



---

---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**EFFECTIVIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE  
ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA  
TROMBOSIS PORTAL DE ETIOLOGÍA DISTINTA A LA  
CIRROSIS**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
DRA. BEATRIZ ASTUDILLO ROMERO**

**TUTORES DE TESIS:  
DR. EDGARDO ERIC LÓPEZ MÉNDEZ  
DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO**

**CIUDAD DE MÉXICO  
2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

TÍTULO DE TESIS

**EFFECTIVIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE  
ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA  
TROMBOSIS PORTAL DE ETIOLOGÍA DISTINTA A LA  
CIRROSIS**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

---

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza del INCMNSZ

---

**Dr. Alfonso Guías Herrero**  
Subdirector de Servicios Médicos  
Profesor titular del curso de Medicina Interna

---

**Dr. Edgardo Eric López Méndez**  
Profesor adscrito al departamento de Gastroenterología  
Tutor de tesis

---

**Dra. Beatriz Astudillo Romero**  
Residente de cuarto año de Medicina Interna

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis tutores por su confianza y aportaciones a la realización de esta tesis.

A mi madre Ysavella, a mi padre Oscar y a mis hermanos Oscar y David por su motivación y apoyo.

Děkuji Jiřímu.

**Beatriz Astudillo Romero**

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>i</b>
<b>RELACIÓN DE ANEXOS, TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>iii</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>iv</b>
<b>1. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>1</b>
1.1. Introducción .....	1
1.2. Epidemiología .....	1
1.3. Etiología y factores de riesgo .....	2
1.4. Características clínicas y de laboratorio.....	4
1.5. Diagnóstico .....	5
1.6. Clasificación .....	7
1.7. Tratamiento y pronóstico asociado .....	8
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>11</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
4.1. Objetivo primario .....	13
4.2. Objetivos secundarios .....	13
<b>5. HIPÓTESIS</b> .....	<b>14</b>
<b>6. METODOLOGÍA</b> .....	<b>15</b>
6.1. Diseño del estudio .....	15
6.2. Recolección de datos .....	15
6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación .....	15
6.4. Análisis estadístico .....	16
6.5. Definición de variables .....	16
<b>7. RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
7.1. Características generales .....	17
7.2. Desenlaces primarios.....	18
7.3. Objetivos secundarios.....	18
<b>8. DISCUSIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>9. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>22</b>

## RELACIÓN DE ANEXOS, FIGURAS Y TABLAS

<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>28</b>
Anexo 1 Definición de las variables.....	28
<b>12. FIGURAS .....</b>	<b>30</b>
Figura 1 Flujograma de selección de pacientes.....	30
<b>13. TABLAS .....</b>	<b>31</b>
Tabla 1 Características generales de los pacientes.....	31
Tabla 2 Grado de oclusión y extensión de la trombosis al diagnóstico.....	31
Tabla 3 Variables de desenlace.....	31
Tabla 4. Asociación de extensión de trombosis portal con los distintos desenlaces principales.....	32
Tabla 5 Porcentaje de pacientes con recurrencia de la trombosis por etiología.....	32
Tabla 6 Porcentaje de pacientes con recanalización por etiología.....	32
Tabla 7 Porcentaje de recanalización asociado a intervención.....	33

## ABREVIATURAS

<b>TP</b>	Trombosis portal
<b>AVK</b>	Antagonistas de la vitamina K
<b>AOAD</b>	Anticoagulantes orales de acción directa
<b>NMP</b>	Neoplasia mieloproliferativa
<b>MTHFR</b>	Metilentetrahidrofolatoreductasa
<b>TAFI</b>	Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina
<b>JAK 2</b>	Quinasa de Janus 2
<b>TIPS</b>	Derivación portosistémica intrahepática transyugular
<b>US</b>	Ultrasonido
<b>TC</b>	Tomografía computarizada
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>VMS</b>	Vena mesentérica superior

## RESUMEN

**Introducción y objetivo:** El uso de los anticoagulantes orales de acción directa (AOAD) para el tratamiento de la trombosis portal en pacientes no cirróticos aún no está validado. El objetivo de este estudio es analizar la efectividad de los anticoagulantes orales de acción directa en el tratamiento de la trombosis portal en pacientes con etiologías distintas a la cirrosis y compararlo con los antagonistas de la vitamina K (AVK) en cuanto a recanalización, recurrencia de trombosis y sangrado.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional y descriptivo. Se utilizaron los datos de pacientes con diagnóstico de trombosis portal que fueron evaluados de enero de 2011 a julio de 2017. Se dividió la muestra en 2 grupos: A = Tratamiento con AVK y B = Tratamiento con AOD, se comparó el porcentaje de recanalización, recurrencia de trombosis, desarrollo de hipertensión portal y sangrado. Se realizó estadística descriptiva, utilizando una prueba de asimetría y curtosis para determinar normalidad. Se utilizó la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartiles como medida de dispersión en las variables continuas, y se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables categóricas. Se utilizó la prueba de chi-cuadrada para encontrar diferencias entre grupos en las variables categóricas y la prueba de U de Mann-Whitney en las variables continuas. Se utilizó una regresión logística para encontrar asociación entre los días a inicio de terapia de anticoagulación y el haber realizado un procedimiento de recanalización. Se tomó un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Los datos fueron analizados utilizando el software STATA v 12.

**Resultados:** Se analizaron 28 pacientes tratados con AVK y 26 pacientes tratados con AOAD, sin diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables demográficas medidas (edad, sexo). Los pacientes con AVK tuvieron una mayor mediana de seguimiento comparado con los pacientes con AOAD, 36 vs 14 meses ( $p = 0.007$ ). No hubo diferencias significativas entre la distribución de etiologías de trombosis de la porta. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a necesidad de recanalización (39.29% vs. 50.0%,  $p = 0.429$ ), presencia de retrombosis (3.57% vs. 11.54%,  $p = 0.264$ ) o sangrado gastrointestinal (17.86% vs. 15.38%,  $p = 0.808$ ). La mortalidad registrada en los pacientes no se asoció directamente con la trombosis portal si no con la enfermedad de base.

**Conclusiones:** El porcentaje de recanalización y recurrencia de la trombosis fue similar en ambos grupos. No se observaron diferencias en sangrado relacionado a la anticoagulación y mortalidad entre los grupos. Los resultados sugieren que la efectividad de los AOAD es similar a la de los AVK; sin embargo, se requiere la realización de ensayos clínicos aleatorizado para corroborar estos hallazgos lo cual es difícil debido a la baja incidencia de la trombosis portal en pacientes no cirróticos.



# **EFFECTIVIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS PORTAL DE ETIOLOGÍA DISTINTA A LA CIRROSIS**

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1. Introducción**

La trombosis portal (TP) se define como la obstrucción total o parcial de la vena porta o alguna de sus ramas la cual puede tener o no extensión hacia otras venas del sistema esplácnico como la vena mesentérica o la esplénica. La trombosis portal ocurre normalmente en pacientes con cirrosis descompensada, pero también puede ocurrir en pacientes con enfermedad hepática no conocida<sup>1</sup>.

La presentación de la trombosis portal la divide en aguda y crónica. Es importante identificar la temporalidad y la etiología de la trombosis portal ya que de eso dependerá el manejo y el pronóstico del paciente<sup>2</sup>.

La anticoagulación mejora el pronóstico de la trombosis portal ya que aumenta el porcentaje de recanalización y evita la extensión y la recurrencia de la trombosis<sup>3</sup>. Las heparinas y los antagonistas de vitamina K (AVK) se han utilizado como tratamiento por mucho tiempo. Existen reportes de casos en los cuales los pacientes han logrado la recanalización con el uso de anticoagulantes orales de acción directa (AOAD)<sup>4-10</sup>, pero la evidencia aún es contradictoria<sup>11</sup>.

### **1.2. Epidemiología**

En una cohorte sueca compuesta por 23,796 autopsias se observó que la prevalencia de la trombosis portal es cercana al 1% en la población general. De estos pacientes (n=254), se identificó cirrosis en el 28%, una malignidad hepatobiliar primaria en el 23% y secundaria en el 44%. El 10% de los pacientes presentaban una infección o un estado inflamatorio intraabdominal y en el 3% se identificó una neoplasia mieloproliferativa (NMP)<sup>12</sup>.

La prevalencia de la trombosis portal en pacientes no cirróticos es difícil de determinar ya que varía dependiendo de la etiología; por ejemplo, en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas, esta puede ser de hasta el 48%<sup>13</sup>. En los pacientes que presentan un estado inflamatorio abdominal, se ha observado una prevalencia del 21%<sup>2</sup>.

### **1.3. Etiología y factores de riesgo**

La trombosis de la vena porta es causada por una combinación de factores de riesgo locales y sistémicos. Un factor de riesgo local se puede identificar en un 30% de los pacientes, y un factor de riesgo sistémico en el 70%<sup>1,14-18</sup>. Lo anterior puede ser equivalente a la ya famosa triada de Virchow en la cual se necesitan reunir tres elementos para poder provocar la trombosis portal: un estado procoagulante, la lesión del endotelio vascular y un flujo portal reducido<sup>2</sup>.

#### **1.3.1. Factores de riesgo sistémicos.**

Los estados procoagulantes o trombofilias causantes de la TP pueden ser hereditarios o adquiridos<sup>2</sup>. Entre los hereditarios se encuentran la mutación en el factor V de Leiden (6-32%), la mutación del gen de la protrombina (14-40%), las deficiencias de las proteínas C (0-26%) y proteína S (2-30%), la deficiencia de antitrombina III (0-26%) y la mutación en el gen de la MTHFR (11-50%)<sup>1,2,16,18-21</sup>.

Entre las trombofilias adquiridas se incluyen las NMP (30-40%), la hemoglobinuria paroxística nocturna (0-2%), el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (6-19%) y la hiperhomocisteinemia (12-22%).

Recientemente, se ha documentado otras trombofilias adquiridas como la presencia de niveles elevados de factor VIII y la mutación del gen del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI)<sup>2</sup>.

Actualmente, muchas de las causas que previamente eran etiquetadas como idiopáticas son provocadas por trombofilias previamente no reconocidas como la mutación del gen de la protrombina o la mutación V617F de la quinasa de Janus 2 (JAK2)<sup>13,15</sup>.

Hasta en el 80% de los casos se identifica la causa si se busca de manera exhaustiva<sup>15-18, 22</sup>. La presencia de la mutación de JAK2 se observa en un 17-35% de los pacientes con trombosis portal<sup>13</sup>.

Se han diagnosticado neoplasias mieloproliferativas hasta el 58% de los pacientes con trombosis portales idiopáticas<sup>23,24</sup>.

Otras condiciones asociadas a la trombosis portal en pacientes no cirróticos son el uso de anticonceptivos, el embarazo, el síndrome nefrótico, la anemia de células falciformes, y las infecciones por *Bacteroides fragilis* o citomegalovirus<sup>25,26</sup>.

### **1.3.2. Factores de riesgo locales.**

Los factores de riesgo locales pueden desencadenar una trombosis por activación endotelial de elementos protrombóticos como resultado de la inflamación a nivel intrabdominal. Cualquier condición inflamatoria o infecciosa a nivel abdominal es capaz de causar una trombosis portal<sup>27</sup>. En el estudio de Plessier et al. con 102 pacientes se determinó que en un 21% de los pacientes existía un factor de riesgo local, identificando a la pancreatitis como la causa más común en un 38% de estos pacientes, seguida por la colecistitis o colangitis (28%) y el absceso hepático (23%)<sup>28</sup>.

Las cirugías abdominales son una causa de trombosis portal debido a la manipulación de la circulación esplácnica o la lesión directa del sistema venoso portal<sup>25,29,30</sup>. Lo anterior también puede ocurrir durante la quimioembolización de tumores hepáticos o la colocación de una TIPS.

La reducción del flujo portal ocasionado por la invasión vascular directa de un carcinoma hepatocelular o un colangiocarcinoma puede llevar a la obstrucción maligna de la vena porta. Hasta el 24% de los casos de trombosis portal son relacionados a algún tipo de cáncer<sup>2</sup>. Otros factores como la compresión directa del tumor y el estado protrombótico están involucrados en esta asociación<sup>31</sup>.

Se ha observado trombosis portal por tuberculosis o linfoma ya que el crecimiento ganglionar puede ocasionar compresión venosa y, por lo tanto, disminución del flujo sanguíneo portal<sup>2,32</sup>.

#### 1.4. Características clínicas y de laboratorio

La trombosis de la vena portal puede tener un curso súbito o presentarse de una manera insidiosa lo cual depende del momento evolutivo en el que se encuentre la trombosis sea aguda o crónica.

La trombosis portal aguda se caracteriza por la formación repentina de trombo que lleva a la oclusión total o parcial de la vena porta. En los pacientes no cirróticos, los síntomas más comunes son: dolor abdominal (91%), fiebre (53%), ascitis detectable solo por imagen (12%) y ascitis clínica (2%)<sup>28,33</sup>. Los pacientes también pueden presentar otros síntomas inespecíficos como náusea, plenitud posprandial y dolor lumbar que puede ser de inicio súbito o progresivo<sup>1,34</sup>.

Siempre que no exista extensión de la trombosis hacia la vena mesentérica, todas las manifestaciones clínicas de la TP son reversibles ya sea por recanalización o por desarrollo de cavernomatosis<sup>14</sup>. El compromiso de la vena mesentérica puede llevar a una isquemia intestinal lo cual puede llevar a la necrosis. En esos casos puede existir hematoquecia, dolor abdominal intenso y datos de irritación peritoneal a la exploración física. En este contexto, la acidosis metabólica y la falla renal o respiratoria son altamente sugestivas de un infarto intestinal<sup>27,35</sup>.

En cuanto a los laboratorios, se puede encontrar elevación de los reactantes de fase aguda frecuentemente. Por lo regular, no existen alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático ya que el flujo arterial se encuentra conservado evitando la isquemia hepática<sup>29</sup>; sin embargo, se podría observar un aumento moderado de las transaminasas en algunos pacientes<sup>1</sup>.

Algunos autores han intentado definir a la TP aguda como aquella que lleva menos de sesenta días<sup>36</sup>. Sin embargo, se ha detectado la presencia de várices desde treinta días después del episodio agudo<sup>22</sup> lo que nos pondría ante un escenario de una trombosis crónica.

En la trombosis portal crónica, la presentación más común es el sangrado de tubo digestivo con origen en várices esófago-gástricas o várices ectópicas a nivel intestinal. La presencia de ascitis o encefalopatía manifiesta es rara<sup>27</sup>.

En pacientes sin enfermedad hepática de base que presentan TP crónica, las pruebas de funcionamiento se encontraran normales. En caso de encontrar un patrón colestásico se deberá sospechar de una colangiopatía portal <sup>25,27</sup>, la cual se debe principalmente a la compresión vascular extrínseca por parte de colaterales periféricos sobre la vía biliar<sup>37</sup>.

### **1.5. Diagnóstico**

El diagnóstico de una trombosis portal se puede realizar por diferentes métodos no invasivos como el ultrasonido, la tomografía computarizada o la resonancia magnética.

El ultrasonido (US) es el primer método de imagen que se debe emplear ante la sospecha de una trombosis portal, tiene una precisión para detectar trombos en la vena porta de un 88–98%<sup>38</sup>. Se prefiere ya que es un método de imagen barato y bien tolerado; sin embargo, su sensibilidad y especificidad, la cual es dependiente del paciente y de la experiencia del operador, varía de un 80 al 100%<sup>2,26,30,39</sup>.

El ultrasonido en escala de grises puede mostrar un trombo benigno como un material isoecoico o hipoeicoico que obstruye un vaso de manera parcial o total. La presencia de un cavernoma portal es sugestivo de TP crónica y está asociado con la presencia de esplenomegalia y circulación colateral<sup>40</sup>. Las características de una trombosis maligna detectadas por ultrasonido son un aspecto expansivo del vaso afectado, desorganización de la pared del vaso y la formación de nuevos vasos arteriales dentro del trombo<sup>40</sup>.

La utilidad del US Doppler recae en su capacidad de confirmar la ausencia del flujo en una TP total, con un valor predictivo negativo del 98%<sup>40,41</sup>. Entre las desventajas del ultrasonido se encuentran: una visualización difícil en pacientes con abundante gas intestinal y en pacientes con obesidad; además de no poder evaluar correctamente la isquemia intestinal<sup>42</sup>.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) contrastadas son necesarias para valorar el número de vasos involucrados en la trombosis, la gravedad de la estenosis ocasionada por el trombo y para evaluar las características de las colaterales portosistémicas<sup>40</sup>.

Asimismo, pueden ayudar a identificar la etiología de la TP en caso de que esta sea maligna, por compresión o asociada a una infección intraabdominal<sup>41,43</sup>.

En una tomografía simple, el trombo se puede ver de la misma densidad que los tejidos blandos adyacente, pero puede ser hiperdenso si su evolución es menor de treinta días. Debido a que este hallazgo es poco frecuente, la administración de contraste es necesaria para el diagnóstico<sup>38</sup>.

La resonancia magnética tiene una sensibilidad comparable a la de la tomografía. En un estudio realizado en pacientes candidatos a trasplante hepático, en el cual se comparó el diagnóstico imagenológico por RM con los hallazgos intraoperatorios, se determinó que la RM tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98% para la detección de TP<sup>44</sup>.

La desventaja de la RM es la lentitud con la que se toman las imágenes por lo que estas pueden tener muchos artefactos provocados por el movimiento del paciente. Además, la RM contrastada se encuentra contraindicada en los pacientes con falla renal por el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica relacionada con la administración de gadolinio<sup>40</sup>.

Entre los métodos invasivos para el diagnóstico de la trombosis portal se encuentran la angiografía y el ultrasonido endoscópico. Empero, estos han sido desplazados por los nuevos métodos y equipos usados en la CT o la RM. La angiografía ahora se encuentra limitada a la valoración preoperatoria de los pacientes que son candidatos a trasplante hepático<sup>40</sup>.

El ultrasonido endoscópico tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de la trombosis de la vena porta. Este método es de utilidad en la visualización de várices vesiculares las cuales se pueden visualizar hasta en un 20% de los pacientes con TP crónica.

## 1.6. Clasificación

La trombosis portal puede ser aguda o crónica de acuerdo con su presentación. Como ya se describió previamente, en la presentación aguda existe la oclusión súbita del flujo portal por un coágulo<sup>1</sup>. Mientras que en la TP crónica ocurre cuando la vena porta obstruida es remplazada por una red de venas colaterales que evitan la porción trombosada de la misma<sup>1</sup>. Dichas colaterales se pueden formar desde los 30 a 90 días posteriores al evento agudo<sup>46</sup>.

Por otro lado, la trombosis puede ser parcial o total lo cual se define por la presencia o ausencia de flujo hepatopeto residual<sup>25</sup>. Esto es de suma importancia en la valoración para la colocación de una TIPS ya que solo puede ser realizado en los casos de una TP parcial<sup>40</sup>.

Otra forma de clasificar a la trombosis portal es de manera anatómica, tres clasificaciones de este tipo han sido propuestas. Sin embargo, estas surgieron de los hallazgos intraoperatorios realizados en los pacientes durante el trasplante hepático<sup>47-49</sup>. Actualmente, la clasificación más utilizada en los ensayos clínicos en pacientes candidatos a trasplante hepático es la de Yerdel et al. la cual se divide en cuatro grados:

- Grado 1. Vena porta mínima o parcialmente trombosada, menor al 50% de la luz, sin extensión o mínima extensión a la vena mesentérica superior (VMS).
- Grado 2. Trombosis con una oclusión mayor del 50% de la vena porta, sin extensión o mínima extensión a la VMS.
- Grado 3. Trombosis completa de la vena porta con extensión a la VMS proximal.
- Grado 4. Trombosis completa de la vena porta y de la VMS proximal y distal.

## **1.7. Tratamiento y pronóstico asociado**

El objetivo primario del tratamiento de la trombosis portal aguda es la prevención de complicaciones como sangrado gastrointestinal, ascitis, hepatitis isquémica o isquemia intestinal. Esto se logra a través de la recanalización de la vena porta y la prevención de la extensión de la trombosis hacia las venas mesentérica superior o esplénica<sup>40</sup>.

### **1.7.1. Anticoagulación**

Consecuentemente, la anticoagulación es la piedra angular del tratamiento de la TP aguda. En ausencia de tratamiento, se ha observado que un 83-100% de los casos de TP no recanalizan<sup>50,51</sup>. En los pacientes tratados con anticoagulación, la recanalización se logra en 39 – 58% de los casos, esta recanalización fue completa en un 73%<sup>28,50</sup>.

La presencia de ascitis y de trombosis de la vena esplénica, así como la presencia de varios factores protrombóticos y el retraso en el inicio de la anticoagulación son predictores de falla a la recanalización<sup>22,28</sup>.

Se recomienda la anticoagulación temprana dentro de los primeros treinta días del inicio de síntomas ya que la recanalización espontánea solo se ha reportado en casos de pancreatitis aguda y de trombosis posquirúrgica<sup>2</sup>. La mayoría de los autores recomiendan iniciar la anticoagulación vía parenteral con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada y posteriormente iniciar un AVK para mantener un INR de 2-3<sup>25</sup>.

El porcentaje de recanalización disminuye de 69% cuando la anticoagulación se inicia en la primera semana a 25% si se inicia en la segunda semana de la presentación de síntomas<sup>22</sup>.

La efectividad de los anticoagulantes orales de acción directa (AOAD) no ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, en un estudio observacional se documentó que la efectividad y la seguridad de los AOAD parece ser similar a la demostrada por los AVK o las heparinas<sup>10</sup>.



En la actualidad, los AOAD se encuentran aprobados para la prevención de infartos cerebrales isquémicos en pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular, en profilaxis posquirúrgica y en pacientes con trombosis venosas de sitios típicos (miembros inferiores y tromboembolia pulmonar)<sup>53</sup>.

El uso de los AOAD no se ha aprobado para el tratamiento de la trombosis en sitios atípicos, aunque las tasas de recurrencia y sangrado parecen no ser diferentes en estos pacientes (comparados con los que tienen trombosis en sitios típicos)<sup>9</sup>.

Se ha observado que la tasa de recurrencia de trombosis es similar entre los pacientes tratados con AOAD y los pacientes tratados con enoxaparina (24 versus 25 por 100 pacientes-año)<sup>9</sup>. La incidencia de sangrado fue similar en los pacientes con AOAD y los pacientes con anticoagulación tradicional<sup>8,9</sup>.

En un estudio realizado en 136 pacientes con trombosis portal no cirrótica de los cuales 84 recibieron anticoagulación, la tasa de incidencia de sangrado de tubo digestivo fue de 12.5 por 100 pacientes/año. El tratamiento con anticoagulación no aumentó el riesgo o la gravedad del sangrado<sup>27</sup>.

En un estudio retrospectivo de 120 pacientes con trombosis portal no cirrótica, se presentaron 83 eventos de sangrado de tubo digestivo en 37 pacientes y el riesgo de resangrado a 1, 5 y 10 años fue de 19%, 46% y 49%. En este caso, la anticoagulación fue un predictor de sangrado, pero no se asoció con la gravedad del mismo<sup>52</sup>.

La duración de la anticoagulación se recomienda que sea de al menos seis meses ya que la recanalización del flujo portal puede ocurrir hasta seis meses después de haber iniciado el tratamiento<sup>28,52</sup>. Otra estrategia de manejo es administrar anticoagulación por tres meses y tomar un estudio de imagen para valorar la recanalización de la vena porta. Si no se logra la recanalización, se recomienda continuar la anticoagulación por tres meses más<sup>25</sup>.

La anticoagulación a largo plazo se recomienda en pacientes con trombofilia o factores protrombóticos no corregibles, en caso de recurrencia de la trombosis, si existe historia familiar de trombosis venosas o cuando hay extensión del trombo a la VMS<sup>2,25</sup>.

En la trombosis portal crónica no cirrótica, el propósito de la anticoagulación es evitar la retrombosis del eje esplenoportal y la trombosis en otros territorios vasculares<sup>14,37</sup>. En los pacientes con várices esofágicas o antecedente de sangrado de tubo digestivo alto variceal, se recomienda retrasar el inicio de la anticoagulación hasta haber instaurado una adecuada profilaxis primaria o secundaria<sup>34</sup>. Se ha documentado la extensión de la trombosis con el uso de beta bloqueadores debido a la disminución en el flujo esplácnico<sup>54</sup>.

### **1.7.2. Otros tratamientos**

Las opciones terapéuticas distintas a la anticoagulación engloban a la trombólisis, la trombectomía quirúrgica o mecánica y la colocación de una TIPS. No obstante, no existen estudios que hayan comparado la eficacia y la seguridad de estos tratamientos frente a la anticoagulación temprana<sup>34</sup>.

La trombólisis farmacológica, la cual puede ser directa o indirecta, cuenta con una tasa de recanalización similar a la anticoagulación, pero con una tasa mayor de complicaciones<sup>55,56</sup>. Esta debe ser reservada para enfermos graves quienes tienen involucro de la VMS.

La trombectomía quirúrgica no está recomendada ya que se asocia con recurrencia de la trombosis y aumento en la morbilidad y mortalidad. En cuanto a la trombectomía mecánica transhepática percutánea, esta tiene la ventaja de remover el coágulo rápidamente si la TP tiene menos de 30 días; no obstante, la manipulación del sistema venoso esplácnico puede promover la recurrencia de la trombosis<sup>2</sup>.

Se estima que la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de trombosis portal se ha reducido del 30% al 10% en la última década, con la mayoría de los decesos relacionados a la enfermedad de base y no a la patología vascular<sup>1</sup>.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La trombosis de la vena porta es una de las principales afecciones vasculares a nivel hepático la cual ocurre normalmente en paciente con cirrosis descompensada pero también puede ocurrir en pacientes previamente sanos<sup>1,57</sup>. Una característica de la trombosis portal es que si no es detectada a tiempo puede causar hipertensión portal lo cual desencadena un aumento en la morbimortalidad y una disminución importante de la esperanza de vida de los pacientes<sup>57</sup>.

La anticoagulación temprana es la manera más efectiva de prevenir las complicaciones de la trombosis portal ya que se asocia a un mayor porcentaje de recanalización y a una disminución en el porcentaje de recurrencia de la trombosis<sup>35</sup>. Los avances en el tratamiento de la trombosis portal se han visto mermados por el pequeño número de casos y los escasos estudios para su evaluación.

Las heparinas y los antagonistas de la vitamina K siguen siendo lo único validado para el tratamiento de la trombosis en sitios atípicos los cuales incluyen a las venas de la circulación esplánica<sup>2</sup>. Existen estudios retrospectivos y reportes de caso que apoyan el uso de AOAD en el tratamiento de la trombosis de la vena porta con una efectividad y una incidencia de sangrado no diferente a la de la anticoagulación tradicional<sup>9,10</sup>.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Debido a que la trombosis portal en pacientes no cirróticos es una causa importante de morbimortalidad si no se trata a tiempo, es importante conocer las diferentes alternativas disponibles para su tratamiento.

En este estudio se plantea analizar la efectividad y la seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa en el tratamiento de la trombosis portal. De la misma manera se pretende conocer si las características de los pacientes, la extensión o la etiología de la trombosis afectan a la recanalización o la recurrencia de esta.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo primario**

Analizar la efectividad de los anticoagulantes orales de acción directa (AOAD) en el tratamiento de la trombosis portal en pacientes no cirróticos y compararlo con los antagonistas de la vitamina K (AVK) en cuanto al porcentaje de recanalización, la recurrencia de la trombosis, el desarrollo de datos de hipertensión portal y sangrado posterior al inicio.

### **4.2. Objetivos secundarios**

- Conocer las características generales de los pacientes con trombosis portal de etiología distinta a la cirrosis.
- Determinar si la extensión primaria de la trombosis hacia la VMS o la vena esplénica afecta los desenlaces primarios (recanalización, recurrencia/extensión de la trombosis y sangrado posterior al inicio).
- Determinar si el tiempo de inicio de anticoagulación es relevante para la recanalización.
- Determinar si la etiología de la trombosis afecta en la recanalización y la recurrencia de la trombosis portal.
- Determinar si los métodos invasivos de tratamiento se asocian a mayores tasas de recanalización.

## **5. HIPÓTESIS**

No aplica por ser un estudio descriptivo, observacional.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1. Diseño del estudio**

Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional y descriptivo.

### **6.2. Recolección de información**

Se solicitó en el Archivo Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) la lista de los pacientes con diagnóstico de trombosis portal que hayan ingresado a las áreas de hospitalización y/o de consulta externa de enero de 2011 a julio 2017.

Se realizó la revisión de los expedientes físicos, los archivos electrónicos de consulta externa (ehCOS Clinic®), el sistema de laboratorio interno del hospital (Labsis®) y el archivo imagenológico (Carestream Vue®).

Se seleccionaron los pacientes que no tenían asignado el diagnóstico de cirrosis y se dividieron en dos grupos según el tratamiento otorgado previamente, sean AVK o AOAD.

### **6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.**

#### **6.3.1. Criterios de inclusión**

Pacientes que ingresaron al INCMNSZ por la consulta externa o por el área de hospitalización con diagnóstico de trombosis portal que contaran con una tomografía o resonancia contrastada de inicio y otra de seguimiento.

#### **6.3.2. Criterios de exclusión**

Pacientes que ingresaron al INCMNSZ por la consulta externa o por el área de hospitalización con diagnósticos de cirrosis hepática o pacientes con ultrasonido como único método diagnóstico.

### **6.3.3. Criterios de eliminación**

Pacientes que perdieran seguimiento para valorar la recanalización o la recurrencia de la trombosis en menos de seis meses.

### **6.4. Análisis estadístico.**

Se realizó estadística descriptiva, utilizando una prueba de asimetría y curtosis para determinar normalidad. Se utilizó la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartiles como medida de dispersión en las variables continuas, y se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables categóricas. Se utilizó la prueba de chi-cuadrada para encontrar diferencias entre grupos en las variables categóricas y la prueba de U de Mann-Whitney en las variables continuas. Se utilizó una regresión logística para encontrar asociación entre los días a inicio de terapia de anticoagulación y el porcentaje de recanalización. Se tomó un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Los datos fueron analizados utilizando el software STATA v 12.

### **6.5. Definición de variables.**

Ver Anexo 1.



## 7. RESULTADOS

Se revisaron 161 expedientes de pacientes con diagnóstico de trombosis portal realizado entre enero de 2011 y julio de 2017 (Figura 1), de los cuales 63 presentaban una trombosis portal de etiología distinta a la cirrosis. Se tomaron los datos de 54 pacientes que no contaban con criterios de eliminación.

Dicha muestra se dividió en dos grupos: los pacientes que recibieron tratamiento con antagonistas de la vitamina K (n=28, designado como el grupo A) y los que recibieron tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (n=26, designado como el grupo B).

### 7.1. Características generales

En ambos grupos, no se encontró diferencia entre edad (mediana A = 43.5 años (29 – 59) vs B = 49.5 años (33 – 57),  $p = 0.209$ ). En el grupo de los pacientes tratados con AVK, un 53% eran mujeres y en los tratados con AOAD, un 38% ( $p = 0.266$ ). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables demográficas medidas.

Los pacientes con AVK tuvieron una mayor mediana de seguimiento de 36 meses comparado con los pacientes con AOAX, los cuales tuvieron una mediana de seguimiento de 14 meses ( $p = 0.007$ ).

No hubo diferencia entre las causas de la trombosis en ambos grupos ( $p = 0.243$ ). Las principales causas de TP fueron: cáncer A = 10.7% (n=3) vs B = 19% (n=5), cirugía A = 21% (n=6) vs B = 11.5% (n=3), infección o inflamación A = 3.5% (n=1) vs B = 19% (n=5), neoplasia mieloproliferativa A = 21% (n=6) vs B = 7% (n=2) y trombofilia A = 32% (n=9) vs B = 27% (n=7) (Tabla 1). Tampoco hubo diferencias significativas entre el grado de oclusión o la extensión de la trombosis hacia otros vasos (Tabla 2). Tampoco hubo alguna diferencia estadísticamente significativa entre la cantidad de días al inicio de tratamiento anticoagulante (1 vs 10).

## **7.2. Desenlaces primarios**

No existieron diferencias entre los grupos en los desenlaces primarios: porcentaje de recanalización (39.29% vs. 50.0%,  $p = 0.429$ ); recurrencia de la trombosis (3.57% vs. 11.54%,  $p = 0.264$ ) o presencia de sangrado (17.86% vs. 15.38%,  $p = 0.808$ ).

El desarrollo de datos de hipertensión portal es similar durante el seguimiento en ambos grupos (50% vs. 53%,  $p = 0.777$ ). La incidencia de cavernomatosis portal y de derivaciones esplenorenales fue similar en ambos grupos.

## **7.3. Objetivos secundarios**

No se encontró una asociación entre la extensión de la trombosis portal con y el porcentaje de recanalización, la presencia de retrombosis o de sangrado (Tabla 4). Este resultado se mantuvo al hacer el análisis separado por grupos. Tampoco se identificó un efecto estadísticamente significativo de la intervención sobre el porcentaje de pacientes que requirieron recanalización (57.14% vs 42.86%,  $p = 0.928$ ).

La regresión logística para buscar una asociación entre los días de inicio de terapia de anticoagulación y la recanalización no fue significativa ( $p = 0.087$ ). El odds ratio calculado fue de 0.971 y el intervalo de confianza al 95% fue de 0.94 - 1.004. De igual manera, este resultado se mantuvo al hacer el análisis separado por grupos.

No se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de retrombosis entre las distintas etiologías de trombosis identificadas en los pacientes ( $p = 0.880$ ) (Tabla 5). Los porcentajes de pacientes que tuvieron recanalización fueron diferentes entre las distintas etiologías ( $p = 0.047$ ) (Tabla 6), siendo más frecuente entre los pacientes que tenían más de una etiología identificada.

El porcentaje de recanalización de la trombectomía y la trombólisis fue similar al de los pacientes que solo fueron tratados con anticoagulación ( $p = 0.85$ ).

## 8. DISCUSIÓN

La trombosis portal en pacientes no cirróticos tiene diversas etiologías; las documentadas en este centro de tercer nivel son similares a las reportada a nivel mundial. El porcentaje de paciente con trombosis portal idiopática (11%) registrada en este estudio es similar a la de la literatura<sup>2</sup>.

Entre las etiologías documentadas en este estudio se encuentran las trombofilias en un 29% de los pacientes. Los estados protrombóticos documentados en este estudios son: la mutación en el gen de la MTHFR (55%, de los cuales el 40% son homocigotos), la mutación G20210A del gen de la protrombina (22%), síndrome antifosfolípidos (22%), resistencia a la proteína C activada (11%), deficiencia de proteína C (11%), hiperhomocisteinemia (11%), mutación en el factor V de Leiden (5%) y deficiencia de proteína S (5%) lo cual es similar a lo reportado en la literatura<sup>1</sup>.

En este estudio, la presencia de la mutación de JAK2 se detectó en un 14%, un porcentaje un poco más bajo que lo reportado en la literatura (17-35%)<sup>13</sup>. Los estados de inflamación abdominal reportados como causantes de trombosis portal fueron colangitis, apendicitis, pancreatitis y diverticulitis, lo cual es similar a lo reportado por Plessier *et al.*<sup>28</sup>

Debido a que se ha observado un claro beneficio de la anticoagulación en el tratamiento de la TP en paciente no cirróticos<sup>50,51</sup>, todos los pacientes no cirróticos con TP diagnosticados en el INCMNSZ reciben anticoagulación en ausencia de una contraindicación absoluta.

Todos los pacientes en este estudio recibieron heparina no fraccionada o de bajo peso molecular durante su hospitalización o como terapia puente para el uso de AVK. Esto es similar a lo que se recomienda en la literatura<sup>25</sup>.

El porcentaje de recanalización del flujo portal documentado es este estudio (44%) es similar a lo reportado previamente (39 – 58%)<sup>28,50</sup>.

Se observó una tendencia al uso de los AOAD en las trombosis asociadas a procesos inflamatorios o infeccioso a nivel abdominal. Al contrario de las provocadas por neoplasias mieloproliferativas en las se prefiere el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

En cuanto a la efectividad de los AOAD al compararlos con los AVK, no se mostraron diferencias en el porcentaje la recanalización, la recurrencia de trombosis, la aparición de datos de trombosis crónica en los primeros doce meses de seguimiento y la incidencia de sangrado. Existen pocos estudios que valoren estas variables, pero es similar a lo reportado por Janczak et al.<sup>9</sup>

A diferencia de lo reportado en la literatura<sup>22,28</sup>, la extensión de la trombosis a la vena esplénica no se asoció con menores porcentajes de recanalización. Los pacientes de este centro tratados con trombectomía mecánica o trombólisis percutánea no mostraron mejores desenlaces que los pacientes tratados solo con anticoagulación, tal y como ha sido reportado por otros autores<sup>55,56</sup>.

La mortalidad durante el seguimiento de estos pacientes no se asoció directamente a la trombosis portal, si no a su enfermedad de base.

## 9. CONCLUSIÓN

Debido a que la trombosis de la vena porta es una enfermedad de baja prevalencia en pacientes no cirróticos, es difícil determinar una conducta terapéutica a través de estudios observacionales. Por otro lado, es difícil realizar ensayos clínicos aleatorizados por los pocos casos que se presentan con el tiempo.

Es necesario mejorar el seguimiento de los pacientes no cirróticos que presentan trombosis de la porta ya que no existe un consenso en cómo se le debe dar seguimiento para detectar a tiempo sus probables complicaciones y disminuir la morbimortalidad que pudiera derivar de estas.

En este estudio se concluyó que el porcentaje de recanalización y de recurrencia de la trombosis no es diferente en los pacientes tratados con AOAD al compararlo con los que llevaban tratamiento con AVK. No se observaron diferencias en sangrado relacionado a la anticoagulación y mortalidad entre los grupos. Los resultados sugieren que la efectividad de los AOAD es similar a la de los AVK en el tratamiento de la trombosis portal no asociada a cirrosis; sin embargo, se requiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados para corroborar los hallazgos encontrados en este estudio lo cual es difícil por la baja incidencia con la que se presenta la trombosis portal en pacientes no cirróticos.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49:1729.
2. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(1):22-40.
3. Manzano-Robleda Mdel C, Barranco-Fragoso B, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: what is new? *Ann Hepatol.* 2015;14(1):20-7.
4. Nery F, Valadares D, Morais S, et al. Efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants use in acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis. *Gastroenterol Res.* 2017;10(2):141-143.
5. Lenz K, Dieplinger B, Buder R, et al. Successful treatment of partial portal vein thrombosis (PVT) with low dose rivaroxaban. *Z Gastroenterol.* 2014; 52(10):1175-1177.
6. Pannach S, Babatz J, Beyer-Westendorf J. Successful treatment of acute portal vein thrombosis with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2013; 110(4):626-627.
7. Martinez M, Tandra A, Vuppalanchi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation. *Hepatology.* 2014; 60(1):425-426.
8. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci.* 2016;61(6):1721-7.
9. Janczak DT, Mimier MK, Mcbane RD, et al. Rivaroxaban and Apixaban for Initial Treatment of Acute Venous Thromboembolism of Atypical Location. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(1):40-47.
10. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int.* 2017;37(5):694-699.
11. Ponziani FR, De Candia E, De Cristofaro R, Pompili M. Portal vein thrombosis occurrence in a cirrhotic patient during treatment with rivaroxaban. *Liver Int.* 2017;37(8):1251.

12. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12: 2115-2119.
13. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood*. 2008;111:4922–4929.
14. Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*. 2000;32:466-470.
15. Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology*. 1999;116:144-148.
16. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd- Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364-2368.
17. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology*. 2005;41:603-608.
18. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000;31:587-591.
19. Qi X, De Stefano V, Wang J, et al. Prevalence of inherited antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in portal vein system thrombosis and Budd-Chiari syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(3):432-42.
20. Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol*. 2002;70:126–132.

21. Bhattacharyya M, Makharia G, Kannan M, et al. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis – a study from north India. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:844–847.
22. Turnes J, García-Pagán JC, González M, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1412-7.
23. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, et al. Myeloproliferative disorders in portal vein thrombosis in adults. *Gastroenterology.* 1998;94:1063–1069.
24. Valla DC, Condat B, Lebrech D. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl 3:S224-7
25. Basit SA, Stone CD, Gish R. Portal vein thrombosis. *Clin Liver Dis.* 2015;19(1): 199-221.
26. Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(9):881-94.
27. Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: Risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology.* 2001; 120(2):490–7.
28. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010;51(1):2010-2018.
29. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol.* 2000;32(5):865-71.
30. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: insight into pathophysiology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16(2):143-55.
31. Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. *Postgrad Med J* 2006;82:642-648.
32. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:505–515.



33. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S25-38.
34. Llop E, Seijo S. Actuación ante la trombosis portal no cirrótica no tumoral. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:403-410.
35. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med*. 2016;374(10):959-68.
36. Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(54):2098-100.
37. Dhiman RK, Saraswat VA, Valla DC, et al. Portal cavernoma cholangiopathy: consensus statement of a working party of the Indian national association for study of the liver. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 1):S2-S14.
38. Parvey HR, Raval B, Sandler CM. Portal vein thrombosis: imaging findings. *Am J Roentgenol* 1994;162(1):77–81.
39. Wang JT, Zhao HY, Liu YL. Portal vein thrombosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4:515–518.
40. Berzigotti A, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán JC. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(5):308-16.
41. Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med*. 2010;123(2):111-9.
42. Bach AM, Hann LE, Brown KT, et al. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology*. 1996;201(1):149-54.
43. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1154-62.
44. Shah TU, Semelka RC, Voultzinos V, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative detection of portal vein thrombosis in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2006;12:1682–1688.

45. Lai L, Brugge WR. Endoscopic ultrasound is a sensitive and specific test to diagnose portal venous system thrombosis (PVST). *Am J Gastroenterol.* 2004;99(1):40-4.
46. Harmanci O, Bayraktar Y. How can portal vein cavernous transformation cause chronic incomplete biliary obstruction?. *World J Gastroenterol.* 2012;18(26):3375-8.
47. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology.* 1992;16(5):1195-8.
48. Jamieson NV. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69(9):1772-4.
49. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation.* 2000;69(9):1873-81.
50. Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, et al. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg.* 2011;35(11):2510–20.
51. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut.* 2001;49(5):720-4.
52. Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE, Van Buuren HR, Leebeek FW, Janssen HL. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost.* 2013;11(3):452-9.
53. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol.* 2015;95(5):389-404.
54. Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis – new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1–9.
55. Liu FY, Wang MQ, Fan QS, et al. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric venous thrombosis. *World J Gastro.* 2009;15:5028–5034.

56. Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, et al. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Inter Radiol.* 2005;16:651–661.
57. EASL Clinical Practice Guidelines. Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64(1):179-202.

## 11. ANEXOS

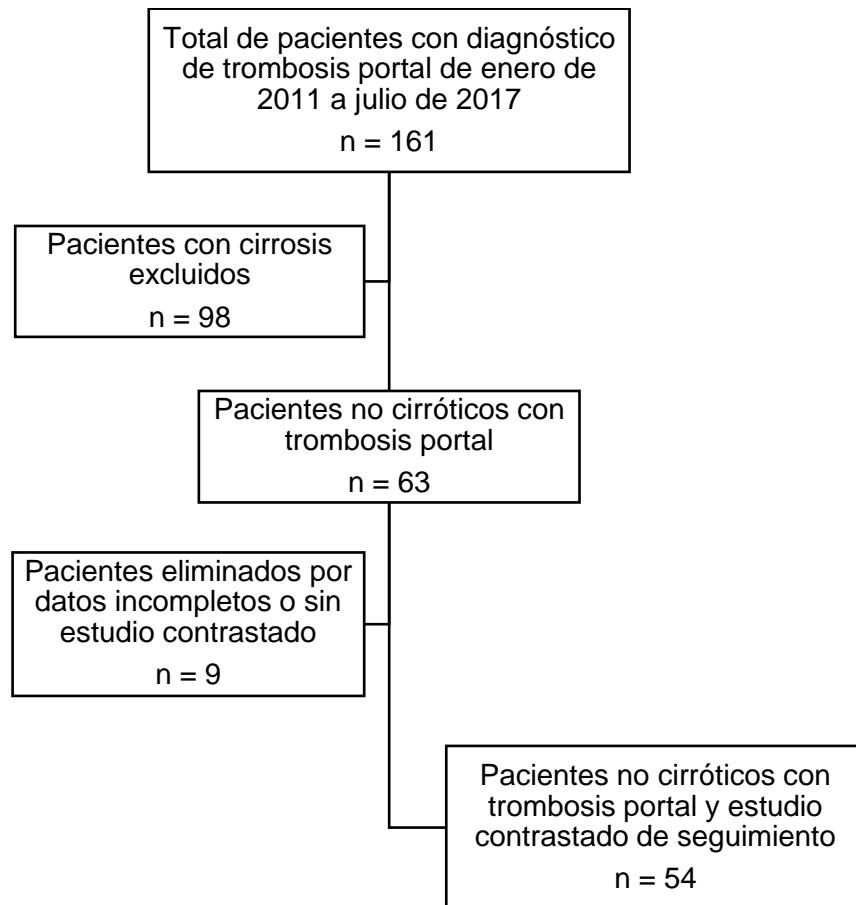
### Anexo 1 Definición de las variables

Variable	Definición	Unidad de medición	Tipo de variable
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona	Años	Cuantitativa
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que define a una persona	Femenino Masculino	Categórica
<b>Seguimiento</b>	Observación durante un período de tiempo	Meses	Cuantitativa
<b>Imagen inicial</b>	Estudio realizado para el diagnóstico de la TP	TC RM US	Categórica
<b>Imagen de seguimiento</b>	Estudio realizado para valorar la recanalización	TC RM US	Categórica
<b>Trombosis portal total</b>	Oclusión del 100% de la luz de la vena porta	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>Extensión a VMS proximal</b>	Presencia del trombo en la parte proximal de la VMS al diagnóstico	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>Extensión a VMS distal</b>	Presencia del trombo la totalidad de la VMS al diagnóstico	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>Extensión a esplénica</b>	Presencia del trombo en la vena esplénica al diagnóstico	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>Etiología</b>	Conjunto de causas de una enfermedad	Cáncer Cirugía Idiopática Inflamatoria NMP	Categórica
<b>Recanalización</b>	Restablecimiento del flujo portal detectado durante el seguimiento	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>Recurrencia de la trombosis</b>	Presencia de una nueva obstrucción a nivel venoso por un coágulo	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>Cirrosis</b>	Estadio final de la fibrosis a nivel hepático, diagnosticada durante el seguimiento de la TP	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>Cavernomatosis</b>	Presencia de vasos colaterales que diagnosticada durante el seguimiento de la TP	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>Hipertensión portal</b>	Presión elevada del sistema venoso portal o detección de	0 = No 1 = Sí	Categórica

	datos indirectos durante el seguimiento		
<b>Derivación esplenorrenal</b>	Diagnosticada al inicio o durante el seguimiento de la TP	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>TIPS</b>	Colocada previamente o durante el seguimiento de la TP como tratamiento o por otra indicación	0 = No 1 = Sí	Categórica
<b>Sangrado gastrointestinal</b>	Presencia de hematemesis, melena, hematoquecia o rectorragia durante el uso de anticoagulantes	0 = No 1 = Sí	Categórica

## 12. FIGURAS

Figura 1 Flujograma de la selección de pacientes



### 13. TABLAS

**Tabla 1. Características generales de los pacientes\***

	<b>AVK (n=28)</b>	<b>AOAD (n=26)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad (RIC)</b>	43.5 (29-59)	49.5 (33-57)	0.209
<b>Sexo</b>			
<b>Femenino</b>	15 (53.57)	10 (38.46)	0.266
<b>Masculino</b>	13 (46.43)	16 (61.54)	
<b>Etiología</b>			
<b>Cáncer</b>	3 (10.71)	5 (19.23)	0.243
<b>Cirugía</b>	6 (21.43)	3 (11.54)	
<b>SMP</b>	6 (21.43)	2 (7.62)	
<b>Infección/inflamación</b>	1 (3.57)	5 (19.23)	
<b>Trombofilia</b>	9 (32.14)	7 (26.92)	
<b>Cáncer más cirugía</b>	0 (0)	1 (3.85)	
<b>Idiopático</b>	3 (10.71)	3 (11.54)	

\*Todas las cantidades expresadas son n(%) a menos de que se especifique lo contrario.

**Tabla 2. Grado de oclusión y extensión de la trombosis al diagnóstico\***

	<b>AVK (n=28)</b>	<b>AOAD (n=26)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Trombosis portal total</b>	23 (82.14)	20 (76.92)	0.634
<b>Extensión a VMS proximal</b>	16 (57.14)	15 (57.69)	0.967
<b>Extensión a VMS distal</b>	9 (32.14)	3 (12)	0.080
<b>Extensión vena esplénica</b>	7 (25)	10 (38.46)	0.287

\*Todas las cantidades expresadas son n(%) a menos de que se especifique lo contrario.

**Tabla 3. Variables de desenlace\***

	<b>AVK (n=28)</b>	<b>AOAD (n=26)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Recanalización</b>	11 (39.29)	13 (50.0)	0.429
<b>Retrombosis</b>	1 (3.57)	3 (11.54)	0.264
<b>Desarrollo de hipertensión portal</b>	14 (50)	14 (53.85)	0.777
<b>Cavernomatosis</b>	15 (53.57)	10 (38.46)	0.286
<b>Sangrado</b>	5 (17.86)	5 (15.38)	0.808

\*Todas las cantidades expresadas son n(%) a menos de que se especifique lo contrario.

**Tabla 4. Asociación de extensión de trombosis portal con los distintos desenlaces principales**

Extensión de la TP	Recanalización		Retrombosis		Sangrado	
	N(%)	valor de p	N(%)	valor de p	N(%)	valor de p
VMS proximal	12 (40)	0.462	1 (3.33)	0.185	7 (23.33)	0.142
VMS distal	5 (45.45)	0.99	1 (9.09)	0.845	1 (9.09)	0.845
Vena esplénica	7 (46.67)	0.839	1 (6.67)	0.879	2 (13.33)	0.684

**Tabla 5. Porcentaje de pacientes con recurrencia de la trombosis por etiología**

Etiología	n	%
Cáncer	1	14.29
Cirugía	0	0
SMP	1	14.29
Infección/inflamación	1	16.67
Trombofilia	1	6.25
Cáncer más trombosis	0	0
Cáncer más cirugía	0	0
Idiopático	0	0

p = 0.880

**Tabla 6 Porcentaje de pacientes con recanalización por etiología**

Etiología	n	%
Cáncer	4	57.14
Cirugía	6	66.67
SMP	0	0
Infección/inflamación	4	66.67
Trombofilia	7	43.75
Cáncer más trombosis	1	100
Cáncer más cirugía	1	100
Idiopático	1	16.67

p = 0.047\*



**Tabla 7 Porcentaje de recanalización asociado a intervención.**

	<b>Con recanalización</b>	<b>Sin recanalización</b>
<b>Con intervención</b>	3	4
<b>Sin intervención</b>	20	23

Intervención = trombólisis percutánea o trombectomía mecánica de la vena porta.  
p = 0.857