

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ETIOLÓGICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES
CON TROMBOSIS VENOSA PORTAL NO CIRRÓTICA NO MALIGNA Y TROMBOFILIA
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN LA CIUDAD DE MÉXICO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. FERNANDO GIL LÓPEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JUAN RANGEL PATIÑO

CIUDAD DE MÉXICO

2022



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.

TÍTULO DE TESIS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ETIOLÓGICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES
CON TROMBOSIS VENOSA PORTAL NO CIRRÓTICA NO MALIGNA Y TROMBOFILIA
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN LA CIUDAD DE MÉXICO**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

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

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

Dr. Juan Rangel Patiño
Médico adscrito al Departamento de Hematología
Tutor de tesis

Dr. Diego Luis Carrillo Pérez
Médico adscrito a la Dirección Médica
Co-Tutor de tesis

Dr. Fernando Gil López
Médico residente de cuarto año de Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores, mentores, Fausto, Frida, Analy y Jorge, sin ustedes no hubiera sido posible.

A mi padre, a mi madre, a mi hermano y a mi novia, por ser mi motivo mejor.

Fernando Gil López

ÍNDICE	4
RESUMEN	5
1. MARCO TEÓRICO	6
1.1. Introducción	6
1.2. Epidemiología	6
1.3. Etiología y factores de riesgo	6
1.4. Manifestaciones clínicas	9
1.5. Diagnóstico	10
1.6. Determinación de la cronicidad	10
1.7. Tratamiento	11
1.8. Complicaciones	12
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. OBJETIVOS	15
4.1. Objetivo primario	15
4.2. Objetivos secundarios	15
5. HIPÓTESIS	16
6. METODOLOGÍA	16
6.1. Diseño del estudio	16
6.2. Recolección de datos	16
6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	16
6.4. Análisis estadístico	17
6.5 Definición de variables	17
7. RESULTADOS	18
8. DISCUSIÓN	21
9. CONCLUSIÓN	24
10. BIBLIOGRAFÍA	25

Resumen

Antecedentes e introducción: la trombosis del sistema venoso portal (TSVP) se define por una obstrucción de la vena porta, con o sin extensión a otros segmentos del sistema esplácnico venoso (vena esplénica o vena mesentérica superior). Clásicamente se presenta en el contexto de cirrosis hepática, Sin embargo, con menor frecuencia, esta entidad también se presenta en pacientes sin cirrosis hepática, cáncer o inflamación intraabdominal. Las características epidemiológicas y clínicas de este grupo son poco conocidas, especialmente en población latinoamericana.

Material y métodos: estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo. Se revisaron los expedientes físicos y los expedientes electrónicos de los pacientes con un abordaje diagnóstico de trombofilia primaria ante una TSVP, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y los registros del Laboratorio de Coagulación del Departamento de Hematología, de enero de 2000 a diciembre de 2021. Se excluyó a los pacientes con cirrosis, cáncer y condiciones inflamatorias intraabdominales. Se dividió a los pacientes en 2 grupos: trombofilia e idiopática. Se compararon variables clínicas y desenlaces pertinentes al diagnóstico de TSVP. Se empleó estadística descriptiva.

Resultados: se incluyeron en total 80 pacientes. La mediana de edad fue de 39 años (31-52) y 50% de los pacientes fueron del sexo masculino. Se documentó una trombofilia en 45 de los 80 casos (56.2%), de los cuales 51.1% fueron mujeres. En cuanto a la duración del tratamiento, el 60% de los pacientes con trombofilia recibieron tratamiento por >12 meses, contra el 42.9% en el grupo de idiopática ($p=0.128$). Respecto a la extensión de la trombosis, en ambos grupos la trombosis limitada a la vena porta fue la más frecuente (trombofilia 48.9%, idiopática 42.9%, $p=0.591$), seguida de la afección porto-mesentérica (trombofilia 46.7% vs idiopática 42.9%, $p=0.734$). Se encontró una mayor probabilidad de recanalización en el grupo de trombofilia respecto al grupo de idiopática [55.3% vs 31.3%, $p=0.044$, OR 0.36 (0.13-0.98), IC 95%]. Asimismo, el grupo de trombofilia desarrolló con mayor frecuencia várices gástricas o esofágicas durante el seguimiento [66.7% vs 33.3%, $p=0.038$, OR 0.25 (0.06-0.95), IC 95%]. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de hemorragia de origen variceal (33.3% en el grupo de trombofilia vs 42.9% en el grupo de idiopática), la incidencia de sangrado mayor (20% en el grupo de trombofilia vs 22.9% en el grupo de idiopática) ni en la frecuencia con la que recibían tratamiento anticoagulante al momento del sangrado (13.3% en el grupo de trombofilia vs 11.4% en el grupo de idiopática).

Conclusiones: Con base en los hallazgos de este estudio, el comportamiento clínico de los pacientes en los que se identifica una trombofilia subyacente no parece ser particularmente distinto, al menos en cuanto a las complicaciones propias de la hipertensión portal. Solicitar pruebas diagnósticas (complejas, en su mayoría) implica costos económicos, psicológicos y sociales, por lo que, especialmente en un país con recursos limitados como México, podría considerarse solicitar únicamente pruebas para SAF con la finalidad de determinar el tratamiento que deben recibir esos pacientes en caso de un resultado positivo. Por otro lado, la pauta de recibir anticoagulación a largo plazo y el tamizaje de hipertensión portal clínicamente significativa deben seguir las directrices establecidas para TSVP en presencia o ausencia de una trombofilia subyacente.

1. Marco teórico

1.1 Introducción

La trombosis del sistema venoso portal (TSVP) se define por una obstrucción de la vena porta, con o sin extensión a otros segmentos del sistema esplácnico venoso (vena esplénica o vena mesentérica superior). Esta puede definirse como aguda o crónica en función de las características imagenológicas: en la TSVP se aprecia la formación reciente de un trombo dentro de la vena porta y/o sus ramas derecha e izquierda, con o sin extensión a la vena porta y/o vena mesentérica superior, dicha obstrucción puede ser parcial o total. La trombosis venosa portal crónica (también conocida como obstrucción extrahepática de la vena porta) se caracteriza por la obliteración del lumen venoso portal y el desarrollo de colaterales porto-portales, proceso comúnmente conocido como transformación cavernomatosa; suele ocurrir un par de meses después de la trombosis aguda de la vena porta (1).

La TSVP constituye una complicación frecuente de los pacientes con cirrosis hepática y/o tumores malignos, situaciones donde se ha estudiado ampliamente. Sin embargo, aunque con mucho menor frecuencia, esta entidad también se presenta en pacientes sin cirrosis hepática, cáncer o algún factor de riesgo local como cirugía abdominal, infecciones intraabdominales, pancreatitis aguda o trauma abdominal (1-3).

1.2 Epidemiología

En población general, el conocimiento acerca de la incidencia y la prevalencia de la TSVP no cirrótica es limitado por su rareza. Se ha descrito una prevalencia de TSVP del 1%, en la mayoría de los casos de pacientes con cirrosis hepática y malignidad hepatobiliar, teniendo la TSVP no cirrótica no maligna una prevalencia mucho menor (4).

De forma similar, otro estudio multicéntrico realizado en Suecia reportó una tasa de incidencia de 0.7 por 100,000 habitantes por año y una prevalencia de 0.7 por cada 100,000 habitantes (5). Un estudio más reciente, llevado a cabo en Italia, analizó una cohorte de 3535 pacientes hospitalizados por una primera TSVP del año 2002 a 2012, reportando una incidencia de 3.8 por cada 100,000 habitantes masculinos y 1.7 por cada 100,000 habitantes mujeres (6).

1.3 Etiología

Excluyendo a pacientes con TSVP de etiología cirrótica, se identifica un factor de riesgo en aproximadamente 70% de los pacientes. En el estudio multicéntrico más grande realizado hasta el momento, que incluyó a países europeos, en 42% de los pacientes se documentó al menos un factor protrombótico sistémico y en 21% de los casos se documentó un factor de riesgo local (3).

Dentro de los factores de riesgo más frecuentemente asociados a TSVP se encuentran la presencia de diferentes tipos de cáncer, neoplasias mieloproliferativas (NMP) como la policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis primaria; trombofilias heredadas (Factor V de Leiden, mutación del gen de protrombina G20210A, deficiencia de proteína C y S y deficiencia de antitrombina III), trombofilia adquirida (síndrome antifosfolípidos,

hemoglobinuria paroxística nocturna), otros factores de riesgos sistémicos (enfermedad autoinmune y vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, embarazo, suplementación hormonal), factores locales (condiciones inflamatorias intraabdominales como pancreatitis y sepsis abdominal), trauma y cirugía intraabdominal (esplenectomía, Whipple, bypass gástrico, hepatectomía y trasplante hepático) (1-3).

El término trombofilia se refiere a condiciones que generan un estado de hipercoagulabilidad y que están asociadas con un riesgo incrementado de trombosis (7). Tanto alteraciones hereditarias como adquiridas se asocian con un riesgo incrementado de trombosis venosas espláncicas.

En los estudios más representativos, las trombofilias más frecuentemente identificadas en pacientes no cirróticos fueron NMP (21%), mutación del gen de la protrombina G20210A (15%) y síndrome antifosfolípidos (SAF)(8%) (1-3).

Las NMP son trastornos clonales crónicos de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizadas por una sobreproducción de granulocitos maduros y funcionales, eritrocitos y/o plaquetas (1). Para realizar el diagnóstico es necesario cumplir criterios diagnósticos de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (8).

La presencia de la mutación con ganancia de función JAK2 V617F está estrechamente relacionada con dichas neoplasias y se ha asociado con trombosis venosas del lecho espláncico (9), mientras que es responsable en menor medida de la trombosis venosa en otros sitios (10, 11).

Por otro lado, en aquellos pacientes con NMP y con ausencia de la mutación JAK2 V617F, se ha descrito que mutaciones del gen de la calreticulina, JAK2 con mutaciones a nivel del exon12 así como otras mutaciones a nivel de JAK2 podrían asociarse a la presencia de TSVP (12, 13). Recientemente publicado, el VII consenso de Baveno sugiere que en todos los pacientes adultos con trombosis venosa espláncica primaria en los que no se documentó una mutación conductora de neoplasia mieloproliferativa, se considere la realización de biopsia de médula ósea para descartar NMP, especialmente en pacientes sin factores de riesgo para trombosis (evidencia de calidad moderada, recomendación débil) (13).

Es importante destacar que en población mexicana se ha descrito una incidencia de NMP significativamente menor respecto a poblaciones caucásicas. La razón de ello no es clara, pero podría deberse a sub-diagnóstico (14).

El síndrome antifosfolípido (SAF, también conocido como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos) constituye un síndrome autoinmune complejo e infrecuente caracterizado por eventos de trombosis venosa y arterial, así como complicaciones obstétricas, en presencia de anticuerpos antifosfolípidos, como son los anticuerpos anti-cardiolipina, anti-beta 2 glucoproteína I y anticoagulante lúpico (15). Su incidencia anual se ha estimado entre 1.1 y 2.1 casos por 100,000 habitantes (datos de Estados Unidos e Italia) y la prevalencia se ha estimado en 50 casos por 100,000 personas (16, 17). En México, no se cuenta con estadísticas certeras al respecto. Se ha estimado una prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos de alrededor del 5-15% en pacientes con trombosis portal, aunque es importante destacar que en la mayoría de los estudios donde se ha reportado

dicha prevalencia únicamente se realizó una medición de los anticuerpos mencionados. (1, 3, 18).

En cuanto a la mutación G20210A del factor II (protrombina) y el factor V de Leiden, se ha descrito su prevalencia en población mexicana en quienes se realizaron pruebas diagnósticas en busca de trombofilia primaria ante la sospecha de un estado procoagulante. En dicho estudio retrospectivo, se incluyeron 95 pacientes y se reportó una prevalencia de 2.1% y 5.2%, en cada grupo respectivamente, cabe señalar que 50% de los pacientes presentó trombosis venosa en un sitio inusual (19).

En el caso de la mutación G20210A del factor II dicha cifra es significativamente menor respecto a lo reportado en población europea principalmente, donde la prevalencia es del 3-22% en pacientes con trombosis portal (3, 18, 20). Se trata de una trombofilia que incrementa 4-5 veces el riesgo de trombosis portal, según los resultados de un metaanálisis publicado en 2008 (21).

La prevalencia de la deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina III es difícil de estimar puesto que se han descrito cifras más bajas en los niveles séricos en población global de raza negra al compararse con poblaciones de raza blanca (22). Todavía más, la presencia de cirrosis hepática y el uso de antagonistas de vitamina K dificulta la interpretación de dichos resultados. Sin embargo, fuera de dichos contextos, se ha documentado una prevalencia notablemente mayor de dichas deficiencias en población con TSVP por lo que se les considera un factor etiológico en la patogenia cuando se encuentran presentes (1).

Existen otros factores etiológicos que se han asociado con menor frecuencia al desarrollo de TSVP. Entre ellos se encuentra la hemoglobinuria paroxística nocturna, la cual es un trastorno hematológico de las células progenitoras hematopoyéticas y se ha asociado más fuertemente a síndrome de Budd-Chiari, con una prevalencia del 0-2% en pacientes con TSVP (1, 3, 23). En este caso, aquellos pacientes con una clona de HPN superior al 60% de los granulocitos tienen un riesgo incrementado de trombosis, existen algunas hipótesis pero aún no está claro el por qué existe una predisposición a la trombosis venosa del lecho esplácnico (24). Por lo anterior, se sugiere que se evalúe dicha condición en el contexto de TSVP (1).

Enfermedades autoinmunes, la enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis primarias, sarcoidosis, enfermedad celíaca e infección aguda por citomegalovirus también se han asociado con trombosis venosas del lecho esplácnico (25).

Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales y el embarazo también son considerados factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosas esplácnicas (1, 26). Es importante mencionar que la presencia de un factor de riesgo no excluye la necesidad de realizar el abordaje diagnóstico completo, puesto que puede haber varias combinaciones de factores de riesgo en un mismo sujeto (13).

Es importante la búsqueda de un factor etiológico subyacente en el contexto de TSVP, puesto que ello puede tener implicaciones terapéuticas o pronósticas. La presencia de una trombofilia congénita o adquirida podría influenciar la duración del tratamiento anticoagulante; clásicamente se indican 6 meses de tratamiento ante una TSVP aguda,

aunque en el caso de documentarse una trombofilia congénita o adquirida, debe considerarse el tratamiento anticoagulante con duración indefinida (1), ante el riesgo incrementado de recurrencia de la trombosis (27, 28).

El único estudio realizado en población mexicana incluyó 25 pacientes con TSVP no cirrótica. El factor de riesgo más frecuente para el desarrollo de TSVP fueron las condiciones inflamatorias intraabdominales (pancreatitis, enfermedad diverticular) con 32%, seguido de cáncer (cáncer de páncreas, de duodeno, colangiocarcinoma y mesotelioma sarcomatoide, 28%) y aquellos en los que no se identificó ninguna causa (28%). Únicamente se reportó un estado procoagulante en 8% como factor de riesgo (2 pacientes, no se especifica el estado procoagulante). Se menciona además que el tabaquismo podría ser un factor asociado debido a la alta prevalencia en dicha población (72%) (29).

1.4 Manifestaciones clínicas

En el caso de la trombosis portal aguda no cirrótica se ha descrito que el dolor abdominal se encuentra presente hasta en el 90% de los casos, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el 85%. Una gran cantidad de pacientes únicamente presentan síntomas inespecíficos, por lo que el diagnóstico es pasado por alto en su fase aguda. La gravedad de la presentación parece depender de la etiología y la extensión de la trombosis, teniendo la extensión aguda del trombo hacia la vena mesentérica superior mucho mayor riesgo de isquemia e infarto intestinal (y con ello una alta morbilidad y mortalidad) (3). Reconocer un infarto venoso mesentérico puede resultar difícil puesto que las manifestaciones clínicas, biológicas y radiológicas son inespecíficas. Dolor abdominal persistente a pesar de anticoagulación, peritonismo, la presencia de fallas orgánicas (choque, daño renal agudo, acidosis metabólica, hiperlactatemia), ascitis masiva y sangrado rectal podrían sugerir el diagnóstico (1, 30, 31).

La química hepática generalmente no muestra anomalías y se ha descrito ascitis hasta en un 50% de los casos, siendo en la mayoría de los casos evidente únicamente por un estudio de imagen (1, 3).

Después de una trombosis portal aguda, en ausencia de recanalización, el lumen venoso portal se oblitera y se desarrollan colaterales porto-portales, proceso conocido como transformación cavernomatosa de la vena porta, de lo cual resulta el "cavernoma portal", el cual se desarrolla completamente en un par de meses después de la trombosis aguda; a dicha condición se le ha designado como trombosis crónica de la vena porta (1). Es frecuente que se documente su presencia de forma incidental, a través de esplenomegalia, citopenias, várices gastro-esofágicas, gastropatía hipertensiva portal o colaterales portosistémicas en un estudio de imagen abdominal (1, 5, 32). Se trata de una condición en la que la hipertensión portal contrasta con un función hepática normal y cifras de fosfatasa alcalina, gammaglutamil transferasa y transaminasas prácticamente normales.

Algunos pacientes presentan dolor abdominal post-prandial, síntomas de obstrucción intestinal incompleta debido a una estenosis isquémica y con mucho menor frecuencia, síntomas biliares como pancreatitis, colecistitis y cólico biliar, debido a colangiopatía portal, una condición caracterizada por compresión y deformación de los conductos biliares intra y extrahepáticos debido al cavernoma portal (5, 32, 33). Sin embargo, usualmente es asintomática y en general, no tiende a progresar (2, 34).

La complicación más frecuente es el sangrado gastrointestinal secundario a hipertensión portal, seguido de trombosis recurrente y, con menor frecuencia, complicaciones biliares (5, 32, 33, 35). En pacientes sin várices gastroesofágicas, la probabilidad de desarrollarlas es de 2% al año y 22% a 5 años (2, 36).

La presencia de ascitis se ha descrito hasta en una quinta parte de los pacientes (más frecuente en trombosis crónica de larga evolución) (35). Por otra parte, las infecciones bacterianas y encefalopatía hepática manifiesta son infrecuentes, salvo en el contexto de sangrado gastrointestinal (1, 2, 37).

1.5 Diagnóstico

El ultrasonido Doppler suele ser el primer estudio de imagen realizado en el contexto de dolor abdominal. En escala de grises, el trombo se puede apreciar como material hipo o iso-ecoico que ocupa el lumen de una vena ligeramente dilatada (trombosis portal aguda) o material hiperecoico en la trombosis portal crónica, después de la organización del coágulo (2). Puede detectar una ausencia de flujo dentro de la vena porta, la desventaja consiste en que se trata de un estudio dependiente de la experiencia del operador y puede verse limitado por obesidad, ascitis y gas intestinal; se ha descrito una sensibilidad y especificidad de 89-93% y 92-99%, respectivamente (2, 38, 39).

El flujo venoso portal normal excluye el diagnóstico de trombosis venosa portal, pero en caso de documentarse una trombosis venosa amerita la realización de una tomografía computarizada multifásica (TC) o una resonancia magnética (RM) de abdomen con medio de contraste para la confirmación diagnóstica (1, 2).

La fase portal de la TC de abdomen demuestra la ausencia del lumen vascular visible, lo que corresponde al coágulo de la vena porta y además proporciona información adicional acerca de la extensión del trombo a las venas y arcos mesentéricos, la presencia de un factor local en caso de que lo hubiera y/o de congestión e isquemia intestinal (1). Sus ventajas abarcan su amplia disponibilidad y facilidad en la visualización por parte de los clínicos. Las desventajas incluyen la exposición a radiación y las variaciones técnicas que pueden limitar la interpretación (2).

Por otro lado, la imagen por resonancia magnética multifásica con medio de contraste ha reemplazado a la TC como la prueba diagnóstica de primera línea después del ultrasonido en muchas instituciones. Sus ventajas incluyen la ausencia de exposición a radiación y posiblemente una mayor sensibilidad para detectar enfermedad biliar o tumores malignos concurrentes. Las desventajas son un mayor costo, la experiencia del centro, el riesgo de artefactos por movimiento y la calidad variable de las imágenes debido a ascitis u obesidad (2).

1.6 Determinación de la cronicidad

Determinar el momento en el que ocurrió la trombosis portal puede ser difícil. Una historia clínica detallada con énfasis en algún evento disparador o posibles síntomas asociados (dolor abdominal o ascitis de nueva aparición) es importante. Cuando se diagnostica en pacientes "asintomáticos" de forma incidental, el comparar el estudio con uno previo podría ayudar a establecer la temporalidad (2). El VII consenso de hipertensión portal de Baveno

propone dividir a la trombosis venosa portal en reciente (presente por <6 meses) y crónica (presente por >6 meses).

Debido a que la TSVP aguda tiene muchas mayores probabilidades de recanalización con el tratamiento anticoagulante respecto a la TSVP crónica, clásicamente se ha considerado necesario establecer una estimación de la temporalidad de la misma. Un trombo “fresco” podría aparecer isodenso o incluso hiperdenso en la TC simple. En pacientes sin cirrosis ni hipertensión portal pre-existente y sin NMP subyacente, la ausencia de colaterales portosistémicas y un bazo de tamaño normal refuerza el diagnóstico de una trombosis aguda (40).

En pacientes no cirróticos, la presencia de un cavernoma portal, colaterales venosas, u otros datos de hipertensión portal, así como la obliteración de la vena porta sugieren una trombosis crónica o de larga evolución. Otros datos que sugieren un proceso crónico son la presencia de una calcificación dentro de la pared vascular o del trombo, así como esplenomegalia asociada a colaterales venosas extensas (2, 40).

1.7 Tratamiento

Aunque la historia natural de la TSVP aguda no cirrótica no es del todo conocida, es claro el papel del tratamiento con anticoagulantes, cuya meta inmediata es evitar la propagación del trombo y promover la recanalización; la resolución de la trombosis sin intervención es extraordinariamente rara (2).

La anticoagulación es la piedra angular del tratamiento para la TSVP reciente (aguda) no cirrótica no tumoral y debería iniciarse al momento del diagnóstico. En el contexto agudo, debería comenzarse con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, seguido de antagonista de vitamina K. Recientemente, el VII Consenso de hipertensión portal de Baveno recomendó reservar el uso de heparina no fraccionada a casos seleccionados (tasa de filtración glomerular <30 ml/min, procedimiento invasivo a corto plazo), debido al riesgo incrementado de trombocitopenia inducida por heparina (2, 13).

Aunque la evidencia es limitada, parece ser que los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) pueden ser considerados como la primera opción, en ausencia de síndrome antifosfolípidos “triple positivo” (13).

El tratamiento anticoagulante debe ser administrado por al menos 6 meses en todos los pacientes sin cirrosis con una TSVP reciente. Después de 6 meses, la anticoagulación a largo plazo se recomienda en pacientes con un estado protrombótico no reversible; aunque con menos evidencia que respalde esta recomendación, también debe considerarse en los pacientes sin un estado protrombótico subyacente. Si por cualquier motivo se discontinúa la anticoagulación, una cifra de dímero D <500 ng/ml un mes después de haber discontinuado el tratamiento es un predictor de bajo riesgo de recurrencia. (13)

Por otro lado, debido al riesgo de trombosis recurrente, los pacientes deben tener un seguimiento por imagen independientemente de la continuidad de la anticoagulación (13). Se recomienda la realización de una TC seis meses después de una TSVP aguda. En pacientes con TSVP crónica o cavernoma o en aquellos con resolución incompleta de la trombosis a los 6 meses, se recomienda la anticoagulación a largo plazo.

Finalmente, debe asegurarse una profilaxis para sangrado por hipertensión portal en el contexto de várices de alto riesgo, así como un tamizaje en el caso de que no se cuente con datos de hipertensión portal al diagnóstico, por el riesgo de desarrollarlas, como se describe en el siguiente apartado (13).

1.8 Complicaciones

La mayor complicación de la TSVP crónica es el sangrado gastrointestinal, por lo que el tratamiento con anticoagulantes debe ser vigilado estrechamente. La eficacia y los riesgos de la anticoagulación para la TSVP crónica se han descrito principalmente en análisis retrospectivos que varían en cuanto a las características de las cohortes, definiciones de desenlaces, tratamiento y seguimiento (2, 27, 28, 33, 36, 41).

Un estudio pionero publicado en 2001 por Condat y colaboradores (33) evaluó 103 pacientes con TSVP crónica, no cirrótica, no tumoral, de los cuales 84 recibieron tratamiento anticoagulante. Aquellos con estados protrombóticos subyacentes que no recibieron anticoagulación fueron más propensos a desarrollar trombosis, y la anticoagulación no incrementó el riesgo de sangrado, este último hallazgo se ha repetido en múltiples estudios retrospectivos (2, 28, 36).

Se han publicado estudios de cohortes prospectivas que han permitido conocer la historia natural de la trombosis venosa esplácica, la seguridad y eficacia de la anticoagulación y sus desenlaces. Sin embargo, los resultados se ven limitados debido a la heterogeneidad de dichas cohortes (inclusión de pacientes cirróticos, no cirróticos, TSVP maligna) y el hecho de que no se hacen distinciones claras entre TSVP aguda o crónica (2, 41, 42).

La presencia de ascitis o esplenomegalia al diagnóstico está independientemente asociada con la presencia de várices gastroesofágicas, aunque su ausencia no excluye la posibilidad de que se encuentren presentes (2, 41), por lo que se recomienda la profilaxis primaria o secundaria de sangrado con betabloqueadores no selectivos (BBNS) y/o ligadura endoscópica con bandas. De acuerdo con el VII consenso de Baveno, actualmente no existen datos suficientes para decidir entre el uso de beta-bloqueadores o terapia endoscópica como profilaxis primaria de sangrado variceal en el contexto de TSVP crónica o cavernoma y se sugiere que se apliquen las guías de cirrosis. En cuanto a la profilaxis secundaria, se recomienda la combinación de BBNS y ligadura endoscópica con bandas (13).

En todos aquellos pacientes en quienes la trombosis no presenta recanalización, deberían ser sometidos a tamizaje de várices gastroesofágicas dentro de 6 meses a partir del episodio agudo. En ausencia de várices, se recomienda repetir la endoscopia cada 12 meses y cada 2 años desde entonces (13).

2.0 Planteamiento del problema

En las últimas décadas se ha descrito cada vez con más frecuencia la presencia de TSVP en individuos sin cirrosis, principalmente en pacientes con cáncer, infecciones o estados inflamatorios intraabdominales y, con menor frecuencia, en pacientes con trombofilias, así como en personas previamente sanas, debido quizá en gran parte a un incremento en la disponibilidad de herramientas de imagen como la TC o la RM y a un incremento en la concientización del personal médico.

Con lo anterior, ha incrementado el conocimiento acerca de la patogenia de dicha entidad (fuera del contexto de cirrosis), su historia natural, desenlaces y complicaciones, lo que ha permitido generar directrices de tratamiento, aunque la evidencia sólida al respecto es todavía escasa.

Algunos de los principales problemas en cuanto a los estudios que han generado el conocimiento antes descrito son la naturaleza retrospectiva de los mismos y, probablemente con mayor importancia, el hecho de que no suele hacerse una distinción entre los casos que afectan a pacientes con cirrosis, pacientes sin cirrosis, enfermos de tumores malignos gastrointestinales o de otro origen, neoplasias mieloproliferativas, trombofilias primarias, infecciones o estados de inflamación intraabdominal, cirugía intraabdominal o eventos de traumatismo abdominal, lo que dificultaría conocer si existen características o comportamientos distintos entre cada una de estas condiciones. En México no existen datos confiables acerca de la epidemiología de la trombosis venosa portal, tampoco existen estadísticas oficiales acerca de las trombofilias primarias o adquiridas que afectan con mayor frecuencia a la población que desarrolla trombosis venosa, situaciones que limitan la posibilidad de establecer protocolos adecuados de abordaje diagnóstico, tamizaje, seguimiento y tratamiento para nuestra población.

3.0 Justificación

La TSVP no cirrótica representa un problema cada vez más reconocido, cuyas características epidemiológicas y clínicas no se encuentran bien definidas, debido quizá a subdiagnóstico y falta de reconocimiento de la entidad. En este estudio se plantea analizar las características de una población exclusivamente compuesta por pacientes no cirróticos, sin un diagnóstico de neoplasia sólida maligna, atendidos en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México, en los que se realizó una investigación de trombofilia primaria o adquirida ante el diagnóstico de TSVP, excluyendo a pacientes con un factor local (inflamación intraabdominal) predisponente, con la finalidad de conocer la etiología y si ello confiere un comportamiento distinto en este grupo de pacientes, lo que podría ameritar conductas de seguimiento, profilaxis y tratamiento distintas respecto a lo ya establecido en la literatura actual. No existe hasta el momento ningún estudio publicado realizado en México con dicho objetivo.

4.0 Objetivos

4.1 Objetivo primario:

Determinar si existen diferencias respecto a las características clínicas, imagenológicas, y desenlaces entre los pacientes con TSVP en los que se documentó una trombofilia en comparación con los pacientes con TSVP idiopática, en la población de un centro hospitalario de tercer nivel en la Ciudad de México.

4.2 Objetivos secundarios:

- 1.- Conocer las características demográficas, comorbilidades, especificaciones de tratamiento, seguimiento y desenlaces de los pacientes con TSVP idiopática.
- 2.- Determinar las características clínicas, serológicas o imagenológicas que se asocian a mayor recurrencia de trombosis, sangrado y recanalización en pacientes con TSVP.
- 3.- Conocer las características clínicas, imagenológicas y desenlaces según el tipo de trombofilia documentada en pacientes con TSVP idiopática.
- 5.- Describir las características imagenológicas y endoscópicas de los pacientes con TSVP.

5.0 Hipótesis:

La documentación de trombofilia en los pacientes con TSVP se asocia a trombosis más extensas, menos recanalización y mayor sangrado y retrombosis que los pacientes con TSVP idiopática en los que no se documentó trombofilia

6.0 Metodología

6.1 Diseño del estudio:

Cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

6.2 Recolección de información

En el Archivo Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se solicitó la lista de pacientes con diagnóstico de trombosis venosa portal, excluyendo en dicha búsqueda a los pacientes con diagnóstico cirrosis hepática, que ingresaron a Hospitalización y/o Consulta Externa de enero de 2000 a diciembre de 2021.

Se revisó además el registro propio del Laboratorio de Coagulación del departamento de Hematología del INCMNSZ, respecto a los pacientes con el diagnóstico de trombosis venosa en quienes se realizó un abordaje diagnóstico de trombofilia primaria congénita o adquirida y los pacientes en quienes se realizó una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para búsqueda de mutación de JAK2.

Se revisaron los expedientes físicos y los expedientes electrónicos (SoTeCi Clinic), el sistema de exámenes de laboratorio interno del Instituto (Labsis) y el archivo imagenológico (Carestream Vue).

6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años, con diagnóstico de trombosis portal o su extensión con confirmación por imagen (TC, ultrasonido Doppler o imagen por resonancia magnética). Los pacientes deberían contar con abordaje de trombofilia adquirida o congénita (al menos una determinación de alguno de los marcadores serológicos de síndrome antifosfolípidos, anticoagulante lúpico o, bien, al menos una determinación de JAK 2 por prueba de reacción en cadena de la polimerasa). No se consideró un tiempo mínimo para la inclusión al estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyó a los pacientes con causas secundarias de TSVP incluyendo las siguientes, biopsia compatible con cirrosis hepática, estigmas clínicos de cirrosis hepática, datos laboratoriales de insuficiencia hepática (bilirrubina total >2 mg/dL, asociado a hipoalbuminemia y prolongación del INR) sin otra causa que lo explique, pacientes con

cáncer activo en los últimos 6 meses, infección intraabdominal en los últimos 6 meses a partir del diagnóstico, cirugía abdominal en los últimos 3 meses, pancreatitis aguda en los últimos 6 meses, trombosis esplénica aislada o mesentérica aislada o suprahepáticas. Asimismo, se excluyó a los paciente que no contaban con ninguna determinación de marcador de SAAF o JAK2,

Criterios de eliminación:

Se eliminó a los pacientes con datos incompletos en el expediente clínico.

6.4 Análisis estadístico

El análisis se llevó a cabo mediante estadística descriptiva. Para el caso de las variables continuas se empleó mediana y media como medida de dispersión en las variables continuas. Para el caso de las variables categóricas se emplearon frecuencias y proporciones. Para determinar diferencias entre grupos en las variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas, según su distribución, se empleó la prueba T de Student o U de Mann-Whitney. Se consideró significancia estadística con un valor de $p \leq 0.05$. Se estimó el riesgo provisto por cada una de las variables expresado a través de razón de momios [Odds ratio (OR)] con un intervalo de confianza del 95%. Para todo lo anterior, se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

6.5 Definición de variables

Véase en el Anexo 1

7.0 Resultados

En el periodo de 2000 a 2021 se identificaron 106 pacientes con TSVP no cirrótica, de los cuales se excluyeron 7 por ser asociados a infección intraabdominal, uno por ser asociado a cáncer activo y 18 por no tener un abordaje mínimo de trombofilia; finalmente se analizaron 80 pacientes. Los hallazgos clínicos y epidemiológicos se describen en la **Tabla 1**. La mediana de edad fue de 39 años (31-52) y 50% de los pacientes fueron del sexo masculino. Las comorbilidades más frecuentes fueron tabaquismo (21.3%), diabetes mellitus (15%), hipertensión arterial sistémica (13.8%), obesidad (7.5%), lupus eritematoso generalizado (3.8%) y enfermedad renal crónica (1.3%); el 35% tuvo un evento de trombosis venosa previa al diagnóstico. En cuanto al consumo de fármacos con una potencial implicación al diagnóstico se encontró a 11.3% con anticoagulantes, 3.8% con antiagregantes y 3.8% con anticonceptivos.

El diagnóstico fue realizado por tomografía contrastada en la mayoría de los pacientes (76.3%); solo al 18,8% se le realizó ultrasonido Doppler y al 5% resonancia magnética. La trombosis se limitó a la vena porta en 46.3% de los pacientes, en 45% de los casos se extendió a la vena mesentérica superior (porto-mesentérica) y en 8.8% a la vena esplénica (porto-esplénica). Se encontraron datos de cronicidad por imagen al momento del diagnóstico en 66.3% y esplenomegalia en 66.3% de los pacientes. Además, se documentó la presencia de várices gástricas o esofágicas en 47.5% de los pacientes, por medio de endoscopia gastrointestinal o por tomografía contrastada.

Con mayor frecuencia, el tratamiento recibido al alta después del diagnóstico fueron los antagonistas de vitamina K (36.3%), seguidos de los DOAC (27.5%); solo 2.5% recibió trombolisis y 3.8% heparina de bajo peso molecular. Más de la mitad de los pacientes (52.5%) recibió el tratamiento por al menos un año.

Se realizó estudio de imagen de seguimiento en 70 de los 80 pacientes. De esos 70 individuos, se documentó recanalización en 44.3%. Únicamente 2 presentaron un nuevo evento de trombosis portal (2.9%). De los pacientes en los que no se habían documentado várices gástricas o esofágicas al momento del diagnóstico, 51.3% las desarrollaron durante el seguimiento (20 de 39).

Se realizó biometría hemática al diagnóstico en 66 pacientes (82.5%). Los hallazgos se muestran en la **Tabla 1**. La media de hemoglobina fue de 12.68 g/dl (+/- 2.69) y 37.8% presentaron anemia, la mediana de leucocitos fue de 7 100 células/uL (IQR 5 000-9 500) y 15.1% presentaron leucopenia y la mediana de plaquetas fue de 224 000 células/uL (IQR 127 500-337 750) y 30.3% presentaron trombocitopenia.

El 23.8% presentó un nuevo evento de trombosis venosa (diferente del sistema venoso portal) o arterial. El 31.3% desarrolló ascitis, el 37.5% sangrado de origen variceal (30 casos de 80 evaluados), y el 21.3% se clasificó como sangrado mayor, de acuerdo a la definición de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia. Al momento del sangrado, de los 30 pacientes que presentaron sangrado, 12.5% recibía tratamiento con anticoagulantes.

Se documentó una trombofilia en 45 de los 80 casos (56.2%), de los cuales 51.1% fueron mujeres. Los diagnósticos en orden de frecuencia fueron SAAF 48.8%, mutación de JAK2 28.8%, deficiencia de proteína S 22%, mutación G20210A 13%, deficiencia de proteína C

11.1%, Factor V de Leyden 4.4% y más de una trombofilia en 4 pacientes. Se midió serología para SAAF en 77 pacientes, de los cuales 22 fueron positivos. No se documentó triple marcador positivo en ninguno de los casos. De los 14 pacientes con mutación de JAK2, 10 tenían diagnóstico establecido de neoplasia mieloproliferativa en el expediente clínico. El resto de los casos de TSVP en donde no se documentó una trombofilia se denominó idiopática.

En el grupo de trombofilia, el 22.2% de los casos se diagnosticó de forma incidental, contra 22.5% en el grupo de idiopática [$p=0.946$, OR 0.96 (0.33-2.77), IC 95%]. Únicamente 2 de los 45 (4.4%) casos con el diagnóstico de trombofilia padecían lupus eritematoso generalizado, contra ningún caso en el grupo de idiopáticos. Se documentó la presencia de várices gástricas o esofágicas en el 46.7% del grupo de trombofilia versus 48.6% ($p=0.866$). La mediana de plaquetas (257 000 cel/mm³ vs 174 500 cels/mm³, $p=0.003$) y leucocitos (7 550 células/uL vs células/uL, $p=0.024$) fue mayor en el grupo de trombofilia.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia con la que los pacientes con TSVP idiopática o trombofilia se encontraban recibiendo tratamiento con anticoagulantes (11.1% vs 11.4%), antiagregantes (4.4% vs 2.9%) o anticonceptivos orales (2.2% vs 5.7%, $p=0.578$) al momento del diagnóstico.

Respecto al seguimiento a lo largo del tiempo, la mediana fue de 53.5 meses (26.75-96.75). Se documentó el fallecimiento de 4 pacientes únicamente. En cuanto a la duración del tratamiento, el 60% de los pacientes con trombofilia recibieron tratamiento por >12 meses, contra el 42.9% en el grupo de idiopática ($p=0.128$). Respecto a la extensión de la trombosis, en ambos grupos la trombosis limitada a la vena porta fue la más frecuente (trombofilia 48.9%, idiopática 42.9%, $p=0.591$), seguida de la afección porto-mesentérica (trombofilia 46.7% vs idiopática 42.9%, $p=0.734$).

Se encontró una mayor probabilidad de recanalización en el grupo de trombofilia respecto al grupo de idiopática, con una diferencia estadísticamente significativa [55.3% vs 31.3%, $p=0.044$, OR 0.36 (0.13-0.98), IC 95%]. Asimismo, el grupo de trombofilia desarrolló con mayor frecuencia várices gástricas o esofágicas durante el seguimiento [66.7% vs 33.3%, $p=0.038$, OR 0.25 (0.06-0.95), IC 95%]. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de hemorragia de origen variceal (33.3% en el grupo de trombofilia vs 42.9% en el grupo de idiopática), la incidencia de sangrado mayor (20% en el grupo de trombofilia vs 22.9% en el grupo de idiopática) ni en la frecuencia con la que recibían tratamiento anticoagulante al momento del sangrado (13.3% en el grupo de trombofilia vs 11.4% en el grupo de idiopática).

Características de los pacientes con síndrome antifosfolípidos y JAK2

Treinta y cinco pacientes fueron identificados con TSVP asociada a SAF o a JAK2, dos pacientes presentaban de manera simultánea SAF y JAK2 por lo tanto, se excluyeron del análisis comparativo, para el cual se consideraron a 33 pacientes (**Tabla 2**). La mediana de edad en los pacientes con SAF fue de 38 años (31-48.5), en los pacientes con JAK2 fue de 38 años (30-61.75) ($p=0.959$). Respecto a los meses de seguimiento, la mediana fue de 55

meses (16.5-116.5) para los pacientes con SAF, contra 46.5 (8.25-88.75) en los pacientes con JAK2 ($p=0.405$).

42.9% de los pacientes con SAF y 33.3% de los pacientes con JAK2 fueron hombres. 71.4% y 75% de los pacientes con SAF y JAK2, respectivamente, se diagnosticaron de forma incidental ($p=1.00$).

Los pacientes con JAK2 presentaron con mayor frecuencia várices gástricas o esofágicas al momento del diagnóstico respecto a los pacientes con SAF, aunque sin una diferencia estadísticamente significativa [75% vs 42.9%, $p=0.074$, OR 4.0 (0.83-19.16)].

En cuanto al tratamiento recibido, la mayoría de los pacientes con SAF recibió tratamiento con antagonista de vitamina K (52.4%), aunque un 14.3% recibió tratamiento con DOAC. 71.4% de los pacientes con SAF recibieron tratamiento anticoagulante por >12 meses, comparado con solo 41.7% de los pacientes con JAK2.

Respecto a la extensión de la trombosis, 61.9% de los pacientes con SAF presentaron TSVP confinada a la vena porta, contra 41.7% de los pacientes con JAK2 ($p=0.261$). Además, los pacientes con JAK2 se presentaron con esplenomegalia más frecuentemente (83.3% vs 61.9%, $p=0.259$).

En el seguimiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de recanalización en aquellos a los que se les hizo un estudio de imagen de seguimiento; 65% en los pacientes con SAF contra 50% en los pacientes con JAK2 ($p=0.671$).

Se presentó ascitis en un 33.3% en los pacientes con SAF y 41.7% en los pacientes con JAK2 ($p=0.716$) y hemorragia variceal en un 38.1% y 33.3%, respectivamente ($p=1.000$).

Fue más frecuente la trombocitopenia al diagnóstico en los pacientes con SAF [33.3% vs 0%, $p=0.032$, OR 0.66 (0.49-0.90), IC 95%].

8.0 Discusión

Este estudio evaluó de forma retrospectiva 80 pacientes con TSVP no cirrótica no maligna, tratados en un centro de referencia de tercer nivel de atención en la Ciudad de México, México, a lo largo del periodo comprendido del año 2000 al 2021. Permite conocer algunas características clínicas, etiológicas, imagenológicas y desenlaces, así como las pautas terapéuticas empleadas en dichos pacientes. Hasta donde sabemos, se trata de la cohorte más grande en México y en Latinoamérica.

Es importante destacar que se excluyeron pacientes en los que hubiera algún factor local que pudiera explicar la TSVP. Asimismo, se excluyeron pacientes con diagnóstico establecido de algún tumor maligno (tanto intraabdominal como en cualquier otro sitio, al momento del diagnóstico), pancreatitis o sepsis abdominal, con la finalidad de determinar las características propias de la TSVP en el contexto de trombofilia primaria, ya sea congénita o adquirida. No se llevó a cabo la determinación de todas las pruebas para trombofilia congénita o adquirida en todos los pacientes; aquellos en los que no se encontró una causa que pudiera explicar la TSVP se consideraron como de origen idiopático. La prueba para identificar JAK2 fue la búsqueda de la mutación V617F por PCR, en ningún caso se llevó a cabo Secuenciación de Nueva Generación (Next Generation Sequencing).

El único estudio publicado respecto a TSVP no cirrótica en población mexicana incluyó 25 pacientes, dentro de los cuales >50% presentó algún factor de riesgo local o un tumor maligno como potenciales factores causales (30).

El porcentaje de pacientes en los que se identificó una trombofilia es similar respecto a lo reportado en la cohorte más grande de TSVP en la actualidad, por parte del grupo European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie): 56 vs. 52%, respectivamente.

Factores clásicamente asociados a trombosis venosa profunda como la obesidad fueron infrecuentes en esta cohorte, sin embargo, quizá ello podría deberse a que muchos de los pacientes no tenían el diagnóstico consignado como tal en el expediente clínico, lo que no descarta su presencia.

En cuanto al antecedente de trombosis venosa profunda, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en el que se identificó una trombofilia y el grupo idiopático, lo que podría sugerir que dicho grupo tiene una tendencia similar a presentar eventos de trombosis, debido a alguna trombofilia todavía no identificada por los métodos empleados.

El 70% de los pacientes recibió tratamiento anticoagulante o trombolisis; la ausencia del mismo se debió en la mayoría de los casos a un evento de sangrado, ausencia de seguimiento después del diagnóstico o muerte; la mayoría de los pacientes recibió tratamiento con antagonistas de vitamina K (36.3%). 42.2% de los pacientes con trombofilia recibió tratamiento con antagonista de vitamina K, respecto a 28.6% en el grupo de idiopática, contrario a lo que ocurrió con los DOAC, donde el grupo de idiopática recibió dicho tratamiento en 31.4% de los casos, comparado con un 24.4% en el grupo de trombofilia. Es imperativo destacar que se trata de un seguimiento a 20 años aproximadamente, lo cual abarca la primera década del siglo 21, fechas en que todavía no

se encontraban disponibles en México algunos de los DOAC. Todavía más, el uso de dichos fármacos de manera generalizada se ha visto limitado debido a su costo, el cual sigue siendo elevado hasta el día de hoy.

Respecto a la duración del tratamiento, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento por más de 12 meses (52.5%). Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (trombofilia e idiopática) en cuanto a la duración del tratamiento en aquellos que recibieron tratamiento por más de 12 meses, fue más frecuente que aquellos en los que se documentó una trombofilia recibieran tratamiento por más de 12 meses respecto a los que no [60% vs. 42.9%, $p=0.128$, OR 0.50 (0.20-1.22)].

En cuanto a la extensión de la TSVP, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la extensión de esta (portal, porto-mesentérica y porto-esplénica) y en la mayoría de los casos la extensión se limitó a la vena porta. Dichos hallazgos coinciden con lo descrito en el único estudio con población mexicana al respecto (30).

En el seguimiento, fue más frecuente que los pacientes con trombofilia recanalizaran el sistema venoso portal (documentado por estudio de imagen) con una diferencia estadísticamente significativa [55.3% vs. 31.3%, $p=0.044$, OR 0.36 (0.13-0.98)]. Sin embargo, si se considera la prevalencia global (es decir, considerando al grupo completo y no únicamente a aquellos en los que se realizó un estudio de imagen de seguimiento) dicha diferencia se mantiene, aunque es menos marcada. Ello quizá podría deberse al sesgo que significa conocer que el paciente padece una trombofilia y por ello una mayor tendencia a recomendar el tratamiento anticoagulante a largo plazo por parte del personal médico.

En ambos grupos, un nuevo evento de TSVP fue infrecuente (2.6% y 3.1%). Por otro lado, la presencia de trombofilia tampoco se asoció a un nuevo evento de trombosis venosa (distinta de la TSVP) o arterial e incluso en dicho grupo la frecuencia fue menor respecto a la idiopática [17.8% vs. 31.4%, $p=0.155$, OR 2.12 (0.74-6.03)].

Respecto a los eventos de sangrado variceal, estos fueron menos frecuentes en el grupo de trombofilia (33.3% vs 42.9%). Todo lo antes mencionado sugiere que probablemente el documentar una trombofilia primaria o adquirida no parece cambiar la pauta terapéutica, tampoco parece tener asociación con el curso clínico de la TSVP a lo largo del tiempo, salvo, quizá, por la mayor probabilidad en dicho grupo de recanalización del sistema venoso portal con el paso del tiempo.

Las dos trombofilias más frecuentes fueron SAF y JAK2 (**tabla 2**). En el caso de SAF, el 57% de los casos fueron mujeres.

Aunque con una diferencia estadísticamente no significativa, se apreció una tendencia a la presentación con várices gástricas o esofágicas al momento del diagnóstico con mayor frecuencia en el grupo de JAK2 respecto al grupo de SAF [(42.9% vs 75%, $p=0.074$, OR 4.00 (0.83-19.16)].

Cabe mencionar que 14.3% de los pacientes con SAF recibieron tratamiento con DOAC, lo cual podría quizá explicarse por eventos de sangrado previos con AVK, dificultades para la adherencia terapéutica adecuada y/o la ausencia de evidencia concluyente en cuanto a su

menor efectividad en dicho contexto, especialmente en la primera década después del año 2000.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la recanalización del sistema venoso portal, el desarrollo de una nueva TSVP o de hemorragia de origen variceal.

En cuanto a la supervivencia, únicamente 4 de los 80 pacientes fallecieron (**gráfica 1**), considerando un periodo de 21 años aproximadamente. Cabe destacar que la mediana de seguimiento fue de 53.5 meses (IQR 26.75-96.75).

Por último, puesto que la presencia de una trombofilia no parece predecir de forma concluyente desenlaces clínicamente significativos, valdría la pena reconsiderar las pruebas de laboratorio a solicitar en los pacientes con TSVP no cirrótica no maligna. No existe hasta el momento un consenso global respecto al abordaje diagnóstico en dicho contexto y las que se realizan en nuestro centro con mayor frecuencia son aquellas que se evaluaron en este estudio, dirigidas a la búsqueda de una trombofilia primaria congénita o adquirida [(con base en los factores de riesgo mejor identificados en estudios epidemiológicos (1-3)]: pruebas para SAF, mutación de JAK2, protrombina, proteína C y S, deficiencia de anti-trombina III, pruebas para HPN y determinación de factor V de Leyden. Como se observa en la **Tabla 1**, la mayoría de los pacientes reciben tratamiento anticoagulante a largo plazo (>12 meses), con antagonista de vitamina K o DOAC, principalmente.

Considerando los datos actuales en cuanto a la menor efectividad de estos últimos en los pacientes con SAF, quizá serían las pruebas dirigidas a determinar dicho diagnóstico las únicas que deberían realizarse de forma estandarizada a todo paciente con TSVP ya que tendrían una implicación terapéutica directa.

9.0 Conclusión

La TSVP no cirrótica no maligna es una entidad poco frecuente y sumamente heterogénea. Cuando se presenta en ausencia de inflamación intra-abdominal, su frecuencia es todavía menor, lo que ha generado dificultades para su estudio.

Con base en los hallazgos de este estudio, el comportamiento clínico de los pacientes en los que se identifica una trombofilia subyacente no parece ser particularmente distinto, al menos en cuanto a las complicaciones propias de la hipertensión portal. Solicitar pruebas diagnósticas (complejas, en su mayoría) implica costos económicos, psicológicos y sociales, por lo que, especialmente en un país con recursos limitados como México, podría considerarse solicitar únicamente pruebas para SAF con la finalidad de determinar el tratamiento que deben recibir esos pacientes en caso de un resultado positivo. Por otro lado, la pauta de recibir anticoagulación a largo plazo y el tamizaje de hipertensión portal clínicamente significativa deben seguir las directrices establecidas para TSVP en presencia o ausencia de una trombofilia subyacente.

10.0 Referencias

- 1.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64:179–202.
- 2.- Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1582-1599.e1.
- 3.- Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010;51:210–218.
- 4.- Ogren M, Bergqvist D, Björck 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; 13: 2115-9.
- 5.- Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, Melin T, Sangfelt P, Wallerstedt S, Almer S. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(9):1154-62.
- 6.- Ageno W, Dentali F, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Pagani G, Re R, Bonzini M. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. *Thromb Haemost*. 2017 Apr 3;117(4):794-800.
- 7.- Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*. 2008 Nov;143(3):321-35.
- 8.- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
- 9.- Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, Cazals-Hatem D, Plessier A, Garcia-Pagan JC, Darwish Murad S, Raffa S, Janssen HL, Gardin C, Cereja S, Tonetti C, Giraudier S, Condat B, Casadevall N, Fenaux P, Valla DC. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4922-9.
- 10.- Smalberg JH, Darwish Murad S, Braakman E, Valk PJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. *Haematologica*. 2006 Dec;91(12):1712-3.
- 11.- Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Grandone E, Guardascione MA, Margaglione M. A new JAK2 gene mutation in patients with polycythemia vera and splanchnic vein thrombosis. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2768-9.
- 12.- Poisson J, Plessier A, Kiladjian JJ, Turon F, Cassinat B, Andreoli A, De Raucourt E, Gorla O, Zekrini K, Bureau C, Lorre F, Cervantes F, Colomer D, Durand F, Garcia-Pagan JC, Casadevall N, Valla DC, Rautou PE, Marzac C; French national network for vascular liver

diseases. Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: A prospective cohort study. *J Hepatol.* 2017 Sep;67(3):501-507.

13.- de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974.

14.- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Delgado GJ. An addition to geographic hematology: chronic myeloproliferative diseases are infrequent in Mexican Mestizos. *Int J Hematol.* 2002 Jun;75(5):499-502.

15.- Xourgia E, Tektonidou MG. An Update on Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2022 Jan 5;23(12):84.

16.- Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, Warrington KJ, Matteson EL. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1545-1552.

17.- Radin M, Sciascia S, Bazzan M, Bertero T, Carignola R, Montabone E, Montaruli B, Vaccarino A, Cecchi I, Rubini E, Roccatello D, Baldovino S; Piedmont and Aosta Valley APS Consortium. Antiphospholipid Syndrome Is Still a Rare Disease-Estimated Prevalence in the Piedmont and Aosta Valley Regions of Northwest Italy: Comment on the Article by Duarte-García et al. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Oct;72(10):1774-1776.

18.- Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, Briere J, Valla D. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology.* 2000 Mar;31(3):587-91.

19.- Lacayo-Leñero D, Hernández-Hernández D, Valencia-Martínez A, Barrales-Benítez O, Vargas-Ruiz AG. Primary thrombophilia in Mexico: a single tertiary referral hospital experience. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016 Dec;27(8):920-924.

20.- Smalberg JH, Kruij MJ, Janssen HL, Rijken DC, Leebeek FW, de Maat MP. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Mar;31(3):485-93.

21.- Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008 Apr;99(4):675-82.

22.- Jerrard-Dunne P, Evans A, McGovern R, Hajat C, Kalra L, Rudd AG, Wolfe CD, Markus HS. Ethnic differences in markers of thrombophilia: implications for the investigation of ischemic stroke in multiethnic populations: the South London Ethnicity and Stroke Study. *Stroke.* 2003 Aug;34(8):1821-6.

23.- Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, Hadengue A, Chagneau C, Elias E, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL; European Network for Vascular Disorders of the Liver. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol.* 2009 Oct;51(4):696-706.

- 24.- Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 2008 Apr 15;148(8):587-95.
- 25.- Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2011 Apr;22(2):195-9.
- 26.- Kochhar R, Masoodi I, Dutta U, Singhal M, Miglani A, Singh P, Singh K. Celiac disease and Budd Chiari syndrome: report of a case with review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Sep;21(9):1092-4.
- 27.- Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, Manguso F, Margaglione M, Ames PR, Iannaccone L, Grandone E, Romano L, Balzano A. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol.* 2007 Nov;102(11):2464-70.
- 28.- 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 Mar;11(3):452-9.
- 29.- Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Ramírez-Pérez O, Aguilar-Olivos NE, Alva-López LF, Fajardo-Ordoñez E, Ponciano-Rodríguez G, Northup PG, Intagliata N, Caldwell SH, Qi X, Méndez-Sánchez N. Thrombosis of the Portal Venous System in Cirrhotic vs. Non-Cirrhotic Patients. *Ann Hepatol.* 2018 May-June;17(3):476-481.
- 30.- Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg.* 2008 Oct;95(10):1245-51.
- 31.- Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:1683–1688.
- 32.- Orr DW, Harrison PM, Devlin J, Karani JB, Kane PA, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;5(1):80-6.
- 33.- Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology.* 2001 Feb;120(2):490-7.
- 34.- Llop E, de Juan C, Seijo S, García-Criado A, Abrales JG, Bosch J, García-Pagán JC. Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history. *Gut.* 2011 Jun;60(6):853-60.
- 35.- Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int.* 2003 Dec;23(6):434-9.
- 36.- Noronha Ferreira C, Seijo S, Plessier A, Silva-Junior G, Turon F, Rautou PE, Baiges A, Bureau C, Bosch J, Hernández-Gea V, Valla D, García-Pagan JC. Natural history and management of esophagogastric varices in chronic noncirrhotic, nontumoral portal vein thrombosis. *Hepatology.* 2016 May;63(5):1640-50.

- 37.- Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S25-38.
- 38.- Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, Perrella RR, Ragavendra N, Busuttil RW, Grant EG. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Aug;157(2):293-6.
- 39.- Bach AM, Hann LE, Brown KT, Getrajdman GI, Herman SK, Fong Y, Blumgart LH. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology*. 1996 Oct;201(1):149-54.
- 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 May;11(5):308-16.
- 41.- Ageno W, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Bang SM, Senzolo M, Grandone E, Pasca S, Di Minno MN, Duce R, Malato A, Santoro R, Poli D, Verhamme P, Martinelli I, Kamphuisen P, Oh D, D'Amico E, Becattini C, De Stefano V, Vidili G, Vaccarino A, Nardo B, Di Nisio M, Dentali F. Long-term Clinical Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis: Results of an International Registry. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep;175(9):1474-80.
- 42.- Riva N, Ageno W, Poli D, Testa S, Rupoli S, Santoro R, Lerede T, Piana A, Carpenedo M, Nicolini A, Ferrini PM, Tositto A; Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA); Italian Federation of Anticoagulation Clinics FCSA. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):1019-27.

ANEXOS

Anexo 1. Definición de las variables

Variable	Definición	Unidad de medición	Tipo de variable
Edad	Años vividos al momento del diagnóstico	Años	Cuantitativa
Masculino	Condición orgánica que distingue al varón de la mujer	Masculino	Cualitativa nominal
Femenino	Condición orgánica que distingue a la mujer del varón	Femenino	Cualitativa nominal
Trombofilia	Paciente en el que se documentó un estado protrombótico primario	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Idiopática	Paciente en el que, después de un abordaje diagnóstico, no se documentó un estado protrombótico primario	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Diagnóstico	Fecha del estudio de imagen inicial realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.	Mes, día y año.	Cuantitativa
Diagnóstico incidental	Pacientes sin dolor abdominal o fiebre, en quienes se realizó un estudio de imagen abdominal (tomografía contrastada, ultrasonido o resonancia magnética)	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Tabaquismo	Diagnóstico de tabaquismo consignado en el expediente clínico	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Hipertensión arterial sistémica	Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica consignado en el expediente clínico	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Diabetes mellitus tipo 2	Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 consignado en el	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal

	expediente clínico		
Lupus eritematoso generalizado	Diagnóstico de lupus eritematoso generalizado consignado en el expediente clínico	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Obesidad	Diagnóstico de obesidad consignado en el expediente clínico	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Neoplasia mieloproliferativa	Diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa consignado en el expediente clínico	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Várices gástricas o esofágicas al diagnóstico	Presencia de várices gástricas o esofágicas documentadas por estudio de imagen o endoscopia al diagnóstico o dentro de 3 meses desde dicha fecha.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Anticoagulante	Paciente bajo tratamiento anticoagulante al momento del diagnóstico	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Antiagregante	Paciente bajo tratamiento antiagregante al momento del diagnóstico	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Anticonceptivos	Paciente bajo tratamiento con anticonceptivos orales al momento del diagnóstico	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Trombosis venosa previa	Evento de trombosis venosa profunda previo al diagnóstico de trombosis del sistema venoso portal	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Recibieron tratamiento	Pacientes que recibieron algún tratamiento para la trombosis del sistema venoso portal: antagonista de vitamina K, heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes orales de acción directa	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Antagonista de	Tratamiento con	0 = No	Cualitativa nominal

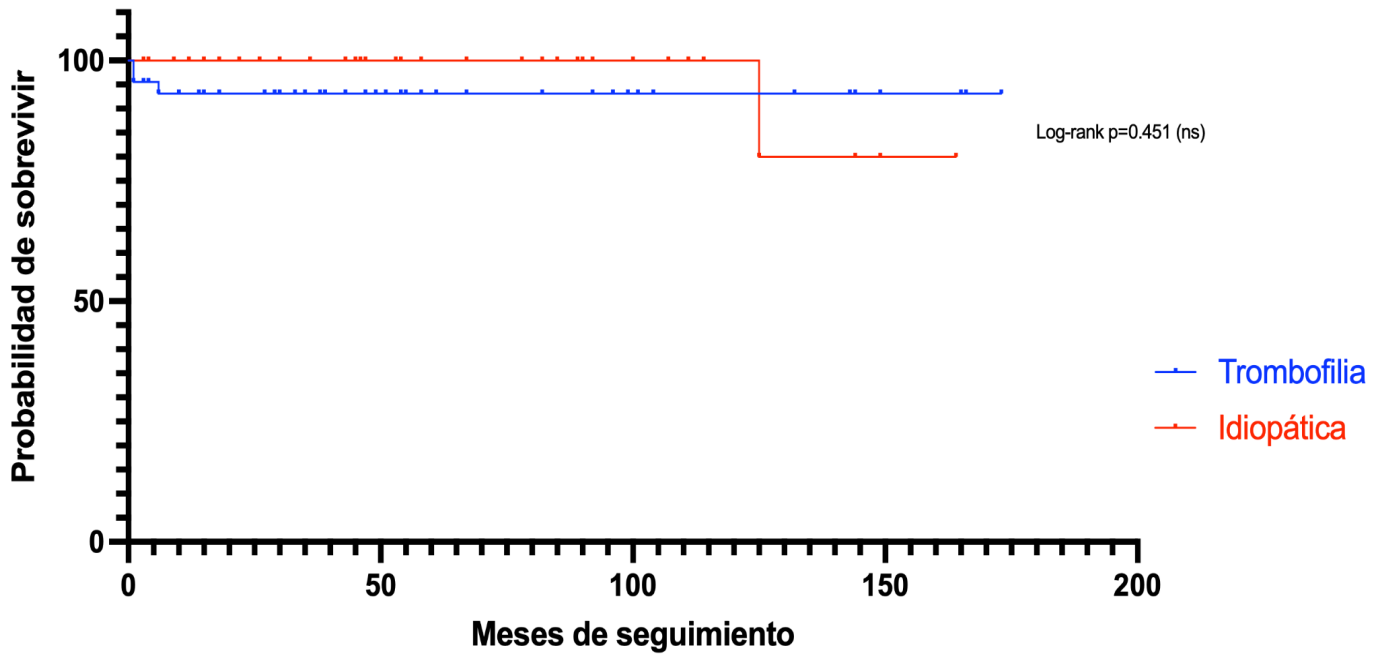
vitamina K	acenocumarina vía oral	1 = Sí	
Heparina de bajo peso molecular	Tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular vía subcutánea	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Anticoagulante oral de acción directa	Tratamiento con rivaroxaban o apixaban vía oral	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Trombolisis	Tratamiento con trombolítico local por Radiología intervencionista	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
<3 meses	Tratamiento anticoagulante por un periodo menor a 3 meses	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
3 a 6 meses	Tratamiento anticoagulante por un periodo de 3 a 6 meses	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
6 a 12 meses	Tratamiento anticoagulante por un periodo de 6 a 12 meses	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
>12 meses	Tratamiento anticoagulante por un periodo mayor a 12 meses	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Ultrasonido Doppler	Ultrasonido Doppler empleado como estudio de imagen para el diagnóstico de trombosis del sistema venoso portal	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Tomografía computarizada con contraste intravenoso	Tomografía computarizada con contraste intravenoso empleada como estudio de imagen para el diagnóstico de trombosis del sistema venoso portal	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Resonancia magnética nuclear	Resonancia magnética nuclear con contraste intravenoso empleada como estudio de imagen para el diagnóstico de trombosis del sistema venoso portal	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal

Trombosis portal	Trombosis venosa que abarca exclusivamente la vena porta.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Trombosis porto-esplénica	Trombosis venosa que abarca la vena porta y la vena esplénica.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Trombosis porto-mesentérica	Trombosis venosa que abarca la vena porta y la vena mesentérica.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Datos de cronicidad al diagnóstico	Presencia de colaterales venosas periportales abundantes, trombo portal calcificado o degeneración cavernomatosa, definida como tal en la imagen diagnóstica inicial.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Esplenomegalia al diagnóstico	Definido por una dimensión cefalocaudal >10.5 cm, volumen medido >314.5 cm ³ por tomografía contrastada o >12 cm de largo por ultrasonido.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Imagen de seguimiento	Estudio de imagen realizado durante el seguimiento, al menos 4 semanas después del estudio de imagen del diagnóstico.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Recanalización	Permeabilidad del sistema venoso portal documentada por un nuevo estudio de imagen realizado al menos 4 semanas después del estudio de imagen de diagnóstico de la trombosis venosa del sistema venoso portal.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Re-trombosis portal	Nuevo evento de trombosis venosa del sistema venoso portal documentado por un nuevo estudio de imagen realizado al menos 4 semanas después del	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal

	estudio de imagen de diagnóstico de la trombosis venosa del sistema venoso portal.		
Desarrollo de várices gástricas o esofágicas	Desarrollo de várices gástricas o esofágicas documentadas por endoscopia o, en su defecto, por tomografía contrastada, que se hayan realizado al menos 4 semanas después del diagnóstico.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Nueva trombosis venosa o arterial	Desarrollo de un evento de trombosis venosa profunda en un sitio distinto al sistema venoso portal o un evento trombótico arterial al menos 4 semanas después del diagnóstico de trombosis del sistema venoso portal.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Ascitis	Desarrollo de líquido libre intraabdominal en relación con la trombosis venosa del sistema venoso portal.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Hemorragia variceal	Evento de sangrado que se haya presentado al diagnóstico o durante el seguimiento, en el cual se haya documentado en el expediente clínico el origen variceal del mismo.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Sangrado mayor	Evento de sangrado de acuerdo a la definición de la International Society of Thrombosis and Hemostasis: sangrado fatal, descenso de Hb de 2 g o más o que haya ameritado transfusión de 2 o más paquetes globulares.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Anticoagulante al momento del	El sujeto se encontraba en tratamiento con	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal

sangrado	anticoagulante al momento del sangrado documentado.		
Fecha de último seguimiento o muerte	Fecha en que por última vez se tuvo contacto con el sujeto en cuestión según las notas del expediente clínico.	Meses	Cualitativa nominal
Anemia al diagnóstico	Cifra de hemoglobina <12 g/dL definido por citometría hemática al momento del diagnóstico o dentro de 4 semanas.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Leucopenia al diagnóstico	Cifra de leucocitos totales < 4,000/uL, definido por citometría hemática al momento del diagnóstico o dentro de 4 semanas.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Trombocitopenia al diagnóstico	Cifra de plaquetas totales <150,000/uL, definido por citometría hemática al momento del diagnóstico dentro de 4 semanas.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal
Hemoglobina	Cifra de hemoglobina en la citometría hemática realizada al diagnóstico o dentro de 4 semanas.	g/dL	Cuantitativa
Leucocitos	Cifra de leucocitos en la citometría hemática realizada al diagnóstico o dentro de 4 semanas.	células/uL	Cuantitativa
Plaquetas	Cifra de plaquetas en la citometría hemática realizada al diagnóstico o dentro de 4 semanas.	células/uL	Cuantitativa
Meses de seguimiento	Periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico y la última valoración médica documentada en el expediente clínico.	Meses	Cuantitativa

Trombosis portal no cirrótica



Gráfica 1. En el periodo de 2000 a 2021, la mayoría de los pacientes con TSVP no cirrótica no maligna se encuentran vivos en el seguimiento, independientemente de que se documentara, o no, una trombofilia (4 defunciones registradas en total). ns= sin significancia estadística.

TABLA 1. Características clínicas, epidemiológicas, comorbilidades y desenlaces clínicos del grupo trombofilia y del grupo idiopática.

	Trombofilia (n=45)	Idiopática (n=35)	Total (n=80)	p	OR (CI 95%)
Mujeres	23/45 (51.1%)	17/35 (48.6%)	40/80 (50%)	0.822	0.90 (0.37-2.18)
Edad (IQR)	35 (30-50)	42 (31.5-57)	39 (31-52)	0.264	
Meses de seguimiento	54 (26-100)	51 (16.5-97.5)	53.5 (26.75-96.75)	0.396	
Diagnostico Incidental	10/45 (22.2%)	8/35 (22.9%)	18/80 (22.5%)	0.946	0.96 (0.33-2.77)
Tabaquismo	8/45 (17.8%)	9/35 (25.7%)	17/80 (21.3%)	0.389	1.60 (0.54-4.69)
Hipertensión arterial sistémica	7/45 (15.6%)	4/35 (11.4%)	11/80 (13.8%)	0.748	0.70 (0.18-2.61)
Diabetes mellitus	4/45 (8.9%)	8/35 (22.9%)	12/80 (15%)	0.083	3.03 (0.83-11.08)
Lupus	2/45 (4.4%)	1/35 (2.9%)	3/80 (3.8%)	1.000	0.63 (0.05-7.27)
Obesidad	2/45 (4.4%)	4/35 (11.4%)	6/80 (7.5%)	0.396	2.77 (0.47-16.11)
Neoplasia mieloproliferativa	10/45 (22.2%)	0/35 (0%)	10/80 (12.5%)	0.004	0.77 (0.66-0.90)
Varices gástricas o esofágicas al diagnóstico	21/45 (46.7%)	17/35 (48.6%)	38/80 (47.5%)	0.866	1.07 (0.44-2.61)
Anticoagulantes	5/45 (11.1%)	4/35 (11.4%)	9/80 (11.3%)	1.000	1.03 (0.25-4.16)
Antiagregantes	2/45 (4.4%)	1/35 (2.9%)	3/80 (3.8%)	1.000	0.63 (0.05-7.27)
Anticonceptivos	1/45 (2.2%)	2/35 (5.7%)	3/80 (3.8%)	0.578	2.66 (0.23-30.67)
Trombosis venosa previa	14/45 (31.1%)	14/35 (40%)	28/80 (35%)	0.408	1.47 (0.58-3.72)
Recibieron Tratamiento:	34/45 (75.6%)	22/35 (62.9%)	56/80 (70%)	0.219	0.54 (0.20-1.43)
Tipo de tratamiento:					
AVK	19/45 (42.2%)	10/35 (28.6%)	29/80 (36.3%)	0.208	0.54 (0.21-1.40)
HBPM	2/45 (4.4%)	1/35 (2.9%)	3/80 (3.8%)	1.000	0.63 (0.05-7.27)

DOAC	11/45 (24.4%)	11/35 (31.4%)	22/80 (27.5%)	0.488	1.41 (0.52-3.79)
Trombolisis	2/45 (4.4%)	0/35 (0%)	2/80 (2.5%)	0.502	0.95 (0.89-1.01)
Duración del tratamiento:					
<3 meses	13/45 (28.9%)	14/35 (40%)	27/80 (33.8%)	0.297	1.64 (0.64-4.17)
3-6 meses	1/45 (2.2%)	4/35 (11.4%)	5/80 (6.3%)	0.162	5.67 (0.60-53.27)
6-12 meses	2/45 (4.4%)	0/35 (0%)	2/80 (2.5%)	0.502	0.95 (0.89-1.01)
>12 meses	27/45 (60%)	15/35 (42.9%)	42/80 (52.5%)	0.128	0.50 (0.20-1.22)
Ultrasonido Doppler	7/45 (15.6%)	8/35 (22.9%)	15/80 (18.8%)	0.407	1.60 (0.52-4.96)
Tomografía computarizada	35/45 (77.8%)	26/35 (74.3%)	61/80 (76.3%)	0.716	0.82 (0.29-2.32)
Resonancia magnética	3/45 (6.7%)	1/35 (2.9%)	4/80 (5.0%)	0.628	0.41 (0.04-4.14)
Extensión de la trombosis:					
Portal	22/45 (48.9%)	15/35 (42.9%)	37/80 (46.3%)	0.591	0.78 (0.32-1.90)
Porto-esplénica	2/45 (4.4%)	5/35 (14.3%)	7/80 (8.8%)	0.230	3.58 (0.65-19.71)
Porto-mesentérica	21/45 (46.7%)	15/35 (42.9%)	36/80 (45%)	0.734	0.85 (0.35-2.08)
Datos de cronicidad al diagnóstico	29/45 (64.4%)	24/35 (68.6%)	53/80 (66.3%)	0.699	1.20 (0.47-3.07)
Esplenomegalia al diagnóstico	31/45 (68.9%)	22/35 (62.9%)	53/80 (66.3%)	0.571	0.76 (0.30-1.94)
Imagen de seguimiento	38/45 (84%)	32/35 (91%)	70/80 (87%)		
Recanalización	21/38 (55.3%)	10/32 (31.3%)	31/70 (44.3%)	0.044	0.36 (0.13-0.98)
Re-trombosis portal	1/38 (2.6%)	1/32 (3.1%)	2/70 (2.9%)	1.000	1.19 (0.07-19.87)
Desarrollo de várices gástricas o esofágicas	14/21 (66.7%)	6/18 (33.3%)	20/39 (51.3%)	0.038	0.25 (0.06-0.95)
Recanalización (prevalencia)	21/45 (46.7%)	10/35 (28.6%)	31/80 (38.8%)	0.099	0.45 (0.17-1.16)
Re-trombosis portal	1/45 (2.2%)	1/35 (2.9%)	2/80	1.000	1.29 (0.07-21.44)

(prevalencia)			(2.5%)		
Nueva trombosis venosa o arterial	8/45 (17.8%)	11/35 (31.4%)	19/80 (23.8%)	0.155	2.12 (0.74-6.03)
Ascitis	16/45 (35.6%)	9/35 (25.7%)	25/80 (31.3%)	0.346	0.62 (0.23-1.66)
Hemorragia variceal	15/45 (33.3%)	15/35 (42.9%)	30/80 (37.5%)	0.383	1.50 (0.60-3.73)
Sangrado mayor	9/45 (20%)	8/35 (22.9%)	17/80 (21.3%)	0.757	1.18 (0.40-3.47)
Anticoagulante al momento del sangrado	6/45 (13.3%)	4/35 (11.4%)	10/80 (12.5%)	1.000	0.83 (0.21-3.23)
Hemoglobina^o	12.69 (+/- 2.53)	12.66 (+/- 2.97)	12.68 (+/- 2.69)	0.971	
Leucocitos*	7.55 (5.78-10.48)	5.75 (3.6-8.2)	7.1 (5-9.5)	0.024	
Plaquetas*	257 (181.25-448.5)	174.5 (92.5-287.25)	224 (127.5-337.75)	0.003	
Anemia al diagnóstico	16/40 (40%)	9/26 (34.6%)	25/66 (37.9%)	0.659	0.79 (0.28-2.21)
Leucopenia al diagnóstico	2/40 (5.0%)	8/26 (30.8%)	10/66 (15.2%)	0.010	8.44 (1.62-43.87)
Trombocitopenia al diagnóstico	7/40 (17.5%)	12/26 (46.2%)	19/66 (28.8%)	0.012	4.04 (1.31-12.41)

^o = g/dL, * = células/uL

TABLA 2. Características clínicas, epidemiológicas, comorbilidades y evolución clínica del grupo de SAF y del grupo de JAK2.

	SAF(+) n=21	JAK2 (+) n=12	p	OR
Hombres	9/21 (42.9%)	4/12 (33.3%)	0.719	0.66 (0.12-2.92)
Mujeres	12/21 (57.1%)	8/12 (66.7%)	0.719	1.50 (0.34-6.58)
Edad	38 (31-48.5)	38 (30-61.75)	0.959	
Meses de seguimiento	55 (16.5-116.5)	46.5 (8.25-88.75)	0.405	
Diagnostico Incidental	15/21 (71.4%)	9/12 (75%)	1.000	1.20 (0.23-6.02)
Hipertensión arterial sistémica	5/21 (23.8%)	2/12 (16.7%)	1.000	0.64 (0.10-3.95)
Diabetes mellitus	0/21 (0%)	3/12 (25%)	0.040	1.33 (0.96-1.84)
Lupus	2/21 (9.5%)	0/12 (0%)	0.523	0.90 (0.78-1.03)
Obesidad	0/21 (0%)	2/12 (16.7%)	0.125	1.20 (0.93-1.54)
Enfermedad renal crónica	0/21	0/12	-	-
Neoplasia mieloproliferativa	1/21 (4.8%)	8/12 (66.7%)	0.000	40 (3.85-415.15)
Varices gástricas o esofágicas al diagnóstico	9/21 (42.9%)	9/12 (75%)	0.074	4.00 (0.83-19.16)
Tabaquismo	3/21 (14.3%)	1/12 (8.3%)	1.000	0.54 (0.05-5.91)
Anticoagulantes	3/21 (14.3%)	0/12 (0%)	0.284	0.85 (0.72-1.02)
Antiagregantes	1/21 (4.8%)	0/12 (0%)	1.000	0.95 (0.86-1.04)
Anticonceptivos	1/21 (4.8%)	0/12 (0%)	1.000	0.95 (0.86-1.04)
Trombosis venosa previa	6/21 (28.6%)	3/12 (25%)	1.000	0.83 (0.16-4.18)
Tratamiento:	14/21 (66.7%)	9/12 (75%)	0.710	1.50 (0.30-7.36)
AVK	11/21 (52.4%)	3/12 (25%)	0.126	0.30 (0.06-1.44)
HBPM	0/21 (0%)	2/12 (16.7%)	0.125	1.20 (0.93-1.54)
DOAC	3/21 (14.3%)	3/12 (25%)	0.643	2.00 (0.33-11.96)
Trombolisis	0/21 (0%)	1/12 (8.3%)	0.364	1.09 (0.92-1.29)
Duración del tratamiento:				
<3 meses	6/21 (28.6%)	6/12 (50%)	0.274	2.50 (0.57-10.93)
3-6 meses	0/21	0/21	-	-
6-12 meses	0/21	0/21	-	-
>12 meses	15/21 (71.4%)	5/12 (41.7%)	0.142	0.28 (0.06-1.26)
Ultrasonido Doppler	5/21 (23.8%)	2/12 (16.7%)	1.000	0.64 (0.1-3.95)
Tomografía computarizada	15/21 (71.4%)	8/12 (66.7%)	1.000	0.8 (0.17-3.69)
Resonancia magnética	1/21 (4.8%)	2/12 (16.7%)	0.538	4 (0.32-49.59)
Extensión de la trombosis:				

Portal	13/21 (61.9%)	5/12 (41.7%)	0.261	0.44 (0.1-1.86)
Porto-esplénica	0/21 (0%)	2/12 (16.7%)	0.125	1.20 (0.93-1.54)
Porto-mesentérica	8/21 (38.1%)	5/12 (41.7%)	1.000	1.16 (0.27-4.93)
Datos de cronicidad al diagnóstico	14/21 (66.7%)	8/12 (66.7%)	1.000	1 (0.22-4.5)
Esplenomegalia al diagnóstico	13/21 (61.9%)	10/12 (83.3%)	0.259	3.07 (0.53-17.79)
Imagen de seguimiento	20/20 (100%)	8/8 (100%)	-	-
Recanalización	13/20 (65%)	4/8 (50%)	0.671	0.53 (0.1-2.84)
Re-trombosis portal	0/20 (0%)	1/8 (12.5%)	0.286	1.14 (0.88-1.48)
Desarrollo de várices gástricas o esofágicas	7/12 (58.3%)	1/1 (100%)	1.000	0.58 (0.36-0.94)
Nueva trombosis venosa o arterial	4/21 (19%)	2/12 (16.7%)	1.000	0.85 (0.131-5.5)
Ascitis	7/21 (33.3%)	5/12 (41.7%)	0.716	1.42 (0.33-6.17)
Hemorragia variceal	8/21 (38.1%)	4/12 (33.3%)	1.000	0.81 (0.18-3.60)
Sangrado mayor	5/21 (23.8%)	3/12 (25%)	1.000	1.06 (0.2-5.54)
Anticoagulante al momento del sangrado	3/8 (37.5%)	1/4 (25%)	1.000	0.55 (0.03-8.08)
Hemoglobina	11.79 (+/- 2.38)	13.44 (+/- 2.42)	0.083	
Leucocitos	6.95 (5.38-8.48)	9.6 (7.5-12.9)	0.049	
Plaquetas	169.5 (125.25-299.5)	393 (230-533)	0.006	
Trombocitopenia al diagnóstico	7/21 (33.3%)	0/12 (0%)	0.032	0.66 (0.49-0.90)
Leucopenia al diagnóstico	2/21 (9.5%)	0/12 (0%)	0.523	0.90 (0.78-1.03)
Anemia al diagnóstico	10/21 (47.6%)	4/12 (33.3%)	0.424	0.55 (0.12-2.4)

° = g/dL, * = células/uL