



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

PREVALENCIA DE TROMBOSIS PORTAL EN PACIENTES
CIRROTICOS EN EVALUACION PRETRASPLANTE. HOSPITAL LUIS
VERNAZA, 2015-2016

TÍTULO ACADÉMICO:

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: ERNESTO ALFREDO LEDESMAARROBA

TUTOR: DR XAVIER LEON DE LA TORRE

SAMBORONDÓN, SEPTIEMBRE 2017

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil septiembre del 2017

Yo Xavier Leon de la Torre, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema “PREVALENCIA DE TROMBOSIS PORTAL EN PACIENTES CIRROTICOS EN EVALUACION PRETRASPLANTE. HOSPITAL LUIS VERNAZA, 2015-2016” presentado por el alumno Ernesto Alfredo Ledesma Arroba egresado de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira” de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de enero a julio del 2017 en el hospital Luis Vernaza, Guayaquil.

Dr. Xavier Leon de la Torre

Reg. Médico: 9982

PÁGINA DE DEDICATORIA

Este trabajo pretende honrar a los futuros pacientes que se beneficien de los hallazgos. A mi familia por el apoyo incondicional y a Dios por hacerlo todo posible

PÁGINA DE RECONOCIMIENTO

Agradezco la asesoría y orientación del Dr. Xavier León de la Torre así como del Dr. Gonzalo Benalcazar. La colaboración del Hospital Luis Vernaza por permitirme utilizar su base de datos para llevar a cabo el proyecto y a la Junta de Beneficencia. Adicionalmente a la Universidad Espiritu Santo por darme las bases necesarias

Tabla de contenido

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Descripción del problema	1
1.3. Justificación	2
1.4. Objetivos generales y específicos	3
1.4.1. Objetivo general	3
1.4.2. Objetivos específicos	3
CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO	4
2.1. Trombosis portal: definición, patogenia y clasificación	4
2.2. Trombosis portal en hígado cirrótico: prevalencia y diagnóstico... 5	
2.3. Trombosis portal en cirróticos previo a evaluación pre trasplante: relevancia	8
2.4. Alteraciones hemostáticas en el paciente cirrótico	9
2.5. Cirrosis: diagnóstico y pronóstico	11
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	15
3.1. Diseño de la investigación	15
3.1.1. Tipo de investigación.....	15
3.1.2. Lugar	15
3.1.3. Cronograma	15
3.2. Población y muestra	16
3.2.1. Criterios de inclusión	16
3.2.2. Criterios de exclusión	16
3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación	16
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	18
4.1. Análisis de resultados	18

4.2. Discusión de resultados.....	26
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS.....	35

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla 1. Principales características y datos de laboratorio de los 57 pacientes.	18
Tabla 2. Principales características y datos de laboratorio de los 57 pacientes al estratificar por sexo.....	19
Tabla 3. Distribución de las frecuencias y porcentajes de score MELD...	22
Tabla 4. Diferencias de medias de plaquetas y score MELD en relación a la trombosis portal.....	23

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Frecuencia y porcentaje de la trombosis portal	20
Figura 2. Gráfico de pastel representando las etiologías de cirrosis.....	21
Figura 3. Histograma de distribución de frecuencias del Score MELD ...	22
Figura 4. Comparación de medias de plaquetas y score MELD en relación a la trombosis	24
Figura 5. Comparación de medias de plaquetas y score MELD en relación a la trombosis	25

RESUMEN

La trombosis portal hace referencia a una obstrucción completa o parcial del flujo portal debido a la presencia de un trombo luminal. Tiene una prevalencia de 1% en la población general y entre 5-25% en pacientes cirróticos. Ha sido asociada a la severidad de la enfermedad hepática y a complicaciones en el posoperatorio, sin embargo no se ha establecido causalidad entre estos últimos. Algunos de los factores que han sido asociados a este hallazgo son: puntaje de MELD elevado, puntaje de CHILD elevado, disminución de la velocidad de flujo portal y la presencia de factores protromboticos hereditarios.

La muestra analizada fueron los pacientes en evaluación pretrasplante durante el periodo 2015-2016 del Centro de Trasplante, Hospital Luis Vernaza. De los 57 pacientes, 5 reportaron trombosis portal obteniéndose una prevalencia general de 8.8%. La localización de la oclusión en la población estudiada tuvo la siguiente distribución: 40% trombosis parcial, 40% trombosis total, 20% trombosis crónica. La etiología de la cirrosis fue reportada: NASH (25; 44%) seguido de la autoinmune (15; 26%), criptogénica (7; 12%), viral (4; 7%), alcohólica (4; 7%), y cirrosis biliar secundaria en 2 pacientes (2; 4%), siendo la más común NASH y con una distribución similar en el resto. Los valores medios obtenidos en relación a la presencia o ausencia de trombosis fueron MELD 18 ± 10 ; 13 ± 5 , Plaquetas 96 ± 46.7 ; 88.7 ± 79.3 respectivamente, los cuales no demostraron significado estadístico.

Se demostró que la Trombosis venosa portal es un problema clínico existente en nuestro medio, específicamente en la población estudiada. Si bien es relativamente baja, se apega a la literatura internacional. Hasta la fecha no hay datos epidemiológicos de trombosis venosa portal en el Ecuador. Su identificación tiene gran relevancia clínica, ya que se

relaciona al deterioro general del paciente, complicaciones a corto plazo en el periodo postrasplante y podría constituir una contraindicación al trasplante.

ABSTRACT

Portal thrombosis refers to a complete or partial obstruction of portal flow due to the presence of a luminal thrombus. It has a prevalence of 1% in the general population and between 5-25% in cirrhotic patients. It has been associated with the severity of liver disease and postoperative complications; however no causality has been established between the latter. Some of the factors that have been associated with this finding are: elevated MELD score, elevated CHILD score, decreased portal flow rate, and the presence of hereditary prothrombotic factors.

The analyzed sample was the patients in pre-transplant evaluation during the period 2015-2016 of the Transplant Center, Hospital Luis Vernaza. Of the 57 patients, 5 reported portal thrombosis, obtaining a general prevalence of 8.8%. The location of the occlusion in the studied population had the following distribution: 40% partial thrombosis, 40% total thrombosis, 20% chronic thrombosis. The etiology of cirrhosis was reported: NASH (25; 44%) followed by autoimmune (15; 26%), cryptogenic (7; 12%), viral (4;7%), alcoholic (4;7%), and secondary biliary cirrhosis in 2 patients (2; 4%), being the most common NASH and with a similar distribution in the rest. The mean values obtained in relation to the presence or absence of thrombosis were MELD 18 ± 10 ; 13 ± 5 , Platelets 96 ± 46.7 ; 88.7 ± 79.3 respectively, which did not demonstrate statistical significance.

It was demonstrated that portal venous thrombosis is a clinical problem in our environment, specifically in the population studied. Although relatively low, it adheres to the international literature. To date there are no epidemiological data on portal venous thrombosis in Ecuador. Their identification has great clinical relevance, since it is related to the general

deterioration of the patient, short-term complications in the post-transplant period and could constitute a contraindication to transplantation.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

La trombosis portal es un tema ampliamente estudiado en la actualidad. El primer caso registrado de trombosis portal fue realizado en el año 1868 por Balfourt y Stewart, quienes describieron un paciente con manifestaciones clínicas de ascitis, esplenomegalia y dilatación variceal¹. Presentación que hoy en día conocemos como manifestaciones clínicas típicas de una hipertensión portal, cuya principal causa es la cirrosis y la segunda la trombosis portal².

Actualmente existe necesidad de caracterizar de manera apropiada la trombosis portal, su detección temprana y un enfoque algorítmico a su manejo. Uno de los cambios más marcados en el manejo de esta condición es en relación al trasplante hepático, anteriormente la presencia de trombosis portal era una contraindicación absoluta para su realización. Este ya no es el caso, e incluso puede llegar a ser por si sola una indicación de trasplante hepático. El primer trasplante hepático exitoso en un paciente con la porta trombosada fue realizado por Shaw en el año 1985 y desde entonces se ha recorrido un largo camino, con una amplia gama de opciones terapéuticas disponibles¹.

1.2. Descripción del problema

La trombosis portal es una complicación frecuente en pacientes cirróticos, especialmente en estadios avanzados (Child B-C). La presencia de un trombo luminal puede producir una obstrucción portal completo o parcial del flujo venoso portal³.

Su prevalencia varía dependiendo del método diagnóstico utilizado y el contexto en el cual sea estudiado. La prevalencia de trombosis portal es

alta en pacientes con cirrosis avanzada y en aquellos pacientes sometidos a trasplante hepático. En pacientes cirróticos, la presencia de trombosis portal no influye en el pronóstico de manera significativa². Sin embargo el significado clínico de la trombosis portal en pacientes cirróticos previo al trasplante es un área en continua evolución, existen reportes de mortalidad en los cuales se ha demostrado que los pacientes con trombosis portal tienen elevada mortalidad a 90 días en relación a aquellos pacientes sin trombosis portal previo al trasplante hepático⁴.

Debido a su frecuencia, considerada una complicación común en fases avanzadas de enfermedad hepática y a su creciente asociación con un pronóstico desfavorable en aquellos pacientes en evaluación pretrasplante⁵. Considero que es relevante determinar la prevalencia de esta condición en la población, ya que es un hallazgo clínico que tiene el potencial de cambiar una actitud terapéutica previo al trasplante hepático. Entre esas posibles opciones terapéuticas están: anticoagulación y TIPS.

1.3. Justificación

Este estudio pretende determinar la prevalencia de trombosis portal en hígado cirrótico en evaluación pre trasplante, lo cual permite obtener datos epidemiológicos de la población ecuatoriana, específicamente la población estudiada al identificar la carga de esta complicación en dicha población. Esto permitiría a los sistemas de salud tomar las medidas pertinentes en función de los hallazgos. Adicionalmente pretende alertar al clínico de este problema común en pacientes cirróticos, ya que puede presentarse en numerosos contextos clínicos, aunque el enfoque actual será limitado a la población en evaluación previo a trasplante hepático del Hospital mencionado, este hallazgo no es limitado a esta. Su identificación es relevante debido al potencial de tomar una conducta terapéutica.

1.4. Objetivos generales y específicos

1.4.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de trombosis portal en cirróticos previo a la realización de trasplante hepático.

1.4.2. Objetivos específicos

- Determinar Localización y extensión de la trombosis portal
- Identificar causa principal de cirrosis en los pacientes estudiados
- Relacionar el puntaje de MELD y su asociación con trombosis
- Vincular los niveles de plaquetas con la presencia de trombosis

CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO

2.1. Trombosis portal: definición, patogenia y clasificación

La trombosis portal hace referencia a la obstrucción completa o parcial del flujo portal debido a la presencia de un trombo luminal. Consiste en un síndrome en el cual la presencia de un trombo en la vena porta o sus ramas se presentan de manera variable, con una amplia gama de síntomas y signos abdominales secundarios a hipertensión portal o como un hallazgo incidental en las pruebas de imágenes. La clasificación actual propuesta, incluye una descripción de la localización, el grado, la presentación clínica y la relevancia funcional de la trombosis³.

El mecanismo de la trombosis portal en el paciente cirrótico no ha sido identificado por completo. Se considera atribuible a la disminución del flujo venoso portal y alteraciones en componentes sanguíneos ya sea secundario a la condición de base o hereditarios. La teoría clásica propuesta por Virchow explica la gran mayoría de eventos venosos trombóticos, como es el caso en la trombosis venosa portal⁶. Esta teoría propone la presencia de alguno de los componentes de la siguiente triada: estasis, daño endotelial o alteraciones en componente sanguíneo (estado hipercoagulable hereditario o adquirido); a menudo coexisten más de un elemento de esta triada. Algunos de los factores que contribuyen a su formación son estado hipercoagulable: aumento de factor VIII, mutaciones en genes protromboticos (factor V, protrombina, MTHFR). Disminución en flujo portal (velocidad de flujo <15 cm/s, desarrollo de circulación colateral, vasodilatación esplácnica, etc.) y lesión endotelial durante procedimientos invasivos⁷.

Cuando existe obstrucción venosa portal, la circulación esplácnica sufre modificaciones específicas. Se han propuesto mecanismos compensatorios que suplementan la contribución del sistema portal al

hígado: vasodilatación arterial (“rescate arterial”) y desarrollo de colaterales venosos (“rescate venoso”). Ambos mecanismos se activan rápidamente, sin embargo el rescate arterial parece ser más relevante en la fase aguda, mientras que el rescate venoso tiene un rol predominante en la fase crónica ya que su formación finaliza en 3-5 semanas. En la fase crónica el segmento trombosado se vuelve un cordón fibrotico fino y la neo formación vascular colateral conecta el segmento proximal y distal, formando el “cavernoma”. En pacientes cirróticos generalmente el proceso de oclusión portal es gradual y lento, permitiendo el establecimiento de un drenaje venoso alternativo¹.

2.2. Trombosis portal en hígado cirrótico: prevalencia y diagnóstico

La trombosis portal se encuentra en aproximadamente 5-25% de los pacientes cirróticos con enfermedad avanzada. En la población general la presencia de trombosis portal es baja, estimada en aproximadamente 1% de pacientes. Su prevalencia es similar en pacientes con cirrosis compensada, presenta a su vez aproximadamente 1% en este grupo. En pacientes con cirrosis descompensada su prevalencia oscila entre 0.6%-16% y es aún mayor en los pacientes candidatos a trasplante hepático (>26%). Se considera que los avances en pruebas de imágenes han aumentado la identificación y prevalencia de esta condición³.

La trombosis portal puede ser identificada en varios contextos, desde un hallazgo asintomático al realizar estudios imagenológicos, hasta un cuadro clínico agudo producto de sus complicaciones. El eco Doppler es una opción apropiada como método diagnóstico inicial por su gran disponibilidad, bajo coste, ausencia de radiación ionizante y visualización efectiva de la luz portal. En el hígado cirrótico, la trombosis portal a menudo es asintomática y más del 40% de pacientes no tiene síntomas al

momento del diagnóstico por lo cual son identificados de manera incidental durante una evaluación ecográfica de rutina. Debido al gran porcentaje de casos asintomáticos es recomendable realizar tamizaje para su identificación, especialmente en aquellos pacientes en evaluación pre trasplante y durante el intervalo de espera para detectar episodios de trombosis que se desarrollen en el seguimiento⁸.

En pacientes con síntomas también se puede realizar ecografía doppler, y en aquellos con alta sospecha se recurre a TC. En los pacientes sintomáticos lo más frecuente es la presencia de hemorragia portal o ascitis, aunque la presentación clínica varía dependiendo de si es trombosis aguda o crónica. En el caso de trombosis aguda a su vez depende de la extensión, por ejemplo en aquellos pacientes con extensión del trombo a la vena mesentérica se presentan con sintomatología florida pero inespecífica: dolor abdominal persistente, íleo, hemorragia intestinal, ascitis, etc.; estos pacientes merecen una evaluación quirúrgica debido a un posible infarto intestinal especialmente en presencia de hallazgos de laboratorio consistentes. A diferencia de los pacientes con una trombosis crónica cuyas características clínicas son insidiosas y representan las consecuencias de la hipertensión portal. Adicionalmente a las características clínicas, el realizar técnicas de imágenes en trombosis portal aguda demostraría evidencia de oclusión venosa portal en ausencia de hallazgos consistentes con trombosis crónica. Estos pacientes se beneficiarían de una evaluación para identificar causas predisponentes, aunque generalmente en el paciente cirrótico este último paso no es necesario^{9,10}

La ecografía doppler y la Tomografía computarizada multifásica tienen elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de trombosis portal. Ante la sospecha de trombosis portal el método diagnóstico de

primera línea es la ecografía, con una certidumbre diagnóstica de entre 88-98%¹¹. Esta prueba ha demostrado tener una sensibilidad de 80% y especificidad de 100% en la mayoría de estudios publicados. Permite la detección del trombo, especialmente cuando se ubica en el tronco principal de la vena porta o en sus ramas intrahepáticas. La ecografía en escala de gris y la ecografía Doppler son suficientes para el diagnóstico de trombosis portal en la mayoría de pacientes, aunque la ecografía contrastada parece ser superior que ambas para la detección y caracterización de la trombosis^{12,13}.

En la ecografía abdominal los hallazgos consistentes con trombosis aguda son: presencia de material hiperecótico en la luz de la vena porta y distensión de la vena porta o sus tributarias. El uso de técnicas doppler permite valorar el flujo y demostraría ausencia de flujo en la luz vascular. En cuanto a los hallazgos ecográficos de trombosis portal crónica se puede observar: material hiperecótico dentro de la vena porta que puede extenderse a vena mesentérica y esplénica, dilatación de vena porta y sus tributarias, ausencia de flujo en vena porta, vasos tortuosos. Adicionalmente la velocidad del flujo estará disminuida. Sin embargo estos métodos han demostrado un porcentaje importante de falsos negativos para la trombosis parcial¹⁴.

La TC y la RM son mejores para determinar la extensión de la trombosis. La tomografía permite valorar: extensión, infarto intestinal, condiciones predisponentes. En cuanto a los hallazgos tomográficos en pacientes con trombosis portal aguda, una TC sin contraste demostraría material hiperatenuante en la vena porta. Para diferencia de manera más eficaz la densidad del trombo con la pared del vaso, generalmente es necesaria una TC contrastada. Al agregar contraste se puede observar ausencia de captación luminal, aumento de captación en fase arterial y

disminución en la fase portal. En aquellos casos con trombosis crónica, la tomografía computarizada evidencia venas agrupadas en el ligamento hepatoduodenal o en la porta hepatis, reforzamiento de las venas pequeñas, vasos colaterales. Usualmente el segmento trombosado no está visible. Otra alternativa en pacientes en quienes no se puede realizar TC es la resonancia magnética, los hallazgos serían similares, demostrando oclusión venosa y desarrollo de colaterales alrededor del porta hepatis. Otras opciones rara vez requeridas en la actualidad son la venografía portal y la angiografía de la mesentérica superior^{15,16}.

Adicionalmente una consideración de relevancia clínica, es la diferenciación entre trombosis secundaria a invasión tumoral en el contexto de un hepatocarcinoma, algunas características que sugieren su presencia son: un diámetro de la vena de gran tamaño, un tumor hepático contiguo, hipercaptación endoluminal en fase arterial y células malignas detectadas en la biopsia del material endoluminal.

2.3. Trombosis portal en cirróticos previo a evaluación pre trasplante: relevancia

En pacientes cirróticos la trombosis portal ha sido asociada a la severidad de la enfermedad hepática y a sus complicaciones, sin embargo no se ha establecido causalidad entre estos últimos. Algunos de los factores que han sido asociados a este hallazgo son: puntaje de MELD elevado, puntaje de CHILD elevado, disminución de la velocidad de flujo portal y la presencia de factores pro trombóticos hereditarios¹⁷.

La presencia de trombosis portal no parece tener un impacto significativo en la supervivencia en pacientes no programados a trasplante hepático¹⁸, sin embargo su presencia previa al trasplante ha

sido asociada con una supervivencia disminuida luego de este¹⁹. Especialmente la obstrucción completa de la vena porta por un trombo luminal, ha sido asociada de manera independiente con un aumento en la mortalidad a los 90 días⁴. Este aumento en la mortalidad se extiende en el tiempo, y permanece elevado al año posterior al trasplante de acuerdo a la información recopilada por un metanálisis reciente de estudios observacionales²⁰.

2.4. Alteraciones hemostáticas en el paciente cirrótico

El hígado tiene un papel central en la coagulación a lo largo de la vida, constituye el sitio de producción de casi todos los factores de coagulación. Existen alteraciones complejas en este sistema en el hígado cirrótico y sus mecanismos no han sido aclarados por completo. El paciente con enfermedad hepática tiene alteraciones hemostáticas substanciales, que resultan en un riesgo aumentado de trombosis y hemorragia. A pesar que tradicionalmente ha sido considerado un estado que predispone a hemorragia exclusivamente, actualmente es considerado factor de riesgo para ambos. Esta disfunción, se la puede considerar como un rebalanceo de los procesos hemostáticos normales y sus alteraciones se pueden observar en todas las fases del proceso hemostático, ya sea primario o secundario. Adicionalmente es de gran importancia tener en cuenta que la valoración del riesgo de sangrado no es valorado de manera adecuada por los índices de coagulación convencionales. Por ejemplo, el PT e INR que deriva parecen ser pobres marcadores de formación del trombo en el cirrótico ya que mide los factores pro coagulantes, pero no las posibles alteraciones concomitantes de los factores anticoagulantes, la noción pasada que el paciente con hepatopatía crónica con INR elevado están naturalmente anticoagulados no está respaldada por literatura médica²¹.

Los defectos cuantitativos de las plaquetas son un hallazgo común en pacientes con cirrosis, especialmente con hipertensión portal, generalmente se asocia a la presencia de hiperesplenismo. Sin embargo, existen muchos mecanismos que explican la trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática: producción alterada, disminución en síntesis de trombopoyetina, supresión medular (alcohol, HCV), infección por HCV, uso de alcohol. Existen grados variables de trombocitopenia en estos pacientes, la mayoría de estos (75%) presente una trombocitopenia leve con un conteo plaquetario entre 100.000 y 150.000, en pacientes cirróticos existe trombocitopenia moderada en aproximadamente 13% de ellos, con un conteo plaquetario entre 50.000-100.000. A pesar de los niveles disminuidos de plaquetas, no se ha observado una correlación sólida entre eventos clínicos de sangrado en ausencia de conteos menores a 50.000. También coexisten alteraciones cualitativas en el paciente cirrótico, disminuye la producción de trombina, especialmente cuando hay rangos por debajo de 50.000. Como concepto general, la plaquetopenia leve-moderada no parece influenciar significativamente en el riesgo de sangrado²¹.

Existe disfibrinogenemia, ya sea hiperfibrinólisis o hipofibrinólisis. La hiperfibrinólisis (disolución de fibrina excede su formación) predispone a hemorragia y constituye una de las alteraciones hematológicas más antiguas observadas en el paciente con cirrosis, está presente en aproximadamente 30-46% de los pacientes con enfermedad hepática y parece estar en relación al grado de disfunción hepática. Existe interferencia con la formación del coágulo al promover la disolución prematura del mismo, a su vez consumiendo factores de coagulación. Adicionalmente, hay un menor aclaramiento de factores fibrinolíticos, ya que las células encargadas de remover estos factores de la circulación son las células de kuppfer y los hepatocitos, ambos alterados en el hepatopata crónico. Resultando en niveles elevados de tPA, dimero D y

niveles disminuidos de alfa 2 antiplasmina, TAFI, factor XIII, etc. Sin embargo, el hepatopata crónico también ha sido relacionado a hipofibrinólisis, lo cual agrega complejidad a la situación y complica la valoración del paciente cirrótico con disfibrinogenemia²².

El hígado está encargado de producir la mayoría de factores de coagulación: factor I, II, V, VII, IX, X, XI. Estos se encuentran alterados en el paciente cirrótico, tanto su síntesis como sus modificaciones postranslacionales, por lo tanto afectando el número y su función. Estos cambios predisponen a hemorragia. Sin embargo como ha sido mencionado también hay predisposición a trombosis, la patología hepática contribuye a un estado protrombotico al reducir los niveles de factores inhibitorios endógenos como proteína S, proteína C, antitrombina, activador plasminogeno tisular y trombomodulina. Adicionalmente puede estar asociada a un estado proinflamatorio y disminución del flujo vascular, ambas situaciones que también predisponen a trombosis. Todas estas alteraciones resultan en hipercoagulabilidad y un riesgo aumentado de trombosis en varios terrenos vasculares: trombosis vena porta, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar. Sin embargo no está claro si la hipercoagulabilidad de estos pacientes influye en el desarrollo de complicaciones específicas en el cirrótico²³.

2.5. Cirrosis: diagnóstico y pronóstico

La cirrosis es una entidad anatomopatológico caracterizada por fibrosis hepática difusa y reemplazo de la estructura normal por nódulos. Constituye la vía final de numerosos insultos hepáticos crónicos causantes de lesión celular o necrosis. A pesar que el diagnóstico definitivo es histológico, en el ámbito clínico se puede realizar diagnóstico basado en características clínicas, paraclínicas e imágenes²⁴. Las

características anatomopatológicas de la cirrosis, independiente de la causa son el desarrollo de fibrosis, distorsión arquitectónica y formación de nódulos regenerativos. Lo cual resulta en una disminución de la masa hepática con la consiguiente alteración funcional y circulatoria. El primero condicionara insuficiencia hepatocelular, la segunda aumento de la resistencia al flujo e hipertensión portal, traduciéndose en las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad.

Las causas de cirrosis son muy variadas y dependen de la población estudiada, algunas de las más frecuentes son hepatitis viral crónica (B y C), enfermedad hepática alcohólica, enfermedad hepática crónica no alcohólica. Algunas otras causas incluyen: hemocromatosis, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y secundaria, medicamentos (metotrexate, isoniazida), enfermedad de Wilson, déficit de alfa 1 antitripsina, enfermedad celiaca, enfermedades granulomatosas del hígado, fibrosis portal idiopática, infecciones (brucelosis, sífilis, echinococos), insuficiencia cardiaca derecha, telengectasia hemorrágica hereditaria, enfermedades veno-oclusivas²⁵.

El diagnóstico de cirrosis generalmente debe ser planteado como sospecha ante un paciente con estigmas de hepatopatía crónica al examen físico, evidencia de cirrosis en estudios de laboratorio o imágenes, presencia de complicaciones clásicas del paciente cirrótico. Hay varios supuestos clínicos a considerar, un paciente con enfermedad hepática crónica con complicaciones tales como: varices, ascitis, encefalopatía; muy probablemente tendrá cirrosis y no requiere una biopsia confirmatoria. Un paciente con enfermedad hepática crónica con anormalidades de laboratorio como: trombocitopenia, pt prolongado, hipoalbuminemia, también es muy sugestivo de cirrosis. En pacientes sin evidencia al examen físico ni laboratorio, una ecografía podría evidenciar

datos consistentes con cirrosis por ejemplo un hígado pequeño nodular, colaterales intrabdominales, ascitis, etc.

El pronóstico de la cirrosis es ampliamente variable ya que depende de etiología, severidad, complicaciones, comorbilidades. Se la puede dividir de manera amplia en cirrosis compensada y no compensada. La cirrosis compensada se caracteriza por la ausencia de complicaciones y se subdivide a su vez en 2 estadios. El estadio 1 se caracteriza por ausencia de ascitis y varices, el estadio 2 presenta varices sin sangrado pero no ascitis, ambos estadios mencionados representan una cirrosis compensada, con un aumento de mortalidad en relación a la población no cirrótica, 1.0 % en estadio 1, 3.4% estadio 2. La cirrosis descompensada se caracterizan por la presencia de complicaciones como sangrado variceal, ascitis, peritonitis espontanea, hepatocarcinoma celular, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, etc. Se subdivide a su vez en dos estadios, el estadio 3 definido por la presencia de ascitis y el 4 por sangrado variceal. Representan una cirrosis descompensada con un aumento de mortalidad del 10%, atribuible principalmente a complicaciones de hipertensión portal, hepatocarcinoma y sepsis²⁶.

Los modelos predictivos más frecuentemente utilizados son Child-Pugh y MELD. La clasificación de Child-Pugh ha sido utilizada para valorar el riesgo de pacientes cirróticos previo a cirugía no derivativa. Evalúa cinco variables: albumina sérica, bilirrubina, ascitis, encefalopatía, PT; asignando puntuación de 5-15, los pacientes con menor puntaje tienen mejor pronóstico, de tal manera que aquellos con un puntaje de 5-6 tienen una enfermedad compensada (clase A), cuando el puntaje se encuentra entre 7-9 tienen compromiso funcional (clase B) y si están entre 10-15 se encuentran con una enfermedad descompensada (clase C); dependiendo de la clase funcional en la que se encuentren, a estos

pacientes se les atribuye una supervivencia al año de 100%, 80%, 45% respectivamente, por lo tanto también se correlaciona con supervivencia y complicaciones. Aunque el desarrollo de esta herramienta fue inicialmente empírico, ha demostrado gran utilidad en la valoración del pronóstico y permanece vigente en la actualidad²⁷, sin embargo hay que destacar algunas limitaciones: posee valores subjetivos (encefalopatía, ascitis) y puntos de corte empírico con un valor tope de 15. La clasificación de MELD representa una variable continua de 6-40 creada por modelos matemáticos que añaden puntaje a cada variable dependiendo de su mortalidad y es más reproducible por la ausencia de parámetros subjetivos. A pesar que originalmente fue creada para evaluar el pronóstico tras la colocación de TIPS, ha sido ampliamente utilizada para priorizar pacientes en lista de trasplante y para predecir desenlaces en pacientes con hepatopatía en pacientes no programados a trasplante. Cabe destacar algunas situaciones en las que esta escala no es pronóstica: ascitis refractaria, hepatocarcinoma y síndrome hepatopulmonar.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la investigación

3.1.1. Tipo de investigación

El presente estudio es de carácter observacional, transversal, retrospectivo. Se determinó la prevalencia de trombosis portal en la población de cirróticos previo al trasplante, fue llevado a cabo durante el periodo enero 2015-diciembre 2016.

3.1.2. Lugar

Se realizó en el Hospital Luis Vernaza, centro hospitalario de tercer nivel y referencia en la ciudad de Guayaquil.

3.1.3. Cronograma

Actividad	Responsable	MESES											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Elaboración de ficha técnica.	Ernesto Ledesma	X	X	X									
2. Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis.	Ernesto Ledesma				X	X							
3. Solicitud de permiso por escrito del hospital.	Ernesto Ledesma				X	X							
4. Elaboración de anteproyecto.	Ernesto Ledesma						X	X					
5. Entrega del primer borrador	Ernesto Ledesma							X					
6. Aprobación del anteproyecto.	Ernesto Ledesma							X					
7. Recolección de datos.	Ernesto Ledesma				X	X	X	X	X				
8. Procesamiento de datos.	Ernesto Ledesma								X	X			
9. Elaboración final del trabajo de titulación.	Ernesto Ledesma								X	X	X	X	
10. Entrega final de tesis.	Ernesto Ledesma											X	X
11. Entrega de documentos habilitantes para sustentación.	Ernesto Ledesma												X
12. Sustentación de tesis.	Ernesto Ledesma												X

3.2. Población y muestra

Se utilizó como población a todos los pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático en la unidad de trasplante del Hospital Luis Vernaza entre el año 2015-2016. La muestra corresponde a la población que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

3.2.1. Criterios de inclusión

Paciente con cirrosis, en evaluación previo a trasplante hepático, evidencia de trombosis portal diagnosticado por ecografía doppler o tomografía computarizada trifásica.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Trombosis portal de origen tumoral

3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación

Para la realización de esta investigación se elaboró una ficha con toda la información pertinente al estudio. Estos datos fueron obtenidos de la base de datos de la unidad de trasplante del Hospital Luis Vernaza. Se tabularon los datos en plantilla de Excel y analizados por el software estadístico SPSS, se generaron tablas y gráficos a partir de los resultados. Las variables cualitativas son: género, edad, presencia de trombosis, causa de cirrosis. Las variables cuantitativas: rangos plaquetarios y score de MELD.

Se exploró la normalidad de las variables cuantitativas generando histogramas y usando el test de Shapiro-Wilk, definiendo como distribución normal las variables con una $p > 0,05$ según dicho test y mediante una evaluación visual de los histogramas.

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y la distribución de las mismas fue comparada entre los grupos mediante el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según sea apropiado. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t para dos muestras independiente o la prueba de Mann-Whitney según sea apropiado de acuerdo a la distribución de las variables en función de la variable dependiente.

Se determinó la prevalencia general dividiendo el número de casos (trombosis) para el total de pacientes con cirrosis pre-transplante (n=57) y se expresó en porcentaje

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis de resultados

Se incluyeron para el análisis 57 pacientes. Del total de pacientes, 24 (42,1%) fueron mujeres y la media de edad fue de 49 ± 13 años. Los datos de laboratorio se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Principales características y datos de laboratorio de los 57 pacientes.

CARACTERÍSTICAS	N = 57
Edad (años); media \pm DE	49 ± 13
Sexo; n (%)	
Femenino	24 (42)
Masculino	33 (58)
Plaquetas (x1000 mm ³); media \pm DE	$89,3 \pm 76,7$
Creatinina (mg/dl); media \pm DE	$0,9 \pm 0,5$
Bilirrubina total (mg/dl); media \pm DE	$4,9 \pm 5,3$
Bilirrubina directa (mg/dl); media \pm DE	$3,3 \pm 4,2$
Bilirrubina indirecta (mg/dl); media \pm DE	$1,6 \pm 1,6$
INR; media \pm DE	$1,5 \pm 0,3$

Al estratificar por sexo, únicamente la creatinina mostró valores significativamente más altos en hombres que en mujeres (1,0 vs. 0,8; $p=0,01$). Las demás variables no variaron significativamente entre ambos sexos (tabla2).

Tabla 2. Principales características y datos de laboratorio de los 57 pacientes al estratificar por sexo.

	Sexo				Valor p
	Femenino		Masculino		
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	46	16	52	10	0,30
Plaquetas (x1000 mm ³)	112,3	107,2	72,5	36,6	0,11
Creatinina (mg/dl)	,8	,5	1,0	,5	0,01
Bilirrubina total (mg/dl)	5,2	5,2	4,7	5,5	0,63
Bilirrubina directa (mg/dl)	3,9	4,7	2,9	3,7	0,73
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	1,3	1,0	1,8	1,9	0,19
INR	1,4	,3	1,6	,3	0,12

Se identificó trombosis en 5 pacientes, resultando una prevalencia del 8,8 %. Al estratificar por sexo la prevalencia fue mayor en los hombres (9,1% vs. 8,3%, p= 1,00).

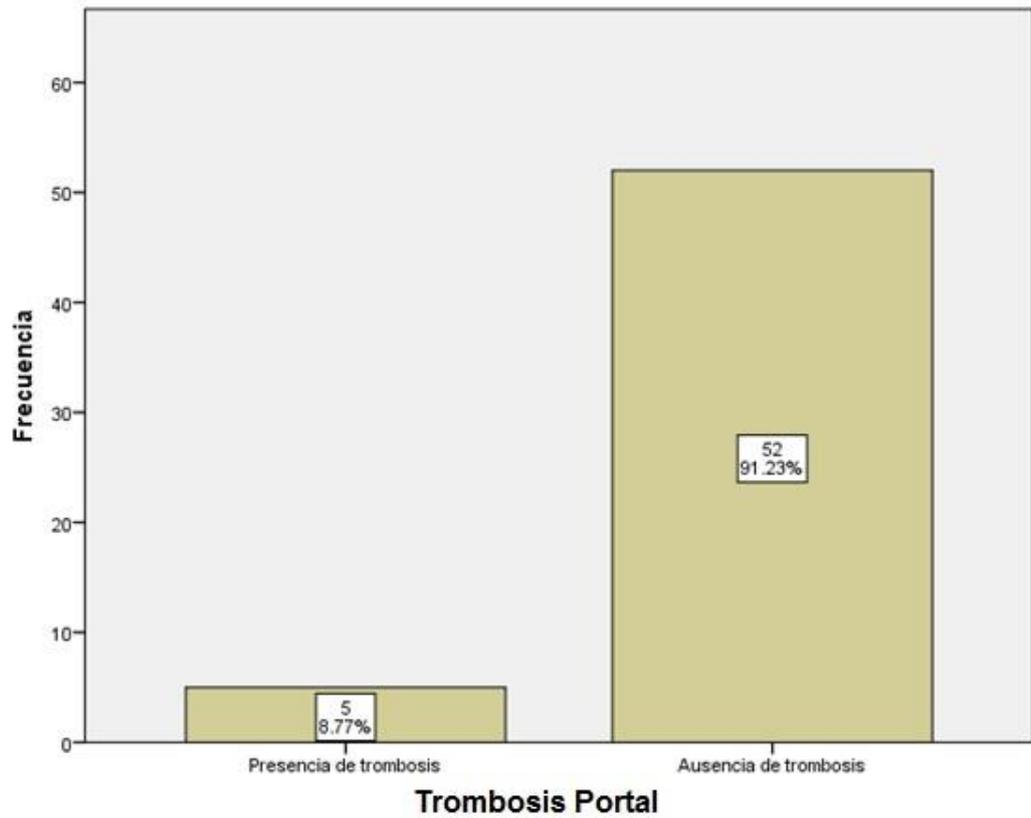


Figura 1. Frecuencia y porcentaje de trombosis portal

La causa más frecuente de cirrosis fue la NASH presente en 25 pacientes (44%) seguido de la autoinmune (15; 26%), la criptogénica (7; 12%). La viral y la alcohólica con igual porcentaje (4; 7%), y la cirrosis biliar secundaria en 2 pacientes (4%) (Figura 2).

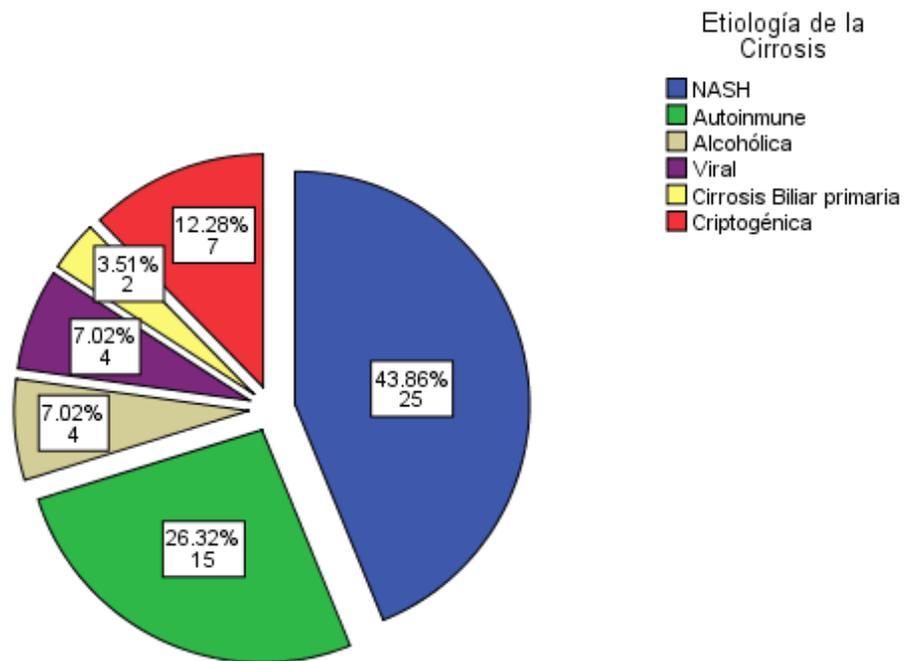


Figura 2. Gráfico de pastel representando las etiologías de cirrosis.

La media de score MELD en este grupo de pacientes fue de 14 ± 6 y la distribución de las frecuencias y porcentajes de acuerdo al puntaje se presenta en la tabla 3 conjuntamente con un histograma (Figura 3).

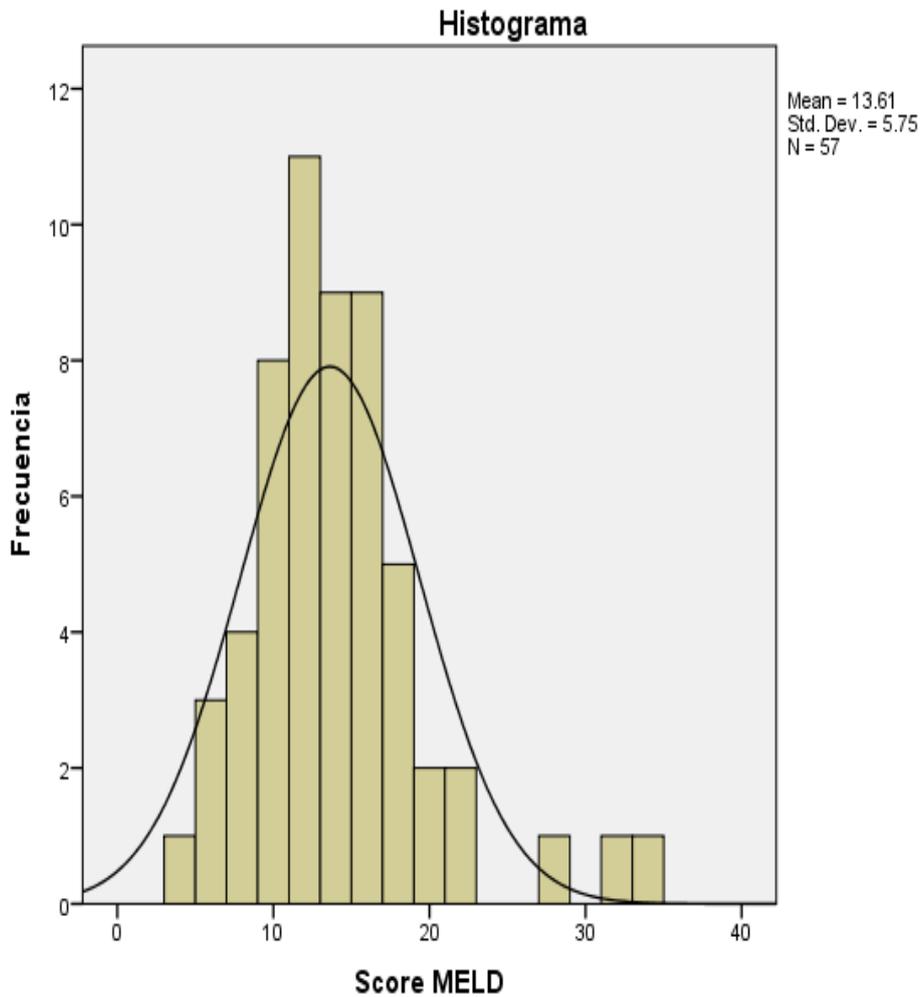


Figura 3. Histograma de distribución de frecuencias del Score MELD

Tabla 3. Distribución de las frecuencias y porcentajes de score MELD

Score MELD	Frecuencia	Porcentaje
4	1	1,2
5	1	1,2
6	2	2,5
7	2	2,5
8	2	2,5
9	2	2,5
10	6	7,4
11	5	6,2

12	6	7,4
13	9	11,1
15	2	2,5
16	7	8,6
17	3	3,7
18	2	2,5
19	2	2,5
21	2	2,5
28	1	1,2
32	1	1,2
34	1	1,2
Total	57	70,4

Se compararon las medias de plaquetas y score MELD en relación a la presencia o ausencia de trombosis para determinar la asociación entre ellos. Pese a que las medias en presencia de trombosis son evidentemente mayor dicha diferencia resultó no estadísticamente significativa (Tabla 4 y Figura 4 y 5).

Tabla 4. Diferencias de medias de plaquetas y score MELD en relación a la trombosis portal

	Trombosis Portal				Valor p
	Presencia de trombosis		Ausencia de trombosis		
	Media	DE	Media	DE	
Plaquetas (x1000 mm ³)	96,0	46,7	88,7	79,3	0,45
Puntaje MELD	18	10	13	5	0,42

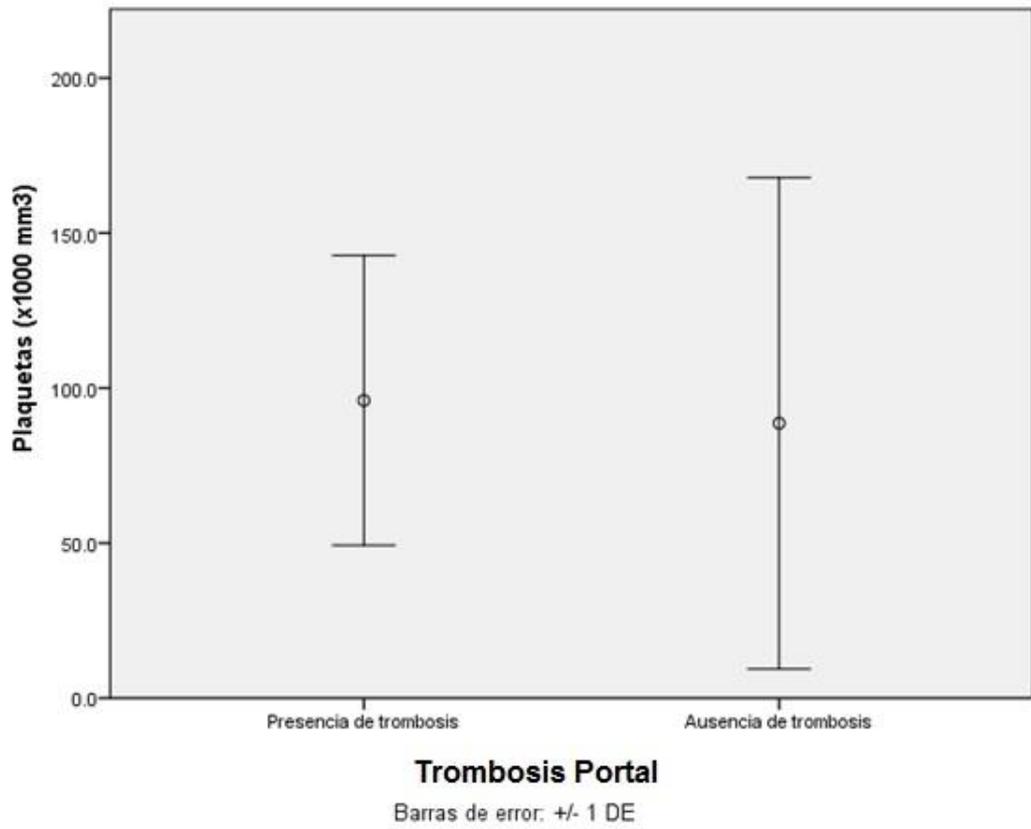


Figura 4. Comparación de medias de plaquetas y score MELD en relación a la trombosis

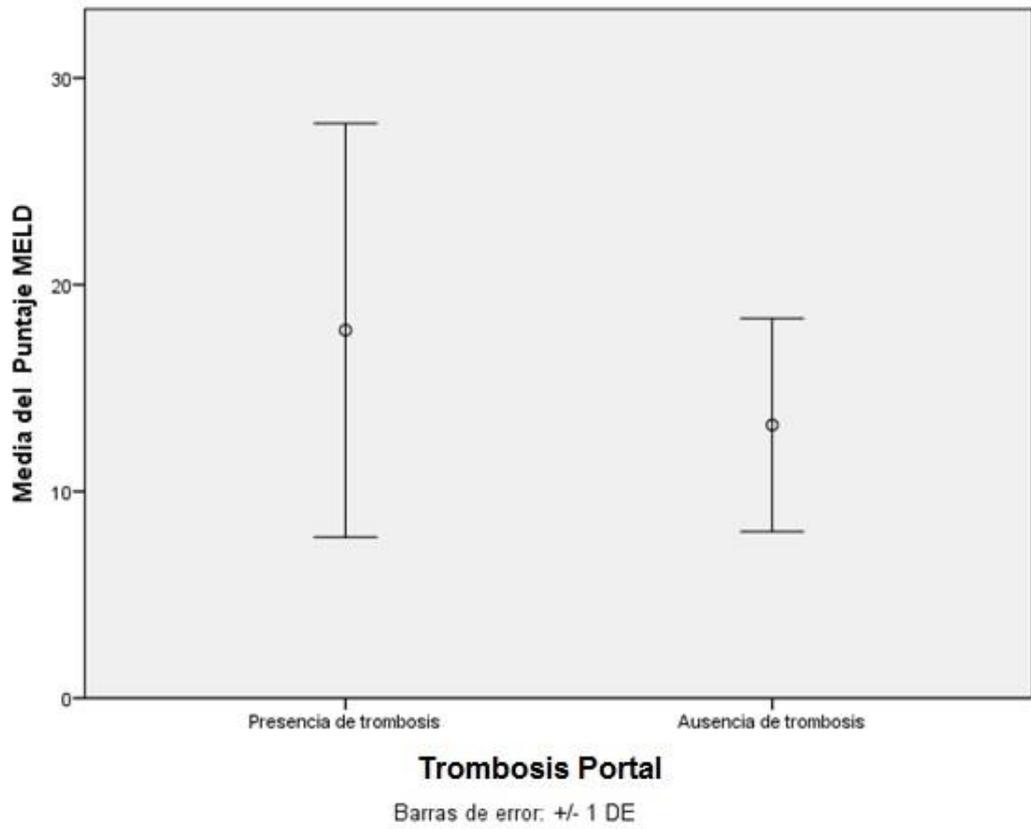


Figura 5. Comparación de medias de plaquetas y score MELD en relación a la trombosis

4.2. Discusión de resultados

Ante la falta de datos epidemiológicos que describen la prevalencia de trombosis portal en países subdesarrollados, la información obtenida pretende contribuir al conocimiento acerca de esta entidad, demostrando una prevalencia no despreciable. De los 57 pacientes en evaluación pretrasplante, 5 reportaron trombosis portal obteniéndose una prevalencia general de 8.8%. Lo cual es consistente con observaciones previas, dentro del límite inferior ya que los datos de prevalencia reportados en la literatura oscilan entre 5-26%²⁸. La prevalencia identificada fue obtenida en pacientes durante la evaluación pretrasplante, sin embargo es relevante resaltar que este hallazgo puede identificarse en varias etapas durante el seguimiento de un paciente en evaluación pretrasplante y su frecuencia difiere de acuerdo al momento en el que se realizaron los estudios diagnósticos pertinentes. Un estudio previo identificó una mayor prevalencia al inicio del seguimiento (8.4%) mientras que fue 3.2% durante lista de espera del donante y 3.4 % de diagnóstico intraoperatorio²⁹. Lo cual sugiere la necesidad de realizar estudios diagnósticos en varias fases del seguimiento para tener una estimación más acertada acerca de la prevalencia.

La localización de la oclusión en la población estudiada tuvo la siguiente distribución: 40% trombosis parcial, 40% trombosis total, 20% trombosis crónica. Al comparar estos resultados se observa una distribución similar en cuanto a localización y extensión, por ejemplo un estudio unicéntrico previo obtuvo una prevalencia general del 10.2% en pacientes durante la evaluación pretrasplante, con los siguientes resultados: 44 % oclusivo total y 56% oclusivo parcial³⁰. El determinar si ambos tipos de trombosis, oclusiva VS total tienen la misma relevancia clínica podría asistir a identificar el impacto clínico de esta entidad. Estudios previos le han otorgado mayor importancia a la trombosis total/oclusiva, un estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico identificó

una prevalencia de 4.5 % de trombosis oclusiva, tomando en cuenta únicamente aquellos casos con trombosis oclusiva³¹. Sin embargo hacen falta estudios de historia natural que podrían dilucidar esta incógnita.

La etiología más frecuente de cirrosis en la población estudiada fue esteatohepatitis no alcohólico (NASH) presente en 25 pacientes (44%), seguido en orden descendiente de la autoinmune (15; 26%) y la criptogénica (7; 12%). La etiología viral y la alcohólica tuvieron igual porcentaje (4; 7%), y por último la cirrosis biliar secundaria en 2 pacientes (4%). En los pacientes con presencia de trombosis portal la etiología más frecuente fue NASH 40%, el resto de causas tuvo una distribución similar, autoinmune 20%, criptogénica 20%, alcohólica 20%. Se puede observar como estos datos difieren de los publicados en otros trabajos donde la principal etiología de la cirrosis en pacientes con trombosis portal es de etiología viral, específicamente hepatitis B representando el 45.9% de casos¹⁹. Sin embargo cabe destacar que la distribución observada coincide en un aspecto, el resto de etiologías tienen una proporción similar en lo que respecta a trombosis. Por lo tanto podríamos sugerir que la presencia de trombosis se mantiene relativamente uniforme/ estable entre las diferentes causas de cirrosis y las diferencias planteadas parecen depender de factores epidemiológicos intrínsecos de la población, zona geográfica, distribución epidemiológica en lo que respecta a causas de cirrosis, mas no con una asociación basada en etiología-trombosis. Una excepción conocida son aquellas trombosis portal de origen tumoral (HCC), que no fueron tomadas en cuenta³².

Los resultados del estudio no demostraron asociación significativa entre el score de MELD con trombosis portal. La literatura muestra información conflictiva en este aspecto, existen observaciones consistentes con estos hallazgos donde a pesar de un MELD elevado en

pacientes con trombosis, no tuvieron significado estadístico¹⁷, lo cual podría explicarse por una muestra limitada, similar a nuestro estudio. Algunos estudios demuestran asociación con score MELD elevado (18.4-8.8.2 VS 17.2-7.9), como cabría esperar en relación a severidad³³. Sin embargo de manera contradictorias, también ha sido asociado a score MELD bajo (12(8-21) vs 19 (7-51)³⁴. Adicionalmente, los rangos plaquetarios se encontraban bajos en ambos grupos, proporcionalmente con la enfermedad hepática y tampoco demostraron una asociación significativa con la presencia de trombosis; observaciones previas han resaltada tendencia a rangos plaquetarios comparativamente menores en los pacientes cirróticos con trombosis portal^{35,36}. Si bien podría ser atribuible a la enfermedad hepática de base, los rangos plaquetarios han sido asociados de manera independiente al desarrollo de trombosis portal en pacientes cirróticos²⁸.

En relación a limitaciones, considero que la muestra del estudio fue relativamente pequeña, las mediciones realizadas no fueron tomadas en un momento uniforme en todos los casos, existió un porcentaje de pacientes que no tenían todos los datos requeridos por lo cual fueron excluidos del análisis pertinente. Como todo estudio, está sujeto a errores al azar en el muestreo y recolección de datos. Se utilizó una población específica y los resultados por lo tanto aplican exclusivamente a este grupo.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La trombosis portal es una entidad real en nuestro medio, a pesar de ser relativamente baja en la muestra estudiada, su identificación tiene relevancia clínica ya que se relaciona al deterioro general del paciente, complicaciones a corto plazo en el periodo postrasplante y podría constituir una contraindicación al trasplante (dependiendo de su extensión). Hasta nuestro conocimiento no existen datos epidemiológicos en Ecuador acerca de esta entidad, por lo cual este estudio aporta datos locales acerca de la prevalencia en nuestro medio y abre el escenario para la realización de estudios posteriores.

En función de la prevalencia identificada, sería interesante para futuros investigadores el conducir un estudio que valore la presencia de trombosis portal en pacientes cirróticos utilizando una muestra de mayor tamaño, no limitándose a los pacientes en evaluación pretrasplante. Tomando en cuenta que la cirrosis es una de las principales causas de internación en el centro estudiado, identificar prospectivamente la prevalencia de trombosis venosa portal en estos pacientes, contribuiría significativamente a llenar esta brecha en el conocimiento. Adicionalmente, la naturaleza prospectiva del estudio podría asistir a la uniformidad de los datos tomados y los reportes imagenológicos utilizando una clasificación común para caracterizar la trombosis oclusiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Maurizio LD, et al. Portal vein thrombosis: Insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol WJG*. 14 de enero de 2010;16(2):143-55.
2. Feldman M, Friedman L, Brandt L. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. décima. Vol. 2. Canadá: Elsevier; 2014. 2616 p.
3. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, et al. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. octubre de 2016;151(4):574-577.e3.
4. Ghabril M, Agarwal S, Lacerda M, Chalasani N, Kwo P, Tector AJ. Portal Vein Thrombosis Is a Risk Factor for Poor Early Outcomes After Liver Transplantation: Analysis of Risk Factors and Outcomes for Portal Vein Thrombosis in Waitlisted Patients. *Transplantation*. enero de 2016;100(1):126-33.
5. Harding DJ, Perera MTPR, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol*. 14 de junio de 2015;21(22):6769-84.
6. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J ClinExpHepatol*. marzo de 2015;5(1):22-40.
7. Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A changing perspective. *World J Gastroenterol WJG*. 28 de septiembre de 2012;18(36):5014-20.
8. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein

thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* mayo de 2004;40(5):736-41.

9. Borjas-Almaguer OD, Cortez-Hernandez CA, Gonzalez-Moreno EI, Bosques-Padilla FJ, Gonzalez-Gonzalez JA, Garza AA, et al. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: just a common finding or a predictor of poor outcome? *Ann Hepatol.* diciembre de 2016;15(6):902-6.
10. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J GastroenterolHepatol.* mayo de 2015;27(5):585-92.
11. Seijo S, García-Criado Á, Darnell A, García-Pagán JC. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis portal en la cirrosis hepática. *GastroenterolHepatol.* 2012;35(9):660-6.
12. Danila M, Sporea I, Popescu A, Sirli R. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis - the added value of contrast enhanced ultrasonography. *MedUltrason.* junio de 2016;18(2):218-33.
13. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crino F, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology.* octubre de 2012;265(1):124-32.
14. Margini C, Berzigotti A. Portal vein thrombosis: The role of imaging in the clinical setting. *Dig Liver Dis Off J ItalSocGastroenterolItalAssoc Study Liver.* febrero de 2017;49(2):113-20.
15. Crawford JM. Vascular disorders of the liver. *ClinLiverDis.* noviembre de 2010;14(4):635-50.

16. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 de febrero de 2010;31(3):366-74.
17. Cagin YF, Atayan Y, Erdogan MA, Dagtekin F, Colak C. Incidence and clinical presentation of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPDI.* octubre de 2016;15(5):499-503.
18. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou P-E, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* febrero de 2015;61(2):660-7.
19. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transplant.* enero de 2010;16(1):83-90.
20. Qi X, Dai J, Jia J, Ren W, Yang M, Li H, et al. Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* marzo de 2015;24(1):51-59, 4 p following 59.
21. Neeral S, Intagliata N. Hemostatic abnormalities in patients with liver disease [Internet]. UptoDate. 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hemostatic-abnormalities-in-patients-with-liver-disease>
22. Tripodi A, Mannucci PM. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 13 de julio de 2011;365(2):147-56.
23. Rodríguez-Castro KI, Antonello A, Ferrarese A. Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most? *World J Hepatol.* 18 de julio de 2015;7(14):1818-27.

24. Adams DH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Gut. agosto de 2017;56(8):1175-1175.
25. Kasper D, Fauci A. Harrison's Infectious Diseases [Internet]. Décimo octava. New York: McGraw Hill; 2012. 3920 p. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=865>
26. Goldberg E, Runyon B. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis [Internet]. UptoDate. 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis>
27. Sans M. Cirrosis hepática. En: Practica Clinica en Gastroenterologia y Hepatologia. Novena. Madrid: Grupo CTO; 2016.
28. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. J Hepatol. julio de 2012;57(1):203-12.
29. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. Gut. mayo de 2005;54(5):691-7.
30. Ravaioli M, Zanella M, Grazi GL, Ercolani G, Cescon M, Del Gaudio M, et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. Ann Surg. febrero de 2011;253(2):378-84.
31. Tao Y-F, Teng F, Wang Z-X, Guo W-Y, Shi X-M, Wang G-H, et al. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT. febrero de 2009;8(1):34-9.

32. Girleanu I, Stanciu C, Cojocariu C, Boiculese L, Singeap A-M, Trifan A. Natural course of nonmalignant partial portal vein thrombosis in cirrhotic patients. Saudi J Gastroenterol Off J SaudiGastroenterolAssoc. octubre de 2014;20(5):288-92.
33. Ayala R, Grande S, Bustelos R, Ribera C, García-Sesma A, Jimenez C, et al. Obesity is an independent risk factor for pre-transplant portal vein thrombosis in liver recipients. BMC Gastroenterol. 2012;12:114-114.
34. von Köckritz L, De Gottardi A, Trebicka J, Praktiknjo M. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. Gastroenterol Rep. mayo de 2017;5(2):148-56.
35. Hernández-Conde M, Llop E, Revilla J de-la, Pons F, Fernández-Puga N, Martínez-Porras JL, et al. Prevalence and outcome of portal thrombosis in a cohort of cirrhotic patients undergoing liver transplantation. Rev EspEnfermedades Dig. 2016;108(11):716-20.
36. Berry K, Taylor J, Liou IW, Ioannou GN. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. ClinGastroenterolHepatol Off ClinPract J Am Gastroenterol Assoc. marzo de 2015;13(3):585-93.

ANEXOS