

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON TROMBOSIS PORTAL DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO, MEDELLÍN – COLOMBIA

Jorge Luis Toro Molina. MD¹, Juan Ignacio Marín Zuluaga. MD², Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas. MD³, Jorge Hernando Donado Gómez. MD, MSc⁴

1. Médico Internista - Fellow Hepatología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
2. Hepatología Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
3. Hematología - Trasplante de Médula Ósea, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
4. Medicina Interna - Magíster Epidemiología Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Ocasional Universidad de Antioquia Medellín, Colombia.

Resumen

Introducción: La trombosis de la vena porta es la oclusión parcial o completa de la luz de la vena porta o sus afluentes por la formación de trombos, se asocia a desenlaces adversos y un peor pronóstico, la frecuencia de aparición viene en aumento, a menudo de manera incidental debido al uso cada vez mayor de imágenes diagnósticas.

Material y métodos: Estudio observacional de una serie de casos de pacientes mayores de 18 años a quienes se les documentó trombosis venosa portal con hígado cirrótico o no cirrótico en el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2019 en un hospital de cuarto nivel de la ciudad de Medellín, Colombia.

Resultados: Se documentaron 94 trombosis en pacientes sin cirrosis y 108 en cirróticos. La media de edad fue 52 ± 16 años, el 50% eran mujeres, la media del Child Pugh fue de 8 ± 2 puntos y del MELD 14 ± 6 puntos. La presentación de la trombosis fue aguda en 39%, reciente en 18%, aguda sobre crónica en 10% y crónica en 33%. La presentación clínica fue asintomática en el 34%, el dolor abdominal fue la presentación más común con el 48%. La trombofilia adquirida de mayor ocurrencia fue las neoplasias mieloproliferativas crónicas en un 11%. El método diagnóstico más usado fue la TAC trifásica en un 41% seguido de la ultrasonografía en un 30%. 95 pacientes fueron anticoagulados, el 44% recibió heparinas de bajo peso molecular y el 43% warfarina. El 19% presentó algún tipo de sangrado, ninguno fue sangrado mayor. Los cirróticos tenían un 16% más de probabilidad de documentarse una trombofilia adquirida ($p=0,017$) y los no cirróticos tenían un 24% más de probabilidad de documentarse una trombofilia heredada ($p=0,0005$).

Conclusiones: se debe indagar por trombofilias heredadas como adquiridas tanto en el grupo de cirróticos y no cirróticos, la anticoagulación es segura y eficaz, el uso de anticoagulantes orales directos aún tiene un uso restringido ante la falta de estudios que soporten su uso en pacientes con cirrosis avanzada.

Palabras claves: Trombosis, Cirrosis hepática, Vena portal, Anticoagulación, Trombofilia.

Introducción

La vena porta está formada por la confluencia de la vena mesentérica superior y la esplénica, que drenan el intestino delgado y el bazo respectivamente. Se encarga de suplir el 70% del flujo sanguíneo que llega al hígado, su aporte es bajo en oxígeno y rico en nutrientes provenientes del intestino. Al ingresar al hígado se divide en una rama derecha e izquierda y a su vez sufre múltiples ramificaciones en compañía de los conductos biliares y la arteria hepática formando las unidades funcionales elementales conocidas como triadas portales. La trombosis de la vena porta (TVP) se define como una oclusión parcial o completa de la luz de la vena porta o sus afluentes por la formación de trombos.

El diagnóstico de TVP se produce usualmente en pacientes con cirrosis y/o trombofilias hereditarias o adquiridas, asociándose a desenlaces adversos y a un peor pronóstico, la frecuencia de aparición viene en aumento, a menudo de manera incidental, debido al uso cada vez mayor de imágenes abdominales realizadas en el curso de evaluaciones de pacientes de rutina y seguimiento del cáncer de hígado, así como de otro tipo de neoplasias.[1]

El tiempo de evolución y la extensión del trombo son las características que tienen mayor utilidad clínica debido a su valor pronóstico. Según el tiempo de evolución se pueden dividir en agudas, cuando hay una formación repentina de trombosis asociada

usualmente a la presencia de síntomas; la crónica ocurre cuando la vena porta obstruida es reemplazada por una red de venas colaterales hepatopetales que pasan por alto la porción trombosada de la vena, conocida como cavernoma portal; la trombosis reciente sucede cuando no se sabe con exactitud el tiempo de evolución de la trombosis pero hay ausencia de características de cronicidad.

A la fecha hay una gran cantidad de clasificaciones que incluyen variables anatómicas y/o funcionales, Yerdel en el año 2000 describió una clasificación netamente anatómica, divide la extensión de la trombosis en 4 grados: en el grado 1 el trombo está confinado a <50% de la luz con o sin extensión a la vena mesentérica superior (VMS), el grado 2 presenta una oclusión > 50%, incluida la oclusión total con o sin extensión mínima a la VMS, el grado 3 es una trombosis completa con extensión proximal completa de la VMS, el grado 4 incluye una trombosis completa portal y de la VMS proximal y distal, esta última al comprometer el flujo sanguíneo mesentérico en su totalidad tiene el mayor riesgo de presentar eventos isquémicos intestinales. [2]

Otra distinción que es importante hacer es definir si se presenta en el contexto de un hígado cirrótico o no cirrótico, la primera está asociada usualmente a la hemostasia rebalanceada del cirrótico que predispone a eventos hemorrágicos y trombóticos debido a la pérdida de factores procoagulantes y

anticoagulantes secundario a la insuficiencia hepatocelular. En el hígado no cirrótico la trombosis tiene una estrecha relación con factores trombofilicos adquiridos y hereditarios que predispone a trombosis de otros lechos vasculares diferentes al portoesplenomesenterico.

La trombosis aguda puede cursar de manera asintomática y ser diagnosticada durante un examen radiológico por otros motivos, cuando es sintomática suele manifestarse con dolor abdominal, náuseas, vomito y síntomas dispépticos, sensibilidad a la palpación de hipocondrio derecho, íleo con distensión abdominal, puede existir defensa abdominal con signos de irritación peritoneal cuando está acompañada de un infarto intestinal, en los casos con cirrosis se puede manifestar como una descompensación de la enfermedad hepática manifestándose en ascitis, sangrado variceal o encefalopatía hepática.

Por lo anterior y ante la ausencia de descripciones a nivel nacional el objetivo de nuestro estudio es describir las características clínicas y demográficas de los pacientes cirróticos y no cirróticos con trombosis de la vena porta documentadas en las historias clínicas de los pacientes evaluados por la unidad de hepatología y hematología de un hospital de cuarto nivel de la ciudad de Medellín, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), entre enero de 2012 y diciembre de 2019.

Material y métodos

Estudio observacional de una serie de casos de pacientes mayores de 18 años a quienes se les documentó trombosis venosa portal con hígado cirrótico o no cirrótico en el periodo comprendido entre enero del 2012 y diciembre del 2019 en el Hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín, Colombia que están en el sistema de Historia Clínica Electrónica. La recolección de la información se realizó mediante una base de datos diseñada en RedCap que pertenece a la institución hospitalaria.

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de trombosis venosa portal decodificado I81 por el CIE 10 en seguimiento por el grupo de hepatología y/o hematología. Las razones para exclusión fueron una historia clínica insuficiente o no disponible.

Se incluyeron variables sociodemográficas (edad, género) y clínicas, como la forma de presentación, el tiempo de los síntomas, la bioquímica hepática, la necesidad de anticoagulación, el tipo de anticoagulación, la duración y el sangrado asociado a la misma, variables como el tipo de trombosis, la extensión de la misma, la evolución en el tiempo, factores trombóticos adquiridos (tabaquismo, anticonceptivos orales, cirugías abdominales, etc.) e innatos (factor V de Leiden, mutación de la protrombina G20210A etc.), se evaluó la presencia de cirrosis, y los sistemas de puntuación pronósticos, las complicaciones derivadas de la hipertensión portal y el estado al final del seguimiento.

Para el análisis estadístico se utilizaron valores de frecuencia relativa y absoluta con las variables cualitativas, para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central (media y desviación estándar DE), si siguen una distribución normal, (mediana y rango intercuartílico RIC) si no siguen una distribución normal según la prueba de Shapiro-Wilk.

Para el análisis exploratorio de la comparación de los grupos (pacientes con trombosis portal con y sin cirrosis), para variables cuantitativas: medias independientes se utilizaron la prueba de Levene para igualdad de varianzas y la prueba t de Student, si la variable distribuye normal, en caso de no serlo, se usará la prueba U de Mann Whitney. Para variables categóricas la prueba Ji cuadrado de independencia. En todos los casos se tendrá en cuenta un nivel de significación estadística cuando el valor $p < 0.05$.

Se empleó el paquete estadístico Epidat versión 4.2 No se estimó un tamaño de muestra a priori, ya que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico trombosis venosa portal atendidos durante el período de estudio.

Este estudio contó con la aprobación del comité de ética del HPTU, se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación clínica contenidas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Protección Social de la República de Colombia y se adhirió a los lineamientos de la declaración de Helsinki, versión 2013, para la investigación en seres humanos. Dado el carácter

retrospectivo, no se requirió consentimiento informado.

El manuscrito final se adhirió a las recomendaciones de Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) para el reporte de estudios observacionales.

Resultados

Desde enero de 2012 a diciembre de 2019 se registraron 556 pacientes potenciales por código diagnóstico CIE 10 de trombosis venosa portal, se descartaron 355 debido a falta de acceso a la información solicitada por el protocolo de investigación o por no cumplir con los criterios de inclusión. En total se incluyen 202 historias para el análisis, de los cuales 94 (46%) tenían trombosis venosa portal en hígado no cirrótico y 108 (54%) eran en hígado cirrótico.

La presentación de la trombosis fue aguda en 79 pacientes (39%), reciente en 37 (18%), aguda sobre crónica en 19 (10%) y crónica en 67 (33%). (Gráfica 1A) En el tiempo de seguimiento se presentó recanalización parcial en 12 (6%), recanalización completa en 63 (31%), progresión en 16 (8%) y a los cambios de cronicidad se sumaron 13 casos nuevos para un total de 99 (49%), en 12 (6%) casos no se logró definir el desenlace de la trombosis. (Gráfica 1B)

En los pacientes sin cirrosis la presentación de la trombosis portal fue aguda en 31 casos (33%), reciente en 8 (8%), aguda sobre crónica en 14 (15%) y crónica en 41 (44%). En 7 (7%) hubo una recanalización parcial, en 37 (39%)

una recanalización completa, progresión de la trombosis en 6 (6%) y a las trombosis crónicas al final del seguimiento se sumaron 11 casos nuevos para un total de 66 (70%).

En el grupo con cirrosis la presentación de la trombosis portal fue aguda en 48 casos (44%), reciente en 29 (27%), aguda sobre crónica en 5 (5%) y crónica en 26 (24%). En 5 (5%) hubo una recanalización parcial, en 26 (24%) una recanalización completa, progresión de la trombosis en 10 (9%) y en la trombosis crónica al final del seguimiento se sumaron 2 casos nuevos para un total de 33 (30%). En los restantes no se logró evaluar la evolución de la trombosis por mortalidad secundaria a carcinoma hepatocelular.

La media de la edad fue 52 ± 16 años con un rango entre los 18 a los 87 años, el género tuvo una distribución similar, 50% para mujeres y hombres, de los pacientes con cirrosis la media del Child Pugh fue de 8 ± 2 puntos, 25 pacientes eran Child A (23%), 54 pacientes Child B (51%) y 28 pacientes Child C (26%). La media del MELD fue de 14 ± 6 puntos con un rango de 6-31 puntos. (Tabla 1)

La etiología de la cirrosis fue: alcohol en 36 personas (33%), viral en 15 (14%), hígado graso no alcohólico en 13 (12%), autoinmune en 11 (10%), colangitis biliar primaria en 4 (4%), colangitis esclerosante en 6 (6%) y criptogénica en 27 (25%).

De los pacientes con cirrosis 77 (71%) no tenían una descompensación previa frente a 31 (29%) que si la tuvieron. El tipo de

descompensación previa fue ascitis en 50 individuos (46%), sangrado variceal en 26 individuos (24%), encefalopatía hepática en 39 individuos (36%), síndrome hepatorenal tipo 1 en 2 individuos (2%) y peritonitis bacteriana espontánea en 2 individuos (2%).

Concomitantemente 47 pacientes con cirrosis (43%) tenían carcinoma hepatocelular, 6 con BCLC A (13%), 3 con BCLC B (6%), 8 con BCLC C (17%) y 30 con BCLC D (64%). De estos 17 tenían tumor en vena al momento de la evaluación (36%). Se documentaron 8 trombosis venosas portales asociadas a neoplasias diferentes a carcinoma hepatocelular, 5 tumores de estirpe gastrointestinal, dos de estirpe urinaria y una linfoide.

Factores de riesgo trombóticos

Dentro de los factores de riesgo trombóticos hereditarios y adquiridos (Gráfica 2), 13 tenían historia personal de trombosis venosa profunda (6%), 5 historia familiar de trombosis venosa profunda (2%), 30 eran fumadores activos (15%), en 10 se documentó una infección intraabdominal (5%), 16 tuvieron una cirugía abdominal reciente (8%), 39 eran consumidores activos de alcohol (19%). De las mujeres, 6 estaban tomando anticonceptivos (6%), el rango de consumo fue de 90 días a 3 años previo al inicio de la trombosis venosa portal, 3 estaban en embarazo al momento del diagnóstico (3%). (Gráfica 3)

Dentro de las trombofilias hereditarias en el grupo general se documentó un paciente con mutación del factor V de Leiden (0,5%), 7 con deficiencia de

proteína C (4%), 6 con deficiencia de proteína S (3%), 4 con deficiencia de antitrombina (2%), uno con aumento en los niveles de Factor VIII (0,5%), 10 con síndrome antifosfolípidos (5%), 45 tuvieron los estudios negativos (22%) y en 106 (52%) no se les realizó el estudio completo. De los criterios para síndrome antifosfolípidos, 3 casos tuvieron positivo la IgM anti cardiolipina, 4 casos tenían positivo la IgG anti cardiolipina, un caso la IgM anti B2glicoproteína, 6 casos tenían positivo el anticoagulante lúpico. De las neoplasias mieloproliferativas (NMC) JAK 2+ se presentaron 22 casos, 6 se clasificaron como policitemia vera, 5 casos como trombocitemia esencial y 7 casos como mielofibrosis primaria, en 4 casos se determinó que era una NMC no clasificable. (Gráfica 4)

Características clínicas y diagnósticas

La presentación clínica fue asintomática en 69 pacientes (34%), dolor abdominal en 97 (48%), náuseas y/o vómitos en 41 (20%), anorexia en 14 (7%), fiebre en 8 (4%), diarrea en 8 (4%) y pérdida no intencionada de peso en 18 (9%), en los casos con cirrosis la presentación fue con ascitis en 25 (23%), encefalopatía hepática en 12 (11%), síndrome hepatorenal tipo 1 en uno (1%), sangrado variceal en 12 (11%) e ictericia en 8 (7%).

El método diagnóstico utilizado fue la ultrasonografía doppler en 61 individuos (30%), tomografía trifásica en 82 (41%), resonancia magnética en 50 (25%), angiografía en uno (0,5%), hallazgo operatorio en 7 (3%)

y hallazgo histológico en uno (0,5%). (Gráfica 5).

Según la clasificación anatómica de Yerdel, 24 tuvieron un grado I (12%), 97 un grado II (48%), 33 un grado III (16%), y 48 un grado IV (24%). (Gráfica 6).

13 individuos presentaron una re-trombosis portal, el tiempo al nuevo evento tuvo una media de 553 ± 738 días con un rango que iba desde los 2 días hasta los 7 años y medio.

Manejo

Respecto a la anticoagulación 95 pacientes fueron anticoagulados, la media de manejo fue de 799 ± 860 días con un rango que iba desde los 5 días hasta los 12 años. El tipo de anticoagulación usada fue heparina sódica en uno (1%), heparina de bajo peso molecular en 42 (44%), warfarina en 41 (43%), rivaroxaban en 7 (8%) y apixaban en 4 (4%). (Gráfica 7)

Durante el tiempo de seguimiento 18 pacientes presentaron sangrado secundario al uso de anticoagulación. Según la clasificación BARC de sangrado (Clasificación creada para evaluar el sangrado secundario a anticoagulación) una persona presentó un tipo 1 (6%), 6 personas un tipo 2 (33%), 6 personas un tipo 3a (33%), 4 personas un tipo 3b (22%) y una persona un tipo 3c (6%). El origen del sangrado está descrito en la gráfica 8.

En 15 pacientes fue necesario manejo con TIPS (Transjugularintrahepaticportosystemic shunt), de estos 5 presentaron

trombosis del dispositivo durante el seguimiento (33%).

16 pacientes requirieron trasplante de hígado (15%). Al momento de la intervención a 5 se les realizó trombolectomía (31%), a 9 se les realizó anastomosis fisiológica sin injerto vascular (56%), uno requirió anastomosis fisiológica con injerto vascular (6,5%) y uno requirió anastomosis no fisiológica (6,5%).

Complicaciones

Las complicaciones de la trombosis venosa portal en los pacientes sin cirrosis fueron la hipertensión portal en 71 casos (75%), derivado de la hipertensión portal se presentaron varices gastroesofágicas con o sin sangrado en 57 casos (61%) y colangiopatía hipertensiva en 17 casos (18%), la pyleflebitis en 3 casos (3%) e isquemia mesentérica en 11 casos (12%). En el grupo con cirrosis las complicaciones derivadas de la trombosis portal fueron ascitis en 50 casos (46%), sangrado variceal en 13 casos (12%), encefalopatía hepática en 29 casos (27%), ictericia en 6 casos (6%), síndrome hepatorenal tipo 1 en 2 casos (2%), peritonitis bacteriana espontánea en 3 casos (3%) y falla hepática aguda en crónica en un caso (1%).

146 (72%) pacientes estaban vivos al final del seguimiento, 55 fallecieron por causas diferentes a la trombosis venosa portal (27,5%) y uno falleció a causa de las complicaciones derivadas de la trombosis venosa portal (0,5%).

Factores de riesgo trombóticos en pacientes sin cirrosis

De los factores trombóticos adquiridos en los pacientes sin cirrosis con trombosis venosa portal se documentó tabaquismo activo en 9 (10%), 7 tenían historia personal de trombosis venosa en otros lechos (7%), 5 tenían historia familiar de trombosis venosa profunda (5%), las 8 neoplasias diferentes a carcinoma hepatocelular se documentaron en este grupo, 9 presentaron infección intraabdominal (10%), 8 se les realizó una cirugía abdominal reciente (8%), 3 mujeres se embarazaron (3%) y 6 tenían consumo de anticonceptivos al momento de la trombosis (6%). De las trombofilias hereditarias se encontró una mutación en el factor V de Leiden (1%), 5 deficiencias de proteína C (5%), 4 deficiencias de proteína S (4%), 2 deficiencias de antitrombina (2%), 6 síndromes antifosfolípidos (6%) y 17 NMC JAK 2+ (18%).

Factores de riesgo trombóticos en pacientes con cirrosis

De los factores trombóticos adquiridos en los pacientes con cirrosis con trombosis venosa portal se documentó tabaquismo activo en 21 (19%), 6 tenían historia personal de trombosis venosa en otros lechos (5%), ninguno tenía historia familiar de trombosis venosa profunda, no se documentaron otras neoplasias diferentes a carcinoma hepatocelular, uno presentó infección intraabdominal (1%), 8 se les realizó una cirugía abdominal reciente (7%), no hubo mujeres en embarazo ni con uso de anticonceptivos. De las trombofilias hereditarias se encontró 2 deficiencias de proteína C (2%), 2 deficiencias de proteína S (2%), 2

deficiencias de antitrombina (2%), un nivel aumentado de Factor VIII (1%), 4 síndromes antifosfolípidos (4%) y 5 NMC JAK 2+ (5%).

Análisis exploratorios

En los análisis exploratorios los factores de riesgo trombóticos adquiridos tenían un 16% más de probabilidad de encontrarse en el grupo de cirrosis que en los no cirróticos (IC 95%; 3-30%) $p=0,017$. Las trombofilias hereditarias tenían un 24% más de probabilidad de encontrarse en el grupo sin cirrosis que en los no cirróticos (IC 95%; 12-35%) $p=0,0005$. Respecto a la evolución de la trombosis, la recanalización parcial tuvo una probabilidad del 2% más de ocurrencia en el grupo sin cirrosis, sin una significancia estadística $p=0,39$. La recanalización completa tuvo una probabilidad del 25 % más de ocurrencia en el grupo sin cirrosis que en los cirróticos (IC 95%; 2-28%) $p=0,019$. No hubo diferencias en la progresión de la trombosis en los dos grupos $p=0,45$. Finalmente, la evolución a cambios crónicos tenía un 39% más de probabilidad de ocurrencia en el grupo de no cirróticos que en los cirróticos. (IC 95%; 27-52%) $p=0,0005$. (Tabla 2)

Discusión

El presente estudio representa un registro amplio de la trombosis venosa portal con descripción de dos grupos importantes como lo son los pacientes cirróticos y los no cirróticos, donde se exploran los puntos más trascendentales de esta entidad.

Al evaluar los dos grupos la trombosis portal aguda fue la presentación más común seguida de la crónica, pero al observar los grupos por separado la presentación aguda fue más común en el grupo de cirróticos y la presentación crónica en el grupo de no cirróticos, eso explica la alta prevalencia de hipertensión portal en este grupo, este debut alto de trombosis crónica va de la mano con la manera silente de manifestarse la enfermedad, con un 34% de personas asintomáticas y más del 50% con síntomas inespecíficos, por lo que es un reto diagnóstico saber con exactitud el inicio de los síntomas y el tiempo de evolución de la trombosis cuando no está acompañada de cambios crónicos. A pesar de que en el grupo de los no cirróticos se lograron porcentajes más altos de recanalización hubo más casos de trombosis que evolucionaron hacia la cronicidad, pero aun así con valores por debajo a lo descrito en la literatura, esto puede ser explicado por la carga trombótica alta dado que el 40% se presentó con trombosis completa portal con trombosis de al menos una de las ramas que la origina, siendo este y la presencia de ascitis los principales factores pronósticos que predicen la progresión a cronicidad del trombo.[3,4] El tiempo de inicio de la anticoagulación también es un predictor de cronicidad, pero en los dos grupos se inició tempranamente por lo que este factor seguramente tuvo poca implicación en los casos que progresaron.

En la cirrosis, el riesgo de trombosis venosa portal aumenta con el empeoramiento de la enfermedad hepática (hipertensión portal más

avanzada) con una incidencia reportada de 11% a 17% en general, 14% a 39% en trasplante ortotópico de hígado, y 13% a 44% con hepatocarcinoma. Ocurre con mayor frecuencia en cirrosis más avanzada (Child-Pugh C), además la trombosis de la rama izquierda o derecha es relativamente más común y a menudo clínicamente silenciosa[5]. En el presente estudio el 77% de los cirróticos con trombosis venosa portal tenían una cirrosis avanzada, lo que concuerda con las descripciones de mayor riesgo con el avance de la insuficiencia hepatocelular, solo el 23% tenían una cirrosis compensada.[6,7]

El 46% de las trombosis se presentaron en hígado no cirróticos, se cree que la trombosis en pacientes con un hígado sin cirrosis se debe a estados protrombóticos heredados o adquiridos, sin embargo, no se identifica una causa aparente de trombosis en más del 25 % de los pacientes, en la serie el 37% de los pacientes sin cirrosis se documentó una trombofilia hereditaria y en un 58% se documentó una trombofilia adquirida, quedando un porcentaje considerable en la que no se logra identificar algún factor de riesgo para trombosis.

En un estudio de casi 24,000 autopsias realizadas en Suecia se describieron las condiciones predisponentes más comunes de trombosis portal[8]: la cirrosis se documentó en el 28% de los cuales el 36% tenía carcinoma hepatocelular, en nuestra serie el 53% tenían cirrosis y el 43% tenían carcinoma hepatocelular, de estos 81% tenían un estadio avanzado con tumor en vena en el 36%, lo que confirma la

cirrosis y el cáncer de hígado como principales factores de riesgo en pacientes con hepatopatía crónica. Adicionalmente nos invita a ser acuciosos en el tamizaje de cáncer de hígado para evitar diagnosticar en estadios avanzados. Se documentaron neoplasias malignas hepatobiliares en 23%, en nuestra serie se documentaron 8 neoplasias diferentes a carcinoma de hígado y de estas 5 eran de origen gastrointestinal lo que esta con consonancia con el mayor riesgo trombótico en aquellos tumores gastrointestinales productores de mucina. La enfermedad abdominal infecciosa o inflamatoria mayor se presentó en un 10%, en nuestra serie se presentó en el 5% de la población, por ultimo los trastornos mieloproliferativos se presentaron solo en el 3%, sin embargo, en nuestros resultados fue la trombofilia adquirida más común con un 11% de los casos, a pesar de que estas entidades están más asociados con trombosis de las venas hepáticas con el subsecuente síndrome de Budd Chiari es perentorio tenerlas en el ojo clínico especialmente cuando existan otras características en el hemograma que nos hagan sospecharlas, especialmente por el número importante de casos que estuvieron representados en este estudio.

Dentro de los casos de neoplasias mieloproliferativas solo la leucemia mieloide crónica tiene la translocación t (9;22) , sin embargo al descubrir que las mutaciones *JAK2* se encuentran en prácticamente todos los pacientes con policitemia vera y aproximadamente en el 50% de aquellos con trombocitemia esencial

o mielofibrosis primaria se logró refinar sus criterios diagnósticos, a razón de esto debemos incluir la mutación JAK2 como parte del algoritmo diagnóstico en pacientes con trombosis venosa portal.

En una revisión sistemática de pacientes con trombosis venosa portal no cirróticos sin malignidad se evaluaron factores de riesgo en 141 pacientes[9], la mayoría de ellos mostraron una buena función hepática, y ningún paciente informó antecedentes familiares de trombosis venosa portal, dos pacientes tenían antecedentes de trombosis venosa profunda, se encontró la mutación JAK2 V617F en 35 de los 141 pacientes analizados, se diagnosticaron NMC en 13 pacientes, policitemia vera en 1; trombocitemia esencial en 9 y mielofibrosis idiopática en 3. Las neoplasias mieloproliferativas latentes se consideraron en 23 pacientes con la mutación JAK2 V617F pero sin anomalías significativas, estos resultados son similares a lo que descrito en nuestro estudio, 22 pacientes tenían la mutación positiva de estos 17 eran en hígado no cirrótico, 6 casos se clasificaron como policitemia vera, 5 casos como trombocitemia esencial y 7 casos como mielofibrosis primaria.

A pesar de que en la cirrosis el factor hemodinámico juega un papel muy importante también están descritas en menor medida las trombofilias hereditarias o adquiridas que afectan a los pacientes sin cirrosis, hacer esta distinción es difícil debido a que la actividad fenotípica de los anticoagulantes naturales no se puede medir fácilmente en la

trombosis venosa portal cirrótica debido a la capacidad sintética deteriorada del hígado, y a la hemostasia “re-balanceada” que lleva a un nuevo equilibrio hemostático donde existen a la vez pérdida y ganancia de factores pro y anticoagulantes, esto se demuestra en el presente estudio donde se documentó un 7% de casos con una deficiencia de proteína C, S, antitrombina o un aumento en los niveles de Factor VIII, tanto la deficiencia de estos factores como los niveles altos de factor VIII (factor de la coagulación producido a nivel endotelial) pueden ser explicados por la hemostasia “re-balanceada” por lo que encontrar estos hallazgos de laboratorio más que representar un factor causal pueden ser la manifestación de un epifenómeno por la cirrosis de base. Por eso se deben evaluar a detalle y probablemente no tengan el mismo peso al momento de definir la extensión de la anticoagulación en este grupo de pacientes. [10]

En un estudio de casos y controles de pacientes con cirrosis[11], los estados protrombóticos fueron más comunes en los 23 pacientes con trombosis venosa portal que en los 40 pacientes sin trombosis venosa portal, incluidas las mutaciones en el factor V de Leiden (13 versus 7,5%), la mutación del gen de la protrombina (35 versus 2.5 %), y el gen MTHFR (44 versus 5 %). En general, se detectó un genotipo trombofílico en el 70 % de los pacientes. En nuestra serie no hubo casos de mutaciones en el factor V de Leiden ni en el gen de la protrombina, el 15% de los casos con cirrosis de documento una trombofilia hereditaria, las principales fueron las

neoplasias mieloproliferativas y el síndrome antifosfolípidos en un 5 y 4% respectivamente, estos resultados sustentan la importancia de una evaluación diagnóstica completa en este grupo y no encasillar a la cirrosis como único factor predisponente de trombosis, esta simple diferencia cambia notoriamente el manejo en aquellos casos donde se está considerando extender la anticoagulación por el riesgo de re trombosis o de trombosis en otros lechos vasculares.

El diagnóstico de trombosis aguda de la vena porta incluye imágenes abdominales que demuestren la oclusión parcial o completa en ausencia de los signos radiográficos que sugerirían trombosis crónica, como lo es la transformación cavernosa, y los signos de hipertensión portal como lo son la circulación colateral, la ascitis y la esplenomegalia. Se ha estimado que la sensibilidad de la ecografía es del 89 a 93% con una especificidad del 92 a 93% para diagnosticar trombosis aguda[12]. En la serie el 30% de los diagnósticos se hizo a través de ultrasonografía, este valor bajo puede ser explicado en parte por el 34% de pacientes que fueron asintomáticos y cuyo diagnóstico se hizo de manera incidental, por lo que se les hizo una imagen dinámica por otro tipo de indicación, adicionalmente más del 50% de la serie eran cirróticos, al ser un centro de referencia de cuarto nivel es importante tener un panorama claro de la anatomía vascular y la presencia de lesiones hepáticas lo que incentiva el uso de ayudas diagnósticas dinámicas como el TAC trifásico o la RMN que aportan mayor información requerida. Una

vez que se diagnostica la trombosis venosa portal por ultrasonografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son obligatorias para evaluar el alcance de la trombosis y permitir un mapeo detallado de las colaterales portosistémicas[13,14].

Las re-trombosis se presentaron en el 6% de la serie, un estudio publicado por Francesco Violi y col[15], evaluó la incidencia y la recurrencia de la trombosis venosa portal en pacientes con cirrosis, fueron 753 pacientes con una media de seguimiento de 21 meses, durante el seguimiento 61 (8%) desarrollaron trombosis venosa portal, en 59% se presentó como una trombosis venosa portal de novo y en el 41% restante como una recurrencia, a pesar de que el seguimiento de nuestra serie fue mayor el porcentaje de recurrencia estuvo por debajo a lo descrito, probablemente debido a una media de duración en el tratamiento mayor a un año sin aumentar el número de sangrados descrito en la literatura.

El manejo de la trombosis portal aguda es la anticoagulación y cuando es posible identificar una causa, el tratamiento también va encaminado a las condiciones predisponentes. En los casos donde no está asociado a la cirrosis el objetivo de la anticoagulación es evitar la extensión del coágulo y permitir la recanalización para que no se desarrolle infarto intestinal ni hipertensión portal, en los casos asociados a cirrosis el objetivo es buscar la recanalización y evitar las complicaciones derivadas de la descompensación de la cirrosis, así como lograr permeabilidad vascular

en los candidatos a trasplante hepático. En los casos donde la trombosis portal es crónica, no está indicada la anticoagulación dada la poca evidencia a favor de la recanalización y disminución en los desenlaces adversos, exceptuando los casos donde exista un factor trombofílico no susceptible de manejo o en casos de trombosis extensa con riesgo de isquemia intestinal. [16,17]

Los datos limitados sugieren que es poco probable que los pacientes diagnosticados con trombosis aguda recanalicen espontáneamente su vena porta. Sin embargo, estudios retrospectivos han encontrado que, si los pacientes son tratados con anticoagulación, se produce al menos una recanalización parcial de la vena porta en 63 a 93% de los pacientes, con recanalización completa en 34 a 45%[18,19]. La anticoagulación también parece ser beneficiosa para pacientes con trombosis aguda en el contexto de cirrosis. En una serie de 55 pacientes[20] con cirrosis y trombosis aguda o reciente que recibieron anticoagulación, 33 (60 %) lograron una recanalización parcial o completa, con recanalización completa en 25 (45 %).

Un punto muy importante para tener en cuenta es el ajuste y dosificación de los anticoagulantes en pacientes cirróticos con trombosis, el metabolismo hepático de los anticoagulantes orales es el siguiente: Warfarina (100%), Apixaban (75%), Edoxaban (50%), Rivaroxaban (34%), Dabigatrán (20%).

El metabolismo hepático de la warfarina no afecta la dosificación,

que se titula para mantener un INR terapéutico, el problema surge cuando el INR inicial en un paciente con cirrosis no está dentro del rango normal y el rango objetivo no está claro.

Para los inhibidores directos del factor Xa (Apixaban, rivaroxaban , edoxaban) y de la trombina (dabigatrán), la información del inserto sugiere que estos medicamentos deben usarse con precaución o ser evitados en pacientes con Child-Pugh B o C, Esto se evidencia en las recomendaciones de ajuste de dosis de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Asociación Europea de Medicamentos (EMA), debido a esto en nuestro centro hubo una prelación de manejo con heparinas de bajo peso molecular en pacientes cirróticos y de warfarina en pacientes no cirróticos, ante la falta de estudios de peso que avalen el manejo de estos anticoagulantes orales directos en pacientes con cirrosis su uso continuara restringido. [21,22]

Actualmente no hay información suficiente sobre su uso en cirrosis, Los anticoagulantes directos se usan en pacientes no cirróticos a dosis fijas en función de las características del paciente y las pruebas de laboratorio solo se necesitan en situaciones especiales, los ensayos clínicos deben determinar si los pacientes con cirrosis y trombosis venosa portal requieren un ajuste de dosis y si el laboratorio puede ser útil para el manejo del paciente en este entorno.

En cada uno de los ensayos clínicos pivótales que sirvieron de soporte

para la aprobación de los diferentes anticoagulantes directos para las indicaciones actuales, los pacientes con pruebas bioquímicas hepáticas anormales, enfermedad hepática activa o cirrosis a menudo fueron excluidos, además, los ensayos de fase III para apixabán, dabigatrán, edoxabán y betrixabán excluyeron a todos los pacientes con recuentos de plaquetas inferiores a 100.000 células / μ l.

Los ensayos con rivaroxabán no tenían un umbral plaquetario estricto, pero se excluyó a los pacientes con "enfermedad hepática asociada con coagulopatía que conlleva a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante", que incluía a aquellos con cirrosis no diagnosticada y probable hipertensión portal. [23]

La duración de la anticoagulación debe ser a lo sumo por seis meses, [24] siempre que no haya indicaciones para la anticoagulación a largo plazo, como un factor de riesgo trombotico permanente que no se puede corregir o un trombo que se extiende hacia las venas mesentéricas, si se produce una recanalización, generalmente lo hace dentro de los seis meses posteriores al inicio de la anticoagulación. Dentro de los resultados obtenidos la duración de la anticoagulación tuvo una media de 799 días, este tiempo extendido probablemente fue influenciado por el 24% de trombosis portomesentericas completas que son las que presentan mayor riesgo potencial de isquemias mesentéricas y por el porcentaje alto de trombofilias hereditarias documentadas en la totalidad de la serie, a pesar de que un grupo considerable recibió anticoagulación

por más de 6 meses, el número de pacientes con sangrado fue del 19%, de estos el 60% tuvo un sangrado BARC 3 por lo que requirieron hospitalización para transfusión de hemoderivados pero ninguno tuvo complicaciones cardiacas o neurológicas severas y/o muerte.

En un estudio de cohorte de Pettinari y col[25], se evaluó el impacto clínico y la seguridad de los anticoagulantes para el manejo de la trombosis venosa portal en cirróticos, se obtuvieron 182 pacientes con trombosis venosa portal, 81 pacientes recibieron anticoagulación con heparinas o warfarina, la anticoagulación fue un factor independiente asociado con una supervivencia más larga (HR: 0,30, IC: 0,10-0,91, $p = 0,014$). Las clases B / C de Child Pugh influyeron negativamente en la supervivencia. Se produjeron complicaciones hemorrágicas en 16 pacientes tratados (19,7%), no se informó la muerte como consecuencia de los eventos de sangrado, resultados similares a lo encontrado por nuestro grupo.

Los estudios en pacientes con trombosis aguda que no tienen cirrosis han informado tasas de sangrado del 0 al 6% (a menudo sangrado leve, pero a veces grave)[26]. El riesgo puede ser mayor en pacientes con cirrosis. En un estudio de 55 pacientes con cirrosis y trombosis portal aguda tratados con anticoagulación[27], 9 % desarrollaron sangrado, y a su vez el sangrado fue más común entre los pacientes con un recuento de plaquetas inferior a $50,000 \times 10^3/uL$, por esto antes de definir la anticoagulación en los cirróticos

debemos verificar que exista erradicación de varices esofágicas y que los conteos plaquetarios no contraindiquen la anticoagulación.

El manejo de la trombosis venosa portal crónica depende de la presencia de condiciones predisponentes y las comorbilidades del paciente, el manejo debe incluir la detección de varices esofágicas y el tratamiento de complicaciones de la hipertensión portal y la colangiopatía portal, en algunos casos la anticoagulación puede estar indicada.[28]

15 pacientes en el presente estudio requirieron manejo con TIPS, informes de casos han documentado una lisis exitosa de trombosis aguda portal usando este método. Existen múltiples contraindicaciones para la colocación de TIPS, y su viabilidad depende de la extensión de la trombosis venosa portal. El TIPS se ha utilizado como tratamiento primario para la trombosis venosa portal en lugar de anticoagulación, en el contexto de riesgo activo o alto de hemorragia gastrointestinal, la colocación de TIPS puede permitir la anticoagulación al reducir el riesgo de hemorragia.

Los estudios incluyen pacientes con proporciones variables de trombosis parcial o completa y pacientes con o sin cavernoma, el manejo es efectivo entre el 65% a 100% de los pacientes con resolución completa del trombo en 33-100% dependiendo de la selección de los pacientes en cada estudio[29], el éxito del tratamiento en estos estudios fue dependiente del grado de la obstrucción (parcial / completo) y el tiempo de evolución de

la trombosis, en nuestra serie a pesar de tener procedimientos exitosos el 33% presentaron re trombosis que requirió reintervención o extensión de la anticoagulación.

Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2018 evaluó la recanalización de la vena porta por medio de TIPS en pacientes con trombosis venosa portal[30], se incluyeron 13 estudios que sumaban 399 pacientes de los cuales 92% eran cirróticos; 46% tenían trombosis de la vena porta completa, 87% era crónica, 17% con transformación cavernosa, y el 55% afectación de la vena mesentérica superior. Las complicaciones mayores ocurrieron en un 10%. La trombólisis dirigida por catéter se asoció con más complicaciones en comparación con la derivación portosistémica intrahepática transyugular sola o más trombectomía (17,6% frente a 3,3%). La recanalización de la vena porta a los 12 meses fue del 79%. La permeabilidad de la derivación a los 12 meses fue del 84% (IC 95%: 76%-90%;), lo que se aproxima a lo visto en nuestra serie. La tasa de supervivencia general a los 12 meses fue del 89%.

Respecto a los estudios en Latinoamérica que abarcan una población similar un estudio transversal retrospectivo realizado en México por Vania y col[31], exploró las diferencias de la trombosis venosa portal en pacientes con cirrosis vs sin cirrosis evaluados por ultrasonografía y por tomografía contrastada, se incluyeron 67 pacientes con trombosis venosa portal, 25 sin cirrosis y 42 con cirrosis, en el grupo de no cirróticos

72% tenía tabaquismo activo frente al 38,1% de los cirróticos ($p < 0.01$), en nuestra serie por el contrario se encontró tabaquismo activo en 19% de los no cirróticos vs 10% de los cirróticos, las trombofilias tuvieron una tendencia a favor de los pacientes sin cirrosis pero fue estadísticamente no significativo, nuestros resultados indican que los factores trombóticos heredados son más comunes en los pacientes no cirróticos y los factores de riesgo adquiridos son más comunes en el grupo de pacientes con cirrosis, ambos resultados con significancia estadística.

Respecto a las características basales de los pacientes con cirrosis la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) $n=17$ (40.48%), seguida del virus de la hepatitis C $n=10$ (23.81%) y el origen autoinmune $n=8$ (19.05%) fueron las etiologías más comunes. En nuestro estudio las etiologías más comunes fueron el alcohol seguido de las virales y el hígado graso no alcohólico.

Con respecto a la relación entre la gravedad de la cirrosis y la aparición de la trombosis, se encontró que el 90,48% de los cirróticos tenían un Child-Pugh clase (B / C), frente a un 77% de nuestra serie.

Fortalezas y limitaciones

Se destacan como fortalezas que se trata de un estudio realizado en un centro de referencia para enfermedades hepáticas y trasplante a nivel nacional que cuenta con un número grande de pacientes con trombosis venosa portal, respecto a la calidad del dato los hepatólogos del

hospital trabajan en grupo y existe una alta homogeneidad en sus conceptos.

Este estudio tiene varias limitaciones, las principales son el diseño retrospectivo y monocéntrico con lo cual nos limitamos a la descripción de las características y resultados de estos pacientes con un seguimiento a mediano plazo.

Hasta donde conocemos este reporte es el primero realizado en nuestro país, lo que abre la puerta a que otros centros publiquen sus resultados para obtener información suficiente y generar estadísticas a nivel nacional.

Conclusiones

La trombosis venosa portal es una entidad que suele pasar desapercibida, usualmente no presenta síntomas o debuta con síntomas inespecíficos y con una ventana de manejo estrecha para evitar la presencia de cambios crónicos y de hipertensión portal que generan una morbimortalidad importante en las personas. Los fenómenos fisiopatológicos que suceden en los pacientes con cirrosis la apartan de su homóloga en los pacientes sin hepatopatía de base, en este estudio se encontró una prelación de factores de riesgo trombóticos adquiridos en el primer grupo y de factores trombóticos hereditarios en el segundo, con un porcentaje no despreciable de pacientes cirróticos con trombofilia de base, lo que sustenta el estudio también en este grupo de pacientes, ya que esto definirá la duración del manejo. La anticoagulación es efectiva con un porcentaje alto de

recanalización y un aceptable riesgo de sangrado, en lo demostrado en los resultados la media de anticoagulación estuvo por encima del promedio recomendado debido a trombosis extensas con riesgo de isquemia mesentérica o a factores tromboticos persistentes como el caso de las neoplasias mieloproliferativas pero con un bajo riesgo de sangrado incluido el grupo de cirróticos con varices esofágicas erradicadas, hasta el momento no hay una aceptación en el uso de anticoagulantes directos y su uso sigue restringido en los pacientes con cirrosis Child B/C, en virtud de lo planteado se invita a hacer un

riguroso estudio clínico de las trombosis venosas portales aunado a un inicio temprano de la anticoagulación para evitar sus complicaciones.

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio en 202 pacientes con TVP.

Variable	Media±DE¹	Mediana RIC²	Rango
Edad [años]	52±16	57 (41-65)	18-87
Tiempo síntomas [días]	16±24	8 (4-15)	1-180
AST ³ [U/L]	85 ±232	43 (25-80)	12-3021
ALT ⁴ [U/L]	75 ±246	38 (24-61)	9-3096
Bilirrubina total [mg/dL]	2,5 ±3,7	1,2 (0,6-2,2)	0,2-21,5
Bilirrubina directa [mg/dL]	1,5 ±2,8	0,5 (0,3-1,1)	0-16,5
FA ⁵ [U/L]	227 ±201	156 (95-274)	35-1433
GGT ⁶ [U/L]	226 ±295	110 (52-271)	10-1972
Albumina [g/dL]	3,3 ±0,7	3,4 (2,8-3,9)	1,6-4,8
Hemoglobina [g/dL]	12,4 ±2,4	12,6 (10,7-14)	7,2-19,2
Plaquetas [10 ³ /uL]	192.675±140.671	154.000 (91.000-257.000)	22.000-713.000
Creatinina [mg/dL]	0,9 ±0,5	0,81 (0,7-1,04)	0,4-6,64
Tiempo de trombina [segundos]	13,8 ±4,41	13 (12-15)	10-59
INR ⁷	1,2 ±0,4	1,1 (1-1,3)	0,8-5,8
Puntaje Child Pugh en cirróticos [puntos]	8 ±2	8 (7-10)	5-13
Puntaje MELD ⁸ en cirróticos [puntos]	14 ±6	14 (10-20)	6-31

Duración anticoagulación [días]	799±860	440 (180-1185)	5-4380
Tiempos anticonceptivos [días]	363±423	180 (90-727)	90-1095
Tiempo a la retrombosis [días]	553±738	360 (46-790)	2-2800

1 Desviación Estándar. 2 Rango Intercuartílico. 3 Aspartato aminotransferasa. 4 Alanino aminotransferasa. 5 Fosfata

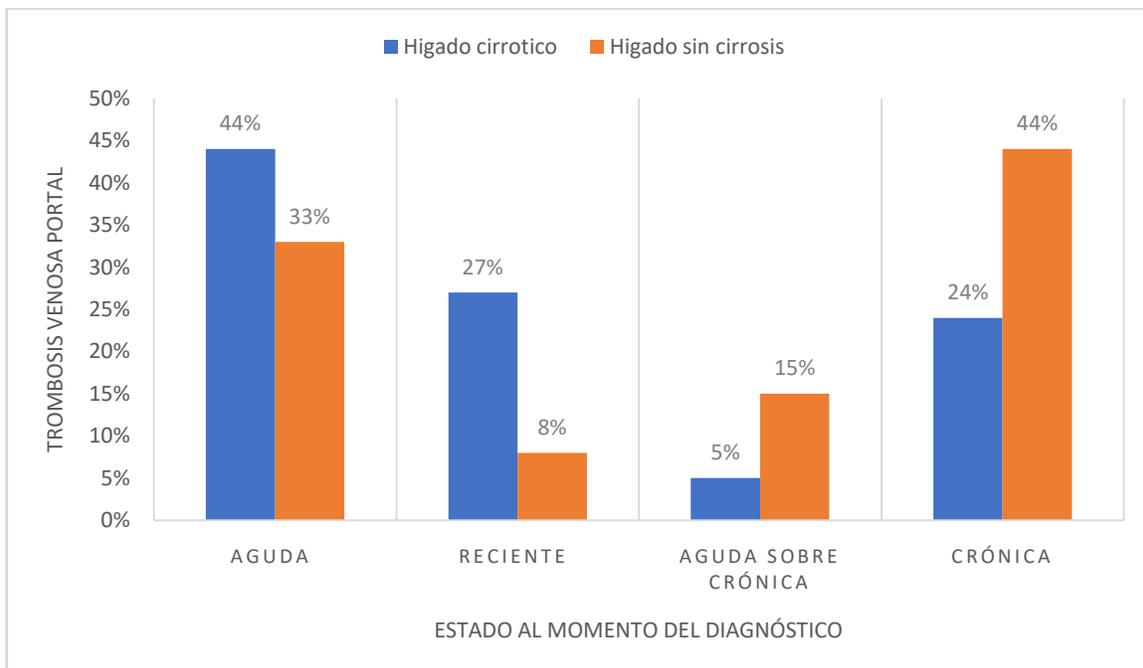
Alcalina. 6 GamaGlutamylTranspeptidaza. 7 índice internacional normalizado. 8 [Model for End-stage Liver Disease](#).

Tabla 2. Diferencias exploratorias entre el grupo de trombosis venosa portal cirrótica y no cirrótica.

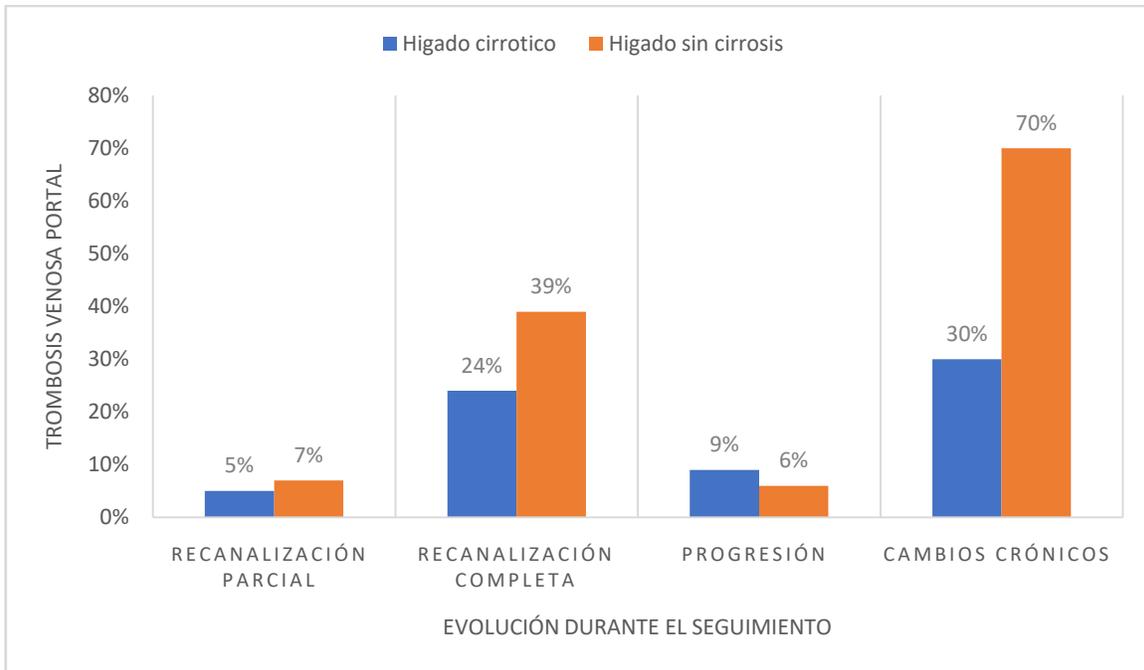
Análisis	IC 95%	Significancia estadística
Factores de riesgo trombóticos adquiridos tenían un 16% más de probabilidad de presentarse en los cirróticos	3-30%	p=0,017
Factores de riesgo trombóticos heredados tenían un 24% más de probabilidad de presentarse en los no cirróticos	12-35%	p=0,0005
La recanalización parcial tenía una probabilidad del 2% más de ocurrencia en el grupo sin cirrosis	(-3%) - (+9%)	p=0,39
La recanalización completa tenía una probabilidad del 25% más de ocurrencia en el grupo sin cirrosis	2-28%	p=0,019
No hubo diferencias en la progresión de la trombosis en los dos grupos	(-2%) - (+10%)	p=0,45

La evolución a cambios crónicos se presentó un 39% más en los no cirróticos	27-52%	p=0,0005
---	--------	----------

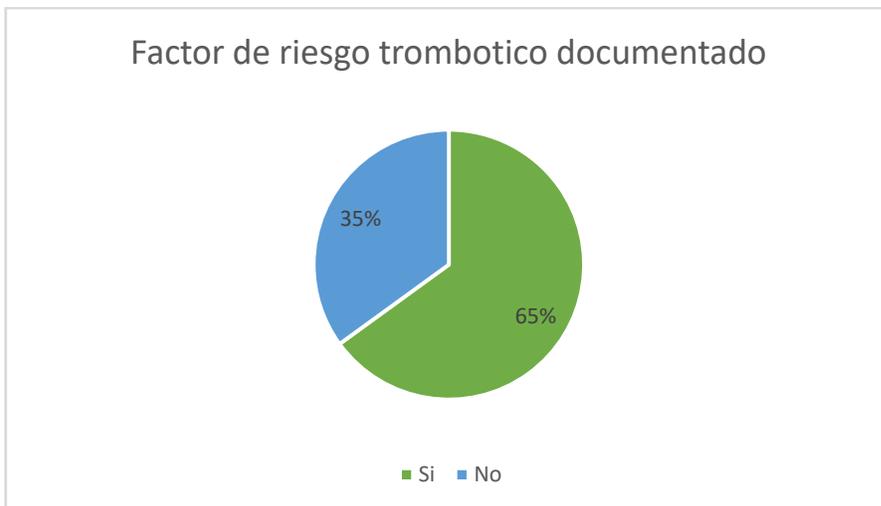
Gráfica 1A. Estado de la trombosis venosa portal al momento del diagnóstico en ambos grupos.



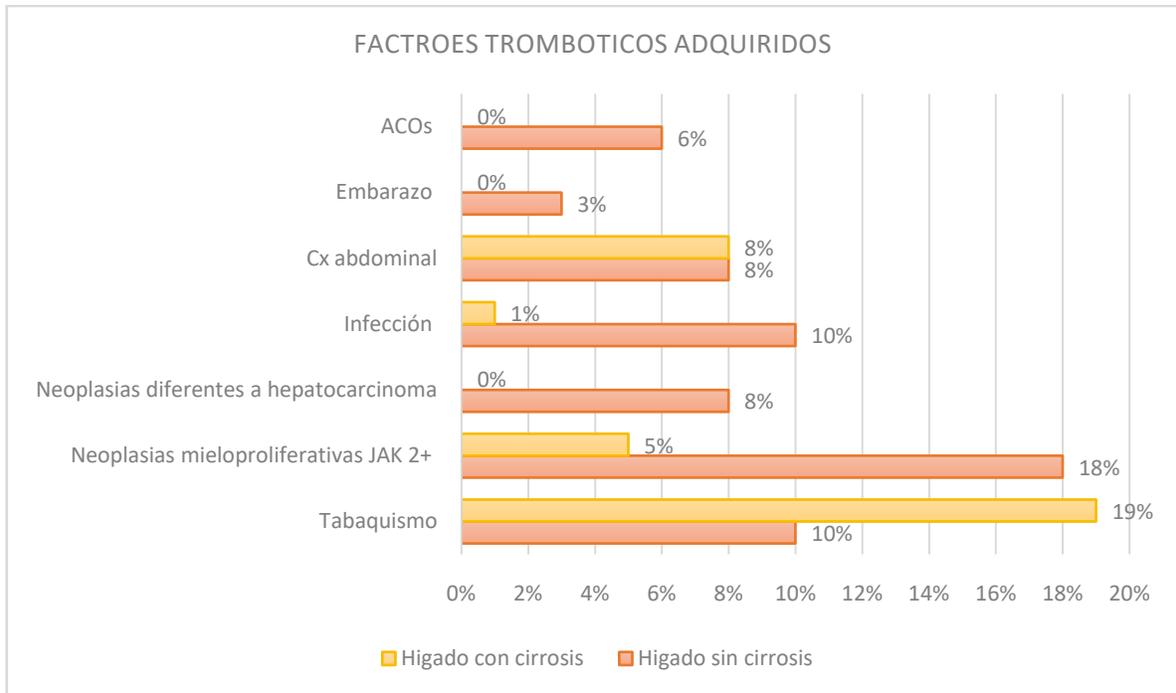
Gráfica 1B. Evolución de la trombosis venosa portal en ambos grupos.



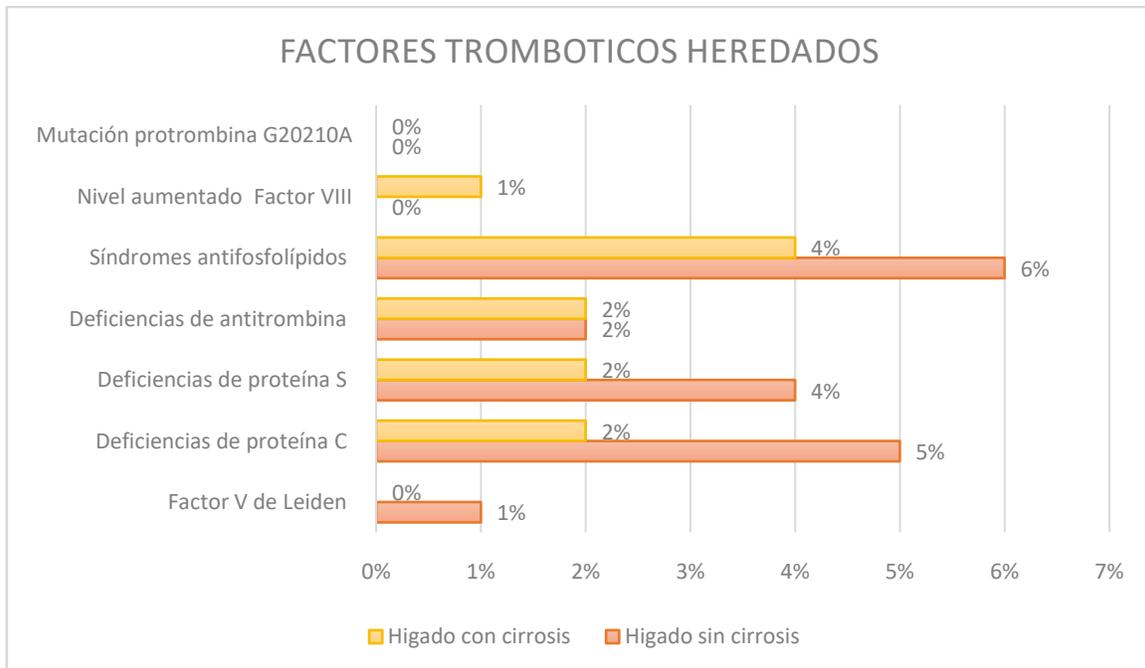
Gráfica 2. Porcentaje de factores de riesgo trombóticos documentados en los 202 pacientes.



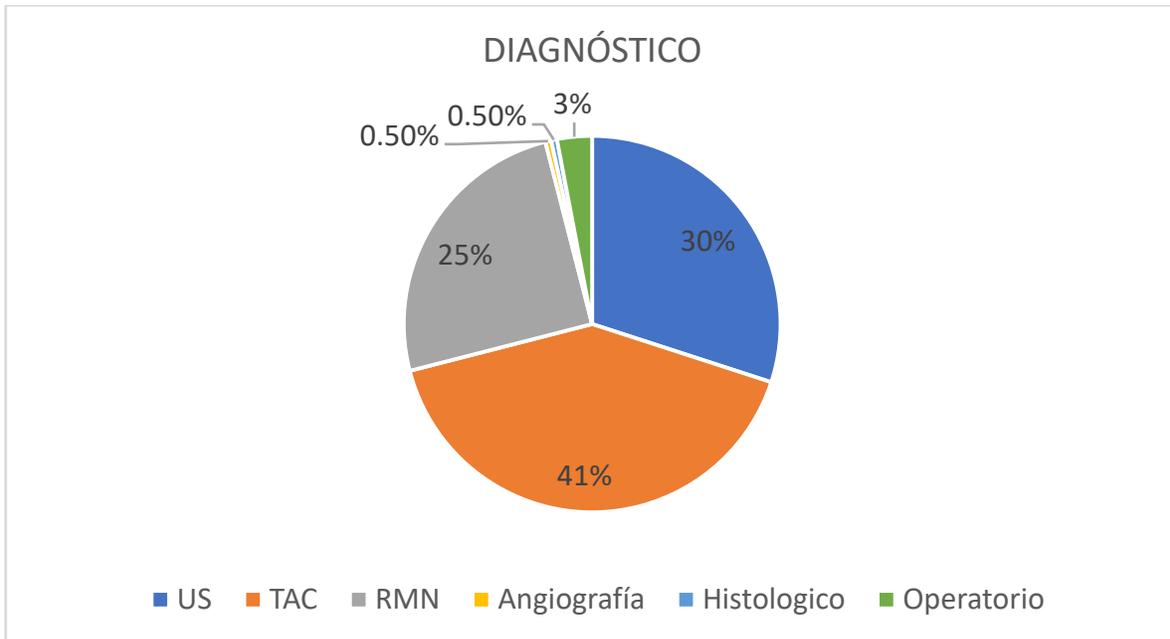
Gráfica 3. Factores de riesgo trombóticos adquiridos en los 202 pacientes.



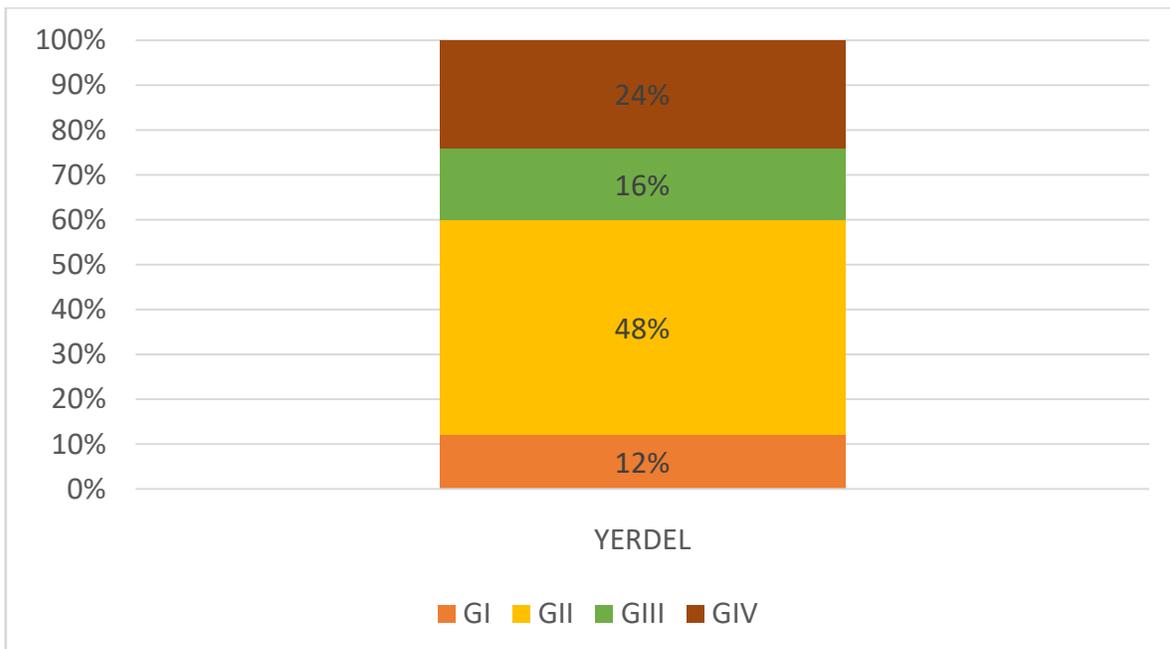
Gráfica 4. Factores de riesgo trombóticos heredados en los 202 pacientes.



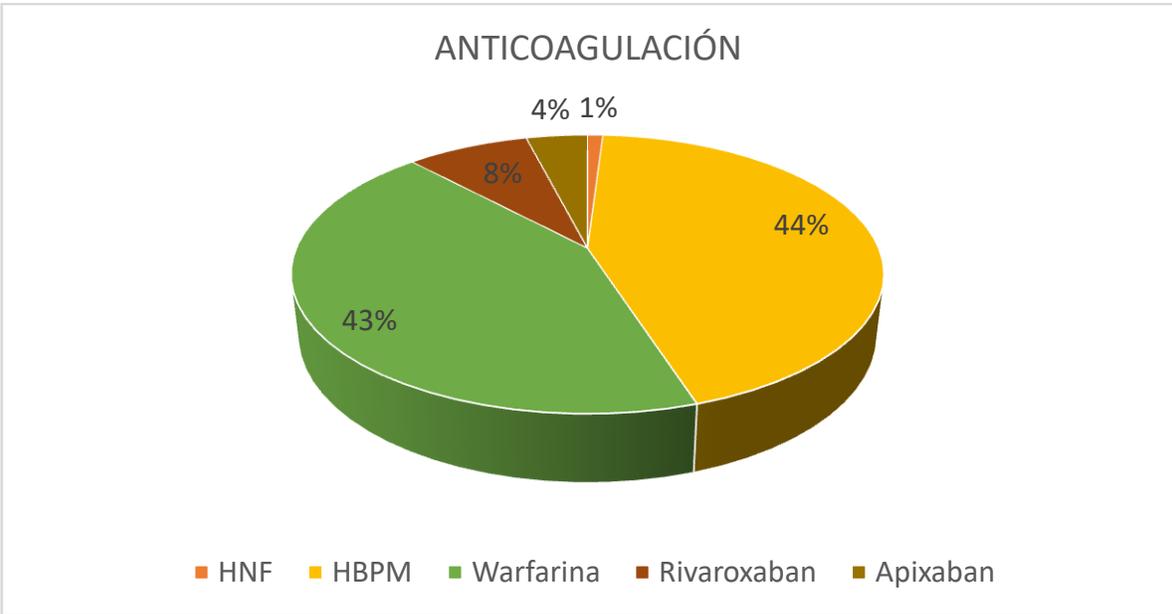
Gráfica 5. Método de diagnóstico utilizado en los 202 pacientes.



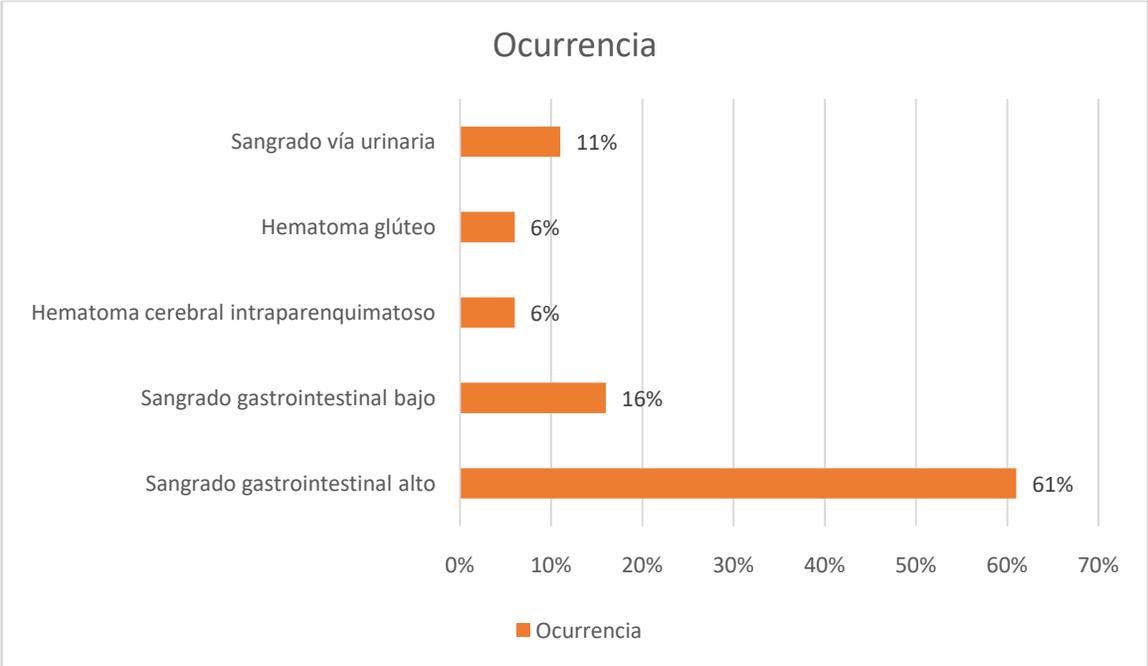
Gráfica 6. Clasificación anatómica de Yerdel en los 202 pacientes.



Gráfica 7. Tipo de anticoagulación usada en los 95 pacientes.



Gráfica 8. Origen del sangrado asociado a la anticoagulación en 18 pacientes que lo presentaron



Bibliografía

1. Basit SA, Stone CD. Portal Vein Thrombosis. Clin Liver Dis [Internet]. Elsevier Inc; 2015;19(1):199–221. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2014.09.012>
2. Sarin, Shiv K.Kamath, Patrick S.Choudhury, Ashok Maruyama, HitoshiNery, Filipe G.Valla, Dominique C. et al.Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis.Gastroenterology, Volume 151, Issue 4, 574 - 577.e3.
3. Kumar, A., Sharma, P. and Arora, A. (2015), Review article: portal vein obstruction –epidemiology, pathogenesis, natural history, prognosis and treatment. Aliment PharmacolTher, 41: 276-292. doi:10.1111/apt.13019
4. Nicolas M. Intagliata, Stephen H. Caldwell, and Armando Tripodi. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. Gastroenterology, Volume 156, Issue 6, 1582 - 1599.e1 doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.265.
5. Nery, F., Chevret, S., Condat, B., de Raucourt, E., Boudaoud, L., Rautou, P.-E., Plessier, A., Roulot, D., Chaffaut, C., Bourcier, V., Trinchet, J.-C., Valla, D.-C. and (2015), Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: Results of a longitudinal study. Hepatology, 61: 660-667. doi:10.1002/hep.27546

6. Fimognari, F.L. & Violi, F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med* (2008) 3: 213. <https://doi.org/10.1007/s11739-008-0128-0>
7. Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691–697. doi: 10.1136/gut.2004.042796 1.
8. Ögren 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 Apr 7; 12(13): 2115–2119. doi: 10.3748/wjg.v12.i13.2115
9. Qi X, Wu F, He C, Fan D, Han G. Thrombotic risk factors in Chinese nonmalignant and noncirrhotic patients with portal vein thrombosis: an observational study with a systematic review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;27(1):77-83. doi: 10.1097/MEG.0000000000000221.
10. Leary JGO, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEW AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. AGA Institute; 2019;157(1):34-43.e1. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.070>
11. Amitrano, L., Brancaccio, V., Guardascione, M.A., Margaglione, M., Iannaccone, L., D'Andrea, G., Marmo, R., Ames, P.R. and Balzano, A. (2000), Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology*, 31: 345-348. doi:10.1002/hep.510310213
12. Margini, Cristina et al. Portal vein thrombosis: The role of imaging in the clinical setting. *Digestive and Liver Disease*, Volume 49, Issue 2, 113 - 120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.11.013>
13. Hidajat, N., et al. "Imaging and Radiological Interventions of Portal Vein Thrombosis." *Acta Radiologica*, vol. 46, no. 4, July 2005, pp. 336–343, doi:10.1080/02841850510021157.
14. Choy G, Zhu A, Hahn PF. Differentiation of Malignant Thrombus from Bland Thrombus of the Portal Vein in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Application of Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2010 Jan;254(1):154-62. doi: 10.1148/radiol.09090304.
15. Violi F, Roberto G, Stephen C, Giovanni HC, Francesco G, Laura R, et al. Incidence and Recurrence of Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients. *ThrombHaemost* 2019; 119(03): 496-499 DOI: 10.1055/s-0038-1676981
16. Massimo Primignani, Portal vein thrombosis, revisited, *Digestive and Liver Disease*, Volume 42, Issue 3, 2010, Pages 163-170, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.003>.
17. Battista G, Sandri L, Lai Q, Berloco PB, Rossi M. Portal Vein Thrombosis Before Liver Transplant Does Not Alter Postoperative Patient or Graft Survival. *Exp Clin Transplant*. 2014 Jun;12(3):238-40. DOI: 10.6002/ect.2013.0257

18. Plessier, A., Darwish-Murad, S., Hernandez-Guerra, M., Consigny, Y., Fabris, F., Trebicka, J., Heller, J., Morard, I., Lasser, L., Langlet, P., Denninger, M.-H., Vidaud, D., Condat, B., Hadengue, A., Primignani, M., Garcia-Pagan, J.-C., Janssen, H.L.A., Valla, D. and (2010), Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*, 51: 210-218. doi:10.1002/hep.23259
19. Juan Turnes, Juan Carlos García–Pagán, Monica González, Carles Aracil, José Luís Calleja, Cristina Ripoll, Juan G. Abraldes, Rafael Bañares, Cándido Villanueva, Agustín Albillos, Juan Ramón Ayuso, Rosa Gilabert, Jaime Bosch, Portal Hypertension–Related Complications After Acute Portal Vein Thrombosis: Impact of Early Anticoagulation, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 6, Issue 12, 2008, Pages 1412-1417, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.07.031>.
20. María Gabriela Delgado, Susana Seijo, Ismael Yepes, Linette Achécar, Maria Vega Catalina, Ángeles García–Criado, Juan G. Abraldes, Joaquín de la Peña, Rafael Bañares, Agustín Albillos, Jaime Bosch, Juan Carlos García–Pagán, Efficacy and Safety of Anticoagulation on Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 10, Issue 7, 2012, Pages 776-783, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.012>.
21. Pannach S, Babatz J, Beyer-westendorf J. Successful treatment of acute portal vein thrombosis with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2013; 110(04): 626-627 DOI: 10.1160/TH13-05-0407
22. Potze, W., Adelmeijer, J. and Lisman, T. (2015), Decreased in vitro anticoagulant potency of Rivaroxaban and Apixaban in plasma from patients with cirrhosis. *Hepatology*, 61: 1435-1436. doi:10.1002/hep.27350
23. Weinberg EM, Palecki J, Reddy KR. Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Cirrhosis and Cirrhosis-Associated Portal Vein Thrombosis. *Semin Liver Dis.* 2019 May;39(2):195-208. doi: 10.1055/s-0039-1679934.
24. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver, *Journal of Hepatology*, Volume 64, Issue 1, 2016, Pages 179-202, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.040>.
25. Pettinari I, Vukotic R, Stefanescu H, Pecorelli A, Morelli M, Grigoras C. Clinical Impact and Safety of Anticoagulants for Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. 2018;(September):1–9. *American Journal of Gastroenterology*: February 2019 - Volume 114 - Issue 2 - p 258–266 doi: 10.1038/s41395-018-0421-0
26. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.042>
27. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut*. 2001;49(5):720–724. doi:10.1136/gut.49.5.720

28. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005 May; 54(5): 691–697. doi: 10.1136/gut.2004.042796
29. Rössle M, Schultheiss M. Timing of the treatment of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: A German hepatologist ' s perspective. *J TranslIntMed*. 2018 Mar; 6(1): 11–15. doi: 10.2478/jtim-2018-0003
30. Cruz-ramón V, Chinchilla-lópez P, Ramírez-pérez O, Aguilar-olivós NE, Alva-lópez LF, Fajardo-ordoñez E, et al. Thrombosis of the Portal Venous System in Cirrhotic vs.Non-Cirrhotic Patients. *Ann Hepatol* [Internet]. Elsevier; 2019;17(3):476–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0011.7392>
31. Cruz-ramón V, Chinchilla-lópez P, Ramírez-pérez O, Aguilar-olivós NE, Alva-lópez LF, Fajardo-ordoñez E, et al. Thrombosis of the Portal Venous System in Cirrhotic vs .Non-Cirrhotic Patients. *Ann Hepatol* [Internet]. Elsevier; 2019;17(3):476–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0011.7392>