



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”**

**TÍTULO**

**FACTORES PREDICTORES DE TROMBOSIS PORTAL NO TUMORAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS. ESTUDIO PROSPECTIVO EN  
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. BERENICE OCÓN MORÁN  
MEDICO RESIDENTE, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SXXI**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. MARISOL GALVEZ MARTINEZ**

**DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SXXI**

**CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO. 2023**



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.

## **DATOS DE LOS INVESTIGADORES**

TESISTA: Dra. Berenice Ocón Moran. Médico residente del servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Tel (55) 56276900, ext. 21565 y 21566. Fax: 55194745. Matricula: 991446036. Correo: bere.ocon2@gmail.com.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dra. Marisol Gálvez. Médico adscrito del servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Tel (55) 56276900, ext. 21565 y 21566. Fax: 55194745. Correo: marygama84@hotmail.com.

Dra. Rosalba Moreno Alcantar. Jefa del servicio de Gastroenterología Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Tel (55) 56276900, ext. 21565 y 21566. Fax: 55194745. Correo: rosalba.morenoal@imss.gob.mx.

## Índice

Resumen.....	5
Abreviaturas.....	7
Marco Teórico.....	8
Justificacion .....	15
Planteamiento del problema .....	16
Pregunta De Investigación .....	16
Hipotesis.....	16
Objetivos.....	16
Objetivo Primario .....	16
Objetivos Secundarios .....	17
Material Y Metodos .....	17
Criterios De Inclusión.....	18
Criterios De Exclusion.....	18
Tamaño De La Muestra: .....	19
Definición De Las Variables .....	20
Métodos De Recolección De Datos .....	28

Descripción del estudio .....	29
Análisis De Datos:.....	30
Consideraciones Éticas .....	30
Recursos, Financiamiento Y Factibilidad .....	33
Recursos Humanos .....	33
Recursos Físicos .....	33
Recursos Materiales .....	33
Resultados.....	34
Discusion.....	47
Coclusiones.....	48
Anexos.....	49.
Cronograma.....	52
Bibliografia.....	52

# FACTORES PREDICTORES DE TROMBOSIS PORTAL NO TUMORAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS. ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La cirrosis hepática se considera una situación clínica que se asocia a eventos tromboticos importantes, siendo la trombosis de la vena porta una situación que impacta en el pronóstico y calidad de vida del paciente. A nivel mundial, se reporta una incidencia de trombosis venosa portal que va del 4.6- 10.7% en la población, sin embargo, en nuestro país no conocemos la incidencia ni prevalencia de tal patología. Es importante mencionar que en la cirrosis hepática las alteraciones hemostáticas sistémicas son complejas, aunado a las alteraciones locales propias de la fibrosis hepática convirtiéndose en la mayoría de los casos en un estado procoagulante. En los estudios prospectivos de los que se tienen registro, se ha asociado la velocidad de la vena porta menor a 15cm/s como el principal factor de riesgo, sin embargo, hay otras cuestiones clínicas, bioquímicas e imagenológicas de las cuales aún no se ha determinado su relevancia o impacto en este padecimiento, es por ello que decidimos realizar un estudio retrospectivo unicentrico de seguimiento a 2 años en pacientes cirróticos para determinar si éstos factores influyen en el desarrollo de la TVP

**OBJETIVO:** Determinar si la velocidad de la vena porta disminuida, diámetro de la vena porta. varices esofágicas, clase funcional Child Pugh B mayor a 8 puntos, trombocitopenia, uso de betabloqueador y la presencia de descompensaciones hepáticas son factores predictivos para el desarrollo de Trombosis venosa portal (TVP) no tumoral en pacientes con cirrosis hepática.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se trata de un estudio cohorte, retrospectivo, descriptivo, observacional. unicentrico. Se evaluaron aquellos pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática sin datos de trombosis venosa portal, en seguimiento por el servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieran los criterios de inclusión y que cuenten con expediente físico en el Archivo Clínico. Se recabaron variables clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los expedientes existentes a partir de enero 2021 a diciembre 2022 Las variables continuas se evaluaron mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov y se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana según corresponda. Las variables categóricas se expresan como recuentos y porcentajes. La prueba T de Student o prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para variables categóricas según corresponda. Se utilizo el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con niveles de significación de  $P < 0,05$  para la inclusión y  $P \geq 0,1$  para la exclusión para determinar los factores asociados con el desarrollo de TVP no tumoral, descompensaciones y supervivencia libre de trasplante hepático, se realizo el cálculo de intervalos de confianza del 95% y análisis multivariado para

determinar las variables asociadas con el desarrollo de TVP y un análisis univariado a un nivel de significancia de  $p < 0.01$ . El análisis de datos se realizó con SPSS versión 21. Se considera una  $P < 0.05$  estadísticamente significativa

**RECURSOS:** Instalaciones del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instalaciones del Archivo clínico del del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dentro de los materiales a utilizar se encuentran: lápices, borrador, plumas, hojas de recolección de datos, computadora, memorias externas USB, programa estadístico, programa de manipulación de datos Microsoft Excel y de manipulación de texto Microsoft Word, expediente clínico digital y físico, este último proporcionado con ayuda del Departamento de archivo clínico, respetando las normas e indicaciones de dicho servicio para el manejo adecuado del expediente y su confidencialidad.

**EXPERIENCIA DEL GRUPO:** Dra. Berenice Ocón Morán. Residente de Tercer año de la Especialidad de Gastroenterología. Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI; Dra. Marisol Gálvez Martínez. Médico Gastroenterólogo. Adscrito al servicio de Gastroenterología y Titular de la Clínica de Hipertensión portal del Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI; Dra. Rosalba Moreno Alcantar. Médico gastroenterólogo y Especialista en Hepatología y Trasplante Hepático. Jefe del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI.

## ABREVIATURAS

- Cirrosis hepática (CH)
- Trombosis de la vena porta (TVP)
- Várices esofágicas (VE)
- Trasplante hepático (TH)
- Vena porta (VP)
- Child-Turcotte-Pugh (CTP)
- Bloqueadores beta no selectivos (NSBB)
- Ultrasonido abdominal (USG)
- Factor Von Willebrand (FVW);
- Elastografía transitoria (ET)
- Gradiente de presión venosa hepática (HVPG)
- Medidas de rigidez hepática (MRH)
- Hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH).



## **MARCO TEÓRICO.**

La cirrosis hepática (CH) ya no es considerada una condición asociada a riesgo bajo de desarrollo de eventos trombóticos, de hecho, múltiples estudios han mostrado que los pacientes en esta situación clínica se encuentran en un alto riesgo de presentar tanto trombosis esplácnica como extraesplécnica (1). Particularmente en la etapa descompensada, se caracteriza por alteraciones hemostáticas profundas y complejas que son tanto procoagulantes como anticoagulantes y teóricamente podrían conducir a complicaciones tanto tromboticas como hemorrágicas. Esto puede ser una causa o consecuencia de la progresión de la insuficiencia hepática (12).

Por lo tanto, a pesar de un bajo recuento de plaquetas y un índice internacional normalizado (INR) elevado, los pacientes con cirrosis que no están “auto anticoagulados” en realidad tienen una mayor propensión que los pacientes sin cirrosis a desarrollar complicaciones tromboticas, siendo la más importante la trombosis de la vena porta (TVP), que se define como la presencia de un trombo en la luz de la vena porta principal que puede extenderse a ramas venosas intrahepáticas o extrahepáticas. (3)

La TVP se describió por primera vez en 1868 en un hombre de 20 años, que presentaba ascitis, esplenomegalia y várices esofágicas (VE). Desde entonces, la TVP en CH ha sido cada vez más reconocida debido a la mejora de los métodos de diagnóstico por imágenes y a una mayor concienciación entre los médicos (17).

## **EPIDEMIOLOGÍA**

En realidad, el desarrollo de TVP no tumoral es un evento relativamente frecuente, tiene una prevalencia de entre 7.4% - 16% encontrándose reportes de hasta en el 30% de los pacientes (5). Aumenta en paralelo con la gravedad de la cirrosis: 10% en pacientes con cirrosis compensada, 17% en pacientes con cirrosis mayoritariamente Child-Pugh B/C y hasta 26 % en candidatos a trasplante hepático (TH) (6). Para la población con cirrosis en estadio Child Pugh A y B, se reporta un riesgo acumulado de incidencia al 1, 3 y 5 años del 4.6%, 8.2% y 10.7% respectivamente (11). En el estudio realizado por Ferreira Noronha C. et al en el 2019 respecto a la incidencia acumulada en los 241 pacientes que se analizaron, se reporta el 3.7% a un año y de 7.6% a los 3 años de seguimiento, lo cual es similar al estudio realizado por Francoz et al. (13)

No se ha encontrado relación respecto a la etiología de la insuficiencia hepática crónica y la prevalencia de la TVP (2).

Solo muy pocos estudios han reportado la incidencia y la prevalencia de la TVP no tumoral en cirrosis. En México no se encuentran estudios previos respecto a esta situación clínica.

## FACTORES DE RIESGO

El desarrollo de PVT es un proceso multifactorial y sus factores de riesgo se pueden dividir en dos categorías: locales o sistémicos. Se considera como locales a neoplasias hepatobiliares y pancreáticas, cirrosis, cirugía, trauma abdominal y cuestiones inflamatorias abdominales. Los sistémicos se refieren a alteraciones de la coagulación (9). La cirrosis y la hipertensión portal provocan cambios en la arquitectura del hígado que conducen a la activación y disfunción de las células endoteliales en el contexto de un flujo alterado de la vena porta (VP). El flujo de la VP está inversamente relacionado con la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP), y las tasas <10 cm/s están asociados con una mayor mortalidad (2).

Sin embargo, la mayoría de los estudios, menciona a la triada de Virchow, estasis venosa, hipercoagulabilidad y disfunción endotelial como la principal explicación de la TVP (13).

Respecto a la trombofilia hereditaria, aún no está claro si aumenta el riesgo de desarrollo de TVP, ya que las directrices de consenso recientes de la 7.<sup>a</sup> Conferencia Internacional de Coagulación en Enfermedades Hepáticas establecen que la trombofilia probablemente desempeña un papel en el desarrollo de TVP, pero no hace una recomendación firme con respecto a las pruebas para estas afecciones, ya sea como capacidad de detección antes del diagnóstico de TVP o de confirmación una vez que se ha desarrollado la trombosis (4).

En el estudio que realizó Steven D. et al en el 2019, mencionan que los pacientes cirróticos tenían mayor prevalencia de presentar trombofilia hereditaria que la población en general por 3 mutaciones genéticas en la protrombina G20210A y con ello, mayor riesgo de TVP, por lo que consideraron que sus hallazgos respaldaban la consideración de pruebas genéticas para este tipo de pacientes con seguimiento de un hematólogo, sin embargo, concluyen que se necesita de más investigación para distinguir mejor el papel de la TH específicamente en el desarrollo de la TVP cirrótica y en la definición de su curso clínico respecto a la probabilidad de la recidiva del evento (16).

Se han detectado desordenes trombofílicos, más que nada el síndrome de antifosfolípidos en pacientes con cirrosis, sin embargo, no se ha logrado encontrar una asociación clínicamente significativa o contribución potencial para la TVP (6).

#### A) FLUJO VENOSO PORTAL ALTERADO

La hemodinamia de baja presión, flujo lento y alto volumen del sistema venoso portal da como resultado un entorno vascular único. Todas las trombosis venosas son multifactoriales debido a los componentes de la tríada de Virchow: hipercoagulabilidad, lesión endotelial y flujo sanguíneo reducido. Los riesgos dominantes de TVP en pacientes con o sin cirrosis pueden clasificarse en términos generales en riesgos derivados de procesos locales o sistémicos (6).

El umbral de la tasa de flujo en el que el riesgo de TVP aumenta significativamente sigue siendo desconocido. Un informe publicado por Zocco et al. 13 encontraron un flujo de PV < 15 cm/s asociado con el desarrollo de TVP, sin embargo este informe estuvo limitado por una baja tasa de eventos de TVP, sin brazo de control, imprecisión estadística reflejada por intervalos de confianza excesivamente grandes, exclusión de pacientes de alto riesgo con trombofilia hereditaria y sin ajuste por derivación portosistémica, Aun así, se ha descrito como el factor más predictivo de TVP en base a estudios tanto prospectivos como retrospectivos (17).

Un aumento en el flujo sanguíneo portal a través de las colaterales portosistémicas también parece influir en el desarrollo de TVP, sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos que evalúen el papel de la reducción de la velocidad del flujo sanguíneo portal y/o el aumento del flujo sanguíneo portocolateral (3).

Los bloqueadores beta no selectivos (NSBB), al reducir el flujo sanguíneo venoso portal, teóricamente podrían aumentar el riesgo de TVP, aunque los datos son contradictorios y no se ha demostrado firmemente una relación causal (3). En el estudio de Giannitrapani L. et al del 2018 se examinó de manera retrospectiva el uso de beta bloqueador en 230 pacientes con seguimiento de 5 años, el diagnóstico de la TVP se realizó con ultrasonido abdominal (USG), encontrándose el evento en un total de 19 casos, al realizar el análisis univariado, se reporta que el uso de NSBB indica un mayor riesgo de TVP en comparación con los beta bloqueadores selectivos, sin embargo, concluyen que a pesar de que parecen desempeñar un papel en la trombogénesis, se necesitan más estudios, especialmente en pacientes con cirrosis hepática descompensada (15).

En una cohorte prospectiva de un solo centro de 108 pacientes, los predictores de desarrollo de TVP fueron antecedentes de várices (grado  $> - 2$ ) y el uso de NSBB. Sin embargo, el número de pacientes que desarrollaron TVP fue pequeño (solo 11) y el análisis no se ajustó para factores confusores (3).

## B) COAGULACIÓN ALTERADA

Los pacientes con cirrosis tienen un trastorno descrito del equilibrio hemostático debido a una reducción de los factores anticoagulantes junto con niveles elevados de varios factores procoagulantes como el factor VIII y el factor de Von Willebrand que incrementan la producción de trombina (7).

Sin embargo, el balance hemostático se inclina a favor de la hipercoagulabilidad con todas las alteraciones de los pacientes cirróticos. Aun así, no ha sido bien estudiado el desarrollo de TVP para clarificar las alteraciones hemostáticas como mecanismo potencial para la trombosis, así como tampoco la trombocitopenia (8).

## C) ALTERACIÓN VENOSA PORTAL LOCAL

En pacientes cirróticos con hipertensión portal, traslocación bacteriana, inflamación local y endotoxemia pueden jugar un papel en promover un estado de hipercoagulabilidad en el área portal, llevando a cabo alteraciones hemodinámicas (2). Se realizó un estudio transversal donde se compararon los niveles sanguíneos del factor VIII, factor Von Willebrand (FVW), liposacárido y positividad para ADN de E. Coli y se encontró que los pacientes presentaban un nivel elevado de liposacárido, FVW y ADN de E. Coli positivo en comparación con los controles, por lo que es el primer estudio que proporciona la primera evidencia de que los liposacárido derivados de la microbiota intestinal incrementan los niveles del factor VIII al estimular su liberación por las células endoteliales debido a la endotoxemia que se genera de manera local por la hipertensión portal (19).

## D) OTROS FACTORES PROBABLEMENTE ASOCIADOS

El tratamiento endoscópico para las varices esofágicas y el historial de hemorragia variceal pudieran encontrarse asociados, así como la etiología de la cirrosis, siendo el NASH como la principal causa asociada a la trombosis, la presencia de circulación esplénica colateral, esplenomegalia, trombocitopenia, niveles bajos de albumina u otros estados de descompensación (3).

Los desórdenes metabólicos como diabetes mellitus, enfermedad hepática grasa no alcohólica y la hipercolesterolemia, incrementan el riesgo de la TVP, el índice de masa corporal no parece ser un factor predictor (8).

La activación endotelial que genera el estado pro inflamatorio, cambia el fenotipo de expresión de múltiples moléculas, generando un estado protrombótico, sin embargo, poco se sabe del papel y el potencial fisiopatológico de las alteraciones del endotelio para el desarrollo de la TVP (6).

## DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL

En el estudio de Gaballa D. et al del 2019, se trató de desarrollar un modelo predictor de la trombosis portal (TVP Risk Index) en pacientes candidatos al trasplante hepático para ser evaluados con intención de diagnosticarlo a tiempo. Se evaluaron como variantes la etiología de la cirrosis, edad, raza, MELD score y presencia de ascitis. Sin embargo, a pesar de haberse demostrado como factores predictores fuertes independientes para la TVP mencionan que se requieren de más estudios prospectivos para su validación y aplicación definitiva con los pacientes por lo que para el diagnóstico deben de continuarse con el protocolo de seguimiento y revisión ya establecido en esta población (14).

La severidad de los síntomas dependerá de la extensión y localización del trombo. Pacientes con un cuadro agudo pueden presentar dolor abdominal o lumbar, isquemia o congestión intestinal, sangrado, distensión, íleo o sepsis (9).

El ultrasonido a color con Doppler es usualmente el primer método de estudio de imagen para el diagnóstico, su especificidad es del 92-99% y la sensibilidad va del 89-93% para detectar la trombosis venosa portal. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se establece en pacientes asintomáticos. En el USG el trombo tiene apariencia como material hipo o isoecogénico dentro del vaso, si fuera hiperecogénico se trataría de una trombosis crónica. El adicionar el Doppler al estudio, da la ventaja de evaluar la velocidad del flujo de los vasos y detectar shunts o circulación colateral extrahepática, características de una transformación cavernomatosa. Esto puede suceder incluso 20 días después del evento agudo por la estasis venosa que causa la formación y dilatación de los canales colaterales, que toma de 3-5 semanas (2,3).

Se ha recomendado el uso de ultrasonido con contraste en casos inciertos o que generen duda en el diagnóstico, al contar con una sensibilidad >95%. Sin embargo, no se recomienda para la valoración

de la extensión del trombo ya que puede verse limitado por la presencia de ascitis, obesidad o gas intestinal además de ser operador dependiente, para ello se prefiere el uso de la Angiotomografía o Angiorresonancia, con ellos se confirma la presencia del trombo y puede estadificarse (4).

En la Angiotomografía, las imágenes incluyen atenuación de la vena porta a pesar de la inyección del contraste, asociándose cambios en la perfusión hepática, como el incremento del realce en la fase arterial y el decremento en la fase portal. La resonancia magnética puede usarse como una alternativa ya que no está asociada a radiación, sin embargo, su especificidad disminuye en vasos de pequeño calibre por la resolución espacial necesaria para evaluar el tamaño del trombo (3).

Se recomienda la venografía si el diagnóstico sigue siendo incierto o para la caracterización de la anatomía antes del tratamiento. Si las imágenes no han podido demostrar la obstrucción de las venas grandes, entonces se puede utilizar una biopsia de hígado para evaluar la trombosis de las venas hepáticas pequeñas (18)

#### CLASIFICACIÓN DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL

Se clasifica en 4 grados por Yerdel.

GRADO I: Trombosis parcial o mínima: la obstrucción es <50% del lumen.

GRADO II: La obstrucción es más del >50% o completa, con o sin mínima extensión a la Mesentérica superior.

GRADO III: Trombosis completa de ambas portas, se extiende a la parte PROXIMAL de la mesentérica superior.

GRADO IV: Afectación completa de la porta, así como de la porción proximal y DISTAL de la mesentérica superior. (2)

#### HISTORIA NATURAL Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL.

Una vez ocurrida la trombosis, la recanalización espontánea es rara. En un metaanálisis en donde se compararon pacientes que recibieron anticoagulación, así como los no anticoagulados, 12% de estos pacientes recanalizaron el flujo de manera espontánea, siendo pacientes compensados y cuando no era oclusivo totalmente, mientras que el 48% progresaron a cavernomatosis (3).

Desarrollar la trombosis portal, especialmente siendo completa, incrementa la resistencia del flujo, lo que empeora la hipertensión portal. Los estudios de cohorte prospectivos registran eventos de descompensación como la ascitis y la hemorragia (2). Se realizó un metaanálisis en el 2015 por parte de Stine J. et al, donde se identificaron y revisaron 226 citas, se incluyeron 2436 participantes y concluyen que la TVP se asoció con mayor riesgo de ascitis, sin embargo, no hubo datos suficientes para determinar el efecto combinado sobre otros marcadores de descompensación, incluida la hemorragia por várices esofágicas o la encefalopatía hepática por lo que el número relativamente pequeño de estudios limita que las conclusiones sean generalizables. Por lo que se requieren de más estudios para poder determinar el impacto de la TVP en la historia natural de la cirrosis hepática (20).

Numerosos estudios han encontrado que la TVP se asocia con peores resultados antes y después del trasplante de hígado. Es importante mencionar que esta condición se presenta en aproximadamente 2-26% de los pacientes en espera del TH (11). Aunque controvertidos, los posibles resultados adversos incluyen aumento de la descompensación hepática, mortalidad pre y postrasplante a los 30 días, complicaciones postrasplantes, trombosis de la arteria hepática y disminución de la calidad de vida (7). Si bien el impacto de la TVP en el curso de la cirrosis no está del todo claro y no parece ser significativo, su impacto en los resultados del trasplante y posteriores al trasplante es importante. El establecimiento de un flujo portal adecuado al injerto es esencial, particularmente durante el período postoperatorio inicial. En una revisión sistemática, los autores demostraron que cuando la TVP es completa (Grado III o IV según la clasificación de Yerdel), las tasas de supervivencia postrasplante a los 30 días y al año disminuyen. Esto también se confirmó en un metaanálisis reciente en el que la TVP completa llevó a un aumento de 5.65 veces en el riesgo de muerte posquirúrgica a 1 mes, sucediendo en el 13% de los pacientes que presentaron trombosis, a diferencia del 7% de los pacientes que no, así como a un año, siendo el 13.5% vs 9.9%. por lo que se recomienda la anticoagulación en el postoperatorio (3).

En el caso de obstrucción completa de la vena porta con extensión a la vena mesentérica superior impidiendo la realización de una anastomosis fisiológica vena porta-porta durante el TH, se han propuesto varios enfoques técnicos diferentes, como la hemitransposición porto cava. Sin embargo, la mayoría de estas técnicas son incapaces de resolver el estado de hipertensión portal, lo que complica el postoperatorio (con hemorragia variceal o ascitis persistente) en aproximadamente el 50% de los pacientes. (16)

La mortalidad asociada a la TVP aislada es menos del 10%, sin embargo, en caso de coexistir con cirrosis, se incrementa hasta el 26% (18).

## TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL EN CIRROSIS

Múltiples estudios de cohortes han investigado la eficacia y seguridad de la anticoagulación para el tratamiento de la TVP. El factor más importante para la recanalización es iniciar la anticoagulación en menos de 6 meses después del diagnóstico. El tiempo de recanalización puede tardar de 5.5 hasta 8 meses cuando el tratamiento se instaura por 6 meses. Se ha descrito que es más probable que esto suceda cuando la trombosis es parcial y no completa. Independientemente de la duración del tratamiento, es importante mencionar que la recurrencia del cuadro es frecuente, va del 27% al 38% de los casos, en un rango de 2-5 meses posterior a la discontinuación del tratamiento por lo que el manejo debe de ser considerado a largo plazo (3).

### **JUSTIFICACIÓN**

La cirrosis hepática tiene dos comportamientos respecto a cómo afecta el proceso de coagulación. El paciente puede presentar estado protrombótico y posteriormente hemorrágico. El hecho de determinar los factores de riesgo que incrementan el riesgo trombótico nos ayuda a determinar quiénes se benefician de profilaxis con anticoagulación para la prevención de la trombosis de la vena porta, lo anterior es importante ya que, si el paciente llega a presentar tal complicación, las opciones terapéuticas se ven drásticamente reducidas y con ello, el pronóstico y calidad de vida también se ven afectadas. En México, no se cuenta con ningún estudio en donde se identifiquen los factores de riesgo en esta población, es por ello que decidimos crear un protocolo de estudio relacionado a esto y con ello poder idear una estrategia terapéutica preventiva que evite el desarrollo de dicha complicación.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los pacientes cirróticos presentan alteraciones de la coagulación, de inicio un estado protrombótico, que, de evolucionar, pueden desarrollar complicaciones como la Trombosis portal venoso no tumoral que puede en un inicio contraindicar el Trasplante hepático e incluso se ha asociado a una mayor mortalidad posterior al evento quirúrgico.

Es importante identificar los factores de riesgo que llevan a esta situación, ya que de hacerlo de manera oportuna, durante el estudio y seguimiento del paciente, pueden otorgarse intervenciones terapéuticas profilácticas, con las cuales, se intenta tener un impacto en el curso clínico del paciente

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores predictores de trombosis portal no tumoral en pacientes cirróticos?

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con presencia de varices esofágicas, antecedente de hemorragia variceal o ascitis, uso de betabloqueador, clase funcional Child Pugh B, plaquetas bajas, velocidad de la vena porta menor a 15 cm/seg, diámetro portal menor a 10 cm, tendrán mayor riesgo de presentar trombosis venosa portal.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario:**

- Determinar si la velocidad de la vena porta disminuida, trombocitopenia, diámetro de la vena porta, varices esofágicas, estadio funciona Child Pugh B mayor a 8 puntos,16 uso de betabloqueador y la presencia de descompensaciones hepáticas son factores predictivos para el desarrollo de Trombosis portal no tumoral en pacientes con cirrosis hepática.

## **Objetivos secundarios**

- Determinar la incidencia de Trombosis portal no cirrótica en pacientes cirróticos durante un periodo de seguimiento de 2 años
- Describir si el desarrollo de Trombosis portal influye en el desarrollo de complicaciones hepáticas posteriores.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

**Diseño del estudio:** Se trata de un estudio cohorte, retrospectivo, descriptivo, observacional.

**Ubicación espacio temporal:** Se realizó en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Servicios de Gastroenterología e Imagenología. En el periodo de enero de 2021 a junio 2023.

**Estrategia de trabajo:** Se evaluaron aquellos pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica/ Cirrosis hepática sin trombosis venosa portal, en seguimiento por el servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieran los criterios de inclusión y que cuentan con expediente físico en el Archivo Clínico. Se recabó la información clínica de los expedientes existentes a partir de enero 2021 a diciembre 2022

Dentro de los materiales que se planeó utilizar fueron: lápices, borrador, plumas, hojas de recolección de datos, computadora, memorias externas USB, programa estadístico, programa de manipulación de datos Microsoft Excel y de manipulación de texto Microsoft Word, expediente clínico digital y físico, este último proporcionado con ayuda del Departamento de archivo clínico, respetando las normas e indicaciones de dicho servicio para el manejo adecuado del expediente y su confidencialidad.

## **Población fuente**

Hombres y mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con correspondencia al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el diagnóstico de cirrosis hepática / Insuficiencia hepática crónica sin trombosis venosa portal del Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplan los criterios de inclusión en un periodo de tiempo de enero 2021 a diciembre 2022.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con edad  $\geq$  18 a 80 años con diagnóstico de cirrosis hepática demostrada por biopsia, o datos clínicos, laboratorio o imagen, de cualquier etiología-
- Pacientes con USG Doppler reciente (<6 meses previo al estudio) sin datos de trombosis venosa portal

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no cumplan con criterios diagnósticos de Cirrosis hepática.
- Pacientes que no cuenten con expediente en físico en el servicio de archivo clínico.
- Pacientes con Trombosis venosa portal con estudios de imagen (Ultrasonido abdominal con aplicación de Doppler / Tomografía abdominal) compatibles con el diagnóstico.
- Pacientes con trombosis venosa portal secundario a Hepatocarcinoma.
- Pacientes con diagnóstico de trombofilia hereditaria.
- Pacientes con uso de anticoagulación por cualquier otra causa
- Pacientes con antecedente de colocación de TIPS
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que se rehúsen a firmar consentimiento informado.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en los períodos comprendidos entre de enero 2021 a diciembre 2022. El tamaño calculado de la muestra con una incidencia estimada de TVP del 10%, tasa de pérdida de pacientes del 10% un intervalo de confianza del 95% y precisión del 5% fue de 217 pacientes

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

### Características basales de los pacientes

- **Variable:** Sexo

**Definición conceptual:** Rasgos fenotípicos que definen a un individuo como hombre o mujer.

**Definición operacional:** Paciente con fenotipo de hombre o paciente con fenotipo de mujer.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Unidad de medición:** Hombre = 1, Mujer = 2

- **Variable:** Edad

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta un determinado evento.

**Definición operacional:** Años cumplidos desde el nacimiento hasta el diagnóstico de cirrosis hepática

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** años

- **Variable:** Peso

**Definición conceptual:** la resultante de la acción de la gravedad sobre las moléculas de un cuerpo. El peso refleja la reserva energética (tejido adiposo y masa muscular) del organismo.

**Definición operacional:** registrándose mediante una balanza de baño con el paciente vestido con ropa interior de pie.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** kg

- **Variable:** Talla

**Definición conceptual:** estatura que presenta un individuo.

**Definición operacional:** Paciente de pie, los pies descalzos, se para de tal manera que sus talones, glúteos y cabeza estén en contacto con la superficie vertical, anotándose el valor observado

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** centímetros

- **Variable:** índice de masa corporal (IMC)

**Definición conceptual:** El IMC se utiliza para clasificar el estado ponderal de la persona, y se calcula a partir de la fórmula: peso (kg)/talla (m<sup>2</sup>).

**Definición operacional:** relación del peso en kilogramos sobre la talla al cuadrado.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** kg / m<sup>2</sup>

- **Variable:** presencia de cirrosis hepática

**Definición conceptual:** La presencia de cirrosis hepática como factor de riesgo para trombosis portal.

**Definición operacional:** diagnóstico de cirrosis hepática por estudio de biopsia hepática, por imagen y alteraciones bioquímicas.

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Unidad de medición:** Si = 1, No = 0

- **Variable:** Etiología de la cirrosis

**Definición conceptual:** Etiología de la cirrosis como factor pronóstico y de riesgo de desarrollo de trombosis de la vena porta

**Definición operacional:** determinación de la etiología de la cirrosis hepática por estudio de biopsia hepática, imagen y alteraciones bioquímicas.

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Unidad de medición:** 1=VHC. 2= VHB. 3= ALCOHOL. 4= MAFLD. 5 =Fármacos. 6= CBP. 7= HA. 8=Criptogénica. 9= Lesión de vía biliar. 10=Otros (Hiperplasia nodular regenerativa).

### **CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA CIRROSIS HEPATICA**

- **Variable:** Presencia de varices esofágicas

**Definición conceptual:** Venas dilatadas en el esófago

**Definición operacional:** **Sí:** Presencia de varices esofágicas reportadas en estudio de endoscopia. **No:** No se observan varices esofágicas en estudio de endoscopia.

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Unidad de medición:** Si = 1, No = 0

- **Variable:** Tamaño de varices esofágicas

**Definición conceptual:** Varices esofágicas chicas: <5mm. Varices esofágicas grandes: >5mm.

**Definición operacional:** Determinar el tamaño de las varices esofágicas con el estudio endoscópico

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Unidad de medición:** 1= Pequeña, 2 = Grandes.

- **Variable:** Elastografía

**Definición conceptual:** modalidad de imagen médica que mapea las propiedades elásticas y la rigidez de los tejidos blandos.

**Definición operacional:** Se realizará un ultrasonido con elastograma

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** Kpa. M/S

- **Variable:** Ascitis

**Definición conceptual:** Acumulación de líquido seroso en la cavidad peritoneal.

**Definición operacional:** **Sí:** Presencia de líquido en cavidad abdominal reportadas en estudio de imagen (ultrasonido abdominal). **No:** No se observa líquido libre en cavidad abdominal.

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Unidad de medición:** No = 0, 1= Si, Grado 1. 2 = Si, Grado 2. 3 = Si, a Tensión.

- **Variable:** Antecedente de hemorragia variceal

**Definición conceptual:** Hemorragia de tubo digestivo alto de causa variceal corroborado con estudio de endoscopia.

**Definición operacional:** **Sí:** Presencia de hemorragia por varices esofágicas reportadas en estudio de endoscopia. **No:** Sin antecedente de hemorragia de tubo digestivo alto de causa variceal.

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Unidad de medición:** Si = 1, No = 0

- **Variable:** Antecedente de encefalopatía hepática

**Definición conceptual:** Deterioro de la función cerebral que afecta a personas con enfermedad hepática potencialmente reversible, habiéndose descartado causas vasculares y metabólicas.

**Definición operacional:** **Sí:** Antecedente de deterioro de la función cerebral no asociada a causas vasculares o metabólicas. **No:** Sin antecedente de Encefalopatía Hepática.

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Unidad de medición:** Si = 1, No = 0

- **Variable:** Longitud del bazo

**Definición conceptual:** Dimensión del bazo considerando su extensión en línea recta.

**Definición operacional:** Milímetros reportados en ultrasonido abdominal.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** milímetros

- **Variable:** Diámetro de la vena porta

**Definición conceptual:** Línea recta que une los dos puntos de la circunferencia de la vena porta pasando por su centro.

**Definición operacional:** Milímetros reportados en ultrasonido abdominal del diámetro de la vena porta

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** milímetros



- **Variable:** Velocidad del flujo sanguíneo portal (PBFV)

**Definición conceptual:** Relación establecida entre el espacio y el tiempo que le toma al flujo sanguíneo recorrerlo.

**Definición operacional:** Se realizará un ultrasonido con Doppler para medición de flujos sanguíneos y su velocidad en el sistema porta.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** cm/sec.

- **Variable:** Clasificación De Child Pugh

**Definición conceptual:** Clasificación de 3 grados de severidad de la enfermedad hepática crónica usando dos criterios clínicos y 3 criterios bioquímicos del paciente.

**Definición operacional:** Se realizará medición de niveles de albumina, INR y bilirrubina total, además de presencia de ascitis y encefalopatía hepática.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** discreta

**Unidad de medición:** *Grado A:* Puntaje 5-6, *Grado B:* Puntaje 7-9, *Grado C:* Puntaje  $\geq 10$

- **Variable:** Puntuación MELD.

**Definición conceptual:** Indicador pronóstico que estima la probabilidad de supervivencia de un paciente con enfermedad hepática en fase terminal.

**Definición operacional:** Medición de niveles séricos de bilirrubina total, INR y creatinina para calcularlo.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Discreta

**Unidad de medición:**  $\geq 15$  puntos

- **Variable:** Puntuación MELD-Na

**Definición conceptual:** modificación del sistema de puntuación MELD, utilizado como índice pronóstico para evaluar la gravedad de la cirrosis hepática, que está bien correlacionado con la mortalidad a los tres meses

**Definición operacional:** Medición de niveles séricos de bilirrubina total, INR, creatinina y sodio para calcularlo.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Discreta

**Unidad de medición:** <17 puntos

- **Variable:** Índice APRI

**Definición conceptual:** El índice APRI es un modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y aspartato amino transferasa (AST) para la predicción de fibrosis hepática.

**Definición operacional:** Se realizará medición de niveles de AST y plaquetas para cálculo del índice de APRI.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua

**Unidad de medición:** APRI < 0,5: Probabilidad Fibrosis F0-F1 del 72,7%. APRI > 1,5: Probabilidad Fibrosis F3-F4 del 54,2%

- **Variable:** FIB 4

**Definición conceptual:** Estimación no invasiva de la fibrosis del hígado en pacientes con VHC y VHB, para evaluar la necesidad de una biopsia.

**Definición operacional:**

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua

**Unidad de medición:** Puntaje <1.45: No hay fibrosis avanzada F0-F1. Puntaje 1.45- 3.25: Zona intermedia. Requiere otro método de evaluación. Puntaje >3.25: Con fibrosis significativa.

### **CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LA CIRROSIS HEPATICA**

- **Variable:** Sodio (Na)

**Definición conceptual:** Es ion positivo que se encuentra principalmente, fuera de las células, en los fluidos extracelulares del cuerpo humano. La concentración en este espacio es de 140 meq/l comparado con los 5 meq/l dentro de las células. Función determinante en la osmolaridad

**Definición operacional:** Valor de Sodio en mEq/L determinado en muestras de sangre.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** mEq/L

- **Variable:** Creatinina

**Definición conceptual:** Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina, auxiliar para valorar función renal.

**Definición operacional:** Valor de creatinina en mg/dl determinado en muestras de sangre.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** mg/dl

- **Variable:** Albúmina

**Definición conceptual:** Es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano.

**Definición operacional:** Valor de albúmina en g/dl determinado en muestras de sangre.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** g/dL

- **Variable:** Bilirrubina

**Definición conceptual:** pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados. Dicha degradación se produce en el bazo.

**Definición operacional:** Valor de bilirrubinas en mg/dl determinado en muestras de sangre.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** mg/dl

- **Variable:** INR (International Normalized Ratio)

**Definición conceptual:** El International Normalized Ratio es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina.

**Definición operacional:** Valor de INR determinado en muestras de sangre.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** Segundos

- **Variable:** AST (aspartato aminotransferasa)

**Definición conceptual:** enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.

**Definición operacional:** Valor de cloro en AST determinado en muestras de sangre.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** mg/dL

- **Variable:** Alanina aminotransferasa (ALT)

**Definición conceptual:** Es una enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas. Esta enzima se encuentra principalmente en las células del hígado

**Definición operacional:** Valor de ALT determinado en muestras de sangre.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** mg/dL

- **Variable:** Plaquetas

**Definición conceptual:** células sanguíneas llamadas trombocitos, que ayudan a la coagulación de la sangre.

**Definición operacional:** Niveles de plaquetas determinado en muestras de sangre.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** plaquetas por microlitro (mcL)

## **MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:**

Se registraron los parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos, de todos los pacientes con diagnóstico de Cirrosis hepática del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI en seguimiento por el servicio de Gastroenterología en el periodo de tiempo de enero del 2021 a diciembre 2022 que cumplan con los criterios de inclusión, en una base de datos electrónica con apoyo en censos estadísticos recabados desde enero del año 2021. Se realizó una hoja de datos de cada paciente en la cual se describen las múltiples variables generales, antropométricas, bioquímicas, radiológicas, cálculos aritméticos y cálculo de puntajes de escalas pronósticas, todo esto además de su expediente físico del hospital.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

### *1.- Elección de pacientes:*

Se revisaron los expedientes correspondientes a los censos estadísticos del servicio de Gastroenterología desde enero del 2021 a diciembre 2022, con el fin de seleccionar los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática crónica, para descartar pacientes que presenten alguno de los criterios de exclusión. Una vez identificados los pacientes se dividieron por periodos de seguimiento de 6 meses.

### *2. Fase de preparación de material y recopilación de datos:*

En esta fase los pacientes ya identificados en la base de datos serán corroborados con el archivo general para descartar aquellos que no contaban con expediente físico. Una vez que se obtuvo acceso al expediente en físico, se realizó una identificación de las múltiples variables descritas en una hoja de datos personalizada a cada uno de los pacientes con nombre completo y número de seguridad social, así como número de hoja con fin de llevar un control interno de datos y proteger la privacidad de las mismas, el ejercicio de recabar datos informativos del expediente físico se realizó dentro del servicio de archivo clínico, siguiendo y respetando las normas establecidas por dicho servicio.

### *3. Fase de confirmación del diagnóstico e identificación de características generales.*

En esta fase ya contando con la base de datos, se corroboró inicialmente el diagnóstico de cirrosis hepática. Se recaban en esta fase datos generales de los pacientes como edad, sexo, índice de masa corporal y presencia de comorbilidades.

*4. Fase de recopilación de parámetros bioquímicos:*

En esta fase se recabaron los parámetros bioquímicos descritos, dichos laboratorios incluyen múltiples funciones orgánicas, signos vitales y comportamiento durante el seguimiento clínico por medio de la consulta.

*5. Fase de clasificación de estado funcional, calculo de puntajes de severidad y ausencia de trombosis venosa profunda.*

En esta fase con los datos y variables recopiladas se realizó la clasificación del estado funcional por medio de la clasificación de Child Pugh Turcotte con fin de agrupar los pacientes en tres grandes grupos de gravedad, siendo estos Grado A, grado B y grado C. Los cálculos de los puntajes se realizaron siguiendo las formulas originales de APRI, FIB-4, MELD modificado, posteriormente se identifico la presencia de permeabilidad de la vena porta mediante ultrasonido abdominal con Doppler y elastografía.

*6. Fase de relación de los probables factores de riesgo que otorga la condicion de la cirrosis hepatica con la aparicion de la trombosis venosa portal.*

En esta fase de manera cualitativa se desarrollo una relación a manera de cuadro comparativa ante la presencia o ausencia de trombosis venosa portal asociada a la velocidad de flujo de la vena porta y el estado funcional. Dicho cuadro comparativo se realizara con la variable velocidad de vena porta y puntaje Child Pugh.

## **ANÁLISIS DE DATOS:**

Las variables continuas se evaluaron mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov y se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana según corresponda. Las variables categóricas se expresan como recuentos y porcentajes. La prueba T de Student o prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para variables categóricas según corresponda.

Se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con niveles de significación de  $P < 0,05$  para la inclusión y  $P \geq 0,1$  para la exclusión para determinar los factores asociados con el desarrollo de TVP no tumoral, descompensaciones y supervivencia libre de trasplante hepático, se realizó el cálculo de intervalos de confianza del 95%. Se realizó un análisis multivariado para determinar las variables asociadas con el desarrollo de TVP y un análisis univariado a un nivel de significancia de  $p < 0.01$ . El análisis de datos se realizó con SPSS versión 21. Se considera una  $P < 0.05$  estadísticamente significativa

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

De acuerdo a lo que se establece en La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México en el Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos Capítulo I Disposiciones comunes Art. 14 La investigación en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Art. 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, esta investigación se clasifica en la siguiente categoría: **Investigación sin riesgo** puesto que no se realizará intervención alguna o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes en el estudio ya que se trata de un estudio observacional descriptivo y se revisarán expedientes clínicos por lo que de acuerdo al artículo 23 del Título segundo de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México, **podría dispensarse la carta de consentimiento informado.**

Con bases legales y éticas vigentes, preservando el respeto a los participantes, se realizará la investigación, previamente aprobado tanto por el Comité Local del IMSS. Se realizará el llenado de una hoja de recolección de datos donde se recabará información clínica del paciente como variables antropométricas, de laboratorio e imagen.

De la misma forma, bajo los requisitos solicitados por el área de Dirección y La normativa internacional de ética médica, define los principios que deben guiar cualquier investigación con seres humanos, complementándose entre sí, como el código de Nuremberg que se centra principalmente en los derechos del paciente como parte de la investigación, y la Declaración de Helsinki, que pone especial énfasis en las obligaciones del propio investigador.

En lo que respecta a la normativa nacional, se realizó una revisión del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud con base a los principios básicos de bioética como la **autonomía; beneficencia**, la información generada permitirá identificar aquellos pacientes con alto riesgo de trombosis portal e iniciar tratamiento anticoagulante antes del evento de trombosis y con ello poder continuar con su protocolo de trasplante hepático, **confidencialidad**, al salvaguardar la información recabada, la cual se manejará exclusivamente por los investigadores, de forma discreta y segura; **justicia** porque se revisaran todos los expedientes con diagnóstico de cirrosis hepática sin excepción, independientemente de que después se modifiquen con los criterios de exclusión, **y no maleficencia**, ya que los datos recabados no les representa riesgo alguno.

Se dará prioridad al mantenimiento de la privacidad, al evitar manejar datos personales sobre los participantes; confidencialidad en lo referente a lo que nos permiten hacer y no hacer con sus datos; y anonimato al no otorgarse información alguna que permita la identificación de los participantes,

Se usó un código de números y el almacenamiento de todos los formularios y datos, particularmente la información con identificadores individuales resguardado por el investigador principal y de conocimiento al personal del Instituto Mexicano del Seguro Social, con un respaldo electrónico.



Además de obtener el permiso por parte de la dirección general del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, el protocolo será sometido a valoración por parte de la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud del IMSS, bajo la normatividad institucional vigente y consistente con la Ley para la Protección de Datos Personales (diario oficial 30 de septiembre de 2005) y con lineamientos internacionales sobre documentos electrónicos.

En el apartado de Anexos, se encuentra la hoja de recolección de datos. El manejo de resultados será llevado a cabo por el investigador principal. Se dará informe de ello al IMSS sobre los resultados como lo solicita la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud sin afectar los intereses de los participantes.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos humanos**

#### Médicos

- Dra. Marisol Gálvez Martínez. Médico Gastroenterólogo. Adscrito al servicio de Gastroenterología y Titular de la Clínica de Hipertensión portal del Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI.
- Dra. Rosalba Moreno Alcantar. Médico gastroenterólogo y Especialista en Hepatología y Trasplante Hepático. Jefe del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI.
- Dra. Berenice Ocón Morán. Residente de Tercer año de la Especialidad de Gastroenterología. Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI.

### **Recursos Físicos**

Instalaciones del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instalaciones del Archivo clínico del del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Recursos Materiales**

Dentro de los materiales a que se utilizaron son: lápices, borrador, plumas, hojas de recolección de datos, computadora, memorias externas USB, programa estadístico, programa de manipulación de datos Microsoft Excel y de manipulación de texto Microsoft Word, expediente clínico digital y físico, este último proporcionado con ayuda del Departamento de archivo clínico, respetando las normas e indicaciones de dicho servicio para el manejo adecuado del expediente y su confidencialidad.

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Se realizara revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática del servicio de Gastroenterología donde se verificara que cumplan con criterios de inclusión, se recabaran de manera semestral datos bioquímicos con estudios de laboratorio (pruebas de funcionamiento hepático: AST, ALT, Bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, DHL, GGT, Fosfatasa alcalina, sodio, potasio, creatinina, hemoglobina, plaquetas) e imagenológica con ultrasonido abdominal Doppler

## RESULTADOS

En el análisis de los factores predictores de trombosis portal no tumoral en los pacientes cirróticos en un Hospital de Tercer Nivel se detectaron 47 pacientes que cumplieron estrictamente con los criterios de selección, se les dio seguimiento en diferentes periodos (basal, 6 meses, 12 y 18 meses), se describen las variables analizadas del estudio a continuación.

Con respecto al género de los pacientes evaluados se detectó que la edad media fue de  $57 \pm 12$  años de edad, mientras el género masculino representó el 31.9%(15) y del sexo femenino del 68.1%(32). (Gráfico 1)

Género de los pacientes del estudio

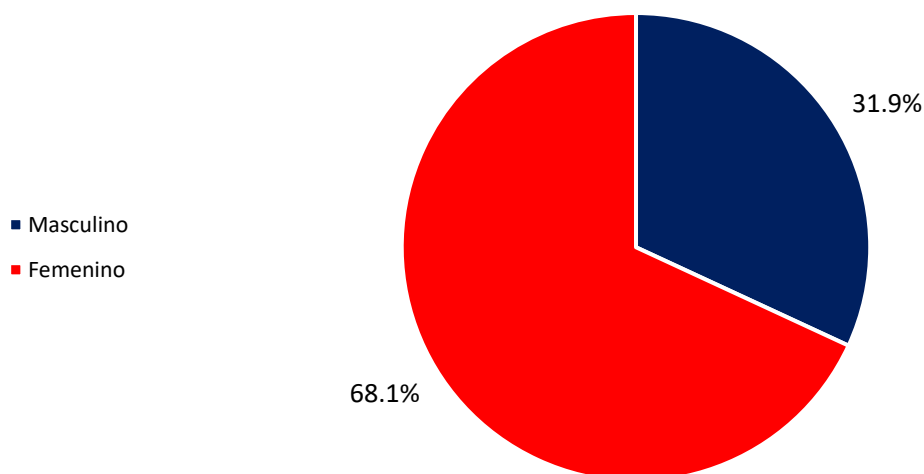


Gráfico 1. Género de los pacientes cirróticos en un Hospital de Tercer Nivel.

En los pacientes cirróticos en un Hospital de Tercer Nivel se indagó la etiología de su padecimiento, detectando que el 2.1%(1) fue secundario a lesión de la vía biliar, el 8.5%(4) fue por hepatitis autoinmune, el 8.5%(4) por cirrosis biliar primaria, el 51.1%(24) fue por MAFLD, el 6.4%(3) fue por la ingesta excesiva de alcohol y en el 23.4%(11) fue por virus de hepatitis C. (Gráfico 2)

### Etiología de los pacientes cirróticos en un Hospital de Tercer Nivel

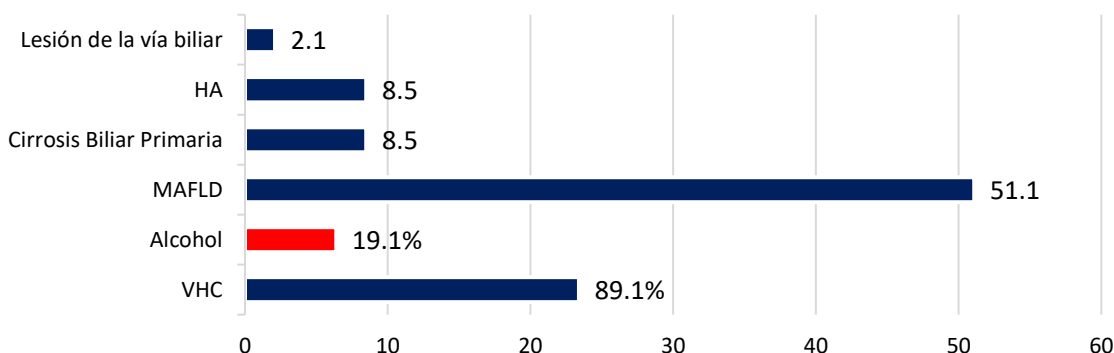


Gráfico 2. Etiología de la cirrosis en pacientes de un Hospital de Tercer Nivel

Se analizó la presencia de várices esofágicas, se detectó que el 80.9%(38) de los casos padecieron esta enfermedad, mientras el 19.1%(9) no lo tenían al momento del estudio, al clasificar por su tamaño se detectó que el 51.1%(24) eran pequeñas y grandes en el 29.8%(14), resto no se presentaban. (Gráfico 3)

### Várices en pacientes cirróticos en un Hospital de Tercer Nivel

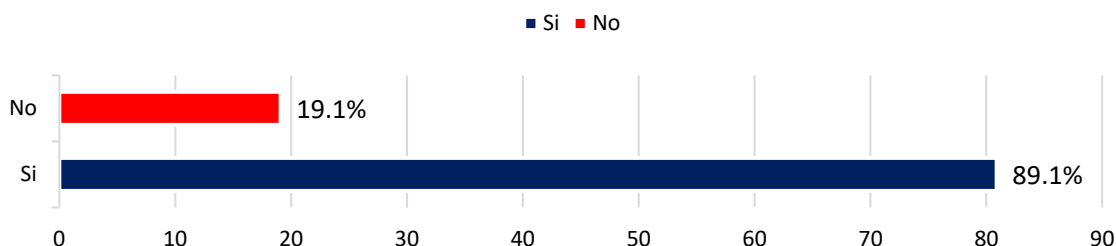


Gráfico 2. Várices en los pacientes con cirrosis de un Hospital de Tercer Nivel.

Al clasificar las manifestaciones clínicas de los pacientes con cirrosis hepática, se detectó que la ascitis fue de grado I en el 63.8%, grado II del 36.2%, hubo casos de hemorragia en el 38.3% y encefalopatía hepática en el 8.5%, como se muestra en la siguiente tabla:

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ascitis</b>		
<b>Grado I</b>	30	63.8
<b>Grado II</b>	17	36.2
<b>Hemorragia</b>		
<b>No</b>	29	61.7
<b>Si</b>	18	38.3
<b>Encefalopatía hepática</b>		
<b>No</b>	43	91.5
<b>Si</b>	4	8.5

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en los pacientes con cirrosis de un Hospital de Tercer Nivel

Se analizó la clasificación de Child Pugh detectando que los pacientes con Child Pugh A tuvieron mejoría clínica a los 6 meses y se sostuvo a partir de los doce meses, los pacientes con Child Pugh B se mantuvieron en el mismo estatus hasta los 18 meses, mientras aquellos con Child Pugh C, empeoraron a los 6 meses con el 57.4%. (Gráfico 4 y tabla 2)

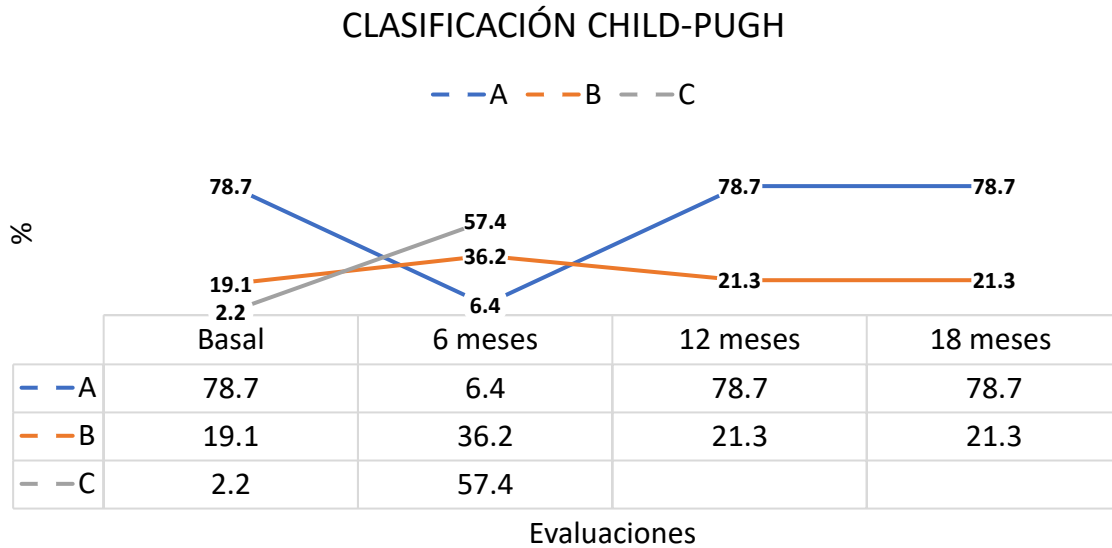


Gráfico 4. Clasificación Child-Pugh en los pacientes cirróticos.

<b>Clasificación Child-Pugh</b>			
		N	%
Basal	Grado A	37	78.7
	Grado B	9	19.1
	Grado C	1	2.1
6 meses	Grado A	3	6.4
	Grado B	17	36.2
	Grado C	27	57.4
12 meses	Grado A	37	78.7
	Grado B	10	21.3
18 meses	Grado A	37	78.7
	Grado B	10	21.3

Tabla 2. Clasificación Child-Pugh en los pacientes cirróticos.

Según la clasificación de MELD -NA, se analizó como índice pronóstico para evaluar la gravedad de la cirrosis hepática, que está directamente correlacionado con la mortalidad a los tres meses, se detectó que menos del 5% fueron los pacientes en los que persistió la proporción de alta mortalidad desde el inicio del estudio a los 18 meses. (Gráfico 5 y tabla 3)

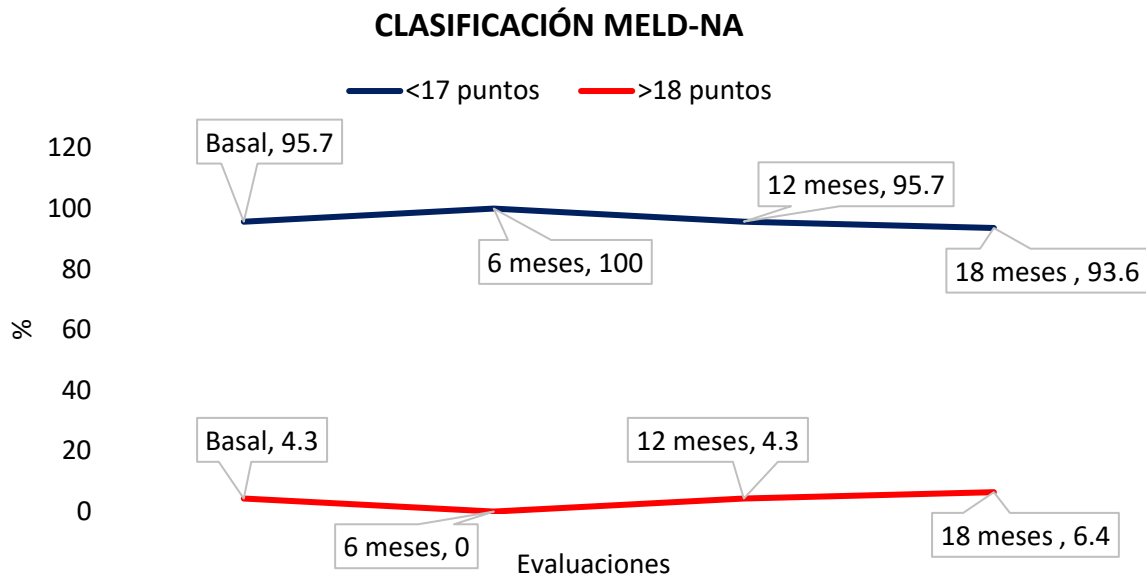


Gráfico 5. Clasificación MELD-NA en los pacientes cirróticos.

<b>Clasificación MELD-NA</b>			
		n	%
Basal	<17 puntos	45	95.7
	>18 puntos	2	4.3
6 meses	<17 puntos	47	100.0
	>18 puntos	0	0
12 meses	<17 puntos	45	95.7
	>18 puntos	2	4.3
18 meses	<17 puntos	44	93.6
	>18 puntos	3	6.4

Tabla 3. Clasificación MELD-NA en los pacientes cirróticos.

Se analizó según la clasificación de MELD como indicador pronóstico que estima la probabilidad de supervivencia de un paciente con enfermedad hepática en fase terminal, se detectó que la supervivencia de los casos de mal pronóstico llegan a los 12 meses en el 2.1%. (Gráfico 6 y tabla 4)

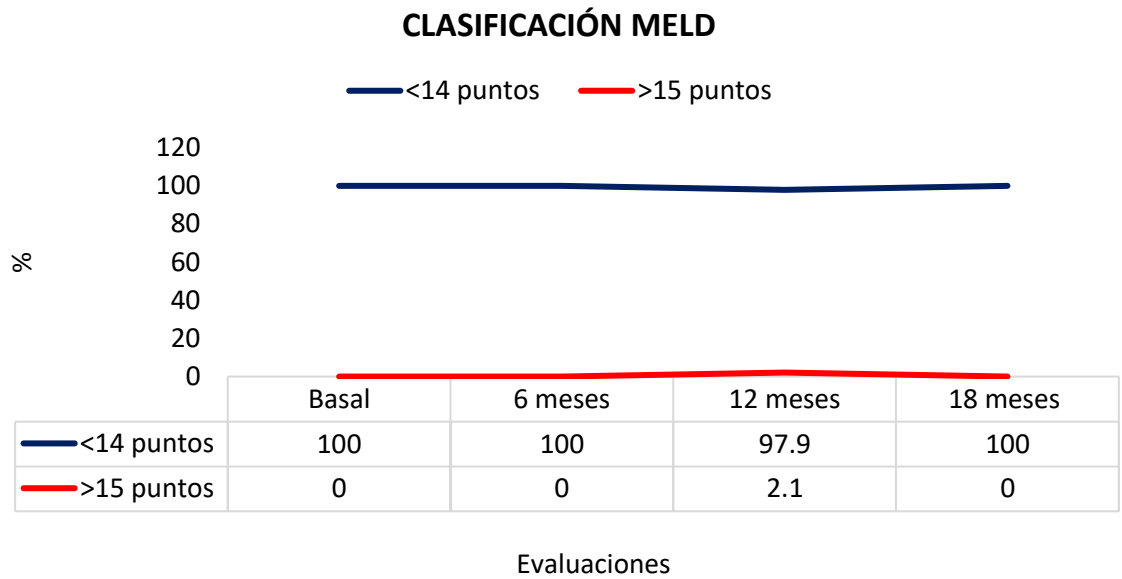


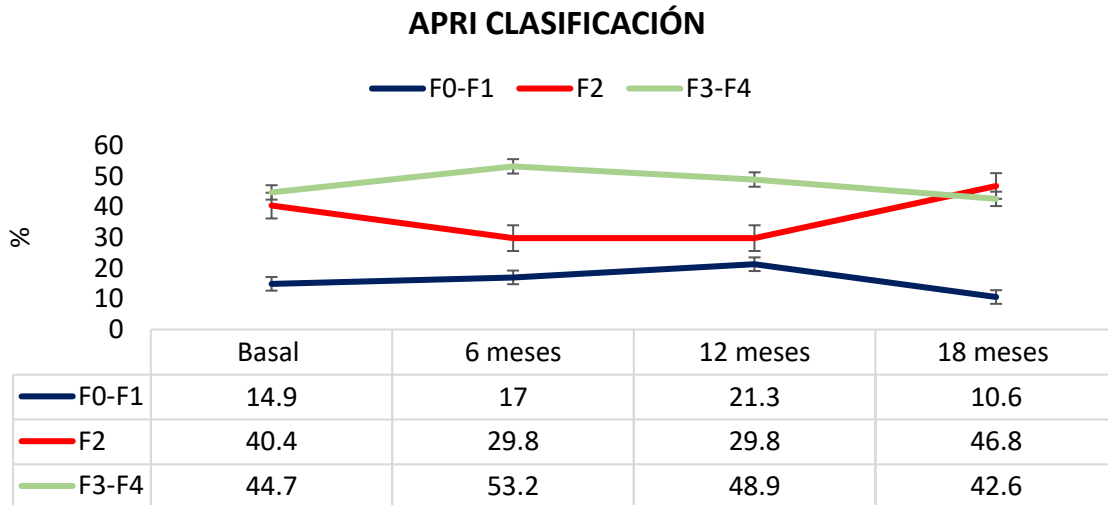
Gráfico 6. Clasificación MELD en los pacientes cirróticos.

<b>MELD-CLASIFICACIÓN</b>			
		N	%
Basal	<14 puntos	47	100.0
6 meses	<14 puntos	47	100.0
12 meses	<14 puntos	46	97.9
	>15 puntos	1	2.1
18 meses	<14 puntos	47	100.0

Tabla 4. Clasificación MELD en los pacientes cirróticos.



Los pacientes cirróticos en un Hospital de Tercer Nivel se les analizó según la clasificación de APRI I cuál es un modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y aspartato amino transferasa para la predicción de fibrosis hepática, se detectó que la probabilidad de fibrosis del 72.7% se presentó con mayor frecuencia a los 6 a 12 meses, con tendencia al alza de F2 y con probabilidad del 54.2% desde los 12 - 18 meses. (Gráfica 7 y tabla 5)



Evaluaciones

Gráfico 7. Clasificación APRI en los pacientes cirróticos.

<b>APRI CLASIFICACIÓN</b>			
		n	%
Basal	F0-F1	7	14.9
	F2	19	40.4
	F3-F4	21	44.7
6 meses	F0-F1	8	17.0
	F2	14	29.8
	F3-F4	25	53.2
12 meses	F0-F1	10	21.3
	F2	14	29.8
	F3-F4	23	48.9
18 meses	F0-F1	5	10.6
	F2	22	46.8
	F3-F4	20	42.6

Tabla 5. Clasificación APRI en los pacientes cirróticos.

Los pacientes cirróticos en un Hospital de Tercer Nivel se les analizó según la clasificación FIB 4 PRE para tener una estimación no invasiva de la fibrosis del hígado en pacientes con VHC y VHB, se detectó que hubo fibrosis significativa desde la etapa basal, la cual se incrementó de manera progresiva hasta los 18 meses. (Gráfica 8 y tabla 6)

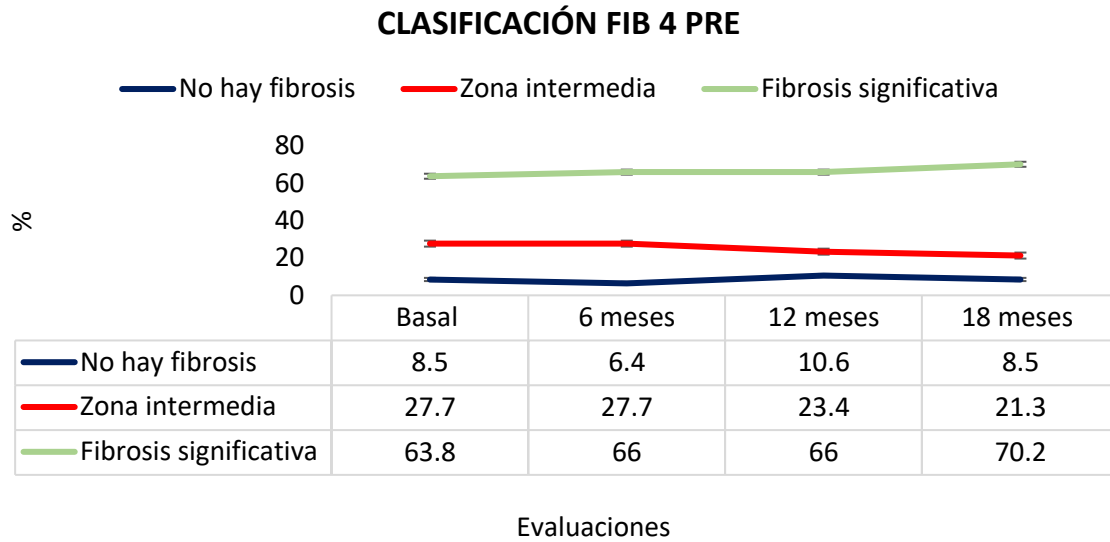


Gráfico 8. Clasificación FIB 4 PRE en los pacientes cirróticos.

<b>FIB 4 PRE</b>		N	%
Basal	No hay fibrosis avanzada	4	8.5
	Zona intermedia	13	27.7
	Fibrosis significativa	30	63.8
6 meses	No hay fibrosis avanzada	3	6.4
	Zona intermedia	13	27.7
	Fibrosis significativa	31	66.0
12 meses	No hay fibrosis avanzada	5	10.6
	Zona intermedia	11	23.4
	Fibrosis significativa	31	66.0
18 meses	No hay fibrosis avanzada	4	8.5
	Zona intermedia	10	21.3
	Fibrosis significativa	33	70.2

Tabla 6. Clasificación FIB PRE en los pacientes cirróticos.

Prueba de muestras emparejadas						
		Media	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	Valor de p
			Inferior	Superior		
Child-Pugh - Child-Pugh	Basal 6 meses	-3.63830	-4.19412	-3.08247	-13.176	.000
Child-Pugh - Child-Pugh	6 meses 12 meses	3.82979	3.23837	4.42120	13.035	.000
Child-Pugh - Child-Pugh	12 meses 18 meses	.10638	-.34030	.55307	.479	.634
MELD-NA - MELD-NA	Basal 6 meses	1.01609	-.26420	2.29639	1.598	.117
MELD-NA - MELD-NA	6 meses 12 meses	-.53305	-1.65706	.59097	-.955	.345
MELD-NA - MELD-NA	12 meses 18 meses	-2.16620	-6.88325	2.55086	-.924	.360
MELD - MELD	Basal 6 meses	-.34638	-.76305	.07028	-1.673	.101
MELD - MELD	6 meses 12 meses	.26035	-.12189	.64259	1.371	.177
MELD - MELD	12 meses 18 meses	-.21883	-.53844	.10078	-1.378	.175
APRI PRE - APRI PRE	Basal 6 meses	-1.54106	-4.17836	1.09624	-1.176	.246
APRI PRE - APRI PRE	6 meses 12 meses	1.61575	-1.07610	4.30760	1.208	.233
APRI PRE - APRI PRE	12 meses 18 meses	-.16896	-.34287	.00495	-1.956	.057

FIB 4 PRE -	Basal	-1.16138	-2.85302	.53026	-1.382	.174
FIB 4 PRE	6 meses					
FIB 4 PRE -	6 meses	4.77153	2.96780	6.57526	5.325	.000
APRI PRE	12 meses					
APRI PRE -	12 meses	-4.01541	-4.70666	-3.32416	-11.693	.000
FIB 4 PRE	18 meses					

Tabla 7. Análisis con la prueba estadística t de Student para muestras relacionadas en pacientes cirróticos según las evaluaciones en el tiempo.

Los pacientes cirróticos en un Hospital de Tercer Nivel se les analizó según la clasificación Child-Pugh y el consumo de betabloqueadores según la presencia de trombosis portal no tumoral, se detecta que el uso de esta escala permite la detección de trombosis desde la etapa basal y a los 18 meses. (Tabla 8)

		TVP basal		Total	Valor de p
		No	Si		
<b>Child-Pugh basal</b>	<b>Grado A</b>	34	3	37	<i>0.021**</i>
	<b>Grado B</b>	5	4	9	
	<b>Grado C</b>	1	0	1	
<b>Child-Pugh 18 meses</b>	<b>Grado A</b>	34	3	37	<i>0.029**</i>
	<b>Grado B</b>	6	4	10	
<b>Betabloqueador basal</b>	<b>No</b>	14	0	14	<i>0.068</i>
	<b>Si</b>	26	7	33	
<b>Betabloqueador 18 meses</b>	<b>No</b>	12	0	12	<i>0.107</i>
	<b>Si</b>	28	7	35	
<b>TVP 18 meses</b>					
<b>Child-Pugh 18 meses</b>	<b>Grado A</b>	33	4	37	<i>0.013**</i>
	<b>Grado B</b>	5	5	10	
<b>Betabloqueador basal</b>	<b>No</b>	12	2	14	<i>0.456</i>
	<b>Si</b>	26	7	33	
<b>Betabloqueador 18 meses</b>	<b>No</b>	11	1	12	<i>0.259</i>
	<b>Si</b>	27	8	35	

\*\*Valor de  $p < 0.05$  = Estadísticamente significativo

Tabla 1. Análisis con la prueba estadística chi-cuadrada en pacientes cirróticos según las evaluaciones en el tiempo.

Los pacientes cirróticos en un Hospital de Tercer Nivel se les analizó la incidencia de trombosis venosa portal en cada una de las evaluaciones, se detectó que esta fue del 4.3% al inicio del estudio, a los 6 meses del 17%, a los 12 meses de 19.1% y 18 meses del 19.1%.(Tabla 9)

<b>INCIDENCIA DE TVP</b>			
		n	%
<b>TVP basal</b>	No	45	95,7
	Si	2	4,3
<b>TVP 6 meses</b>	No	39	83,0
	Si	8	17,0
<b>TVP 12 meses</b>	No	38	80,9
	Si	9	19,1
<b>TVP 18 meses</b>	No	38	80,9
	Si	9	19,1

A los pacientes cirróticos se les hizo evaluacoin de la asociación de la velocidad de la vena porta según la presencia de trombosis venosa portal, la mayor proporción de trombosados tenían una velocidad <15 cm/s, al aplicar la prueba estadística chi-cuadrada se tuvo una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 10)

Valor de p= 0.033		Clasificación de velocidad		Total
		≤15 cm/s	>15.1 cm/s	
TVP basal	No	6	32	38
	Si	6	3	9
Total		12	35	47

A los pacientes cirróticos se les hizo evaluacoin de la asociación del diámetro portal según la presencia de trombosis, la mayor proporción de trombosados tenían un diámetro superior de 10.1 mm, al aplicar la prueba estadística chi-cuadrada no se tuvo diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 11)

Valor de p=0.256		Diámetro portal		Total
		<10 mm	>10.1 mm	
TVP basal	No	24	14	38
	Si	4	5	9
Total		28	19	47

A los pacientes cirróticos se les hizo evaluacoin de la asociación con el conteo plaquetario, se detectó que la presencia de trombocitopenia tiene mayor proporción de casos de trombosis, sin embargo, al aplicar la prueba estadística chi-cuadrada no se tuvo una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 12)

Valor de p=0.758		Plaquetas final			Total
		Trombocitopenia	Plaquetas normal	Trombocitosis	
TVP 18 meses	No	30	7	1	38
	Si	8	1	0	9
Total		38	8	1	47

## **DISCUSIÓN.**

En nuestro estudio se logró obtener una muestra de 47 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y se les dio un seguimiento a dos años, tanto clínico como bioquímico e imagenológico. Se analizaron múltiples variables para determinar las que se consideran como factores predictores para la TVP. Respecto a la etiología de la cirrosis, no cambio la tendencia que se tiene actualmente a nivel mundial siendo la enfermedad hepática grasa no alcohólica como la principal.

Se analizo la presencia y progresión de tamaño de las várices esofágicas. Se encontró que el 89.1% de los pacientes las tenían presentes al momento del estudio, sin embargo, su progresión de pequeñas a grandes no fue estadísticamente significativo para su asociación con los eventos de trombosis venosa portal que se presentaron en los pacientes. El mismo desenlace ocurrió cuando se analizaron las descompensaciones hepáticas de ascitis, hemorragia de tubo digestivo alto de origen variceal y encefalopatía hepática. Se encontró que el índice de FIB 4, a mayor dureza hepática, mayor es el riesgo de presentar trombosis venosa portal.

Los pacientes que se encontraban en el estadio funcional de Child Pugh B, tuvieron mayor incidencia de trombosis con significancia estadística con una p de 0.029. Respecto a la incidencia encontrada en nuestro estudio, fue de 4.3% al inicio, 17% a los 6 meses de seguimiento y de 19.1% a los 12 y 18 meses posteriormente, que coincide con la incidencia global de la TVP no tumoral. Se encontró que una velocidad del flujo de la vena porta menor de 15cm/s se asocia como factor de riesgo para presentar el evento con una p estadísticamente significativa de 0.033.

No se encontró una asociación positiva como factor de riesgo a las variables del uso de beta bloqueador, trombocitopenia o diámetro de la vena porta.

Es el primer estudio en México en el que se evalúa la trombosis venosa portal no tumoral en pacientes cirróticos, donde los resultados que obtuvimos, no distan mucho del resto de los estudios que se han hecho alrededor del mundo. Identificamos como debilidad que la muestra de pacientes incluidos es pequeña además de ser un estudio unicentrico, por lo que se requieren de más estudios prospectivos para poder determinar de forma segura los factores predictores de TVP en los pacientes cirróticos de nuestra población.



## **CONCLUSIONES.**

Con los resultados obtenidos del análisis estadístico del estudio, podemos concluir que los pacientes que se encuentran en un estadio Child Pugh B, son los que más riesgo de presentar TVP, así como los que presentan progresión de la fibrosis hepática. La incidencia encontrada del evento, coincide con los reportes en estudios previos.

Al no encontrarse asociación respecto del uso de beta bloqueador como factor de riesgo por la disminución del flujo de la TVP, podemos continuar su indicación como profilaxis de descompensaciones hepáticas y manejo de la hipertensión portal.

ANEXOS.

FACTORES PREDICTORES DE TROMBOSIS PORTAL NO TUMORAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

<b>NOMBRE</b>	
Número de seguridad social	
Género	
Edad	
Peso	
Talla	
Índice de masa corporal	
Etiología de la cirrosis	
¿Presencia de várices? (Si, No)	
¿Tamaño de várices? (grandes, pequeñas)	
¿Presencia de ascitis? (Si. no)	
¿Antecedente de hemorragia? (Si, no)	
¿Antecedente de encefalopatía Hepática? (Si, no)	
Longitud del bazo (mm)	
Diámetro de la vena porta	
Velocidad de flujo de la Vena porta (cm/sec)	
Índice de resistencia	
Sodio	
Creatinina	
Albúmina	
Bilirrubina	
INR	
AST	
AST (LSN)	
ALT	

Plaquetas (mm3)	
Puntaje Child-Pugh- Turcotte	
Puntaje MELD-NA	
Puntaje MELD	
APRI	
FIB 4	
Uso de betabloqueador (Si, no)	
Fecha diagnóstico de la cirrosis	
Fecha de la TVP	

## CRONOGRAMA. ACTIVIDADES

FACTORES PREDICTORES DE TROMBOSIS PORTAL NO TUMORAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS. ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

	2021												2022												2023				
	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	
1					X	X	X	X																					
2	X	X	X	X	X																								
3	X	X																											
4																							X						
5																								X					
6																								X	X				
7																									X	X			
8																										X			
9																												X	

1. Recopilación bibliográfica.
2. Elaboración del protocolo.
3. Diseño de los instrumentos.
4. Presentación del protocolo al comité de investigación.
5. Presentación del protocolo con correcciones al comité de investigación.
6. Recopilación de los datos.
7. Procesamiento de los datos.
8. Análisis de la información.
9. Entrega de tesis.

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Turón, F., Driever, E. G., Baiges, A., Cerda, E., García-Criado, Á., Gilibert, R., Bru, C., Berzigotti, A., Núñez, I. T., Orts, L., Reverter, J. C., Magaz, M., Campreciós, G., Olivas, P., Betancourt-Sánchez, F., Perez-Campuzano, V., Blasi, A., Seijo, S., Reverter, E., . . . García-Pagán, J. C. (2021). Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *Journal of Hepatology*, 75(6), 1367–1376.
- 2.- Mantaka, A., Augoustaki, A., Kouroumalis, E., & Samonakis, D. (2018). Portal vein thrombosis in cirrhosis: diagnosis, natural history, and therapeutic challenges. *Annals of Gastroenterology*.
- 3.- Senzolo, M., Garcia-Tsao, G., & García-Pagán, J. C. (2021). Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis *Journal of Hepatology*, 75(2), 442–453.
- 4.- Danila, M., Sporea, I., Popescu, A., & Sirli, R. (2016). Portal vein thrombosis in liver cirrhosis – the added value of contrast enhanced ultrasonography. *Medical Ultrasonography*, 18(2), 218.
- 5.- Pan, J., Wang, L., Gao, F., An, Y., Yin, Y., Guo, X., Nery, F., Yoshida, E. M., & Qi, X. (2022). Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*, 104, 21–32.
- 6.- Nicoara-Farcau, O., Soy, G., Magaz, M., Baiges, A., Turon, F., García-Criado, Á., Barrufet, M., Burrel, M., Hernández-Gea, V., & García-Pagán, J. C. (2020). New Insights into the Pathogenesis, Risk Factors, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 46(06), 673–681.
- 7.- Deleeuw, P., & Agbim, U. (2021). Pre-transplant portal vein thrombosis in non-alcoholic fatty liver disease patients—pathogenesis, risk factors, and implications on management. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 0, 0.
- 8.- Li, J., Wang, Q., Yang, M., & Sun, X. (2022). Metabolic Disorders and Risk of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk J Gastroenterology*, 33(7), 541–553.
- 9.- Alzubaidi, S., Patel, I., Saini, A., Knuttinen, G., Naidu, S., Kriegshuaser, S., Albadawi, H., & Oklu, R. (2019). Current concepts in portal vein thrombosis: etiology, clinical presentation and management. *Abdominal Imaging*, 44(10), 3453–3462.

10. Harding, D., Perera, M. T. P. R., Chen, F., Olliff, S., & Tripathi, D. (2015). Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(22), 6769–6784.
- 11.- Chen, H., Turon, F., Hernández-Gea, V., Fuster, J., García-Criado, Á., Barrufet, M., Darnell, A., Fondevila, C., García-Valdecasas, J. C., & García-Pagán, J. C. (2016). Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplantation*, *22* (3), 352–365.
- 12.- Harding, D., Perera, M. T. P. R., Chen, F., Olliff, S., & Tripathi, D. (2015b). Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(22), 6769–6784.
- 13.- Noronha-Ferreira C, Marinho RT, Cortez-Pinto H, Ferreira P, Dias MS, Vasconcelos M, et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective study. *Liver Int* 2019;*39*(8):1459–1467.
14. Gaballa D, Bezinover D, Kadry Z, Eyster E, Wang M, Northup PG, et al. Development of a model to predict portal vein thrombosis in liver transplant candidates: the portal vein thrombosis risk index. *Liver Transplantation* 2019;*25*(12):1747–1755.
- 15.- Giannitrapani L, Granà W, Licata A, Schiavone C, Montalto G, Soresi M. Nontumorous portal vein thrombosis in liver cirrhosis: possible role of bblockers. *Med Princ Pract* 2018;*27*(5):466–471.
- 16.- Ma SD, Wang J, Bezinover D, Kadry Z, Northup PG, Stine JG. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;*3*(4):658–667.
- 17.- Faccia, M., Ainora, M. E., Ponziani, F. R., Riccardi, L., Garcovich, M., Gasbarrini, A., Pompili, M., & Zocco, M. A. (2019). Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World Journal of Gastroenterology*, *25*(31), 4437-4451.
- 18.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; *64*: 179-202.
- 19.- Carnevale R, Raparelli V, Nocella C, Bartimoccia S, Novo M, Severino A, De Falco E, Cammisotto V, Pasquale C, Crescioli C, Scavalli AS, Riggio O, Basili S, Violi F. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis. *J Hepatol* 2017; *67*: 950-956.

20.- Stine JG, Shah PM, Cornella SL, Rudnick SR, Ghabril MS, Stukenborg GJ, Northup PG. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2015; 7: 2774-2780.