor VIII y factor tisular, mientras disminuyen los niveles de proteínas anticoagulantes como la antitrombina (AT). **Acción de la trombina en receptores PAR:** La

trombina se une y activa los receptores PAR en diferentes tipos celulares, incluyendo plaquetas, células endoteliales y HSC. **Señalización de PAR:** La activación de PAR desencadena la señalización intracelular a través de proteínas G ($G_{\alpha 12/13}$, $G_{\alpha q}$, $G_{\alpha i}$, $G_{\beta \gamma}$) y diversas rutas, como Rho, PLC, adenil ciclasa, PI3K, DAG y quinasas MAP. **Respuesta fibrógena:** La señalización de PAR en HSC activa la transición a miofibroblastos, promoviendo la proliferación celular y la deposición de colágeno, lo que contribuye a la fibrosis hepática. Este proceso también implica la activación plaquetaria, la generación de trombina y la modulación de la actividad endotelial y de HSC.

Esta interacción desencadena una serie de efectos, que incluyen [6]:

- En el endotelio, la trombina a bajas concentraciones induce una respuesta protectora de barrera, mientras que a altas concentraciones induce un fenotipo proinflamatorio y prohemostático. Esto se traduce en un aumento de la expresión de factores como el factor tisular, el Inhibidor Activador del Plasminógeno-1 (PAI-1), así como de citoquinas proinflamatorias (IL6, IL8) y de la endotelina-1 [6].
- En las plaquetas activadas, la trombina se produce en su superficie, y su interacción con los PAR puede iniciar y mantener el proceso hemostático, dando lugar a la generación de trombos en la microvasculatura hepática ocasionando la fibrosis del parénquima [6].
- La interacción entre la trombina y los PAR en las HSC desempeña un papel crucial en la progresión de la fibrosis hepática [6]. Diversos estudios han explorado esta interacción durante el proceso de fibrogénesis hepática [7-17].

Por todo ello, dos son los mecanismos por los cuales los trastornos trombofílicos podrían estar implicados en el desarrollo y progresión de la fibrosis hepática:

- I. Por la generación de trombos en la microvasculatura hepática que ocasiona una extinción parenquimatosa y fibrosis subsiguiente.
- II. Por la activación de las HSC por la trombina a través de su unión a PAR.

Respecto al primer mecanismo, Wanless *et al.* [18] observaron en un análisis histológico de hígados de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica una asociación significativa entre la presencia de fibrosis sinusoidal y la incidencia de eventos trombofílicos locales, lo que les hizo sugerir que la fibrosis hepática puede ser el resultado de una trombosis microvascular. En concreto, propusieron que la interrupción del flujo sanguíneo por pequeños trombos y fibrosis sinusoidal causa hiperemia reactiva y congestión, activando los fibroblastos y aumentando el depósito de colágeno. Esto empeora aún más el flujo sanguíneo, induce la extensión de la trombosis, la neoangiogénesis y la necrosis parenquimatosa. Como resultado, se produce la pérdida de hepatocitos y la formación de tabiques fibrosos que alteran la arquitectura del hígado. A esta sustitución del parénquima hepático por tejido fibrótico se le conoce como "extinción parenquimatosa". Esta progresión de la fibrosis inducida por microtrombos vasculares no es tan dependiente de la presencia inflamatoria como ocurre en otras noxas. De este modo, Simonetto *et al.* [19], observaron en un modelo preclínico de congestión venosa crónica que la fibrosis hepática continuaba progresando incluso en presencia de una

inflamación leve. Sin embargo, existen pocos ejemplos de modelos clínicos de trombosis microvascular hepática en la literatura, porque la trombosis microvascular es rápidamente reemplazada por tejido fibroso y rara vez se detecta en la biopsia de pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. La Figura 3 detalla los mecanismos implicados en este fenómeno de extinción parenquimatosa.

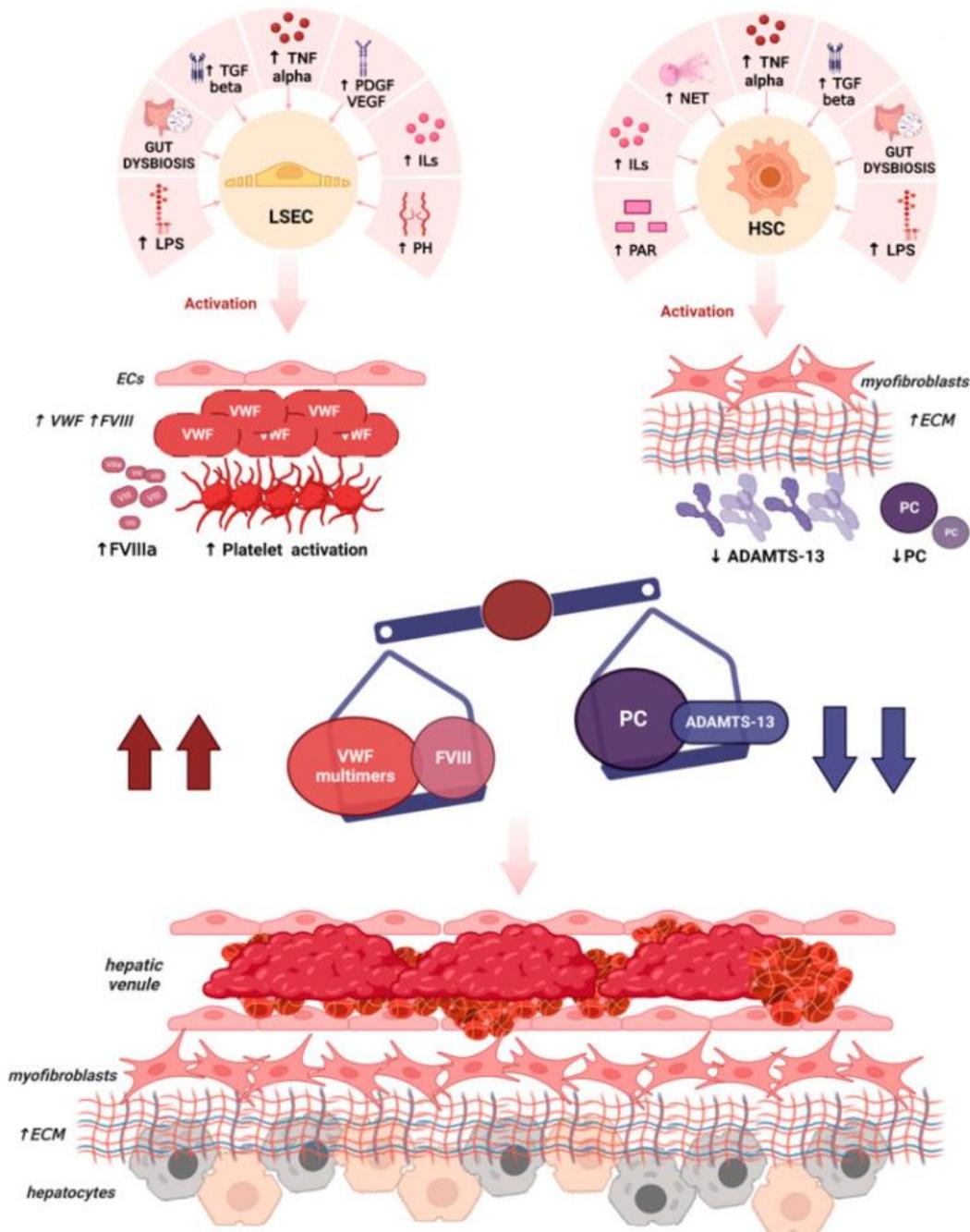


Figura 3. Trombosis y extinción parenquimatosa en cirrosis: Mecanismos. Tomado de C. Airola et al. [20]. Principales mecanismos que conducen a la trombosis microvascular y a la extinción del parénquima en la cirrosis hepática. En presencia de inflamación crónica de bajo grado, las células endoteliales sinusoides hepáticas adquieren el fenotipo de las células endoteliales vasculares, regulando al alza la producción y liberación de FVW en forma de multímeros de HMWVWF y FVIII. Varios mediadores contribuyen a este proceso, como las interleucinas (IL6, IL8), las

quimiocinas (TNF), los factores de crecimiento (PDGF, VEGF y TGF beta), la disbiosis intestinal y los productos derivados de la microbiota intestinal (LPS). Los mismos y otros factores, como el NET y el PAR 1, también pueden inducir alteraciones significativas en las HSC, dando lugar a un fenotipo miofibroblástico con expresión de alfa-SMA, procolágeno y una escasa capacidad para producir ADAMTS-13, la proteína que escinde los multímeros de HMWVWF en condiciones normales. En la enfermedad hepática, también se reportan niveles más bajos de otros anticoagulantes, como el CP. Como resultado, existe un desequilibrio entre los factores procoagulantes como el FVIII y el FVW y los factores anticoagulantes como el ADAMTS-13 y el CP. Los multímeros de HMWVWF, no inhibidos por ADAMTS-13, se unen a las plaquetas activadas formando microtrombos. El depósito de microtrombos ocurre con frecuencia cerca de las pequeñas ramas de las vénulas hepáticas, causando la destrucción de los hepatocitos en un proceso llamado "extinción parenquimatosa", lo que lleva al empeoramiento de la fibrosis hepática.

En referencia a la activación de las HSC por la trombina a través de su unión a PAR, en la enfermedad hepática crónica se produce una sobreexpresión de PAR en las células hepáticas. Así, un modelo preclínico de HSC de hígado de rata reveló un aumento progresivo en la expresión de PAR 1 y PAR 2 durante su transformación a miofibroblastos [8]. Del mismo modo, se ha observado en estudios preclínicos cómo la inhibición o falta de PAR 1 y PAR 2 reduce la evolución de la fibrosis hepática [12] y cómo la activación de las HSC mediada por trombina parece estar estrechamente relacionada con la progresión de la esteatosis hepática metabólica (EHmet) [21-22].

Otros mecanismos por los cuales los PAR pueden producir una progresión de la fibrosis son los siguientes:

- **Interacción con las células endoteliales sinusoidales hepáticas:** las LSEC son otro tipo de célula relevante en la conexión entre la trombosis microvascular y la evolución de la fibrosis. Las células endoteliales sanas expresan moléculas que inhiben la activación plaquetaria, la coagulación y la trombosis. Sin embargo, ante una disfunción endotelial su expresión de elementos protrombóticos y antitrombóticos se desequilibra: la producción de trombomodulina, óxido nítrico o prostaglandina I₂ disminuye, y aumenta la del FVW, integrinas y otros receptores que se unen a las plaquetas activadas y causa la formación de coágulos. Todo ello provoca que las LSEC disfuncionales pierdan su actividad antitrombótica, promoviendo eventos trombóticos locales y, en consecuencia, la progresión de la fibrosis inducida por PAR-1. En este sentido Noguchi *et al.* [23] concluyeron que la activación de PAR-1 en los LSEC bloquea la vía ERK1/2 y promueve la señalización apoptótica, incrementando el daño hepático y causando inflamación y fibrosis.
- **Interacción con las plaquetas:** Durante la fase de activación, las plaquetas pueden liberar mediadores como la esfingosina-1-fosfato (S-1-P), que activan las HSC, pero también diferentes subtipos de PAR, incluida la PAR-1 [24]. Zaldivar *et al.* [25] destacaron un papel importante de las plaquetas en el daño hepático crónico al observar en pacientes con fibrosis hepática un acúmulo de plaquetas y citoquinas derivadas de plaquetas (CXCL4) cerca del tejido fibrótico. In vitro, CXCL4 fue capaz de estimular la proliferación de HSC y la quimiotaxis, mientras que su delección genética en ratones redujo significativamente el daño hepático

y la fibrosis. En el caso concreto de la interacción con los PAR, en un estudio preclínico con un modelo de ratón con lesión hepática colestásica, Joshi *et al.* [26] concluyeron que la activación plaquetaria mediada por PAR-4 podría tener un efecto protector sobre la progresión de la fibrosis hepática, ya que los ratones deficientes en plaquetas con deficiencia de PAR-4 desarrollaron daño hepático, inflamación y fibrosis más pronunciados en comparación con ratones de tipo salvaje. Por tanto, el papel de las plaquetas en la fibrosis hepática es complejo y su función puede ser ambigua dependiendo del tipo de interacción.

3. TROMBOFILIA COMO CAUSA PER SE DE LA FIBROSIS HEPÁTICO

La evidencia que respalda la idea de que los trastornos trombofílicos pueden ser una causa directa de fibrosis significativa y/o avanzada es controvertida. A continuación, se detallan los estudios que han aportado luces y sombras en este tema.

Varios estudios observacionales realizados en Sicilia encontraron que la homocigosis MTHFR C677T y el polimorfismo 4G-4G del gen PAI-1 se observaban con mayor frecuencia entre pacientes con cirrosis criptogénica que en pacientes con cirrosis hepática de otras etiologías [27-28]. Más recientemente, un estudio de cohorte poblacional holandés que incluyó a 1055 pacientes identificó la presencia de mutaciones FVL o PGM como un factor de riesgo independiente de fibrosis significativa o avanzada estimada mediante elastografía transitoria (OR 2,09, 95%CI 1,07–4,07, $p = 0,03$). El riesgo fue aún mayor en portadores del grupo sanguíneo no-0 (otro reconocido factor de riesgo protrombótico) (OR 3,36, 95%CI 1,50–7,56, $p = 0,003$) [20]. Es de destacar que el incremento de riesgo de fibrosis hepática significativa asociada a estas mutaciones persistió cuando se incluyeron en el análisis solo aquellas personas sin ninguna de las causas de hepatopatía detectadas por el estudio ($n=673$). Basándose en todos estos resultados, se ha sugerido realizar un cribado de la presencia de factores de riesgo genéticos trombofílicos tanto en pacientes con enfermedad hepática crónica como en personas con enfermedad hepática de etiología desconocida, en quienes la identificación de estos factores de riesgo genéticos podría llevar a la terapia anticoagulante para prevenir la progresión de la fibrosis hacia la cirrosis.

Este último estudio, no obstante, presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, el estudio de hepatopatía no fue completo, aunque sí descartó las etiologías más prevalentes (alcohol, VHB, VHC, EHmet) e incluyó la realización de una ecografía abdominal y la medición de los niveles de alanina aminotransferasa. En segundo lugar, la población estudiada fue de edad avanzada (edad media de $74 \pm 5,6$ años), lo que restringe este incremento de riesgo de fibrosis avanzada a pacientes de edad longeva y limita la trascendencia de los resultados. En efecto, al tratarse de factores protrombóticos hereditarios, de favorecer la fibrogénesis hepática, lo harían por medio de una evolución muy lenta y progresiva, lo que permite especular que su rol fundamental es el de cofactor de riesgo y no el de protagonista del proceso de fibrogénesis. Por otro lado, la propia edad avanzada pudo haber influido en los resultados, ya que los mismos autores observaron que el valor del FibroScan® está influido por la edad en otro estudio con un subgrupo de mayor tamaño de la misma cohorte. Así, la probabilidad ajustada de tener fibrosis significativa (≥ 8 kPa) fue del 5,5 % en personas entre 70 y 80 años, y del 10 % en mayores de 80 años. Finalmente, hubo

un escaso número de individuos con la mutación de la PGM (n=20, 1,9 %) o FVL (n=49, 4,6 %), por lo que para alcanzar la significación estadística los autores tuvieron que analizarlas de forma combinada.

Ezcurra *et al.* [2] quisieron contrastar estos resultados por medio de un estudio transversal realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en el que se realizó un estudio de hepatopatía completo, una estimación de la rigidez hepática por elastografía de transición y una ecografía abdominal en pacientes con trombofilia hereditaria diagnosticada entre mayo de 2013 y febrero de 2017. De los 241 pacientes con trombofilia hereditaria, ocho pacientes (3,3%) tenían fibrosis significativa (LS \geq 8kPa). Todos ellos tenían factores de riesgo de enfermedad hepática y cumplían criterios diagnósticos de diferentes enfermedades hepáticas. Tras emparejar los 221 pacientes con trombofilia con 884 pacientes de la cohorte PREVHEP-ETHON, la prevalencia de fibrosis significativa fue similar entre ambas cohortes (1,8% vs. 3,6%, p = 0,488). El análisis multivariado mostró que la edad y los factores de riesgo de enfermedad hepática, pero no la pertenencia a una u otra cohorte, se asociaron con la presencia de fibrosis significativa. Los autores concluyeron que sus resultados no respaldan que la trombofilia hereditaria aumente el riesgo de desarrollar fibrosis hepática significativa independientemente de la presencia de causas hepáticas relacionadas con la fibrosis. Sin embargo, resaltaron que la ausencia de una evaluación específica de la trombofilia en la cohorte PREVHEP-ETHON constituye una limitación importante del estudio, que impide rechazar definitivamente el rol de la trombofilia hereditaria como factor profibrogénico. Parte de las discrepancias entre el estudio holandés y el cántabro pueden explicarse por el hecho de que el estudio etiológico de la hepatopatía fue menos exhaustivo en el último y no se repitió la medición de la rigidez hepática en aquellos pacientes con un valor inicial de \geq 8kPa. Así, en el estudio cántabro, el 25% de los pacientes con una rigidez aumentada tenía una enfermedad hepática que no fue evaluada en la cohorte holandesa, y en la mitad de los pacientes con LS inicial \geq 8kPa, la repetición de la elastografía descartó la presencia de fibrosis significativa. Otras diferencias importantes entre ambas cohortes incluyen una edad más avanzada (74 vs. 45 años) y una mayor prevalencia de diabetes mellitus (11,3% vs. 3,3%) en la cohorte holandesa, lo que podría explicar su mayor prevalencia de fibrosis significativa (9,6% vs. 3,3%). En coherencia con ello, además de los factores de riesgo de hepatopatía crónica, el estudio cántabro reveló que una edad más avanzada estaba asociada con un aumento de la rigidez hepática en pacientes con trombofilia.

En conclusión, la evidencia que sustenta que los trastornos trombofílicos pueden ser causa *per se* de fibrosis significativa y/o avanzada es todavía preliminar y conflictiva.

4. TROMBOFILIA COMO FACTOR DE RIESGO EN LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA DE ETIOLOGÍA CONOCIDA

La enfermedad hepática crónica se define como un deterioro progresivo de las funciones hepáticas durante más de seis meses, que incluye la síntesis de factores de coagulación, otras proteínas, la detoxificación de productos nocivos del metabolismo y la excreción de bilis. En esta patología hay un proceso continuo de inflamación, destrucción y

regeneración del parénquima hepático, que conduce a la fibrosis y finalmente a la cirrosis [29].

Las hepatopatías crónicas de etiología conocida son aquellas cuyas causas se pueden identificar mediante pruebas diagnósticas específicas. Entre las hepatopatías crónicas de etiología conocida son más frecuentes las siguientes:

- I. **Hepatitis viral crónica:** Se caracteriza por la persistencia de la infección viral hepática principalmente por los virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC). La cronicidad de estas infecciones conlleva una respuesta inflamatoria mantenida en el hígado, promoviendo la progresión hacia la fibrosis hepática y la cirrosis.
- II. **Enfermedad hepática asociada al alcohol:** Esta hepatopatía crónica se caracteriza por la presencia de inflamación en el tejido hepático resultante del consumo prolongado y excesivo de alcohol. La toxicidad directa del etanol y sus metabolitos desencadenan una cascada de respuestas inflamatorias y fibróticas, contribuyendo al desarrollo de fibrosis hepática.
- III. **Esteatosis hepática metabólica (EHmet):** Se asocia con el síndrome metabólico (obesidad, hiperlipidemias y diabetes mellitus) [29]. Esta patología se caracteriza por la acumulación de lípidos en el hígado sin estar asociada al consumo de alcohol, y tiene un espectro que va desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica. La inflamación y el estrés oxidativo asociados con la EHmet promueven la fibrogénesis y la progresión hacia la cirrosis.
- IV. **Hepatitis autoinmune:** Se caracteriza por una respuesta autoinmune dirigida contra los hepatocitos, lo que desencadena una inflamación crónica del hígado. La activación inapropiada del sistema inmunológico lleva a la destrucción progresiva de las células hepáticas y la consiguiente fibrogénesis.
- V. **Otras causas de enfermedad hepática crónica:** hepatopatía inducida por medicamentos, hepatopatía de causas genéticas (deficiencia de alfa-1 antitripsina, hemocromatosis hereditaria y enfermedad de Wilson).

Numerosos estudios clínicos y preclínicos han investigado la posible relación entre la trombofilia y la fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica de etiología conocida.

A nivel experimental, Anstee *et al.* observaron una mayor progresión de la fibrosis hepática en ratones mutantes procoagulantes FVL tratados con tetracloruro de carbono [30]. A nivel clínico, la mayoría de los estudios observacionales que evaluaron si la trombofilia hereditaria podría aumentar el riesgo de fibrosis hepática avanzada y/o una progresión más rápida de la fibrosis hepática en pacientes con diferentes enfermedades hepáticas crónicas reportaron una asociación positiva (ver Tabla 1). Sin embargo, en algunos de estos estudios, el trastorno trombofílico asociado con este mayor riesgo era probablemente un defecto adquirido debido a una disminución en la síntesis hepática (no necesariamente reflejando un desequilibrio procoagulante) [2], y la asociación encontrada con cada trastorno trombofílico no fue consistentemente confirmada a través de estos estudios [2]. Además, en los estudios observacionales recientes que

incluyeron pacientes con cirrosis establecida, la presencia de FVL, PGM o grupo sanguíneo no O no tuvo impacto en la progresión de la enfermedad hepática [2]. En el estudio de Ezcurra *et al.* comentado anteriormente, el riesgo de fibrosis significativa en presencia de factores de riesgo para enfermedad hepática no se incrementó en los pacientes de la cohorte de trombofilia en comparación con aquellos de la cohorte PREVHEP-ETHON [31].

En conclusión, existe evidencia discrepante respecto al papel como cofactor en la progresión de la fibrosis hepática de la trombofilia hereditaria, por lo que se requieren más investigaciones para comprender mejor la naturaleza de esta asociación y su implicación en la práctica clínica para mejorar el manejo y tratamiento de estos pacientes.

Tabla 1

Autor y año	Tipo de estudio y país	Hallazgos
Paptheodoridis <i>et al.</i> [32] Marzo 2003	Estudio transversal, Grecia	En pacientes con hepatitis viral crónica, es común encontrar factores de riesgo para desarrollar trombosis. Además, la presencia de al menos un factor de riesgo significativo se relaciona con un mayor grado de fibrosis hepática avanzada.
Paptheodoridis <i>et al.</i> [33] Noviembre 2009	Estudio transversal, Grecia	Pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA), los factores de riesgo trombótico son comunes y están vinculados con la presencia de EHGNA y un grado más avanzado de fibrosis hepática.
Wright <i>et al.</i> [34] Agosto 2003	Estudio retrospectivo, Reino Unido	La presencia de polimorfismo del FVL aumenta significativa-mente el riesgo de progresión rápida de la enfermedad por VHC, lo que sugiere que el sistema de coagulación está relacionado con la patogénesis de la enfermedad hepática fibrótica.
Poujol-Robert <i>et al.</i> [35] Abril 2004	Estudio de casos-controles, Francia	La presencia de resistencia a la proteína C activada (APC) debido al FVL es un factor de riesgo para la cirrosis en con infección crónica por el VHC. Esto sugiere un papel crucial de la trombosis en la progresión de la fibrosis hepática.

Poujol-Robert <i>et al.</i> [36] Septiembre 2006	Estudio transversal, Francia	El grupo sanguíneo no O se asocia con trombofilia y es un factor de riesgo para la progresión de la fibrosis hepática en la infección por VHC.
Adinolfi <i>et al.</i> [37] Mayo 2005	Estudio transversal, Italia	Factores genéticos como el polimorfismo C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) responsable de la hiperhomocisteinemia desempeña un papel en el desarrollo de un mayor grado de esteatosis. Esta condición a su vez acelera la progresión de la fibrosis hepática en la hepatitis C crónica.
Martinelli <i>et al.</i> [11] 2008	Estudio de casos-controles, Reino Unido y Brasil	Los polimorfismos del receptor PAR-1 influyen en la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica.
Maharshak <i>et al.</i> [38] 2011	Estudio transversal, Francia	La mutación genética hipercoagulable de la protrombina G20210A está relacionada con un aumento en la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con VHC.
Dik <i>et al.</i> [39] Julio 2012	Estudio retrospectivo, Países Bajos	La mutación del factor XVIII Val34Leu, ya sea sola o en combinación con la mutación del PAI-1 4G/5G, aumenta el riesgo de desarrollar fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B o C.

5. TROMBOFILIA COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático primario maligno más frecuente, representando más del 90% de todos los tumores hepáticos primarios malignos. En nuestro medio, aproximadamente el 85% de los CHC se desarrollan sobre una cirrosis establecida. Este tumor representa la quinta causa más común de cáncer en todo el mundo y la segunda causa principal de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón en los hombres. La supervivencia del CHC a cinco años es de 18% y es la segunda causa después del cáncer de páncreas. Entre los factores de

riesgo más importantes para su desarrollo se encuentran la hepatitis viral (tanto hepatitis B como hepatitis C), la enfermedad hepática asociada al alcohol y la EHmet [40].

El conocimiento de los factores de riesgo de desarrollo del CHC es esencial para mejorar la prevención, detección y tratamiento de esta patología. Identificar y entender estos factores de riesgo puede tener un impacto significativo en la salud y calidad de vida de los pacientes al reducir su incidencia y su mortalidad. A este respecto, la trombofilia ha sido investigada como un factor de riesgo en el desarrollo de CHC, con múltiples estudios que exploran la asociación de polimorfismos genéticos específicos y la susceptibilidad al CHC (ver Tabla 2). La enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es de particular interés en esta investigación debido a su papel en el metabolismo del folato y la homocisteína, que son cruciales para la metilación del ADN y la síntesis de nucleótidos.

Se ha observado que ciertos genotipos de MTHFR, como el CC y el TT, pueden estar asociados con un aumento en el riesgo de desarrollar CHC, especialmente en contextos clínicos específicos como la cirrosis inducido por alcohol. Por otro lado, algunos estudios sugieren que la presencia de otros genotipos, como el MTHFR 1298CC, podría conferir un efecto protector contra el CHC. Además, otros factores genéticos trombofílicos, como los polimorfismos PAI-1 y la protrombina G20210A, también se han implicado en el aumento del riesgo de CHC y la trombosis de la vena porta (ver Tabla 2) .

El impacto de los factores ambientales y su interacción con la predisposición genética también ha sido objeto de estudio, como en el caso del consumo de agua cruda, que podría modificar los efectos de los polimorfismos de MTHFR en el riesgo de CHC. Los hallazgos mixtos de estos estudios subrayan la importancia de la diversidad genética y la necesidad de más investigación para establecer asociaciones claras (ver Tabla 2).

Además, algunos estudios han explorado la posible influencia del grupo sanguíneo ABO en la progresión de la enfermedad hepática y el riesgo de CHC, con resultados que sugieren que puede haber una correlación entre el tipo de grupo sanguíneo y características específicas del tumor o el resultado oncológico, aunque los hallazgos no son consistentes en todos los estudios y no se ha demostrado una asociación directa con la supervivencia global (ver Tabla 2).

En resumen, la evidencia acumulada apunta a una relación entre la trombofilia, factores genéticos específicos como ciertos polimorfismos de MTHFR, y el riesgo de CHC. Sin embargo, la variabilidad de los resultados y la influencia de factores ambientales y clínicos subraya la complejidad de esta asociación y la necesidad de enfoques de investigación integradores para comprender mejor las implicaciones clínicas de estos hallazgos en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del CHC.

Tabla 2.

Autor y año	Tipo de estudio y país	Hallazgos
Saffroy <i>et al.</i> [41] Agosto 2004	Estudio de casos- controles, Francia	El genotipo MTHFR CC está asociado con un mayor riesgo de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis alcohólica. Esta asociación no se observó en pacientes con cirrosis viral o en aquellos con hígados no cirróticos.
Mu <i>et al.</i> [42] Agosto 2007	Estudio de casos- controles, China	El genotipo MTHFR 677 C/T se asoció con un mayor riesgo de cáncer primario de hígado (en una población china) El polimorfismo de MTHFR 677 podría modificar los efectos del consumo de agua cruda (agua “natural”, que no ha sido tratada para su consumo humano) sobre el riesgo de CHC primario.
Yuan <i>et al.</i> [43] Septiembre 2007	Estudio de casos- controles, China	La reducción de la actividad de MTHFR y el aumento de la actividad de la timidilato sintasa (TYMS), ambos elementos importantes para prevenir la incorporación incorrecta de uracilo en el ADN, pueden ofrecer protección contra el desarrollo de CHC
Kwak <i>et al.</i> [44] Septiembre 2008	Estudio de casos- controles, Corea del Sur	Los genotipos MTHFR 1298A>C y MTRR 66A>G se relacionaron con un mayor riesgo de CHC (en la población coreana estudiada)
D'Amico <i>et al.</i> [45] 2009	Estudio de casos- controles, Italia	La presencia de factores genéticos trombofílicos, como MTHFR C677TT, PAI-1 4G-4G y la protrombina G20210A, pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo del CHC y la trombosis de la vena porta.

Fabris <i>et al.</i> [46] Enero 2009	Estudio de casos- controles, Italia	Los portadores del genotipo TT del polimorfismo MTHFR C677T, especialmente aquellos con cirrosis hepática alcohólica, tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC.
Cui <i>et al.</i> [47] Septiembre 2012	Estudio de casos- controles, China	Los polimorfismos genéticos MTHFR C677T y MTHFR A1298C podrían contribuir al desarrollo de CHC (en el norte de China) El genotipo MTHFR 677TT se asoció con un mayor riesgo de CHC, mientras que el genotipo MTHFR 1298CC se asoció con un riesgo significativamente menor de la enfermedad.
Qin <i>et al.</i> [48] Febrero 2013	Metaanálisis, China	El polimorfismo MTHFR A1298C puede desempeñar un papel protector en la CHC. No se demostró una asociación significativa entre C677T y riesgo de CHC.
Kuo <i>et al.</i> [49] Febrero 2014	Estudio de cohorte realizado, Taiwán	Genotipos CT/TT del MTHFR C677T se correlacionan con un menor riesgo de CHC en estadios avanzados y una mejor supervivencia en pacientes con CHC.
Qi <i>et al.</i> [50] Abril 2014	Metaanálisis, China	Los portadores homocigotos de la mutación MTHFR C677T son más susceptibles al CHC, pero las mutaciones homocigóticas de MTHFR A1298C pueden desempeñar una función protectora para el desarrollo del CHC.
Sun <i>et al.</i> [51] 2014	Metaanálisis, China	Asociación significativa entre el polimorfismo MTHFR C677T y un mayor riesgo de CHC.
Zheng <i>et al.</i> [52]	Metaanálisis, China	Polimorfismo MTHFR Ala222Val está significativamente asociado

2014		con el riesgo de infección por hepatitis, pero no con el riesgo de CHC.
Jiao <i>et al.</i> [53] Abril 2017	Estudio de casos- controles, China	Genotipo TT y alelo T del polimorfismo MTHFR C677T pueden tener un efecto protector sobre la progresión de la enfermedad hepática a CHC en individuos infectados por el VHB.
Lui <i>et al.</i> [54] Septiembre 2018	Metaanálisis, China	Pacientes con CHC pueden tener una proporción más baja del grupo sanguíneo O en comparación con los sujetos sanos.
Oral <i>et al.</i> [55] Diciembre 2019	Estudio de cohorte retrospectivo, Turquía	No se encontró una asociación significativa entre los grupos sanguíneos ABO y Rh y la supervivencia global en pacientes con CHC.
Mohkam <i>et al.</i> [56] Julio 2022	Estudio de cohorte retrospectivo, Francia	El grupos sanguíneos ABO influye en el resultado oncológico de los receptores de trasplante hepático por CHC. Los receptores del grupo sanguíneo A tienen un mayor riesgo de recurrencia tumoral y una menor supervivencia libre de recidiva en comparación con los receptores de otros grupos sanguíneos.

6. EVIDENCIAS DE LA ANTICOAGULACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA: EXPERIMENTAL Y CLÍNICA

La probable relación entre el desequilibrio de la coagulación y la progresión de la enfermedad hepática ha generado interés en la comunidad médica y científica, lo que ha llevado a realizar diversos estudios tanto experimentales como clínicos para valorar la eficacia de los tratamientos anticoagulantes y antiagregantes en la reducción de la progresión de la enfermedad hepática [20]. Las tablas 3 y 4 detallan el diseño y los resultados de cada uno de estos estudios.

En el ámbito experimental, salvo en un estudio, los anticoagulantes han mostrado ser efectivos en reducir marcadores de daño hepático como la bilirrubina y enzimas hepáticas y la presión portal, así como en prevenir la necrosis hepática y la fibrosis en modelos animales de lesiones hepáticas. Estos hallazgos sugieren que los

anticoagulantes podrían influir beneficiosamente en la patología hepática al modular procesos celulares clave como el factor de crecimiento de hepatocitos y la proliferación de HSC (ver Tabla 3).

Existen menos estudios a nivel clínico. En este contexto, la anticoagulación ha demostrado ser eficaz en mejorar los parámetros de función hepática en pacientes con hepatitis B crónica y en prevenir el desarrollo de trombosis portal en pacientes cirróticos, contribuyendo a retrasar la aparición de complicaciones características de la cirrosis y a aumentar la supervivencia. Además, la aspirina en dosis bajas se ha asociado con un menor riesgo de progresión de la fibrosis hepática en pacientes con recurrencia del VHC post-trasplante hepático. Un estudio prospectivo con un tamaño muestral amplio ha vinculado el uso de aspirina con una menor incidencia y mortalidad relacionada con el CHC (ver Tabla 4).

No obstante, algunos estudios señalan que el beneficio de la anticoagulación puede no ser significativo en los estadios avanzados de la enfermedad hepática, lo que sugiere la posibilidad de una ventana terapéutica en la que la anticoagulación podría ser más efectiva [57].

En resumen, la evidencia actual apoya la hipótesis de que la anticoagulación puede ofrecer beneficios terapéuticos en el contexto de la enfermedad hepática, pero la necesidad de más investigación, especialmente ensayos clínicos controlados, es evidente para delinear el papel definitivo de la anticoagulación en el manejo de esta patología. Los resultados hasta la fecha proporcionan un fundamento para considerar la anticoagulación como una estrategia terapéutica potencial en pacientes con enfermedad hepática, subrayando su potencial para mejorar la supervivencia y la calidad de vida en esta población de pacientes.

Tabla 3. Estudios experimentales con modelos animales

Autor y año	Tipo de estudio y país	Hallazgos
Abdel-Salam <i>et al.</i> [58] Enero 2005	Estudio experimental, Egipto	La nadroparina y la enoxaparina tienen un efecto beneficioso en el tratamiento de lesiones hepáticas colestásicas. La nadroparina, en particular, reduce los niveles elevados de bilirrubina, fosfatasa alcalina sérica y gamma GT, y se ha visto que previene casi por completo la necrosis hepática y la fibrosis en ratas con ligadura del conducto biliar común.
Assy <i>et al.</i> [59] Mayo 2007	Estudio experimental	La aspirina y la enoxaparina tienen efectos beneficiosos en la progresión de la enfermedad y la regeneración

		hepática en el modelo de rata de cirrosis hepática utilizado en este estudio.
Abe <i>et al.</i> [60] Febrero 2007	Estudio experimental, Japón	La dalteparina mejora la regeneración hepática y minimiza la fibrogénesis hepática causada por el tratamiento crónico de tetracloruro de carbono (CCl4).
Fujita <i>et al.</i> [61] Noviembre 2008	Estudio experimental, Japón	Los agentes antiagregantes plaquetarios, sobre todo el cilostazol, muestran un gran potencial para convertirse en agentes clave para el tratamiento de la enfermedad de la EHmet.
Sitia <i>et al.</i> [62] Agosot 2012	Estudio experimental, Italia	La terapia antiplaquetaria con aspirina y clopidogrel durante la fase crónica de la enfermedad hepática necro-inflamatoria mediada por el sistema inmunitario que progresa a CHC redujo la incidencia y la gravedad del CHC y mejoró la supervivencia global en un modelo de ratón transgénico de la hepatitis B crónica.
Shah <i>et al.</i> [63] 2012	Estudio experimental, India	La heparina tiene un efecto antifibrótico significativo en ratas con fibrosis hepática inducida por CCl4. La combinación de heparina y silimarina tienen un efecto sinérgico produciendo beneficios adicionales sobre la fibrosis hepática.
Cerini <i>et al.</i> [64] Abril 2016	Estudio experimental, España	La enoxaparina reduce la presión portal en ratas cirróticas al mejorar el componente estructural del aumento de la resistencia hepática.
Lee <i>et al.</i> [65] Enero 2019	Estudio experimental, Taiwán	Al inhibir la acción de la trombina, el dabigatrán demostró reducir la fibrosis hepática y la angiogénesis intrahepática en ratas lesionadas por tioacetamida.

Fortea <i>et al.</i> [57] Enero 2018	Estudio experimental, España	La administración de enoxaparina no mostró ningún efecto beneficioso sobre la fibrosis hepática, la hipertensión portal o la disfunción endotelial en estadios avanzados de cirrosis.
Mahmoud <i>et al.</i> [66] Mayo 2019	Estudio experimental, Egipto	El rivaroxabán atenúa la lesión hepática causada por el tetracloruro de carbono mediante la inhibición de la coagulación y la activación 16 proinflamatoria.

Tabla 4. Estudios clínicos

Autor y año	Tipo de estudio y país	Hallazgos
Shi <i>et al.</i> [67] Julio 2003	Estudio clínico, China	Hay disminución de la fibrosis y una mejoría de los parámetros de función hepática en pacientes con hepatitis B crónica tratados con HBPM o con heparina fraccionada durante 3 semanas.
Villa <i>et al.</i> [68] 2012	Estudio clínico, Italia	La administración de dosis profilácticas de enoxaparina a pacientes cirróticos (Child B7-C10) fue eficaz no sólo para prevenir el desarrollo de trombosis portal, sino que también retrasó la aparición de complicaciones características de la cirrosis y aumentó la supervivencia de los pacientes.
Poujol-Robert <i>et al.</i> [69] Octubre 2014	Estudio de cohorte retrospectivo, Francia	El tratamiento con aspirina en dosis bajas podría estar asociado con un menor riesgo de progresión de la fibrosis hepática en pacientes con recurrencia del VHC después del trasplante hepático.
Simon <i>et al.</i> [70] Marzo 2020	Estudio de cohorte retrospectivo, Suecia	En pacientes con hepatitis C o B crónica hay menor incidencia de CHC asociada a una menor mortalidad.

7. CONCLUSIONES

La trombofilia hereditaria y la fibrosis hepática son dos condiciones con una prevalencia significativa y con graves implicaciones para la salud, pudiendo tener un impacto profundo en la calidad de vida de los pacientes. Mediante esta revisión bibliográfica exhaustiva, se examinaron los posibles mecanismos que podrían explicar la relación causal entre la trombofilia hereditaria y el desarrollo de fibrosis hepática significativa y CHC, así como su impacto en el tratamiento y la prevención de estas condiciones.

Los mecanismos propuestos sugieren que la trombofilia hereditaria puede promover el desarrollo y avance de la fibrosis hepática mediante la generación de trombos y subsiguiente extinción parenquimatosa y mediante la activación de las HSC por medio de la unión de la trombina a los receptores PAR. Aunque la literatura científica ofrece estudios que respaldan una relación causal entre ambas condiciones, también hay investigaciones que contradicen esta asociación, lo que pone de manifiesto la complejidad y la necesidad de profundizar en el entendimiento de estos procesos.

Además, se ha analizado detenidamente el papel de la trombofilia como factor de riesgo en la progresión de la fibrosis hepática y su potencial implicación en el desarrollo de CHC, especialmente en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. Los indicios sugieren que la trombofilia puede influir en la evolución de la fibrosis y potencialmente incrementar el riesgo de CHC, señalando la importancia de investigaciones futuras para esclarecer estos vínculos.

Por otro lado, se ha considerado la anticoagulación y la antiagregación como una terapia potencial para la enfermedad hepática en base a evidencias experimentales y clínicas que apuntan a resultados prometedores. A pesar de ello, se resalta la imperiosa necesidad de más estudios clínicos para confirmar estos efectos y determinar el papel exacto que la anticoagulación/antiagregación podría desempeñar en la historia natural de la enfermedad hepática.

En síntesis, esta revisión aporta una perspectiva integral sobre la interacción entre la trombofilia hereditaria, la fibrosis hepática y el CHC, resaltando la importancia de investigación continua para mejorar la comprensión de estas interacciones complejas y su aplicación en la práctica clínica.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] S. M. Stevens *et al.*, «Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia», *J Thromb Thrombolysis*, vol. 41, n.º 1, p. 154, ene. 2016, doi: 10.1007/S11239-015-1316-1.
- [2] I. Ezcurra *et al.*, «No evidence of association between inherited thrombophilia and increased risk of liver fibrosis», *United European Gastroenterol J*, vol. 11, n.º 10, p. 1010, dic. 2023, doi: 10.1002/UEG2.12500.
- [3] A. D. Singh, S. R. Mucha, y C. C. Lindenmeyer, «Cirrhotic coagulopathy: A rebalanced hemostasis», *Cleve Clin J Med*, vol. 89, n.º 9, pp. 523-533, sep. 2022, doi: 10.3949/CCJM.89A.21018.
- [4] K. K. Søgaard, E. Horváth-Puhó, H. Grønþæk, P. Jepsen, H. Vilstrup, y H. T. Sørensen, «Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study», *Am J Gastroenterol*, vol. 104, n.º 1, pp. 96-101, ene. 2009, doi: 10.1038/AJG.2008.34.
- [5] M. Parola y M. Pinzani, «Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues», *Mol Aspects Med*, vol. 65, pp. 37-55, feb. 2019, doi: 10.1016/J.MAM.2018.09.002.
- [6] N. Bitto, E. Liguori, y V. La Mura, «Coagulation, Microenvironment and Liver Fibrosis», *Cells*, vol. 7, n.º 8, ago. 2018, doi: 10.3390/CELLS7080085.
- [7] R. C. Chambers, K. Dabbagh, R. J. McAnulty, A. J. Gray, O. P. Blanc-Brude, y G. J. Laurent, «Thrombin stimulates fibroblast procollagen production via proteolytic activation of protease-activated receptor 1.», *Biochemical Journal*, vol. 333, n.º Pt 1, p. 121, jul. 1998, doi: 10.1042/BJ3330121.
- [8] M. D. A. Gaça, X. Zhou, y R. C. Benyon, «Regulation of hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis by proteinase-activated receptors», *J Hepatol*, vol. 36, n.º 3, pp. 362-369, 2002, doi: 10.1016/S0168-8278(01)00285-9.
- [9] S. Fiorucci *et al.*, «PAR1 antagonism protects against experimental liver fibrosis. Role of proteinase receptors in stellate cell activation», *Hepatology*, vol. 39, n.º 2, pp. 365-375, feb. 2004, doi: 10.1002/HEP.20054.
- [10] J. Gillibert-Duplantier, V. Neaud, J. F. Blanc, P. Bioulac-Sage, y J. Rosenbaum, «Thrombin inhibits migration of human hepatic myofibroblasts», *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, vol. 293, n.º 1, 2007, doi: 10.1152/AJPGI.00031.2007.
- [11] A. Martinelli *et al.*, «Effect of a thrombin receptor (protease-activated receptor 1, PAR-1) gene polymorphism in chronic hepatitis C liver fibrosis», *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 23, n.º 9, pp. 1403-1409, 2008, doi: 10.1111/J.1440-1746.2007.05220.X.
- [12] A. Rullier *et al.*, «Protease-activated receptor 1 knockout reduces experimentally induced liver fibrosis», *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, vol. 294, n.º 1, 2008, doi: 10.1152/AJPGI.00444.2007.
- [13] B. P. Sullivan, P. H. Weinreb, S. M. Violette, y J. P. Luyendyk, «The Coagulation System Contributes to α V β 6 Integrin Expression and Liver Fibrosis Induced by

- Cholestasis», *Am J Pathol*, vol. 177, n.º 6, p. 2837, 2010, doi: 10.2353/AJPATH.2010.100425.
- [14] V. Knight, J. Tchongue, D. Lourensz, P. Tipping, y W. Sievert, «Protease-activated receptor 2 promotes experimental liver fibrosis in mice and activates human hepatic stellate cells», *Hepatology*, vol. 55, n.º 3, pp. 879-887, mar. 2012, doi: 10.1002/HEP.24784.
- [15] R. Nault, K. A. Fader, A. K. Kopec, J. R. Harkema, T. R. Zacharewski, y J. P. Luyendyk, «From the Cover: Coagulation-Driven Hepatic Fibrosis Requires Protease Activated Receptor-1 (PAR-1) in a Mouse Model of TCDD-Elicited Steatohepatitis», *Toxicological Sciences*, vol. 154, n.º 2, p. 381, 2016, doi: 10.1093/TOXSCI/KFW175.
- [16] V. Knight, D. Lourensz, J. Tchongue, J. Correia, P. Tipping, y W. Sievert, «Cytoplasmic domain of tissue factor promotes liver fibrosis in mice», *World J Gastroenterol*, vol. 23, n.º 31, p. 5692, ago. 2017, doi: 10.3748/WJG.V23.I31.5692.
- [17] L. G. Poole *et al.*, «Liver fibrosis is driven by protease-activated receptor-1 expressed by hepatic stellate cells in experimental chronic liver injury», *Res Pract Thromb Haemost*, vol. 4, n.º 5, p. 906, jul. 2020, doi: 10.1002/RTH2.12403.
- [18] Wanless IR, Liu JJ, y Butany J., «Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis», vol. 7, p. 1232, may 1995.
- [19] D. A. Simonetto *et al.*, «Chronic Passive Venous Congestion drives Hepatic Fibrogenesis via Sinusoidal Thrombosis and Mechanical Forces», *Hepatology*, vol. 61, n.º 2, p. 648, feb. 2015, doi: 10.1002/HEP.27387.
- [20] C. Airola *et al.*, «Microvascular Thrombosis and Liver Fibrosis Progression: Mechanisms and Clinical Applications», *Cells*, vol. 12, n.º 13, jul. 2023, doi: 10.3390/CELLS12131712.
- [21] K. M. Kassel, B. P. Sullivan, W. Cui, B. L. Copple, y J. P. Luyendyk, «Therapeutic Administration of the Direct Thrombin Inhibitor Argatroban Reduces Hepatic Inflammation in Mice with Established Fatty Liver Disease», *Am J Pathol*, vol. 181, n.º 4, p. 1287, oct. 2012, doi: 10.1016/J.AJPATH.2012.06.011.
- [22] K. M. Kassel *et al.*, «Protease-Activated Receptor 1 and Hematopoietic Cell Tissue Factor Are Required for Hepatic Steatosis in Mice Fed a Western Diet», *Am J Pathol*, vol. 179, n.º 5, p. 2278, nov. 2011, doi: 10.1016/J.AJPATH.2011.07.015.
- [23] D. Noguchi *et al.*, «Antiapoptotic Effect by PAR-1 Antagonist Protects Mouse Liver Against Ischemia-Reperfusion Injury», *J Surg Res*, vol. 246, pp. 568-583, feb. 2020, doi: 10.1016/J.JSS.2019.09.044.
- [24] H. Liu, M. L. Jackson, L. J. Goudswaard, S. F. Moore, J. L. Hutchinson, y I. Hers, «Sphingosine-1-phosphate modulates PAR1-mediated human platelet activation in a concentration-dependent biphasic manner», *Sci Rep*, vol. 11, n.º 1, p. 15308, dic. 2021, doi: 10.1038/S41598-021-94052-4.

- [25] M. M. Zaldivar *et al.*, «CXC chemokine ligand 4 (Cxcl4) is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis», *Hepatology*, vol. 51, n.º 4, pp. 1345-1353, abr. 2010, doi: 10.1002/HEP.23435.
- [26] N. Joshi *et al.*, «Coagulation-driven platelet activation reduces cholestatic liver injury and fibrosis in mice», *J Thromb Haemost*, vol. 13, n.º 1, p. 57, ene. 2015, doi: 10.1111/JTH.12770.
- [27] M. D'Amico, F. Pasta, y L. Pasta, «Thrombophilic genetic factors PAI-1 4G-4G and MTHFR 677TT as risk factors of alcohol, cryptogenic liver cirrhosis and portal vein thrombosis, in a Caucasian population», *Gene*, vol. 568, n.º 1, pp. 85-88, ago. 2015, doi: 10.1016/J.GENE.2015.05.034.
- [28] L. Pasta y F. Pasta, «PAI-1 4G-4G and MTHFR 677TT in non-hepatitis C virus/hepatitis B virus-related liver cirrhosis», *World J Hepatol*, vol. 7, n.º 29, pp. 2920-2926, 2015, doi: 10.4254/WJH.V7.I29.2920.
- [29] A. Sharma y S. Nagalli, «Chronic Liver Disease», *Sex/Gender-Specific Medicine in the Gastrointestinal Diseases*, pp. 209-227, jul. 2023, doi: 10.1007/978-981-19-0120-1_14.
- [30] Q. M. Anstee, R. D. Goldin, M. Wright, A. Martinelli, R. Cox, y M. R. Thursz, «Coagulation status modulates murine hepatic fibrogenesis: implications for the development of novel therapies», *J Thromb Haemost*, vol. 6, n.º 8, pp. 1336-1343, ago. 2008, doi: 10.1111/J.1538-7836.2008.03015.X.
- [31] «Study to Evaluate the Prevalence of Hepatitis C in Spain in 2015 (PREVHEP) - Full Text View - ClinicalTrials.gov». Accedido: 30 de mayo de 2024. [En línea]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02749864>
- [32] G. V. Papatheodoridis *et al.*, «Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis», *Gut*, vol. 52, n.º 3, pp. 404-409, mar. 2003, doi: 10.1136/GUT.52.3.404.
- [33] G. V. Papatheodoridis *et al.*, «Thrombotic risk factors and liver histologic lesions in non-alcoholic fatty liver disease», *J Hepatol*, vol. 51, n.º 5, pp. 931-938, nov. 2009, doi: 10.1016/J.JHEP.2009.06.023.
- [34] M. Wright *et al.*, «Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection», *Gut*, vol. 52, n.º 8, pp. 1206-1210, ago. 2003, doi: 10.1136/GUT.52.8.1206.
- [35] A. Poujol-Robert, P. Y. Boëlle, R. Poupon, y A. Robert, «Factor V Leiden as a risk factor for cirrhosis in chronic hepatitis C», *Hepatology*, vol. 39, n.º 4, pp. 1174-1175, abr. 2004, doi: 10.1002/HEP.20166.
- [36] A. Poujol-Robert, P. Y. Boëlle, D. Wendum, R. Poupon, y A. Robert, «Association between ABO blood group and fibrosis severity in chronic hepatitis C infection», *Dig Dis Sci*, vol. 51, n.º 9, pp. 1633-1636, sep. 2006, doi: 10.1007/S10620-006-9121-5.
- [37] L. E. Adinolfi *et al.*, «Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients», *Hepatology*, vol. 41, n.º 5, pp. 995-1003, may 2005, doi: 10.1002/HEP.20664.

- [38] N. Maharshak *et al.*, «Increased fibrosis progression rates in hepatitis C patients carrying the prothrombin G20210A mutation», *World J Gastroenterol*, vol. 17, n.º 45, pp. 5007-5013, 2011, doi: 10.3748/WJG.V17.I45.5007.
- [39] K. Dik *et al.*, «Factor XIII Val34Leu mutation accelerates the development of fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C», *Hepatol Res*, vol. 42, n.º 7, pp. 668-676, jul. 2012, doi: 10.1111/J.1872-034X.2011.00963.X.
- [40] K. O. Asafo-Agyei y H. Samant, «Hepatocellular Carcinoma», *StatPearls*, jun. 2023, Accedido: 5 de abril de 2024. [En línea]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
- [41] R. Saffroy *et al.*, «The MTHFR 677C > T polymorphism is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis», *Carcinogenesis*, vol. 25, n.º 8, pp. 1443-1448, ago. 2004, doi: 10.1093/CARCIN/BGH147.
- [42] L. N. Mu *et al.*, «Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms and the risk of primary Hepatocellular Carcinoma (HCC) in a Chinese population», *Cancer Causes Control*, vol. 18, n.º 6, p. 665, ago. 2007, doi: 10.1007/S10552-007-9012-X.
- [43] J. M. Yuan *et al.*, «Genetic polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes and risk of hepatocellular carcinoma», *Hepatology*, vol. 46, n.º 3, pp. 749-758, sep. 2007, doi: 10.1002/HEP.21735.
- [44] S. Y. Kwak *et al.*, «Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Methionine Synthase Reductase (MTRR) Gene Polymorphisms as Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in a Korean Population», *Anticancer Res*, vol. 28, n.º 5A, pp. 2807-2811, sep. 2008, Accedido: 5 de abril de 2024. [En línea]. Disponible en: <https://ar.iiajournals.org/content/28/5A/2807>
- [45] M. D'Amico, L. Pasta, y P. Sammarco, «MTHFR C677TT, PAI1 4G-4G, V Leiden Q506, and prothrombin G20210A in hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis», *J Thromb Thrombolysis*, vol. 28, n.º 1, pp. 70-73, 2009, doi: 10.1007/S11239-008-0246-6.
- [46] C. Fabris *et al.*, «MTHFR C677T polymorphism and risk of HCC in patients with liver cirrhosis: role of male gender and alcohol consumption», *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 33, n.º 1, pp. 102-107, ene. 2009, doi: 10.1111/J.1530-0277.2008.00816.X.
- [47] L. H. Cui *et al.*, «Folate metabolism-related gene polymorphisms and susceptibility to primary liver cancer in North China», *Med Oncol*, vol. 29, n.º 3, pp. 1837-1842, sep. 2012, doi: 10.1007/S12032-011-0066-Y.
- [48] X. Qin *et al.*, «The Association between MTHFR Gene Polymorphisms and Hepatocellular Carcinoma Risk: A Meta-Analysis», *PLoS One*, vol. 8, n.º 2, feb. 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0056070.
- [49] C. S. Kuo *et al.*, «Interrelationships among genetic C677T polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, biochemical folate status, and lymphocytic p53 oxidative damage in association with tumor malignancy and survivals of

- patients with hepatocellular carcinoma», *Mol Nutr Food Res*, vol. 58, n.º 2, pp. 329-342, feb. 2014, doi: 10.1002/MNFR.201200479.
- [50] Y. H. Qi *et al.*, «Meta-analysis of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms: Association with the risk of hepatocellular carcinoma», *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 38, n.º 2, pp. 172-180, abr. 2014, doi: 10.1016/J.CLINRE.2013.10.002.
- [51] H. Sun, B. Han, H. Zhai, X. Cheng, y K. Ma, «Significant association between MTHFR C677T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis», *Tumour Biol*, vol. 35, n.º 1, pp. 189-193, 2014, doi: 10.1007/S13277-013-1023-5.
- [52] R. Zheng, W. Zhao, D. Dai, y C. Li, «Associations between MTHFR Ala222Val polymorphism and risks of hepatitis and hepatitis-related liver cancer: a meta-analysis», *Tumour Biol*, vol. 35, n.º 2, pp. 1313-1318, 2014, doi: 10.1007/S13277-013-1174-4.
- [53] X. Jiao *et al.*, «The MTHFR C677T mutation is not a risk factor recognized for HBV-related HCC in a population with a high prevalence of this genetic marker», *Infect Genet Evol*, vol. 49, pp. 66-72, abr. 2017, doi: 10.1016/J.MEEGID.2017.01.008.
- [54] F. Liu, C. Li, J. Zhu, L. Ren, y X. Qi, «ABO blood type and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis», *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 12, n.º 9, pp. 927-933, sep. 2018, doi: 10.1080/17474124.2018.1500174.
- [55] A. Oral y T. Sahin, «Prognostic role of ABO blood group and Rhesus factor in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma», *Sci Rep*, vol. 9, n.º 1, dic. 2019, doi: 10.1038/S41598-019-55685-8.
- [56] K. Mohkam *et al.*, «Influence of the ABO Blood Group System on Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation», *Transplantation*, vol. 106, n.º 7, pp. 1411-1420, jul. 2022, doi: 10.1097/TP.0000000000004004.
- [57] J. I. Fortea *et al.*, «Enoxaparin does not ameliorate liver fibrosis or portal hypertension in rats with advanced cirrhosis», *Liver Int*, vol. 38, n.º 1, pp. 102-112, ene. 2018, doi: 10.1111/LIV.13510.
- [58] O. M. E. Abdel-Salam, A. R. Baiuomy, A. Ameen, y N. S. Hassan, «A study of unfractionated and low molecular weight heparins in a model of cholestatic liver injury in the rat», *Pharmacol Res*, vol. 51, n.º 1, pp. 59-67, ene. 2005, doi: 10.1016/j.phrs.2004.04.009.
- [59] N. Assy *et al.*, «The beneficial effect of aspirin and enoxaparin on fibrosis progression and regenerative activity in a rat model of cirrhosis», *Dig Dis Sci*, vol. 52, n.º 5, pp. 1187-1193, may 2007, doi: 10.1007/S10620-006-9595-1.
- [60] W. Abe *et al.*, «Low molecular weight heparin prevents hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride in the rat», *J Hepatol*, vol. 46, n.º 2, pp. 286-294, feb. 2007, doi: 10.1016/J.JHEP.2006.08.023.
- [61] K. Fujita *et al.*, «Effectiveness of antiplatelet drugs against experimental non-alcoholic fatty liver disease», *Gut*, vol. 57, n.º 11, pp. 1583-1591, nov. 2008, doi: 10.1136/GUT.2007.144550.

- [62] G. Sitia *et al.*, «Antiplatelet therapy prevents hepatocellular carcinoma and improves survival in a mouse model of chronic hepatitis B», *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 109, n.º 32, ago. 2012, doi: 10.1073/PNAS.1209182109/-/DCSUPPLEMENTAL/PNAS.201209182SI.PDF.
- [63] B. Shah y G. Shah, «Antifibrotic effect of heparin on liver fibrosis model in rats», *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, vol. 3, n.º 6, p. 86, 2012, doi: 10.4292/WJGPT.V3.I6.86.
- [64] F. Cerini *et al.*, «Enoxaparin reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats», *J Hepatol*, vol. 64, n.º 4, pp. 834-842, abr. 2016, doi: 10.1016/J.JHEP.2015.12.003.
- [65] K. C. Lee *et al.*, «Dabigatran Reduces Liver Fibrosis in Thioacetamide-Injured Rats», *Dig Dis Sci*, vol. 64, n.º 1, pp. 102-112, ene. 2019, doi: 10.1007/S10620-018-5311-1.
- [66] N. I. Mahmoud, B. A. S. Messiha, A. A. Abo-Saif, y M. S. Abdel-Bakky, «Inhibition of activated factor X; a new pathway in ameliorating carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats», *J Biochem Mol Toxicol*, vol. 33, n.º 5, may 2019, doi: 10.1002/JBT.22287.
- [67] J. Shi, J. H. Hao, W. H. Ren, y J. R. Zhu, «Effects of heparin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B», *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 9, n.º 7, p. 1611, jul. 2003, doi: 10.3748/WJG.V9.I7.1611.
- [68] E. Villa *et al.*, «Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis», *Gastroenterology*, vol. 143, n.º 5, 2012, doi: 10.1053/J.GASTRO.2012.07.018.
- [69] A. Poujol-Robert *et al.*, «Aspirin may reduce liver fibrosis progression: Evidence from a multicenter retrospective study of recurrent hepatitis C after liver transplantation», *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 38, n.º 5, pp. 570-576, oct. 2014, doi: 10.1016/J.CLINRE.2014.07.004.
- [70] T. G. Simon, A.-S. Duberg, S. Aleman, R. T. Chung, A. T. Chan, y J. F. Ludvigsson, «Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality», *N Engl J Med*, vol. 382, n.º 11, p. 1018, mar. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA1912035.