

# Trombosis venosas portales

## Venous portal thrombosis

Marina Valenzuela Espejo<sup>1</sup>, Marta Olimpia Lago Rodríguez<sup>1</sup>, Lucía Ordieres Ortega<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>2</sup> Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>3</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>4</sup> Universidad Complutense de Madrid.

### ABSTRACT

This manuscript reviews the epidemiology, symptoms, diagnostic methods and management of benign venous portal thrombosis in both cirrhotic and non-cirrhotic patients.

Annual incidence of portal thrombosis ranges from barely 0.7 per 100.000 inhabitants/year in non-cirrhotic patients to 10-15% in patients with advanced liver cirrhosis. Up to 60% of all non-cirrhotic patients with portal thrombosis show systemic etiologic factors. Clinical manifestations depend on the thrombus' development process and its extension, with most symptoms occurring in acute thrombosis. Anticoagulation is the chosen treatment in most cases, although individualization is paramount.

Broadening available evidence is essential to improve management for these patients, especially given the wide heterogeneity of the population with venous portal thrombosis.

**Keywords:** Venous portal thrombosis; porta; vein; venous thrombosis; cirrhosis.

### RESUMEN

En este manuscrito se revisan la epidemiología, clínica, los métodos diagnósticos y el tratamiento de la trombosis venosa portal benigna en pacientes cirróticos y no cirróticos.

Se estima que la incidencia anual de trombosis portal en pacientes con cirrosis avanzada es del 10-15%, mientras que en pacientes no cirróticos se sitúa en apenas 0.7 por 100.000 habitantes/año, presentando hasta un 60% factores etiológicos sistémicos. Las manifestaciones clínicas dependen del momento evolutivo en el que se encuentre la trombosis (aguda frente a crónica) y de la extensión del trombo. La anticoagulación es el tratamiento de elección en la mayoría de casos, si bien es necesario individualizar en cada paciente.

Es necesario ampliar la evidencia disponible para optimizar el manejo de estos pacientes, especialmente dada la heterogeneidad de la población con trombosis venosa portal.

**Palabras clave:** Trombosis venosa portal; porta; vena; trombosis venosa; cirrosis.

### INTRODUCCIÓN

La vena porta (VP) está constituida por la confluencia de las venas esplénica, mesentérica superior (VMS) y mesentérica inferior (VMI). El término *trombosis venosa portal* (TP) hace referencia a la trombosis que afecta al tronco portal extendiéndose o no a las ramas portales intrahepáticas; mientras que el término *trombosis del eje esplenoportal* debería emplearse cuando la trombosis se extiende a la vena esplénica, mesentérica superior o mesentérica inferior.

La TP se puede dar tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos, siendo esta diferenciación imprescindible dadas las implicaciones que tiene en la evaluación, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

Además, establecer la cronología de la trombosis (aguda vs. crónica) y su extensión o no al eje esplenoportal es esencial para establecer pronóstico y decisiones terapéuticas. La presencia de cavernomatosis portal constituye, a efectos prácticos, un hallazgo de cronicidad independientemente del tiempo de instauración. La clasificación empleada para la TP varía en función de las guías, la European Association for the Study of the Liver (EASL) y la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)<sup>1</sup>.

Otra circunstancia que debe tenerse en cuenta es la TP asociada a malignidad, frecuentemente en contexto de carcinoma hepatocelular (CHC), que produce invasión tumoral de la vena porta.

En esta revisión trataremos la TP benigna en pacientes cirróticos y no cirróticos.

### Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE utilizando los términos "portal vein thrombosis". Se aceptaron resultados en español e inglés de los últimos 10 años.

Los artículos fueron revisados por las tres autoras, juzgando su relevancia a partir del título, *abstract* y texto completo.

Las tres autoras han estado implicadas en la lectura de los artículos y la redacción del manuscrito.

### Epidemiología

El conocimiento de la incidencia y prevalencia en TP no cirrótica está limitada por su infrecuencia y la gran variabilidad de diseño de los estudios epidemiológicos. Se han descrito una incidencia de 0,7 por 100.000 habitantes por año y una prevalencia de 3,7 por 100.000 habitantes<sup>2</sup>. Se trata de una enfermedad rara según los criterios de la Organización Mundial de la Salud; no obstante, es la segunda causa de hipertensión portal (HTP) en el mundo occidental<sup>3</sup>.

Por el contrario, la prevalencia de TP en cirrosis está mejor definida debido a su frecuencia y a los programas de screening de CHC. Se estima que la incidencia anual de TP en pacientes con cirrosis avanzada es del 10-15%, con una prevalencia del 10-17% en los diferentes estudios<sup>2</sup>. La prevalencia de la TP en cirrosis varía ampliamente entre los estudios en función del enfoque diagnóstico utilizado, el estadio de cirrosis y la inclusión o exclusión de pacientes cirróticos, además, aumenta conforme aumenta el grado de severidad de la ci-

Tabla 1. Clasificación empleada para la TP según las guías clínicas y clasificación de grado de TP.

EASL	AASLD
TP aguda en pacientes sin malignidad ni cirrosis. TP en pacientes cirróticos.	TP reciente (< 6 meses). TP crónica (> 6 meses).
Clasificación Yerdel et. al del grado de TP. <sup>1</sup>	
Grado I (< 50% de la VP trombosada con/sin mínima extensión a la VMS). Grado II (> 50% VP trombosada con/sin mínima extensión a la VMS). Grado III (trombosis completa de VP y VMS proximal). Grado IV (trombosis completa de VP y VMS proximal y distal).	

Tabla 2. Factores etiológicos TP en pacientes no cirróticos<sup>1</sup>

Factores sistémicos	Factores locales
<b>Trastornos trombofílicos adquiridos</b> Neoplasias mieloproliferativas crónicas Mutación gen G20210A de la protrombina Síndrome antifosfolípido Hemoglobinuria paroxística nocturna Hiperhomocisteinemia <b>Trastornos trombofílicos hereditarios</b> Mutación factor V Leiden Mutación G20210A del gen de la protrombina (factor II) Déficit de la proteína C o proteína S Déficit de antitrombina	Infecciones intraabdominales (pancreatitis, colecistitis, diverticulitis) Trauma abdominal Cirugía previa (esplenectomía, colecistectomía, colectomía, Whipple, bypass gástrico, trasplante hepático) Malignidad

rrrosis, siendo de un 10% en pacientes con cirrosis compensada, 17% en estadios B/C y hasta un 26% en pacientes candidatos a trasplante hepático<sup>4,5</sup>.

## TROMBOSIS VENOSA PORTAL EN PACIENTES NO CIRRÓTICOS

### Fisiopatología y etiología

El sistema portal es único por sus características (baja presión, baja velocidad y alto volumen). La presencia de trombosis portales tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos, está influenciada por los diferentes componentes de la triada de Virchow (hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y enteltecimiento del flujo sanguíneo). Por otra parte, en pacientes no cirróticos los factores de riesgo pueden dividirse en factores sistémicos y locales<sup>2</sup>.

Los factores sistémicos, presentes hasta en un 60% de pacientes<sup>2,3</sup>, incluyen principalmente las neoplasias mieloproliferativas (NMP) (21%), la mutación del gen G20210A de la protrombina (15%) y el síndrome antifosfolípido (8%). La mutación JAK2V617F suele estar ligada a las NMP, y se ha asociado con trombosis del territorio esplácnico, por lo que podría ayudar en la detección de formas ocultas de estos síndromes. La mutación somática del gen de la calreticulina (CALR) puede estar presente hasta en el 67-88% de los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria JAK2V617F negativos<sup>2</sup>.

En cuanto a los factores locales, se encuentran presentes en un 20-25% de los casos<sup>3</sup> y hacen referencia principalmente a infecciones intraabdominales trauma abdominal, cirugía previa o malignidad<sup>2</sup>.

Es importante destacar que los pacientes pueden tener más de un factor de riesgo, pudiendo coexistir factores sistémicos y locales, por lo que es imprescindible realizar un despistaje minucioso de todos los factores etiológicos. Pese a esto, hasta en un 30% de los casos no llega a identificarse una causa y la TP se clasifica como idiopática<sup>3</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del momento evolutivo en el que se encuentre la trombosis (aguda vs. crónica) y de la extensión del trombo. Puede ser diagnosticada en el momento en el que se produce la trombosis portal aguda, pero es frecuente que el episodio inicial pase desapercibido y que se diagnostique en fase crónica, como hallazgo incidental.

### Trombosis portal aguda

La trombosis portal aguda puede ser asintomática en el momento agudo, y su diagnóstico se realiza a raíz de las complicaciones posteriores. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, fiebre o presencia de ascitis. La mayoría de los pacientes presenta elevación de marcadores inflamatorios y la función hepática generalmente se mantiene intacta<sup>6</sup>. En caso de trombosis séptica, la clínica puede consistir en picos febriles, sepsis o shock<sup>7</sup>.

En algunos casos, especialmente cuando la trombosis afecta a la VMS en su trayecto más distal (equivalente a Yerdel 4), puede debutar como isquemia mesentérica aguda.

La aparición de las varices gastroesofágicas puede ser precoz (en el primer mes) o retrasarse unos meses. Por este motivo, se recomienda hacer cribado de varices a los 2-3 meses del episodio agudo y repetir a los 6-9 meses si no estaban presentes<sup>3</sup>.

### **Trombosis portal crónica o cavernomatosis portal**

Tras un episodio agudo se forman colaterales en pocos días, estabilizándose en un plazo de 3-5 semanas<sup>3</sup>, así como vasodilatación del territorio arterial hepático en respuesta a un descenso del flujo portal, lo que da lugar al cavernoma. Generalmente, la función hepática se encuentra preservada.

La cavernomatosis portal suele diagnosticarse de forma incidental y sus principales manifestaciones clínicas son las complicaciones de la HTP, siendo la más frecuente la hemorragia digestiva por varices esofágicas<sup>2,3</sup>. En pacientes sin varices previas, la probabilidad de desarrollarlas es de un 2% en el primer año y un 22% a los 5 años. Los pacientes con cavernomatosis portal pueden presentar ascitis, que responde adecuadamente a tratamiento médico<sup>3</sup>.

La progresión de la trombosis puede exacerbar la clínica de HTP e incrementar el riesgo de isquemia mesentérica<sup>2</sup>.

### **Diagnóstico**

La ecografía doppler es la técnica de elección en el diagnóstico de la TP, con una sensibilidad del 89-93% y especificidad del 92-99%<sup>2</sup>. La detección de flujo en múltiples vasos pequeños es característica de la transformación cavernomatosa. Aunque es utilizada como marcador de cronicidad, es importante recordar que puede ocurrir en los primeros días.

Un flujo normal en la vena porta excluye el diagnóstico de TP, pero un resultado anómalo obliga a confirmarlo con otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) con contraste y la resonancia magnética (RM).

Estas técnicas son fundamentales a la hora de definir la extensión del trombo, detectar la presencia de alteraciones asociadas a la TP (abscesos, neoplasias, procesos inflamatorios intestinales, isquemia mesentérica) e identificar el momento evolutivo de la trombosis. Los datos que orientan a TP aguda son la existencia de mayor densidad endoluminal previa a la administración de contraste y la ausencia de colaterales<sup>3</sup>. No obstante, la determinación temporal de la trombosis mediante imagen puede resultar todo un reto.

### **Manejo**

#### **Trombosis portal aguda**

Los objetivos principales del tratamiento son evitar la propagación del trombo y promover la recanalización. La resolución sin tratamiento es extremadamente rara.

La anticoagulación es la piedra angular del tratamiento de la TP aguda no tumoral y debe iniciarse en el momento del diagnóstico. Se prefiere la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) los primeros días, seguidas de antagonistas de la vitamina K (AVK). Estudios retrospectivos recientes establecen la eficacia de la anticoagulación con una tasa de recanalización de entre el 40-45% y relacionan el éxito del tratamiento con el inicio precoz; además, los pacientes no tratados no desarrollaron recanalización<sup>8,9</sup>. Actualmente se están llevando a cabo estudios acerca del uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)<sup>10,11</sup>.

Las guías europeas actuales (EASL) recomiendan mantener la anticoagulación durante mínimo 6 meses, ya que en este tiempo puede

producirse la recanalización de la vena porta; no obstante, en ausencia de recanalización precoz puede ser necesario prolongar la anticoagulación hasta 1 año<sup>3</sup>, o incluso de forma indefinida en pacientes con TP de etiología desconocida<sup>2</sup>.

Los pacientes con TP no cirrótica tienen un alto riesgo de desarrollar eventos tromboticos recurrentes y un riesgo hemorrágico similar al de pacientes tratados por trombosis no abdominales<sup>12</sup>.

En casos en los que hay progresión del trombo a pesar de terapia médica adecuada o cuando hay signos de infarto abdominal inminente se recomienda realizar trombolisis endovascular o intervención quirúrgica, si bien la evidencia muestra un éxito variable de estas técnicas, con una alta tasa de complicaciones. Un estudio realizado en 17 pacientes en los que se llevó a cabo trombolisis transyugular muestra un porcentaje de recanalización del 94%, que se mantuvo a los dos años en el 88% de los pacientes<sup>13</sup>.

### **Trombosis portal crónica o cavernomatosis portal**

En la TVP crónica, la anticoagulación tiene como objetivo evitar re-trombosis del eje esplenoportal, que podría agravar la HTP. Tanto las guías EASL como el consenso Baveno VI apoyan la anticoagulación indefinida en pacientes con TP crónica tras haber realizado una correcta profilaxis de sangrado gastrointestinal, evaluando de forma individualizada el balance riesgo/beneficio<sup>2</sup>.

En el estudio Condat *et al.* se evaluaron 103 pacientes con TP crónica no cirrótica, de los cuales 84 recibieron anticoagulación. Los pacientes con trastornos tromboticos subyacentes que no recibieron anticoagulación tenían más probabilidades de desarrollar trombosis, y la anticoagulación no aumentó el riesgo de hemorragia<sup>14</sup>. No obstante, son necesarios más estudios que determinen la seguridad de la anticoagulación en estos pacientes.

Se recomienda utilizar profilaxis para el sangrado variceal, pudiendo emplearse el TIPS en pacientes con sangrado refractario, si bien la presencia de cavernoma complica su colocación<sup>15,16</sup>.

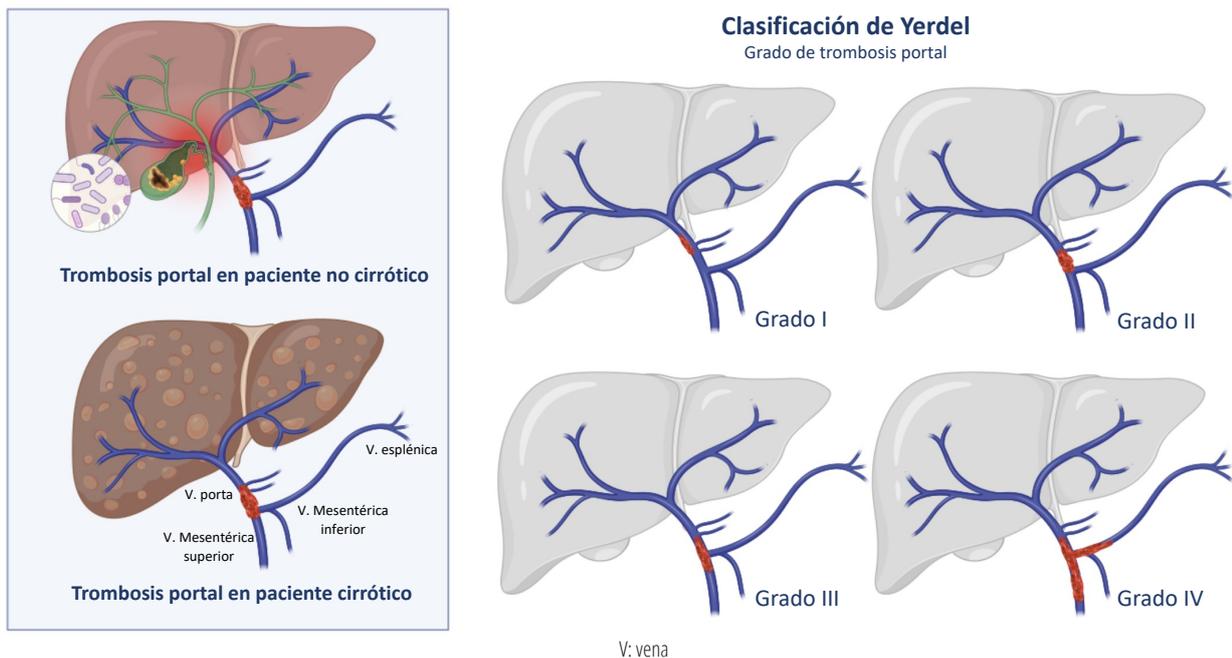
## **TROMBOSIS VENOSA PORTAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS**

### **Fisiopatología y etiología**

En los pacientes cirróticos se producen alteraciones hemostáticas que aumentan el riesgo hemorrágico y trombotico. Si bien se ha descrito un mayor riesgo hemorrágico<sup>1</sup>, la TP es más frecuente en pacientes cirróticos debido a la estasis portal de la HTP avanzada, junto con el desarrollo espontáneo de derivaciones portosistémicas. Todos los componentes de la triada de Virchow se encuentran alterados en este tipo de pacientes. Los niveles bajos de proteína C (PC), altos de factor VIII (FVIII) y el ratio FVIII/PC, considerados como un índice de hipercoagulabilidad en cirrosis, la endoxemia secundaria a la liberación de lipopolisacáricos que juega un papel activo en el daño endotelial, y el flujo portal disminuido aumentan el riesgo de TP<sup>2</sup>.

En pacientes cirróticos, el diagnóstico de trombofilias como el déficit de proteína C y S y antitrombina resulta difícil, puesto que sus niveles están influidos por el descenso en la síntesis hepática. La literatura actual no muestra claro beneficio de realizar despistaje sistemá-

Figura 1: Infografía ilustrativa que recoge las diferencias entre trombosis portal en el paciente cirrótico y no cirrótico y clasificación de Yerdel *et al* del grado de trombosis portal según su extensión y afectación, o no de la vena mesentérica superior.



tico a pacientes cirróticos, aunque sí se recomienda en pacientes de alto riesgo (historia familiar o personal de trombosis, trombosis recurrente)<sup>2</sup>.

Otros factores que pueden estar en relación con el desarrollo de TP son la cirugía abdominal previa, la esplenectomía y la cirugía de shunts portosistémicos. Recientemente se ha sugerido que la cirrosis relacionada con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o criptogénica podría suponer un riesgo aumentado de TVP con respecto a otras etiologías de cirrosis por el incremento de trombina y la hiperfibrinólisis<sup>17</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La TP en pacientes cirróticos se detecta frecuentemente de forma incidental. En caso de TP aguda, la sintomatología se superpone a la de aquellos pacientes sin cirrosis. Es importante la búsqueda activa en pacientes cirróticos, previamente compensados, que sufren una descompensación en forma de sangrado varicelar, ascitis o encefalopatía hepática.

### Diagnóstico

Las pruebas de imagen utilizadas son las mismas que en pacientes no cirróticos. Muchas veces, la TP se diagnostica durante el screening de CHC.

En los pacientes cirróticos, un flujo de sangre en la vena porta de <15m/s se ha descrito como el factor más predictivo de TP. Un aumento en el flujo de entrada de sangre portal a través de colaterales portosistémicas visualizado en Doppler también parece influir en el desarrollo de TP<sup>18</sup>, aunque la evidencia resulta contradictoria.

### Manejo

La resolución espontánea puede ocurrir hasta en un 40%<sup>2</sup>. En un metaanálisis reciente, el 12% de pacientes experimentó una recanalización espontánea, mientras que el 48% presentó progresión trombótica<sup>19</sup>. El porcentaje de recanalización espontánea en pacientes

descompensados o en lista de trasplante es mucho menor, con tasas más elevadas de progresión trombótica<sup>20,21,22</sup>. No se han identificado predictores clínicos de recanalización espontánea.

La HBPM inhibe la vía común de la cascada de la anticoagulación, consistente en el paso de fibrinógeno a fibrina a través de la trombina, inhibiéndola y activando la antitrombina III, que a su vez inhibe al factor Xa<sup>1</sup>. Es el tratamiento agudo de elección según las guías, a dosis de 1 mg/kg cada 12 h por encima de 1,5 mg/kg diarios, por menor riesgo de sangrado. Por otra parte, no existe clara evidencia acerca del descenso de dosis en pacientes con trombopenia (>50.000 uL) ya que, a pesar de no disminuir la eficacia de la anticoagulación, tampoco hay un menor riesgo de sangrado.

Los VKA actúan interfiriendo en la carboxilación de los factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, X, proteína C y S). Considerando la prolongación del tiempo de protrombina en pacientes cirróticos, la anticoagulación podría estar infradosificada y su monitorización puede ser dificultosa<sup>2</sup>.

Por el contrario, los ACOD inhiben la trombina (dabigatrán) y el factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) sin la mediación de la antitrombina o carboxilación, por lo que teóricamente podrían suponer una ventaja sobre los VKA y la HBPM en los pacientes cirróticos. Sin embargo, los ensayos clínicos pivotaes con ACOD (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE-AF) excluyen a los pacientes con hepatopatía crónica, alteración analítica del perfil hepatobiliar, trombopenia o coagulopatía<sup>23-26</sup>. Por ello, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) desaconsejan su uso en pacientes con cirrosis Child Pugh C. En Child Pugh B está contraindicado únicamente el Rivaroxabán y todos están permitidos en Child Pugh A. Todavía no hay ningún estudio acerca de cuál podría ser el fármaco más seguro en pacientes con TP en pacientes cirróticos, aunque dabigatrán podría considerarse relativamente seguro, ya que su metabolismo hepático es menor (20%)<sup>17,27</sup>.

Son necesarios estudios para valorar eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes con cirrosis descompensada, ya que la evidencia disponible proviene de estudios de cohortes y un ensayo clínico (EC). Este valoraba el uso de rivaroxabán versus warfarina en pacientes con cirrosis compensada por VHC, observando una mayor tasa de recanalización con rivaroxabán (85% contra 45% de Warfarina) sin aumento del riesgo de sangrado<sup>28</sup>. Nagaoki *et al.* comparó el tratamiento con edoxabán contra warfarina en Child Pugh A y B, mostrando una tasa significativamente mayor de resolución completa (70% y 20% respectivamente) y menor tasa de progresión (5% y 47% respectivamente) en el grupo de pacientes tratados con edoxabán<sup>29</sup>. Gottardi *et al.* demostraron una tasa de recurrencia menor en pacientes tratados con ACOD<sup>30</sup>.

La evidencia apoya la anticoagulación en pacientes candidatos a trasplante con el fin de recanalizar la vena porta y preservar el flujo portal fisiológico al nuevo injerto. La presencia de TP avanzada incrementa la complejidad quirúrgica y disminuye la tasa de supervivencia tras el trasplante en comparación con pacientes sin TP<sup>31</sup>; sin embargo, si se mantiene el flujo fisiológico al injerto durante la cirugía, la mortalidad es similar a la técnica realizada sin TP<sup>32</sup>. Por lo tanto, aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados, las guías actuales apoyan el uso de anticoagulación en pacientes candidatos a trasplante.

El papel de la TP en la descompensación hepática es poco claro. Un estudio muestra que la profilaxis con HBPM se asocia a una disminución de las descompensaciones y mejora la supervivencia de estos pacientes<sup>33</sup>. Otro estudio asocia la anticoagulación y recanalización de la vena porta con una reducción de los eventos relacionados con HTP y mejoría de la supervivencia<sup>34</sup>. Esto ha sido rebatido por otros autores que no documentan asociación entre TP y progresión de las descompensaciones hepáticas<sup>35</sup>. También existe controversia en cuanto a si el grado de TP previo a la anticoagulación puede predecir la respuesta al tratamiento<sup>36-38</sup>.

Sí existe una evidencia clara de que el éxito del tratamiento depende del diagnóstico e inicio de anticoagulación precoz (< 6 meses)<sup>39</sup>. Sin embargo, esto debe ser interpretado en el contexto de las limitaciones generales, incluyendo la falta de ensayos prospectivos controlados. Una revisión sistemática analizó 8 estudios diferentes comparando 353 pacientes con TP y cirrosis tratados con HBPM o VKA con pacientes no tratados. La tasa de recanalización fue del 72% en pacientes anticoagulados, frente al 42% en pacientes no tratados, sin diferencias significativas en el riesgo de sangrado<sup>36</sup>.

El sangrado es una complicación temida de la anticoagulación. El riesgo general en poblaciones de pacientes altamente seleccionadas parece relativamente bajo, ocurriendo aproximadamente en un 5% de pacientes cirróticos con TP<sup>36</sup>. Sin embargo, comparar las tasas de sangrado en los diferentes estudios es complicado debido a la falta de un estándar en la definición de sangrado. Un metaanálisis de seis estudios que incluía 257 pacientes con TP y cirrosis no demostró diferencia en las tasas de sangrado entre pacientes anticoagulados y no anticoagulados. La anticoagulación no afectó al sangrado por HTP en pacientes con cirrosis<sup>19</sup>. Ningún estudio ha demostrado una diferencia significativa en el riesgo de sangrado en pacientes tratados con ACOD.

Con respecto a otras terapias, el TIPS es efectivo para reducir la HTP y recanalizar la vena porta, puesto que permite un acceso directo a ella para llevar a cabo la trombolisis endoluminal. Al igual que en los

pacientes no cirróticos, la presencia de un cavernoma puede complicar la técnica de colocación del TIPS. Las tasas de éxito de la colocación del TIPS en pacientes con TVP en centros especializados es de entre el 75-98%, con una tasa de complicaciones graves del 10%<sup>40</sup>. Su colocación debe considerarse en pacientes con contraindicación absoluta para la anticoagulación, o en caso de no respuesta a la misma tras 6 meses de tratamiento anticoagulante<sup>41</sup>. En muchos casos la indicación de colocación de TIPS viene dada por la necesidad de tratamiento de una complicación relativa a la hipertensión portal (ascitis y hemorragia secundaria a varices esofágicas). Dos EC aleatorizados demostraron que la colocación de TIPS es más efectiva que la ligadura con bandas y la profilaxis con propranolol de manera combinada para prevenir el resangrado por varices y conseguir la resolución de la TP sin incrementar el riesgo de encefalopatía hepática<sup>42,43</sup>.

La trombolisis sistémica o local con estreptoquinasa, uroquinasa o activador tisular del plasminógeno empleada de forma concomitante a la administración de HBPM se ha utilizado en algunos pacientes para tratar la TP, si bien tiene una alta tasa de complicaciones hemorrágicas y una escasa evidencia sobre su superioridad respecto al uso aislado de anticoagulación<sup>5</sup>.

Con todo ello, la EASL propone un esquema de tratamiento en pacientes con cirrosis y TP. Los pacientes con trombosis de la vena porta principal o ramas intrahepáticas que involucran menos del 50% de la luz de los vasos pueden ser seguidos cada 3 meses para descartar la progresión del trombo siempre y cuando no estén en lista de espera de trasplante o el trombo afecte a la VMS, lo cual es indicación de anticoagulación. En pacientes con afectación de >50% del volumen del vaso, TP progresiva, candidatos a trasplante o extensión del trombo a VMS debe iniciarse anticoagulación (HBPM, VKA, ACOD) previo screening de varices gastroesofágicas. Se debe evaluar al paciente cada 3-6 meses con TC o RMN. En caso de recanalización parcial, resolución de una TP oclusiva o estabilización de una TP parcial se debe continuar anticoagulación de por vida o hasta el trasplante. En caso de progresión de TP o ausencia de mejoría de una TP oclusiva se debe plantear la colocación de un TIPS +/- trombolisis mecánica. Se puede plantear la colocación de un TIPS como primera opción terapéutica pacientes con complicaciones de HTP (varices, ascitis refractaria a tratamiento), trombo de >6 meses en el que se prevé escasa respuesta a anticoagulación o con contraindicación para anticoagulación<sup>5</sup>.

### Pronóstico

El desarrollo de TP en estos pacientes puede empeorar la hipertensión portal; sin embargo, en pacientes con circulación porto-colateral extensa y flujo hepatopetal bajo o ausente, la TP puede no tener ninguna consecuencia. El estudio de Nery *et al.* demostró que, aunque la presencia de varices y un INR prolongado predecían el desarrollo de TP en la mayoría de los pacientes cirróticos compensados, el desarrollo de TP no estaba relacionado con progresión o descompensación de la enfermedad hepática<sup>44</sup>. Tampoco se ha encontrado asociación de la TP con la mortalidad a un año o la mortalidad por sangrado de varices.

Por el contrario, otros estudios sí describen un empeoramiento de la cirrosis cuando se desarrolla TP en relación a un aumento de los episodios de sangrado gastrointestinal, con un mayor riesgo de fracaso de tratamiento en hemorragia variceal, resangrado y mortalidad a corto plazo por esta causa<sup>45</sup>. El tratamiento correcto de la TP disminuye la presión variceal y puede reducir el riesgo de descompensación.

## SITUACIONES ESPECIALES: TROMBOSIS VENOSA PORTAL Y COVID-19

Durante la pandemia SARS-CoV-2 se ha descrito una elevada incidencia de eventos trombóticos en pacientes afectados por este virus. Si bien la mayoría de evidencia disponible se centra en la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, se han descrito casos de trombosis en sitios inusuales (TUS) en esta población, como en el territorio cerebral o el esplácnico, con una incidencia aumentada con respecto a la población general. Estos casos se han descrito tanto durante la infección aguda como en relación a la vacunación, con una mayor incidencia en hombres de TP tras la infección aguda y en mujeres tras la vacunación<sup>46</sup>.

La población de pacientes con COVID-19 y TP es, en general, más joven que la población con TP sin infección por COVID-19, si bien la mayoría de los pacientes presenta alguna comorbilidad (antecedentes personales de ETV o patología hepática previa)<sup>47</sup>. La mayor parte de los eventos trombóticos se desarrollan en las primeras dos semanas de infección<sup>46,47</sup>.

El síntoma principal es el dolor abdominal; y la anticoagulación precoz en estos pacientes puede llevar a la recanalización en más del 80% de los casos<sup>48</sup>.

## CONCLUSIONES

La TP es una entidad infrecuente dentro de la ETV, englobando una población ampliamente heterogénea de pacientes. Es más común en pacientes cirróticos que en la población no cirrótica.

A menudo los pacientes presentan un cuadro clínico insidioso o se muestran asintomáticos, lo que puede producir un retraso diagnóstico. El manejo depende de las comorbilidades y situación clínica de cada paciente, por lo que es necesario individualizar en cada caso concreto.

Si bien la evidencia disponible es cada vez mayor, es necesario continuar ampliando el conocimiento acerca de esta patología para mejorar el tratamiento de los pacientes.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

## BIBLIOGRAFÍA

- Chun HS, Choe AR, Lee M, Cho Y, Kim HY, Yoo K, et al. Treatment of direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2021;27(4):535-52.
- Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(6):1582-1599.e1.
- Llop E, Seijo S. Actuación ante la trombosis portal no cirrótica no tumoral. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;39(6):403-10.
- Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:366-374.
- Ponziani FR, Zocco MA, Senzolo M, Pompili M, Gasbarrini A, Avolio AW. Portal vein thrombosis and liver transplantation: implications for wait-list period, surgical approach, early and late follow-up. *Transpl Rev (Orlando)*. 2014;28:92-101.
- Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al; European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 2010;51(1):210-8.
- Basit, Syed Abdul; Stone, Christian D.; Gish, Robert (2015). Portal Vein Thrombosis. *Clinics in Liver Disease*. 19(1), 199-221.
- Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:2464-2470.
- Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1412-1417.
- Nery F, Valadares D, Morais S, et al. Efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants use in acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis. *Gastroenterology*. Res 2017;10:141-143.
- Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:40-47.
- Agno W, Riva N, Schulman S, et al. Long-term clinical outcomes of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1474-1480.
- Klinger C, Riecken B, Schmidt A, et al. Transjugular local thrombolysis with/without TIPS in patients with acute non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1345-1352.
- Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001;120: 490-497.
- Qi X, Han G, Yin Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal cavernoma with symptomatic portal hypertension in non-cirrhotic patients. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1072-1082.
- Luo X, Nie L, Zhou B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension in noncirrhotic patients with portal cavernoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:659726.
- Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2021;75(2):442-53.
- Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:568-574.
- 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*. 2017;153. 480-487.e481.
- Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol*. 2012;57:203-212.
- Senzolo M, Sartori TM, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32:919-927.
- Hidaka H, Kokubu S, Sato T, Katsushima S, Izumi N, Igura T, et al. Antithrombin III for portal vein thrombosis in patients with liver disease: a randomized, double-blind, controlled trial. *Hepatol Res*. 2018;48:E107-E116.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.
- Turco L, de Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep*. 2019;1:227-239.
- Hanafy AS, Abd-El salam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2019;113:86-91.
- Nagaoki Y, Aikata H, Daijiyo K, Teraoka Y, Shinohara F, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2018;48:51-58.
- De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terzioli B, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int*. 2017;37:694-699.
- Chen H, Turon F, Hernandez-Gea V, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016;22:352-365.
- Hibi T, Nishida S, Levi DM, et al. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann Surg*. 2014;259:760-766.
- Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012; 143:1253-1260 e1-e4.
- La Mura V, Braham S, Tosetti G, et al. Harmful and beneficial effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1146-1152 e4.
- Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015;61:660-667.
- Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10:776-783.
- Cui SB, Shu RH, Yan SP, et al. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:914-919.
- Chen H, Liu L, Qi X, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:82-89.
- Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:34-42.
- Rodrigues SG, Sixt S, Abraides JG, De Gottardi A, Klinger C, Bosch J, et al. Systematic review with meta-analysis: portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:20-30.
- Fagioli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizutti F, Toniutto P, et al. Consensus conference on TIPS management: techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis*. 2017;49:121-137.
- Ly Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2018;67:2156-2168.
- Luo X, Wang Z, Tsao J, Zhou B, Zhang H, Li X. Advanced cirrhosis combined with portal vein thrombosis: a randomized trial of TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding. *Radiology*. 2015;276:286-293.
- Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015;61:660-667.
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Iannaccone L, Ames PR, Balzano A. Portal and mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients. *Gastroenterology*. 2002:1409-1410.
- Kheyrandish S, Rastgar A, Arab-Zozani M, Sarab GA. Portal Vein Thrombosis Might Develop by COVID-19 Infection or Vaccination: A Systematic Review of Case-Report Studies. *Front Med (Lausanne)*. 2021, 14:8:794599.
- El-Hady HA, Abd-Elwahab EM, Mostafa-Hedeab G, Elfarargy MS. Portal vein thrombosis in patients with COVID-19: A systematic review. *Asian J Surg*. 2022, 11:5:1015-9584(22)01547-0.
- Kobilica N., Skalicky M., Milotic F., Flis V. Non-cirrhotic and non-malignant acute extrahepatic portal vein thrombosis (PVT): short-and long-term results. *J Int Med Res*. 2011;39(3):1090-1098.