

11215

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

24



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

"FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A TROMBOSIS  
PORTAL EN CIRROSIS HEPATICA"

TESIS DE POSGRADO  
QUE PRESENTA:  
DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA



IMSS

TUTORA: DRA. BEATRIZ CASTAÑEDA ROMERO  
ASESOR: DR. SEGUNDO MORAN VILLOTA

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTOR**

---

**Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera**  
**Médico Residente de Gastroenterología**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**

---

**TUTOR DE TESIS**

*Beatañeda R*

---

**Dra. Beatriz Castañeda Romero**  
**Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**

---

*Margarita Dehesa Violante*

---

**Dra. Margarita Dehesa Violante**  
**Jefe del Departamento de Gastroenterología**  
**Profesor del Curso de Gastroenterología**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI**

---

*[Handwritten signature]*

*Jose Chalabe*  
**Dr. José Chalabe Chero**  
**Directo de Enseñanza**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI**

DELEGACION 3 SUROESTE D-  
C.M.N. SIGLO XXI  
HOSP. DE ESPECIALIDADES  
**RECIBIDO**  
08 OCT 2002  
D.F. EDUCACION E INVESTIGACION

A Dios,  
por haberme permitido lograr uno de  
mis mayores objetivos. Gracias.

A mis padres,  
por su amor, y el gran apoyo  
incondicional  
que siempre me han brindado.

A mis hermanos,  
por demostrarme su confianza en todo  
momento, este esfuerzo también  
es de ustedes.

A mis queridos maestros,  
Drs. Jorge Cervera, Victor Paz,  
Juan Manuel Blancas, Rafael Trejo,  
José Ma. Blasco, Marina González,  
Ernesto Torres y Albertina Vázquez,  
por sus incalculables enseñanzas.

A la Doctora Margarita Dehesa,  
por apoyarnos en nuestros años  
de residencia, y darme la oportunidad  
de ser su alumna. Muchas gracias.

A mi asesor de Tesis,  
Dra. Beatriz Castañeda, con cariño y respeto,  
por haber pensado en mi para realizar  
este proyecto y tenerme paciencia.

Al Doctor Segundo Morán y  
Guillermo Gutiérrez Espíndola  
por su apoyo incondicional en la  
realización de este proyecto.

A mis compañeros y amigos,  
María Elena, Yolanda,  
Blanquita, Artemio, Jorge,  
Arturito y Enrique,  
por siempre, gracias por su amistad.

A nuestros pacientes,  
por permitimos llevar a cabo este estudio,  
y también porque gracias a  
ellos adquirimos experiencia profesional.

## INDICE

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| <b>RESUMEN</b>                    |    |
| <b>INTRODUCCION</b>               | 1  |
| <b>MARCO TEORICO</b>              | 2  |
| EPIDEMIOLOGIA                     | 3  |
| ETIOLOGIA                         | 3  |
| FISIOPATOLOGIA                    | 5  |
| CUADRO CLINICO                    | 9  |
| DIAGNOSTICO                       | 10 |
| TRATAMIENTO                       | 12 |
| <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> | 14 |
| <b>JUSTIFICACION</b>              | 15 |
| <b>OBJETIVOS</b>                  | 15 |
| <b>DISEÑO Y DURACION</b>          | 16 |
| <b>MATERIAL Y METODOS</b>         | 16 |
| <b>ANALISIS ESTADISTICO</b>       | 18 |
| <b>RESULTADOS</b>                 | 18 |
| <b>DISCUSION</b>                  | 23 |
| <b>CONCLUSIONES</b>               | 25 |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b>               | 27 |
| <b>ANEXO 1</b>                    | 32 |

## RESUMEN

La trombosis venosa portal (TVP) es una complicación poco frecuente del paciente cirrótico compensado. Su incidencia parece ser baja; sin embargo, probablemente se ha subestimado por lo inespecífico de su sintomatología. La frecuencia en México aún no se conoce. Su etiología se considera que puede ser heterogénea. Se han sugerido factores predisponentes: disfunción hepática, carcinoma hepatocelular, sepsis abdominal, trauma y estasis abdominal, esplenectomía, escleroterapia de varices esofágicas, cortocircuitos porto-cava, factores hemodinámicos y estados trombofílicos, heredados o adquiridos. El papel que juegan los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y el anticoagulante lúpico (AL) aún se desconoce. El cuadro clínico es inespecífico; sin embargo, puede complicar el curso clínico de la cirrosis debido, al incremento crónico de la presión portal. El diagnóstico se puede establecer en base a los hallazgos del ultrasonido doppler color y pulsado, que demuestran la presencia del trombo dentro de la vena porta y/o alteración en sus flujos.

**OBJETIVO:** Investigar la frecuencia de TVP en pacientes cirróticos de la clínica de hipertensión portal del Centro Médico Nacional Siglo SXXI, y analizar los factores asociados que pueden predisponer a su desarrollo.

**DISEÑO:** Estudio prospectivo observacional.

**MATERIAL Y METODOS:** Entre junio del 2000 y abril del 2002, se estudiaron de manera aleatoria 115 pacientes cirróticos atendidos en la clínica de hipertensión portal con ultrasonido doppler (USGD). Los pacientes cirróticos con diagnóstico de TVP por USGD (en dos ocasiones) y un grupo de controles, se evaluaron clínicamente y bioquímicamente con pruebas especiales de la coagulación que incluyeron: perfil de trombofilia, aCL y AL.

**ANALISIS:** Los resultados se expresan en promedios + desviación estándar y porcentajes. Para la comparación de promedios se utilizó la prueba T de Student y para comparar los porcentajes la prueba  $\chi^2$ .

**RESULTADOS:** La frecuencia de TVP encontrada es del 7%. La manifestación clínica más frecuente y grave fue la hipertensión portal hemorrágica. Las alteraciones en las pruebas de la coagulación son heterogéneas. Los tiempos de coagulación presentaron mayor tendencia a estar prolongados en el grupo de TVP. Los factores de la coagulación e inhibidores naturales presentan alteraciones más graves y complejas en el grupo de TVP, en relación con el grado de insuficiencia hepática. Los productos de degradación de fibrina y dímero D también presentan mayor alteración en el grupo de TVP, lo cual sugiere mayor actividad fibrinolítica.

**CONCLUSIONES:** La frecuencia de TVP encontrada fue similar a lo reportado previamente en la literatura mundial (7%). Las alteraciones que se presentan en la coagulación en los pacientes con TVP son heterogéneas y no son condicionantes únicas para su desarrollo. Todos los pacientes con TVP tienen más de un factor que los predispone para esta condición.

## INTRODUCCION.

El hígado juega un papel central en la hemostasia, ya que es el sitio de síntesis de muchos factores de la coagulación e inhibidores fisiológicos de la coagulación (proteína C, proteína S y antitrombina III); también sintetiza componentes del sistema fibrinolítico ( $\alpha$ 2-antiplasmina y plasminógeno). El hígado regula la hemostasia y fibrinólisis por aclaramiento de factores de la coagulación activados y activadores del plasminógeno (1).

**Tabla 1.** Cambios hemostáticos en hepatopatía crónica.

|   |
|---|
| <p><b>Sistema de coagulación.</b><br/>Tiempo de protrombina ↑.<br/>Tiempo de tromboplastina parcial activado ↑.<br/>Tiempo de trombina ↑.<br/>Factores II, VII, IX, X ↓.<br/>Factor VIII ↑.<br/>Factor de von Willebrand ↑.<br/>Fibrinógeno ↓.</p> <p><b>Sistema fibrinolítico.</b><br/>Tiempo de lisis total del coagulo ↓.<br/>Tiempo de lisis de euglobulinas ↓.<br/>Productos de degradación de fibrinógeno/fibrina ↑.<br/>Dimero D ↑.<br/><math>\alpha</math>2-antiplasmina ↓.<br/>Inhibidor del activador de plasminógeno I (PAI) ↓.</p> <p><b>Factores Inhibidores.</b><br/>Proteína C ↓.<br/>Proteína S ↓.<br/>Antitrombina III ↓.<br/>Inhibidor de la vía del factor tisular N.</p> <p><b>Plaquetas.</b><br/>Número ↓.<br/>Agregación ↓ o N.<br/>Adhesión ↓ o N.<br/>Tiempo de sangrado ↑ o N.</p> |
|---|

↑ = aumentado, ↓ = disminuido, N = normal.

La disfunción hepática avanzada con mas frecuencia predispone a eventos de hemorragia por disminución de la síntesis de factores procoagulantes y por un aumento de la fibrinólisis. La trombosis debido a una deficiente síntesis de inhibidores de la coagulación teóricamente es posible pero, es un fenómeno raro

(1). Las anomalías de la hemostasia más frecuentemente observadas en pacientes con hepatopatía crónica se muestran en la **tabla 1**.

Se considera trombosis a la coagulación intravascular que reduce la luz vascular o la ocluye con detención de la circulación, lo cual puede causar isquemia o infarto de órganos. La trombosis es un proceso multifactorial y ocurre a consecuencia de: a) presencia de estasis sanguínea (principal factor predisponente), b) hipercoagulabilidad, y c) alteración de la pared vascular (2). En general las causas de la trombosis se pueden clasificar en primarias y secundarias, **tabla 2**.

| <b>Tabla 2. Estados de hipercoagulabilidad.</b>      |
|--|
| <b>I. Primarios.</b>                                 |
| Deficiencia de antitrombina III.                     |
| Deficiencia de cofactor II de la heparina.           |
| Deficiencia de proteína C.                           |
| Deficiencia de proteína S.                           |
| Disfibrinogenemia.                                   |
| Deficiencia del factor XII.                          |
| Displasminogenemias.                                 |
| Deficiencia del activador del plasminógeno.          |
| Exceso del inhibidor del activador del plasminógeno. |
| Anticoagulante lúpico.                               |
| <b>II. Secundarios.</b>                              |
| Inmovilización.                                      |
| Estados posoperatorios.                              |
| Obesidad.  |
| Prótesis valvulares y vasculares artificiales.       |
| Homocistemia.  |
| Vasculitis.  |
| Policitemia.   |
| Hiperviscosidad.                                     |
| Púrpura trombocitopénica trombótica.                 |
| Síndromes mieloproliferativos.                       |
| Hiperlipidemia.                                      |
| Diabetes mellitus.                                   |
| Hemoglobinuria paroxística nocturna.                 |
| Cáncer.  |
| Embarazo.  |
| Puerperio.   |
| Anticonceptivos orales.                              |
| Síndrome nefrótico.                                  |

En 1868 Balfour y Stewart, describen por primera vez la trombosis de la vena porta extrahepática. En 1895 Beeckman Delatour, describe el primer caso de trombosis venosa portal (TVP) en un paciente esplenectomizado, refiriéndose a la

presencia de un trombo dentro de la vena porta lo que da como resultado una serie de alteraciones anatómicas y funcionales dentro del sistema portal. Desde esa fecha, se han reportado series de casos en diferentes partes del mundo (3,4).

#### EPIDEMIOLOGIA.

La trombosis venosa portal (TVP) es una complicación poco frecuente del paciente cirrótico en ausencia de carcinoma hepatocelular (CHC). Su incidencia parece ser baja. Aunque, probablemente se ha subestimado debido a lo inespecífico de su sintomatología. La incidencia de TVP reportada en cirrosis hepática (CH) compensada es del 0.6% al 12%, incrementándose hasta el 25% en CH descompensada (usualmente asociada a CHC); en hipertensión portal (HTP) se ha encontrado entre el 10% a 21% de los casos, y en pacientes sometidos a trasplante hepático del 2% al 26%. En estudios de autopsia la incidencia general de TVP reportada es de 0.05% al 0.5%, y se incrementa hasta el 39% en autopsias de cirróticos, donde se encontró fibrosis de la capa íntima de la vena porta (VP) y/o el trombo agudo (4,5).

#### ETIOLOGIA.

Se considera que puede ser heterogénea. En una serie publicada en 1985, se encontró que en muchos casos la TVP era una complicación de un estado protrombótico previo, y en la tercera parte de los pacientes con TVP se demostró la combinación de varios factores de riesgo protrombótico. Las alteraciones en la coagulación se desarrollan frecuentemente en el paciente cirrótico. Aunque también se han reportado en pacientes con HTP no cirrótica (síndrome de Budd-Chiari, fibrosis portal no cirrótica y obstrucción venosa portal extrahepática) (5,6,7).

Los factores que predisponen en general a TVP incluyen trauma abdominal, sepsis, neoplasias (CHC, carcinoma pancreático, leiomiomas primario de la

vena porta), apendicitis, pancreatitis, diverticulitis, colecistitis, peritonitis, linfadenitis tuberculosa, síndrome de Behçet, esplenectomía, trasplante hepático, cirugía abdominal, síndromes mieloproliferativos primarios (SMP), uso de anticonceptivos, deficiencia adquirida o heredada de proteínas inhibitoras o anticoagulantes naturales (proteína C, proteína S y antitrombina III), y otros estados trombofílicos adquiridos o heredados (**tabla 2**). En niños se ha asociado a cateterización de la vena umbilical, onfalitis neonatal y sepsis neonatal (8,9).

Recientemente, desde 1993 se han identificado nuevos factores de riesgo para trombosis como: la mutación Q506 en el código genético del Factor V, llamado Factor V de Leiden (FVL), mutación G20210A de la protrombina (PTHR A20210), y la sustitución C677-T en la metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR C677-T) (9).

Las trombofilias hereditarias (ver **tabla 3**) se pueden identificar en el 30% a 50% de los casos, presentándose como un primer episodio de tromboembolismo venoso en un alto porcentaje de pacientes con trombosis recurrente. Los pacientes con trombofilia hereditaria pueden tener más de un factor hereditario y anomalías asociadas y/o adquiridas, como por ejemplo las referidas en la **tabla 2**. Las anomalías hereditarias están más asociadas con trombosis venosa que arterial pero, asociadas a tabaquismo o diabetes mellitus pueden presentarse en el 10% de las trombosis arteriales en pacientes con anomalías hereditarias (9).

**Tabla 3.** Defectos trombofílicos hereditarios.  
(asociados con riesgo elevado de trombosis venosa)

|  |         |
|--|---------|
| Resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden) | 14-20 % |
| Polimorfismo de protrombina (G20210A)                  | 4-8 %   |
| Hiperhomocisteinemia                                   | 5-10 %  |
| Deficiencia de proteína C                              | 1-4 %   |
| Deficiencia de proteína S                              | 1-4 %   |
| Deficiencia de antitrombina III                        | 1-3 %   |
| Factor VIII elevado                                    | 25 %    |

Aunque se desconoce la patogenia de la TVP en el cirrótico, se consideran factores predisponentes: la disfunción hepática, neoplasias hepatobiliares (CHC), sepsis abdominal, trauma y estasis abdominal, cirugía abdominal (esplenectomía), escleroterapia de varices esofágicas, cortocircuitos porto-cava, factores hemodinámicos y estados trombofílicos, defectos protrombóticos heredados o adquiridos (deficiencia de proteína C, proteína S, cofactor II de la heparina y antitrombina III, e incremento de niveles de factor de von Willebrand y dímero D, disminución del factor tisular inhibidor y mutaciones genéticas de los factores de la coagulación, **tabla 3**). El papel de los anticuerpos antifosfolípidos (APA), anticoagulante lúpico (aL) y en particular los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) en el cirrótico con trombosis aún está en estudio (10,11).

#### FISIOPATOLOGIA.

En cirrosis el mecanismo por el cual sucede la trombosis es poco claro, se ha sugerido que puede ser resultado de la disminución del flujo sanguíneo hepático, presencia de linfangitis periportal y fibrosis, comunicaciones portosistémicas y coagulopatías (9,11).

Se desconoce la historia natural de la TVP en cirrosis. Sin embargo, se sugiere que la TVP puede complicar el curso clínico de la CH debido, al incremento crónico de la presión dentro del sistema portal y a la precipitación de sus complicaciones. El bazo crece y la circulación colateral se abre para transportar la sangre portal hacia la circulación sistémica. El aumento de flujo en los pequeños vasos los dilata hasta que se convierten en várices esofágicas, gástricas, duodenales y/o yeyunales. El coágulo dentro de la vena porta sigue su evolución natural, formando un tapón colagenoso con pequeños conductos venosos y tortuosos, por acción de los fibroblastos en el transcurso de 5 a 52 semanas (proceso conocido como transformación cavernomatosa portal) (12,13).

En CH el daño parenquimatoso es seguido por fibrosis, obstrucción sinusoidal y de pequeños vasos portales adyacentes. La CH tiene un patrón

uniforme de fibrosis septal y formación de nódulos regenerativos. El tamaño de los nódulos es generalmente uniforme. La TVP se asocia con respuesta regenerativa, caracterizada por la presencia de nódulos adyacentes al sistema portal principal (patrón "porto-central"). La lesión de vasos portales de mediano y gran calibre se correlaciona con hemorragia variceal. En CH la TVP contribuye al desarrollo de HTP clínica, por el incremento en la resistencia de los vasos portales de mediano y gran calibre y/o por obliteración de pequeños vasos intrahepáticos colaterales. Los factores hemodinámicos que participan en la TVP son condicionados por la hipertensión portal, con altas presiones en el sistema portal y el flujo hepatofuga de las colaterales (14,15).

En la patogenia de la TVP se ha implicado la deficiencia heredada o adquirida de proteínas anticoagulantes naturales, lo cual es probablemente un fenómeno secundario en la mayoría de los casos, que ocurre como parte de una alteración global en la coagulación. Sin embargo, se refiere también que ésta deficiencia puede ser secundaria a la TVP. La proteína C es activada por la trombina unida a trombomodulina y esta reacción es amplificada por el receptor endotelial de la proteína C; una vez activada la proteína C (PCa) funciona como un potente anticoagulante para inactivar a los factores VIIIa y Va. La proteína C activada (PCa) inactiva al FVa y FVIIIa en presencia de proteína S libre (cofactor) y fosfolípidos, inhibiendo la producción de trombina. La proteína S (PS) libre tiene efecto anticoagulante, inhibe el complejo protrombinasa (por su unión reversible a los factores Xa y Va) el cual convierte la protrombina en trombina y activa al FX. Al disminuir la actividad de la PC y PS se produce alteración en el control de la formación de trombina, y favorece la trombosis. Se han encontrado niveles séricos bajos de proteína C, proteína S, antitrombina III y plasminógeno en cirróticos con y sin trombosis. La ATIII se une a la sulfato-heparina en las células endoteliales, neutralizando la trombina procoagulante, FXIa, FIXa y FXa. La disminución en la actividad de la ATIII, deteriora la neutralización de la trombina. Se ha reportado disminución de proteínas C, S y antitrombina III en CH con insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C) (16,17,18,19).

La asociación de TVP con incremento en tiempos de protrombina (TP) y parcial de tromboplastina activada (TPTa), y concentraciones bajas del F VII, sugieren que ésta alteración es causada probablemente por la disminución verdadera de proteínas anticoagulantes. La reducción de proteínas procoagulantes y anticoagulantes sugiere un origen multifactorial. El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), un anticoagulante natural fisiológicamente importante, actúa inhibiendo a los factores VIIa y Xa, disminuye su concentración sérica en la enfermedad hepática avanzada, y esto puede ser un factor que contribuye a la TVP (19,20).

El factor VIII es un reactante de fase aguda y se puede elevar por un estado inflamatorio. Un nivel mayor de 150% del valor normal (antigénico y funcional), es un factor de riesgo independiente para trombosis venosa. El aumento de otros factores como el XI, IX, X y V (>150%) también han sido informados como factores de riesgo para trombosis venosa. Parece ser que el factor VIII elevado por un estado inflamatorio no es causa común de trombosis. La elevación del factor VIII y otros factores de la vía intrínseca (XI, IX, X y V) parecen contribuir a un estado de hipercoagulabilidad y la presentación clínica es semejante a la de pacientes con otros factores de riesgo genético (21,22).

Las nuevas alteraciones trombofílicas identificadas son resultado de mutaciones puntuales en los factores de la coagulación. En 1993, se reconoce la resistencia a la proteína C activada (RPCa) que puede ser adquirida o hereditaria (>90% de los casos), en éste último caso un reemplazo de la arginina 506 por glicina (Arg506Gln) en el factor V, llamado factor V Leiden (FVL), es responsable de la RPCa debido, a resistencia proteolítica del factor Va a la proteína C activada. La combinación de factores de riesgo hereditarios o una combinación de factores hereditarios y adquiridos para trombosis venosa (tabla 2), son encontrados en una proporción importante de pacientes asintomáticos. La trombosis venosa profunda y superficial son las manifestaciones más comunes de éste desorden, y la tromboembolia pulmonar y trombosis en sitios poco comunes son menos frecuentes que en pacientes con deficiencias de antitrombina III, proteína C o

proteína S. El FVL es la trombofilia hereditaria más común en individuos cirróticos de origen europeo, presente en el 1.4% a 7% de los casos (23). En 1996, se describe la mutación puntual del gen de la protrombina en la posición 20210 del nucleótido, que consiste en la sustitución de adenina por guanina (PTHR A20210), asociado a un aumento en la concentración de protrombina en plasma. Esta mutación genética está asociada con trombosis venosa en sitios poco frecuentes, particularmente trombosis venosa en senos cerebrales y se puede combinar con otros estados trombofílicos. La mutación del gen de la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR C677-T), de C-T del nucleótido en la posición 677 se asocia con hiperhomocisteinemia en plasma, factor de riesgo para trombosis venosa y arterial. Sin embargo, la presencia de la mutación PTHR A 20210 y homocigotos MTHFR C677-T están fuertemente asociados con TVP en CH (24,25,26).

Otro mecanismo potencial para TVP en el cirrótico es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (APA), ya que se han encontrado en el 60% de los pacientes cirróticos con TVP, y solo en el 10% de los cirróticos sin TVP; sin embargo, estudios posteriores no han sido consistentes con este hallazgo. En pacientes con enfermedad hepática no autoinmune, la producción de anticuerpos anticardiolipinas (aCL) es un epifenómeno inespecífico, secundario al grado de daño hepático o de necrosis hepatocelular, independientemente de la etiología, y no se asocia a complicaciones trombóticas. La presencia de anticuerpos anticardiolipinas se han reportado en cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC), asociado a eventos de trombosis, sugiriendo la presencia del VHC como una posible causa del síndrome antifosfolípidos pero, esta hipótesis también no se ha corroborado. Sin embargo, en CH por VHC se ha sugerido que la infección *per se*, puede contribuir a la activación de la cascada de coagulación, y esto predisponer a trombosis venosa (27,28).

En pacientes esplenectomizados la TVP es una complicación fatal. Los factores que probablemente predisponen son: la hipercoagulabilidad posterior a la esplenectomía, estasis sanguínea en el muñón de la vena esplénica, y el incremento de la viscosidad sanguínea por elevación en la cuenta plaquetaria y

de leucocitos, como resultado de la crisis de ausencia del bazo. También hay un incremento en la rigidez de los eritrocitos, posiblemente causado por el acumulo de restos nucleares (cuerpos de Howell-Jolly), lo cual contribuye a incrementar la viscosidad en el plasma. La estasis sanguínea en el muñón de la vena esplénica es un factor de riesgo mecánico para trombosis portal, el muñón remanente después de ligarlo forma un saco cerrado, la turbulencia dentro de este saco puede dar origen al trombo, que se puede desprender a la vena porta o a las mesentéricas. Asimismo, la esplenomegalia previa a la cirugía y el tamaño del muñón posiblemente también incrementan el riesgo para TVP (29).

Se ha reportado una incidencia de TVP mayor al 10% en pacientes sometidos a escleroterapia variceal endoscópica (EVE). Se investigó la influencia de la EVE sobre la coagulación y fibrinólisis, y se encontró que posterior a la EVE hay elevación de marcadores de fibrinólisis, complejo inhibidor de plasmina (PIC) y productos de degradación de la fibrina (FDP), así como disminución de la cuenta plaquetaria. Finalmente se ha demostrado que la incidencia de TVP no aumenta con la EVE, y que la TVP está asociada a cirrosis, con o sin HTP (30,31).

Los procesos infecciosos también se han considerado en la patogenia de la TVP, se ha informado un caso secundario a *Candida albicans* (32).

Los síndromes mieloproliferativos primarios (SMP) se asocian a TVP, no se conoce la relación real; se ha sugerido que el incremento en la trombogénesis en estadios tempranos, el incremento en la cuenta eritrocitaria, la disminución de su volumen y la hiperplasia megacariocítica en médula ósea, podrían estar implicados. Sin embargo, son inconstantes y en el paciente cirrótico no se han documentado como causa primaria de TVP (33).

#### CUADRO CLINICO.

La TVP se puede desarrollarse lenta y silenciosamente, en muchos casos se descubre hasta que el paciente presenta hemorragia gastrointestinal secundaria a hipertensión portal. Durante el evento agudo de TVP se puede manifestar dolor

abdominal y fiebre, principalmente asociado a isquemia intestinal; Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes cursan asintomáticos, principalmente los pacientes jóvenes. En la TVP crónica las manifestaciones clínicas son secundarias a la HTP con hemorragia gastrointestinal y/o ascitis (34,35).

En pacientes cirróticos y no cirróticos con TVP la complicación más común es la hemorragia gastrointestinal. En pacientes no cirróticos la incidencia de hemorragia reportada es de 12.5 por 100 pacientes/año, y el tamaño de las várices gastro-esofágicas durante el evento de hemorragia es un predictor independiente de hemorragia en TVP. La recurrencia de hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal alcanza una mortalidad del 5 al 20% en pacientes con TVP (35).

En el cirrótico, la TVP complica el curso clínico y puede precipitar algunas complicaciones como la hemorragia gastrointestinal, la cual es pobremente tolerada y requiere de tratamiento de urgencia con fármacos (somatostatina, terlipresina y octreótida), endoscopia, derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) derivación porto-cava o trasplante hepático (7). En cuanto a la ascitis, se ha observado que en los cirróticos descompensados la TVP puede ser un factor que contribuye al desarrollo de ascitis refractaria (36).

#### DIAGNOSTICO.

Los estudios de imagen que han demostrado utilidad en el diagnóstico de TVP son el ultrasonido doppler abdominal (USGD), tomografía computada contrastada (TAC), angiografía, endosonografía (USE) y la resonancia magnética (IRM) (36).

El USGD es el método diagnóstico más útil en el estudio de la HTP, fácil de realizar, seguro y no invasivo. Nos permite obtener parámetros hemodinámicos: cualitativos (determinación de la presencia de flujo, dirección del mismo y morfología de los registros doppler), semicuantitativos (índices de resistencia o pulsatilidad) y cuantitativos (medida de velocidades y flujos) (37).

La utilización del USG doppler color y pulsado permite en la mayoría de los casos asegurar la permeabilidad o identificar la presencia de trombosis total o parcial de la vena porta. La utilización aislada del doppler color o pulsado puede dar falsos positivos o no diagnosticar la trombosis parcial, ya que las velocidades muy bajas no son detectadas por doppler color, por lo que en estos casos, se recomienda realizar doppler pulsado (38).

En el sistema portal el USG doppler evalúa la presencia de flujo dentro de la vena porta, demostrando directamente el flujo sanguíneo en su interior. La imagen ecográfica descrita en TVP corresponde a una estructura tubular ecogénica en la que no se detecta registro doppler, con la presencia del trombo ecogénico dentro de la luz del vaso, aumento de su calibre y presencia de colaterales. Es frecuente ver la arteria hepática aumentada de tamaño, haciendo fácil la obtención de registros arteriales tanto en el hilio, como intrahepáticos. En el curso de la peliflebitis la imagen ecográfica es de una vena porta de dimensiones normales con ecos finos internos y ausencia de registro doppler. En trombosis portal crónica podemos ver una vena porta pequeña e hiperecogénica, la flujometría doppler en el hilio hepático muestra ausencia de flujo y detecta el flujo pulsátil de la arteria hepática. Un signo indirecto de TVP es la presencia de señales arteriales de alta frecuencia en el hilio hepático y en ramas intrahepáticas debido, al aumento en la circulación arterial en un intento de compensar la TVP. En trombosis parcial de la porta y TVP reciente, los hallazgos del USG hacen dudoso y difícil el diagnóstico, ya que el patrón del trombo es hipoeecogénico o anecogénico y es difícil poder verlo dentro de la vena, pasando inadvertido. En estos casos, el doppler muestra flujo sanguíneo pasando a través del trombo, y el doppler color facilita el reconocimiento de trombos parietales. La sensibilidad del USGD en TVP es del 93% y su especificidad del 99%. En trombosis parcial o de las ramas intrahepáticas la sensibilidad disminuye (39).

Cuando la trombosis es de larga evolución, más de 12 meses, observamos transformación cavernomatosa de la VP, con numerosos vasos en forma de gusano a nivel de la *porta hepatis*, lo cual representa la circulación colateral periportal.

Cuando ocurre transformación cavernomatosa, el doppler muestra flujo turbulento en el interior de los pequeños vasos serpentiniformes que cruzan la vena porta trombosada (39).

En trombosis portal secundaria a infiltración tumoral por hepatoma, la porta puede estar aumentada de tamaño, con aspecto sólido, con flujo en la periferia del vaso y mediante el doppler color pueden detectarse registros arteriales en la periferia y en el propio trombo debido a la irrigación tumoral (40).

La TAC contrastada tiene especificidad del 99%, y sensibilidad del 90%; por lo que el USGD debe ser el primer estudio de imagen en pacientes con sospecha de TVP. Cuando el diagnóstico es dudoso la TAC y/o la venografía hepática son de gran utilidad. En TVP maligna y CHC, la TAC es el estudio más útil, tiene mayor sensibilidad (86%) y especificidad (100%) en relación a otros estudios de imagen, y puede diferenciar entre un trombo benigno y maligno (41).

#### TRATAMIENTO.

El manejo del paciente con TVP crónica usualmente se enfoca a las complicaciones; la hemorragia variceal es la más importante. Se han sugerido tres opciones de manejo: farmacológico, endoscópico y quirúrgico. Sin embargo, en ausencia de un tratamiento ideal las tres opciones deben ser consideradas, valorando de manera individual a los pacientes, tomando en cuenta el grado de insuficiencia hepática (42).

En el manejo del paciente con anomalías de la coagulación el tratamiento con anticoagulante oral puede ser benéfico; sin embargo, aún es controversial. En pacientes con TVP reciente o aguda el tratamiento con anticoagulantes está recomendado, especialmente en asociación con trombosis mesentérica, en pacientes recientemente sometidos a derivaciones postsistémicas, y en quienes tienen otras manifestaciones trombóticas (43).

La identificación tardía de la TVP puede incrementar la morbilidad y mortalidad de los cirróticos. La mortalidad también se asocia con las condiciones

médicas concomitantes a la TVP, como la hemorragia y el grado de insuficiencia hepática. Los pacientes con TVP pueden ser exitosamente manejados cuando el diagnóstico se hace precozmente.

Es necesaria la identificación de grupos de alto riesgo o con factores predisponentes para trombosis que permita establecer un diagnóstico temprano e iniciar manejo específico.

La medición exacta de la función hepática es crucial para 1) evaluar la progresión de la disfunción hepática, 2) establecer el pronóstico a largo plazo y el riesgo de tratamiento quirúrgico, y 3) elegir el momento óptimo para el trasplante hepático. La utilización de la escala de Child-Pugh nos ayuda a conocer el grado de disfunción hepática. Sin embargo, estas pruebas no reflejan de manera exacta la reserva hepática funcional (44).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La trombosis portal es una complicación poco frecuente del paciente cirrótico compensado. Sin embargo, cuando se presenta complica la evolución clínica del cirrótico, incrementa la hipertensión portal y precipita sus complicaciones. De las complicaciones la hemorragia de tipo variceal es la más grave. Cada evento de hemorragia tiene una mortalidad hasta del 50%, descompensa la función hepática y condiciona deterioro en la reserva funcional hepática, ensombreciendo así el pronóstico del paciente cirrótico.

La identificación de pacientes con TVP y los factores involucrados en su génesis, nos puede ayudar a conocer mejor esta entidad. El conocer mejor su patogenia nos permitirá comprender la evolución natural de la enfermedad y sus complicaciones. Asimismo, el diagnóstico oportuno durante el evento trombótico agudo nos permitirá ofrecer algún tipo de tratamiento, y en los casos necesarios iniciar la profilaxis para prevenir recurrencia de la trombosis, y así tratar de modificar la morbilidad y mortalidad por esta causa. Además, en el paciente con CH que presenta trombosis portal es necesario investigar la presencia de complicaciones asociadas como hepatocarcinoma o estados de hipercoagulabilidad.

El control periódico para la evaluación de la función hepática, renal y hematológica, la vigilancia con USG doppler del hígado y la vigilancia endoscópica, nos permiten identificar en forma oportuna la presencia de trombosis portal, dado que el cuadro clínico es inespecífico. La realización de USG doppler abdominal ofrece datos hemodinámicos sugestivos de trombosis portal (ausencia de flujos), e incluso la visualización directa del trombo.

La realización de estudios especiales de la coagulación puede identificar de manera específica algunas anormalidades en la coagulación que sean capaces de condicionar trombosis, y en base a estos estudios valorar la necesidad de profilaxis o tratamiento.

## JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

En la literatura mundial se ha reportado que la trombosis portal en cirrosis hepática tiene una incidencia del 12% en cirrosis compensada y del 26% en cirrosis descompensada. En estudios de autopsia de pacientes cirróticos la incidencia se eleva hasta el 39%. En México la incidencia no ha sido reportada. La mayoría de los pacientes con trombosis portal están asintomáticos o presentan manifestaciones propias de la HTP, la más frecuente es la hemorragia variceal y ascitis. El método diagnóstico de primera elección es el USGD, que nos permite la evaluación de la circulación portal y la visualización directa del trombo dentro del sistema portal. Es un estudio seguro, fácil de realizar, no invasivo y con bajo costo, que tiene una sensibilidad del 93% y especificidad del 99% en pacientes con TVP. La TAC contrastada y la angiografía portal pueden ser de utilidad para el diagnóstico en los casos dudosos. De esta manera, una vez establecido el diagnóstico se debe valorar la posibilidad de manejo y vigilancia. Otro factor importante es prevenir la recurrencia de trombosis, para lo cual es necesario realizar el perfil de trombofilia y pruebas especiales de coagulación. En base a la identificación de posibles factores involucrados valorar si el paciente es candidato o no a tratamiento. La presencia de TVP puede modificar el pronóstico del paciente con cirrosis hepática.

La frecuencia de TVP en los pacientes cirróticos de la clínica de hipertensión portal del CMN SXXI se desconoce, y no se han evaluado los posibles factores asociados a trombosis portal.

## OBJETIVOS.

Conocer la frecuencia y los factores asociados a la presencia de trombosis de la vena porta en pacientes con cirrosis hepática de la clínica de hipertensión portal del CMN SXXI.

## DISEÑO Y DURACION.

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

## MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

### POBLACION Y MUESTRA.

### CRITERIOS DE SELECCION:

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología, que acudieron a la clínica de hipertensión portal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Hombres y mujeres.
- Edad de 18 a 70 años.
- Aceptación para participar en el estudio.

### CRITERIOS DE ELIMINACION:

Pacientes con estudios incompletos.

### EVALUACION INICIAL.

Se realizó en todos los pacientes evaluación clínica, bioquímica, ultrasonográfica con doppler (USGD) y endoscópica.

El diagnóstico de trombosis portal por USGD, se corroboró por medio de un segundo USGD, previo a la evaluación por el servicio de hematología. Los pacientes con TVP se sometieron a estudios especiales de la coagulación y perfil de trombofilia que fueron realizados fuera del evento agudo.

a) Evaluación: examen clínico general con búsqueda de antecedentes de trombofilia.

b) Laboratorio y Gabinete:

- a. Rutinarias.- biometría hemática completa, tiempos de coagulación, plaquetas, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático (colesterol, triglicéridos, bilirrubinas, AST, ALT, proteínas totales, albúmina, globulina, fosfatasa alcalina, gamaglutamiltranspeptidasa), examen general de orina, y en caso de presentar ascitis se realizó paracentesis diagnóstica. Serología por ELISA para HIV. Serología para VHB y VHC. Alfafetoproteína. Hierro sérico, saturación y ferritina.
- b. Especiales.- Se les realizó pruebas especiales de la coagulación con determinación de TP, TTPa, TT y corrección de los mismos. Determinación de fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno/fibrina, Dímero D y lisis de euglobinas. El perfil de trombofilia con determinación de proteína C, proteína S, antitrombina III, resistencia a la proteína c activada, Factores de la coagulación ( II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII), anticoagulante lúpico (AL), y anticuerpos anticardiolipinas (aCL).
- c. Rx de tórax (PA).
- d. Electrocardiograma.
- e. Gammagrama hepato-esplénico.
- f. Ultrasonografía doppler abdominal.- en dos ocasiones con evaluación cualitativa, cuantitativa y semicuantitativa del hígado y circulación portal.

- g. Tomografía axial computada contrastada, solo en casos de duda diagnóstica, o evidencia de complicaciones.
- h. Pruebas de función respiratoria.
- i. Puntuación de Child-Pugh.
- j. Endoscopia.

Se realizó un seguimiento en la consulta de la Clínica de Hipertensión portal, con vigilancia cada 4 meses, o antes en algunos casos. Los pacientes con alteración en las pruebas de coagulación y el perfil de trombofilia, se evaluaron nuevamente por el servicio de hematología. El paciente cirrótico con HTP recibió profilaxis primaria o secundaria.

La información se consigno en el formato de recolección de datos, anexo 1.

#### ANALISIS ESTADISTICO.

Los resultados se expresan en promedios + desviación estándar y porcentajes. Para la comparación de promedios se utilizó la prueba T de Student y para comparar los porcentajes la prueba  $\chi^2$ . Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

#### RESULTADOS

De 115 pacientes con insuficiencia hepática crónica evaluados por ultrasonido doppler, 8 (6.95%) cumplieron los criterios ultrasonográficos para TVP. Para la comparación de las pruebas de coagulación se seleccionó un grupo de 8 pacientes con insuficiencia hepática crónica sin TVP pero, con características clínicas similares e igual reserva funcional hepática de acuerdo al índice de Child-Pugh. Las características clínicas y demográficas de estos pacientes se muestran en la **tabla 1**.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE CIRRÓTICOS CON TVP Y SINTVP.**

| <b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b> | <b>TVP (n =8)</b> | <b>Sin TVP (n=8)</b> |
|---------------------------------|-------------------|----------------------|
| <b>NÚMERO</b>                   | 8                 | 8                    |
| <b>GÉNERO</b>                   |                   |                      |
| MASCULINO                       | 5                 | 5                    |
| FEMENINO                        | 3                 | 3                    |
| <b>EDAD (años:DE)</b>           | 58.25             | 51.75                |
| <b>ENF. CONCOMITANTES</b>       |                   |                      |
| DIABETES MELLITUS               | 5                 | 3                    |
| OBESIDAD                        | 3                 | 1                    |
| DISLIPIDEMIA                    | 1                 | 1                    |
| 2                               | 2                 | 1                    |
| <b>CIRUGIA ABDOMINAL</b>        | 5                 | 5                    |
| ESPLENECTOMIA                   | 4                 | 3                    |
| OTRAS*                          | 5                 | 5                    |
| <b>ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS</b> |                   |                      |
| ALCOHOL                         | 3                 | 3                    |
| VHC                             | 2                 | 2                    |
| CRIPTOGENICA                    | 1                 | 2                    |
| CBP                             | 1                 | 1                    |
| EHNA                            | 1                 | 0                    |
| <b>CLASE FUNCIONAL</b>          |                   |                      |
| CHILD-PUGH A                    | 5                 | 5                    |
| CHILD-PUGH B                    | 3                 | 3                    |

\*OTRAS: Colectectomía, apendicectomía, LAPE, resección intestinal.

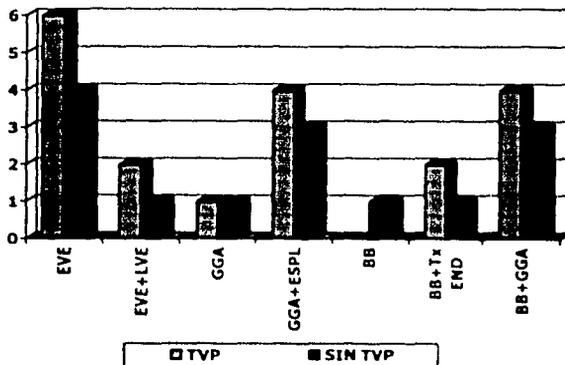
En ambos grupos la manifestación clínica más frecuente fue la hipertensión portal hemorrágica (HTPH) secundaria a ruptura de várices esofágicas. Sin embargo, en el grupo de pacientes con TVP la hemorragia aguda fue de más difícil manejo y con recurrencia temprana de la hemorragia en tres casos. Otras manifestaciones referidas en ambos grupos, aunque en menor frecuencia se describen en la **tabla 2**.

**TABLA 2. MANIFESTACIONES CLINICAS EN CIRROTICOS CON Y SIN TVP.**

| SINTOMATOLOGIA          | TVP (n=8) | Sin TVP (n=8) |
|-------------------------|-----------|---------------|
| SINTOMATICOS            | 8         | 8             |
| HTP HEMORRAGICA         | 8         | 7             |
| VARICES ESOFAGICAS (VE) | 4         | 5             |
| VARICES GASTRICAS (VG)  | 1         | 0             |
| VE Y VG                 | 3         | 2             |
| FATIGA                  | 6         | 7             |
| ICTERICIA               | 3         | 2             |
| ASCITIS                 | 4         | 1             |
| ENCEFALOPATIA           | 0         | 0             |
| ESPLENOMEGALIA          | 4         | 3             |

El tratamiento para la HTP hemorrágica incluyó manejo farmacológico (propranolol), tratamiento endoscópico (escleroterapia endoscópica y ligadura endoscópica), tratamiento quirúrgico (gastrogastroanastomosis con o sin esplenectomía) y el tratamiento mixto. Además se requirió de apoyo transfusional

**GRAFICA 2. TRATAMIENTO EN HTP HEMORRAGICA.**



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

en ambos grupos, siendo mayor el requerimiento de hemoderivados en el grupo de pacientes con TVP. En la **gráfica 1** se muestra el tratamiento que han recibido los pacientes en ambos grupos.

Entre las pruebas hematológicas realizadas observamos que no hubo diferencia en la presencia de anemia y leucopenia entre los dos grupos, solo llama la atención que en el grupo sin TVP hay mayor numero de casos con trombocitopenia, probablemente secundario a hiperesplenismo.

Los tiempos de la coagulación (TP, TTPa y TT) se encuentran alterados en ambos grupos, pero hubo mas tendencia a estar prolongados en el grupo de TVP.

Entre los inhibidores naturales de la coagulación encontramos que los pacientes cirróticos con TVP presentaron deficiencia mas severa y compleja de antitrombina III, proteína C y proteína S, y siempre en relación al grado de insuficiencia hepática. En los pacientes sin TVP la deficiencia de inhibidores naturales se presentó más simple y en menor frecuencia, **tabla 3**. La resistencia a la proteína C activada fue negativa en todos los casos.

**TABLA 3. VALOR PROMEDIO DE INHIBIDORES NATURALES DE LA COAGULACION.**

| INHIBIDORES NATURALES      | TVP            | Sin TVP        |
|----------------------------|----------------|----------------|
|                            | CHILD-PUGH A/B | CHILD-PUGH A/B |
| ANTITROMBINA III (80-120%) | 92.4%/74.0%    | 85.4%/76.0%    |
| PROTEINA C (70-140%)       | 94.0%/55.3%    | 71.8%/71.6%    |
| PROTEINA S (70-140%)       | 77.0%/55.0%    | 62.2%/57.3%    |

En cuanto a los factores de la coagulación hay mayor tendencia al déficit de múltiples factores en el grupo de TVP, principalmente en aquellos con mayor deterioro en su clase funcional. En el grupo sin TVP la deficiencia de factores es aislada y más simple. El Factor VIII elevado es igual en los dos grupos, sin observar diferencias en el nivel de elevación de este factor, **tabla 4**.

TABLA 4. FACTORES DE LA COAGULACION ALTERADOS.

| PACIENTE/<br>CONTROL | FI | FII | FV | FVII | FVIII | FIX | FXI | FXII | FX | C-P |
|----------------------|----|-----|----|------|-------|-----|-----|------|----|-----|
| No. 1                | ↑  | NL  | NL | NL   | ↑     | NL  | NL  | NL   | NL | A   |
| CONTROL              | NL | NL  | ↓  | NL   | ↑     | NL  | NL  | NL   | NL | A   |
| No.2                 | NL | ↓   | ↓  | NL   | NL    | NL  | NL  | NL   | NL | A   |
| CONTROL              | NL | NL  | NL | NL   | NL    | NL  | NL  | ↓    | NL | A   |
| No.3                 | NL | NL  | NL | NL   | NL    | NL  | ↓   | NL   | NL | A   |
| CONTROL              | NL | NL  | ↓  | ↓    | ↑     | NL  | NL  | NL   | NL | A   |
| No.4                 | ↑  | NL  | ↓  | NL   | NL    | NL  | NL  | ↓    | NL | A   |
| CONTROL              | NL | NL  | NL | NL   | NL    | ↓   | NL  | ↓    | NL | A   |
| No.5                 | NL | NL  | NL | NL   | ↑     | NL  | ↓   | NL   | NL | A   |
| CONTROL              | NL | NL  | NL | NL   | ↑     | NL  | NL  | NL   | NL | A   |
| No.6                 | NL | ↓   | ↓  | NL   | NL    | NL  | ↓   | NL   | ↓  | B   |
| CONTROL              | NL | ↓   | ↓  | NL   | NL    | NL  | ↓   | ↓    | NL | B   |
| No.7                 | NL | ↓   | ↓  | NL   | NL    | NL  | ↓   | NL   | ↓  | B   |
| CONTROL              | NL | NL  | NL | NL   | ↑     | NL  | NL  | NL   | NL | B   |
| No. 8                | ↓  | NL  | NL | NL   | NL    | NL  | NL  | NL   | ↓  | B   |
| CONTROL              | NL | NL  | ↓  | NL   | NL    | NL  | NL  | NL   | NL | B   |

C-P= Child-Pugh, ↑ = alto, ↓ = bajo, NL = normal.

En cuanto a las pruebas especiales de la coagulación observamos que el grupo de pacientes con TVP presentó mayor tendencia a estar alterados los productos de degradación de fibrina y dímero D, con incremento significativo de éstos, lo cual nos sugiere mayor actividad fibrinolítica.

Los estudios inmunológicos con determinación de anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico en ambos grupos fue negativo. La serología para HIV también fue negativa en todos los pacientes.

## DISCUSION

Los estudios de imagen y especialmente el ultrasonido doppler color y de pulsos, actualmente nos permiten diagnosticar de manera oportuna, fácil y segura la TVP, probablemente estos avances hayan incidido en el diagnóstico de más casos (11). La primera descripción de TVP fue hecha por Balfour y Stewart en 1868, reportando una incidencia de 0.05% a 0.5% en estudios de autopsia (4). Actualmente la incidencia reportada es del 0.6% al 26% en países del primer mundo. En Estados Unidos la incidencia reportada es de hasta el 26%, con una incidencia similar en países de oriente. Amitrano et al, reportaron en Italia una prevalencia de TVP en pacientes con cirrosis hepática del 8%, similar a la encontrada en este grupo de pacientes con cirrosis hepática evaluados en la clínica de hipertensión portal del CMN SXXI, donde la frecuencia de TVP encontrada fue de 7%.

La presentación clínica de la TVP en cirrosis es determinada en gran medida por el incremento crónico de la presión dentro del sistema portal. La hemorragia variceal es la manifestación más frecuente y más grave, siendo pobremente tolerada (4,9). En nuestra serie de pacientes la hemorragia variceal, ascitis y fatiga fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, y el principal motivo de admisión hospitalaria fue la hemorragia variceal, característica que se presentó en todos los pacientes con TVP. La hemorragia por vórices esofágicas y/o gástricas, fue de difícil control y con recurrencia en 3 casos de pacientes con TVP, lo cual sugiere que la presencia de TVP en presencia de cirrosis condiciona mayor predisposición a complicaciones durante un episodio de hemorragia variceal.

La patogenia de la TVP en el cirrótico no se ha dilucidado. Se han sugerido algunos factores predisponentes, dentro de los cuales la disminución en el flujo sanguíneo portal y la presencia de linfangitis periportal y fibrosis portal son los que con mayor frecuencia se mencionan que promueven a la formación del trombo, y cualquier condición que altere a alguno de éstos factores puede condicionar trombosis (9).

Durante muchos años se consideró a la escleroterapia endoscópica (EVE) como un factor predisponente; sin embargo, estudios prospectivos realizados en Japón, Korea y EUA, observan que la escleroterapia no incrementa la incidencia de TVP (30,31). En nuestra serie todos los pacientes con TVP habían recibido tratamiento de escleroterapia, lo cual hace pensar que la EVE puede ser un factor más que puede estar asociado a TVP. Sin embargo, para corroborar esta asociación entre EVE y TVP, sería necesario el seguimiento con USGD en los pacientes cirróticos que ingresan a los programas de escleroterapia.

Otro de los factores predisponentes descrito es la esplenectomía, el primer caso fue descrito en 1895 por Beeckman Delatour (29). La esplenectomía condiciona una serie de cambios hemodinámicos a nivel esplácnico, a los cuales se les ha atribuido la trombosis, que se presenta como una complicación grave y en ocasiones de curso fatal. En nuestra serie los pacientes de ambos grupos tiene el antecedente de esplenectomía en el 50% de los casos debido, a que forma parte de la técnica quirúrgica que se realiza en nuestro hospital como parte del tratamiento de la HTP hemorrágica.

El papel de las alteraciones en la coagulación en asociación con otros factores heredados o adquiridos se conoce mejor en otras enfermedades trombofílicas que en la TVP.

Las alteraciones en los inhibidores naturales de la coagulación (proteína C, proteína S y antitrombina III) está en relación a la clase funcional de Child-Pugh, encontrando disminución de los inhibidores en el cirrótico con clase funcional deteriorada (Child-Pugh B y C) debido, a que su capacidad de síntesis esta alterada (9,11). Su papel en la TVP no se ha determinado aún, ya que la deficiencia está presente en pacientes con y sin TVP. En nuestra serie de casos observamos una mayor tendencia a la deficiencia de los inhibidores naturales de la coagulación en los cirróticos con mayor insuficiencia hepática (Child-Pugh B) y con TVP.

El papel de los anticuerpos anticardiolipinas y del anticoagulante lúpico no se ha establecido aún en cirrosis y TVP, ya que en algunas series reportadas se han encontrado presentes en hasta el 50% de los casos (11). En nuestra serie los

anticuerpos anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico fueron negativos en ambos grupos.

La asociación de TVP con incremento en tiempos de protrombina (TP) y parcial de tromboplastina activada (TPTa), y concentraciones bajas de factores de la coagulación, sugieren que ésta alteración es causada probablemente por la disminución verdadera de proteínas anticoagulantes. La reducción de proteínas procoagulantes y anticoagulantes sugiere un origen multifactorial (19,20). En nuestra serie observamos que los pacientes con TVP presentan alteraciones más severas y complejas en los tiempos de la coagulación, asociado a mayor alteración en los factores de la coagulación, lo cual está en relación a un déficit en la síntesis de estos factores por la insuficiencia hepática.

Recientemente se han identificado nuevas alteraciones trombofílicas de origen genético que se caracterizan por mutaciones puntuales en los factores de la coagulación como el Factor V de Leiden, PTHR A20210 y MTHFR C677-T. Siendo el Factor V de Leiden la trombofilia heredada más frecuente en población europea (11). De acuerdo a otros estudios realizados en pacientes cirróticos con TVP, la presencia de defectos trombofílicos heredados juegan un papel importante en la patogenia de la trombosis portal en el cirrótico (23,24,25,26). Por lo tanto, deben hacerse estudios de investigación de estos aspectos en nuestra población.

#### CONCLUSIONES.

La frecuencia de trombosis venosa portal en pacientes cirróticos de la clínica de hipertensión portal del CMN Siglo XXI es similar a lo reportado en la literatura mundial del 7%.

Todos los pacientes con TVP presentan más de un factor que puede predisponer a trombosis: diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, cirugía abdominal, esplenectomía, disfunción hepática, escleroterapia endoscópica, factores hemodinámicos y alteraciones en la coagulación.

Las alteraciones que presentan en la coagulación son heterogéneas. Los factores de la coagulación que encontramos alterados predisponen con mayor frecuencia a hemorragia más que a trombosis, siendo homogénea su alteración en los dos grupos.

La disminución de los inhibidores naturales de la coagulación en el grupo de trombosis portal está en relación al grado de insuficiencia hepática, y puede ser un factor más que contribuye a la trombosis.

Estos resultados sugieren que no se justifica el estudio rutinario del paciente cirrótico con pruebas especiales de la coagulación, perfil de trombofilia y estudios inmunológicos (aCL y AL). Ya que la TVP en cirrosis hepática probablemente es debida a una conjunción de factores locales y hemodinámicos, y probablemente contribuye la deficiencia de algunos anticoagulantes naturales a consecuencia del daño hepático.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.-Lucio Amitrano, M.D., Maria A. Guardascione, M.D., Vincenzo Brancaccio, M.D., and Antonio Blazano, M.D. Coagulation disorders in liver disease. *Sem Liver Dis* 2002; 22:83-96.
- 2.-Castillo R, Ordinas A. Trombosis e hipercoagulabilidad. En: J. Sans-Sabrafén. *Hematología Clínica*. 4ª ed. España: Edit Mosby/Doyma Libros 2001:549-567.
- 3.-Rattner D W, Ellman L, Warshaw AL. Portal vein thrombosis after elective splenectomy. An underappreciated, potentially lethal syndrome. *Arch Surg* 1993; 128:565-70.
- 4.-Hasan Alam, M.D., Donald Kim, M.D., Haydee Provided, B.A., John Kirkpatrick, M.D. Portal Vein Thrombosis in the adult: surgical implications in an era of dynamic imaging. *The Am Surgeon* 1997;63:681-685.
- 5.-Bertrand Condat, Fabienne Pessione, Sophie Hillaire, Marie-Helene Denninger, Marie-Claude Guillin, Marc Poliquin, Antoine Hadengue, Serge Erlinger, Dominique valla. Current Outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001;120:490-497.
- 6.-Janssen HL. Changing perspectives in portal vein thrombosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000;232:69-73.
- 7.-Bajaj, Jasmohan S; Bhattacharjee, J.; Sarin, Shiv-kumar. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001;16:641-646.
- 8.-Marie-Hélène Denninger, Yasmine Chaït, Nicole Casadevall, Sophie Hillaire, Marie-Calude Guillin, Annie Bezeaud, Serge Erlinger, Jean Briere, Dominique Valla. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: The role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587-591.
- 9.-Abhasnee Sobhonslidsuk, M.D., K. Rajender Reddy, M.D. Portal Vein Thrombosis: A concise Review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:535-541.

- 10.- Romero Gomez M, Suarez Garcia E, Lopez Lacomba D, ;archante I, Grande L, Castro Fernandez M. Antiphospholipid antibodies are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:237-240.
- 11.-Lucio Amitrano, Vincenzo Brancaccio, Maria Anna Guardascione, Maurizio Margaglione, Luigi Iannaccone, Giovanna D'Andrea, Riccardo Marmo, Paul R.J. Ames, Antonio Balzano. Inherited Coagulation Disorders in Cirrhotic Patients With Portal Vein Thrombosis. *Hepatology* 2000;31:345-348.
- 12.-Daniel F. Schafer; Michael F. Sorrell. Enfermedades vasculares del hígado. En: Sleisenger & Fordtran, eds. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas*. 6ª ed. Tomo 2. Edit Panamericana 2000: 1271-1281.
- 13.- Klopfenstein, Kathryn J. MD; Grossman, Neil J. MD; Fishbein, Mark MD; Ruymann, Frederick B. MD. Cavernous Transformation of the portal vein: A cause of thrombocytopenia and splenomegaly. *Clin Pediatr* 2000; 39:727-730.
- 14.- Ian R. Wanless, Florence Wong, Lawrence M. Blendis, Paul Greig, E. Jenny Heathcote, Gary Levy. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: Possible role in development of parenchymal extinction and portal Hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238-1247.
- 15.- David Sacerdoti, Carlo Merkel, Massimo Bolognesi, Piero Amodio, Paolo Angeli, Angelo Gatta. Hepatic Arterial Resistance in Cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology* 1995;108:1152-1158.
- 16.- NC Fisher, JT Wilde, J Roper , E Elias. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon?. *Gut* 2000;46:534-539.
- 17.-Valla, Dominique-Charles; Condat, Bertrand. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *Journal of Hepatology* 2000;32:865-871.
- 18.-Carmassi F, Morale M, De Negri F, Carrai M. Modulation of hemostatic balance with antithrombin III replacement therapy in a case of liver cirrhosis associated with recurrent venous thrombosis. *J Mol Med* 1995;73:89-93.

- 19.- De Caterina M, Tarantino G, Farina C, Arena A, Di Maro G, Esposito P, Scopacasa F. Haemostasis unbalance in Pugh-scored liver cirrhosis: characteristic changes of plasma level of protein C versus protein S. *Haemostasis* 1993;23:229-235.
- 20.-Oksuzoglu G, Simsek H, Haznedaroglu IC, Kirazli S. Tissue factor pathway inhibitor concentrations in cirrhotic patients with and without portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:303-306.
- 21.- Paul A. Kyrle, M.D., Erich Minar, M.D., Mirko Hirschl.M.D., Christine Bialonczyk, M.D., Milena stain, M.D., Barbara Schneider, PH.D., Ansgar Weltermann, M.D., Wolfgang Speiser, M.D., Klaus Lechner, M.D., Sabine Eichinger, M.D. High plasma levels of Factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-462.
- 22.-Joost C.M. Meijers, PH.D., Winnie L.H. Tekelenburg, M.Sc., Bonno N. Bouma, PH.D., Rogier M. Bertina, PH.D., Frits R. Rosendaal, M.D. High levels of coagulation Factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696-701.
- 23.-Uri Seligsohn, M.D., Aharon Lubetsky, M.D. Genetic Susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1222-1231.
- 24.-Paolo Simioni, M.D., Paolo Prandoni, M.D., PH.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D., PH.D., Alberta Scudeller, M.D., Corrado Sardella, M.D., Martin H. Prins, M.D., PH.D., Sabina Villalta, M.D., Francesco Dazzi, M.D., Antonio Girolami, M.D.. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg-506-Gln Mutation in the gene for factor V (Factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
- 25.-Hanna Mandel, M.D., Benjamin Brenner, M.D., Moshe Berant, M.D., Nurith Rosenberg, PH.D., Naomi Lanir, PH.D., Cornelis Jakobs, PH.D., Brian Fowler, PH.D., Uri Seligsohn, M.D. Coexistence of hereditary homocystinuria and Factor V Leiden, effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:763-768.
- 26.-Egesel, Turker M.D.; Buyuka; Dundar Semra V. M.D.; Gurgey, Aytemiz M.D.; Kirazl, Serafettin; Bayraktar, Yusuf M.D. The role of natural anticoagulant

deficiencies and Factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:66-71.

27.-A. Mangia, M.D., M. Margaglione, M.D., I. Cascavilla, Ph.D., R. Gentile, Ph.D., G. Cappucci, Ph.D., D. Facciorusso, M.D., E. Grandone, M.D., G. Di Minno, M.D., M. Rizzetto, M.D., A. Andriulli, M.D. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2983-2987.

28.-Violi F, Ferro D, Basili S, Artini M, Valesini G, Levrero M, Cordova C. Increased rate of thrombin generation in hepatitis C virus cirrhotic patients. Relationship to venous thrombosis. *J Investig Med* 1995;43:550-554.

29.-van't Riet, M.; Burger, J.W.A.; van Muiswinkel, J.M.; Kazemier, G.; Schipperus, M.R.; Bonjer, H.J. Diagnosis and Treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg* 2000;87:1229-1223.

30.-Douglas Politoske, MD, Philip Ralls, MD, Jacob Korula, MD. Portal vein thrombosis following endoscopic variceal sclerotherapy. Prospective controlled comparison in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996;41:185-190.

31.-Ariyoshi H; Kambayashi J; Tomimaga S; Hatanaka T. The possible risk of lower-limb sclerotherapy causing an extended hypercoagulable estate. *Surg Today* 1996;26:323-327.

32.-Torres G, Gil Grande LA, Boixeda B, Martin-de-Argila C, Barcena R, Garcia Hoz F. Portal vein thrombosis due to *Candida albicans* associated with hepatic cirrhosis. *Postgrad Med J* 1993;69:234-236.

33.-D. Valla, N. Casadevall, M.G. Huisse, M. Tulliez, J.D. Grange, O. Muller, T. Binda, B. Varet, B. Rueff, J.P. Benhamou. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988;94:1063-1069.

34.-Tanaka H, Horie Y, Idobe Y, Murawaki Y, Suou T, Kawasaki H. Refractory ascites due to portal vein thrombosis in liver cirrhosis-report of two cases. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:1777-1780.

35.-Shiv K. Sarin, M.D., Shri Ram Agarwal, M.D. extrahepatic Portal Vein Obstruction. *Sem Liver Dis* 2002;22:43-58.

- 36.-Radovich PA. Portal Vein Thrombosis and liver disease. *J Vasc Nurs* 2000;18: 1-5.
- 37.-Luigi Bolondi, Stefano Gaiani, Luigi Barbara. Hígado e Hipertensión Portal. En: Taylor, Burns, Wells, eds. *Doppler: Aplicaciones clínicas de la ecografía doppler*. 2ª ed. España: Marbán Libros, S.L. 1999:133-154.
- 38.-Luigi Bolondi, M.D.; Silvia Li Bassi, M.D.; Stefano Gaiani, M.D.; Gianni Zironi, M.D.; Giovanna Benzi, M.D.; Vittorio Santi, M.D.; Luigi Barbara, M.D. Liver Cirrhosis: Changes of doppler waveform of hepatic veins. *Radiology* 1991;178:513-516.
- 39.-Cynthia E Withers, M.D., Stepannie R. Wilson, M.D. Hígado. En: Rumack, Wilson, Charboneau. eds. *Diagnóstico por Ecografía*. 2ª ed. Tomo 1. España: Marbán Libros, S.L. 2000:87-154.
- 40.-M.E. Tublin, G.D. Dodd III, Richard L. Baron. Benign and malignant portal vein thrombosis: Differentiation by CT characteristics. *Am J Roentgen* 1997;168: 719-723.
- 41.-Debernardi-Venon W; Bandi, J-C; García-Pagán, J-C; Moitinho, E; Andreu, V; Real, M; Escorsell, A; Montanyà, X; Bosch, J. CO2 wedged hepatic venography in the evaluation of portal hypertension. *Gut* 2000;46:856-860.
- 42.-Bertrand Condat, Fabienne Pessione, Marie Helene Denninger, Sophie Hillaire, Dominique Valla. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: Increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466-470.
- 43.-Harville LE, Rivera FJ, Palmaz JC, Levine BA. Variceal hemorrhage associated with portal vein thrombosis: treatment with a unique portal venous stent. *Surgey* 1992;111:585-90.
- 44.-Peter A. Burke, M.D. Jennifer A. Stack, RD, David Wagner, PhD, David W. Lewis, MD, Roger L. Jenkins, MD, Robert A. Forse, MD, PhD. L,{1-13C} Phenylalanine oxidation as a measure of hepatocyte functional capacity in end-stage liver disease. *Am J Surg*, 1997;173:270-274.

## SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

## CLINICA DE HIPERTENSION PORTAL

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

## PACIENTES CIRROTICOS

No. \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_  
 Registro \_\_\_\_\_  
 Teléfono \_\_\_\_\_  
 Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_  
 Talla \_\_\_\_\_ PVT \_\_\_\_\_ FCB \_\_\_\_\_  
 Dx \_\_\_\_\_

## ANTECEDENTES

Diabetes Mellitus SI NO  
 Hiperlipidemia SI NO  
 Transfusiones SI NO  
 Unidades \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_  
 Cirugía SI NO Año \_\_\_\_\_  
 Alcohol SI NO  
 Cantidad/día \_\_\_\_\_ Años \_\_\_\_\_  
 Tabaquismo SI NO  
 Cantidad/día \_\_\_\_\_ Años \_\_\_\_\_

## CUADRO CLINICO

Asintomático SI NO  
 Fatiga SI NO  
 Pérdida de peso SI NO  
 Ictericia SI NO  
 Ascitis SI NO  
 Perímetro abd \_\_\_\_\_ Gdo \_\_\_\_\_  
 Encefalopatía SI NO  
 Grado \_\_\_\_\_

## CHILD-PUGH

HTD SI NO  
 VE SI NO  
 VG SI NO  
 GPH SI NO  
 Edema SI NO  
 Esfigmas hep SI NO  
 Hepátomegalia SI NO  
 Esplenomegalia SI NO

## LABORATORIOS

Fecha \_\_\_\_\_  
 Hb \_\_\_\_\_  
 Hto \_\_\_\_\_  
 Leucos \_\_\_\_\_  
 Plaq \_\_\_\_\_  
 TP \_\_\_\_\_  
 TPT \_\_\_\_\_  
 AST \_\_\_\_\_  
 ALT \_\_\_\_\_  
 FAL \_\_\_\_\_  
 BT \_\_\_\_\_  
 BI \_\_\_\_\_  
 BD \_\_\_\_\_  
 Glucosa \_\_\_\_\_  
 BUN \_\_\_\_\_  
 GGT \_\_\_\_\_  
 Prot Tot \_\_\_\_\_  
 Albúmina \_\_\_\_\_  
 Colesterol \_\_\_\_\_  
 Triglicér \_\_\_\_\_  
 Cr \_\_\_\_\_  
 Cl \_\_\_\_\_  
 Na \_\_\_\_\_  
 K \_\_\_\_\_  
 DCr 24hr \_\_\_\_\_  
 Amonio \_\_\_\_\_  
 Hierro \_\_\_\_\_  
 Sat Trans \_\_\_\_\_  
 Ferritina \_\_\_\_\_

## ELECTROLITOS URINARIOS

Cl U \_\_\_\_\_  
 Na U \_\_\_\_\_  
 K U \_\_\_\_\_

## ESTUDIO ENDOSCOPICO

Fecha \_\_\_\_\_  
 No. Estudio \_\_\_\_\_  
 VE SI NO  
 VG SI NO  
 VE Y VG SI NO  
 GPH SI NO  
 Leve Gráve  
 VE, VG, GPH SI NO

## OTROS

## BIOPSIA HEPATICA

Fecha \_\_\_\_\_  
 No. \_\_\_\_\_  
 Hepatit crónica SI NO  
 Fibrosis portal SI NO  
 Leve Moderada Severa  
 Esteatosis (grado) \_\_\_\_\_  
 Cirrosis SI NO

## ULTRASONIDO

Fecha \_\_\_\_\_  
 Normal SI NO  
 Porta (dm) \_\_\_\_\_  
 Bazo (mm) \_\_\_\_\_  
 Ascitis SI NO  
 Colaterales SI NO  
 Hepatopatía crón SI NO  
 Esteatosis SI NO  
 Esplenomegalia SI NO  
 Lesiones focales SI NO  
 Litiasis vesicular SI NO  
 Dilatación vía biliar SI NO

## COLECISTOGRAFIA ORAL

Fecha \_\_\_\_\_  
 Hallazgos \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**TOMOGRAFIA**

Fecha \_\_\_\_\_  
 Normal SI NO  
 Hepatopatía crón SI NO  
 Esteatosis SI NO  
 Esplenomegalia SI NO  
 Lesiones Focales SI NO  
 Litiasis vesicular SI NO  
 Dilatación vía biliar SI NO

RESONANCIA MAGNETICA \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO**

**P. PRIMARIA** SI NO  
 DOSIS FREC DIAS

B-bloq \_\_\_\_\_  
 SMNI \_\_\_\_\_

**P. SECUNDARIA** SI NO  
 FARMACOS DOSIS FREC DIAS

Bbloqueador \_\_\_\_\_  
 SMNI \_\_\_\_\_

**TX ENDOSCOPICO** SI NO  
 No. Programa \_\_\_\_\_

EV SI NO

No. Sesiones \_\_\_\_\_

LV SI NO

No. Sesiones \_\_\_\_\_

**CIRUGIA** SI NO

Fecha \_\_\_\_\_

**INFECCIONES**

Intrahospitalaria SI NO  
 Extrahospitalaria SI NO  
 NEUMONIA SI NO  
 IVU SI NO  
 PERITONITIS SI NO  
 FLEBITIS SI NO  
 TX DE INFECCIONES SI NO

**HEPATOCARCINOMA** SI NO

Fecha Dx \_\_\_\_\_

BIOPSIA SI NO

Fecha Bx \_\_\_\_\_

**SEROLOGIA**

VHB SI NO  
 VHC SI NO

GHE \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

aFP \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

EKG(Fecha) \_\_\_\_\_

RX TORAX \_\_\_\_\_

PFRp \_\_\_\_\_

Gasometria \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**CATERISMO SH**

GPSH \_\_\_\_\_

PSH \_\_\_\_\_

PSHE \_\_\_\_\_

PRESIONES CARDIOPUL

GC \_\_\_\_\_

PAP \_\_\_\_\_

PCP \_\_\_\_\_

PAD \_\_\_\_\_

VCI \_\_\_\_\_

FC \_\_\_\_\_

TA \_\_\_\_\_

PAM \_\_\_\_\_

**COMENTARIOS**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_