

TROMBOSIS PORTAL EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

Portal thrombosis in liver cirrhosis

Santamaría Rodríguez GJ

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTO REAL. CÁDIZ.

Resumen

La trombosis de la vena porta (TVP) se define como la oclusión parcial o completa de la luz portal o sus afluentes por un trombo. La etiología de la TVP en cirróticos es multifactorial, y ampliamente reconocida como el evento trombótico más frecuente, presentando una prevalencia variable. La fisiopatología de la TVP cirrótica es compleja, y a pesar de haberse tradicionalmente considerado una condición pro-hemorrágica, en la actualidad se asume que existe un desbalance que altera el frágil equilibrio hemostático, traducido en la disminución de la síntesis tanto de factores procoagulantes como anticoagulantes, que asociados a factores de riesgo locales o sistémicos

trombofílicos, decantan la balanza a favor del microambiente procoagulante. Establecer la cronología de instauración de la trombosis y la localización anatómica esplácnica, son aspectos fundamentales para la toma de decisiones; afrontar el abordaje terapéutico y seleccionar el tipo de pacientes que se beneficiarán de forma precoz y homogénea. Se ha generado un amplio debate, como expresa la literatura reciente, acerca del manejo y consenso sobre la profilaxis o el tratamiento de esta entidad, y sigue siendo controvertido especialmente en cirróticos no tributarios de trasplante hepático. El beneficio de la terapia anticoagulante es objetivo, en particular en aquellos con TVP aguda y en la esfera del peritrasplante como reflejan las guías de práctica clínica recientes. El objetivo de esta revisión es explorar los temas más relevantes al abordar un paciente con cirrosis hepática y TVP.

Palabras clave: trombosis vena porta, cirrosis hepática, anticoagulantes, trombofilia.



Germán José Santamaría Rodríguez
Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.
germansrv@gmail.com

Abstract

Portal vein thrombosis (DVT) is defined as the partial or complete occlusion of the portal lumen or its tributaries by a thrombus. The etiology of DVT in cirrhotic patients is multifactorial, and widely recognized as the most frequent thrombotic event, presenting a variable prevalence. The pathophysiology of cirrhotic DVT is complex, and despite having traditionally been considered a prohemorrhagic condition, it is now assumed that there is an imbalance that alters the fragile hemostatic balance, resulting in decreased synthesis of both procoagulant and anticoagulant factors, which associated with local or systemic thrombophilic risk factors, tip the balance in favor of the procoagulant microenvironment. Establishing the chronology of establishment of thrombosis and the splanchnic anatomical location are fundamental aspects for decision making; face the therapeutic approach and select the type of patients who will benefit early and homogeneously. It has generated a wide debate as expressed in the recent literature, about the management and consensus on the prophylaxis or treatment of this entity, and remains controversial especially in non-tributary cirrhotics of liver transplantation. The benefit of anticoagulant therapy is objective, particularly in those with acute DVT and in the field of peritransplantation as reflected in recent clinical practice guidelines. The aim of this review is to explore the most relevant issues when approaching a patient with liver cirrhosis and DVT.

Keywords: portal vein thrombosis, liver cirrhosis, anticoagulants, thrombophilia.

Introducción y objetivos

La trombosis del sistema venoso esplácnico, en particular de la vena porta (TVP), es un fenómeno progresivamente reconocido en pacientes cirróticos asociado a la hipertensión portal (HTP) - a pesar de haberse asociado clásicamente a una condición prohemorrágica-, debido a patología maligna, bien por invasión directa o por compresión; abscesos intraabdominales; alteraciones de la coagulación; discrasias sanguíneas; pancreatitis; esclerosis endoscópica del esófago; como secuela de la cirugía abdominal y derivaciones porto-cava¹⁻³. Los pacientes

con TVP pueden estar asintomáticos o presentar signos o síntomas de la patología primaria subyacente.

El hígado tiene un sistema circulatorio único desarrollado para protegerlo contra la isquemia. En la cirrosis, el sistema venoso portal representa un entorno particularmente proclive a la trombosis, debido a la reducción del flujo sanguíneo como consecuencia de la HTP cuando la velocidad es menor a 15 cm/seg, al medio inflamatorio secundario al daño hepático y, posiblemente, a traslocaciones de enteropatógenos y a sus productos derivados.

Prevalencia, progresión

La TVP es el evento trombótico más común que ocurre en los pacientes cirróticos, próximo a 1/3 de todos los eventos trombóticos del cirrótico, con prevalencia que oscila entre 5-26 % dependiendo de la técnica de imagen empleada en el diagnóstico y las características clínicas de los pacientes en las distintas series publicadas de pacientes candidatos a trasplante hepático (TH) que no presentan cirrosis hepática crónica (CHC)^{4,60}. Comparado con la población general, la presencia de cirrosis se asocia con un riesgo relativo de desarrollar TVP no neoplásica de 7,3⁵.

La prevalencia se incrementa a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad un 1% en pacientes compensados y hasta el 8-25 % en candidatos a TH⁶.

La incidencia anual para el desarrollo de TVP en pacientes con cirrosis oscila entre 7.4-19 %^{14,15}, 20 % a los 5 años y aprox. 38.7 % a los 8-10 años⁷.

El porcentaje aumenta cuando la técnica de imagen usada es mediante TC o RM⁷⁻⁹, aunque en series más amplias de pacientes estas cifras disminuyen^{10,11}. En un estudio prospectivo de 1243 pacientes cirróticos CHILD A/B, la incidencia acumulada de TVP tras 1-5 años fue del 4.6-10-7 % respectivamente⁸.

La TVP se asocia a un aumento en la morbilidad postTH^{12,13} pudiendo incluso contraindicar el TH; especialmente si el trombo se extiende a la vena mesentérica superior^{6,13}. En resumen, estos datos revelan la presencia

de un problema prevalente, con repercusiones clínicas ostensibles y por ende tributario de potencial terapéutico.

Determinación de la presencia o ausencia de cirrosis

Que la TVP curse asintomática es la norma, habitualmente tras diagnóstico casual, al realizar una ecografía semestral de cribado. Aunque en ocasiones, puede tener consecuencias clínicas relevantes dado que se asocia de forma independiente a mayor riesgo de hemorragia por varices, fallo al tratamiento endoscópico de las mismas, y al riesgo de recidiva, junto con el incremento en la mortalidad a las seis semanas (36% pacientes TVP Vs 16% pacientes sin TVP)³⁷. De aquí se deduce que identificar la presencia o ausencia de cirrosis es fundamental a la hora de establecer las implicaciones pronósticas y del manejo a largo plazo. La TVP cirrótica puede ser muy obvia por la historia clínica o técnicas de imagen disponibles; aunque la superficie irregular del contorno hepático también puede estar presente en la trombosis de la vena porta no cirrótica (TVPNC)³⁸.

La presencia de ascitis tampoco es diagnóstica per se, ya que puede aparecer de forma transitoria hasta en un 40% de TVP agudas. La elastografía de transición puede ayudar, pero tiene sus limitaciones, por lo que en ocasiones la biopsia es necesaria³⁹.

Las características del líquido ascítico indicarían un gradiente de albúmina sero-ascítico >1.1 con proteínas >2.5 gr por lo general si la función sinusoidal está preservada, al contrario que en cirróticos donde el valor total de proteínas es bajo^{40,41}.

Diagnóstico

La ecografía (US) es la técnica de imagen inicial de elección para evaluar la permeabilidad de la VP. El uso del dopplerUS mejora la precisión y es imprescindible para valorar la permeabilidad, con una sensibilidad cercana al 90% si la TVP es completa y del 50% si es parcial^{4,16}.

El diámetro de la porta normal no debe ser >13 mm y este puede disminuir durante la inspiración y aumentar durante la espiración y la maniobra de Valsalva. En ocasiones se ven ecos de bajo nivel causados por el flujo sanguíneo lento de la VP normal, dichos ecos no deben confundirse con una TVP.

El Doppler muestra flujo hepatópeto casi continuo de baja velocidad que desciende durante la inspiración y aumenta durante la espiración siendo la velocidad normal de flujo aprox. 20-30 cm/seg¹⁷.

Los trombos agudos pueden ser hipoeecogénicos o anecogénicos, resultando entonces difíciles de visualizar por eco en tiempo real. En la trombosis parcial, puede observarse algún flujo sanguíneo como indica el flujo espectral y en la TVP puede asociarse con descenso en el índice de resistencia (<0.5) en la arteria hepática (Figuras 1, 2A y 2B).

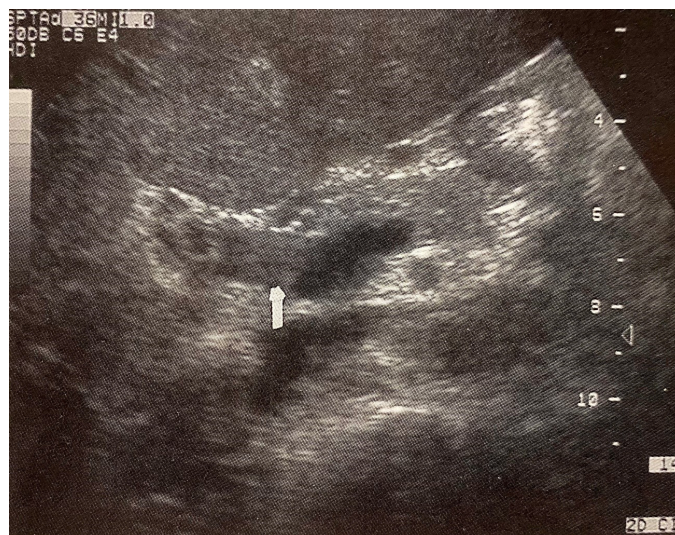


Figura 1

Trombosis portal. oclusión completa por eco percutánea (Flecha blanca).

El Doppler US muestra sensibilidad global 89% y especificidad del 92% en comparación con la angiografía o la cirugía¹⁸.

Aunque dependen de la experiencia del observador¹⁹, a veces es difícil distinguir el origen benigno de la TVP, pudiendo registrarse en el caso de malignidad tanto flujo hepatópeto como hepatófugo²⁰⁻²². Así mismo, el flujo continuo no es un

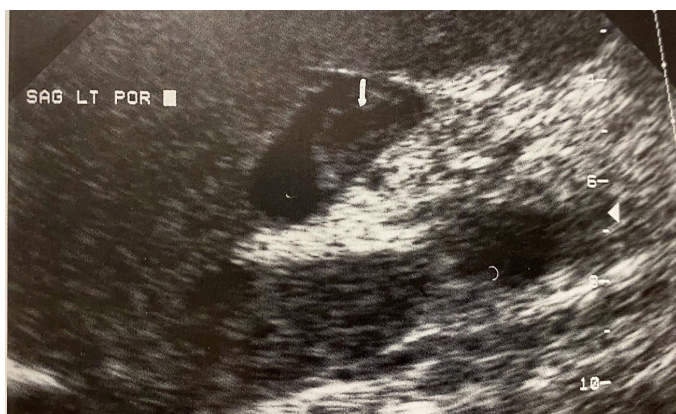


Figura 2A

Trombosis portal. oclusión parcial por eco percutánea (flecha blanca longitudinal).



Figura 2B

Trombosis portal. Oclusión parcial confluencia.

indicador específico de patología benigna frente a la tumoral, aunque la presencia de señales Doppler de características arteriales en el interior del trombo o arterialización del flujo sugieren malignidad²³.

Por estos motivos suelen ser necesarias técnicas adicionales para confirmar el diagnóstico.

La US con contraste aumenta la tasa de detección de trombosis y permite el diagnóstico de origen tumoral cuando se identifica captación de contraste por el trombo. Igualmente, ocurre en la angiografía por RM y angiografía por TC junto con su aspecto expansivo, permitiendo establecer el origen neoplásico²⁴.

De igual forma, es de especial relevancia el establecimiento de si la TVP es de aparición reciente o bien crónica, especialmente en aquellas que cursen silentes, aprovechando para este fin el cribado semestral que se realiza para el despistaje de hepatocarcinoma (CHC) en aquellos pacientes cirróticos o con factores de riesgo asociados, estimándose de nueva aparición si no estaba presente en los controles previos.

En este sentido, la aparición de un cavernoma o transformación cavernomatosa de la VP se produce por trombosis de la VP extrahepática, conduciendo a la formación de colaterales periportales en el hilio hepático alrededor de la VP obstruida con el objeto de mantener el flujo sanguíneo portal hepatópeto hacia el hígado y esplenomegalia²⁵, todo ello orientando hacia la cronicidad del mismo, así como la presencia de calcificaciones²⁶⁻²⁷.

También es posible encontrar alteraciones de la arquitectura hepática (zonas de atrofia/hipertrofia) e incluso imágenes nodulares correspondientes a áreas de hiperplasia nodular regenerativa en relación con la alteración de la perfusión hepática²⁸⁻²⁹.

Tanto el angioTC como la angio RM dinámicas tienen el rol de la confirmación diagnóstica en ausencia de un ecografista experimentado, y ambos son fundamentales para el mapeo de la red de colaterales intra y extrahepáticas y/o para la planificación de futuras medidas terapéuticas en el seno de un equipo multidisciplinar.

Cuando se realiza el diagnóstico de TVP es importante identificar la extensión y el porcentaje de luz que ocupa, en especial para detectar una posible progresión o evaluación de la respuesta a un eventual tratamiento, así como la presencia o no de CHC (Figura 3).

Se han propuesto varios modelos de clasificaciones, siendo la más frecuentemente usada la basada en la localización y extensión de la trombosis propuesta por Yerdel¹³. Pero más recientemente Sarin *et al.* han propuesto una nueva clasificación³⁰ que toma en consideración no sólo la localización y extensión, sino el modo de aparición y la cronología al diagnóstico de la trombosis (reciente o crónico); tipo de presentación (signos y síntomas) y la posible afectación hepática subyacente (cirrosis ó hígado sano). El

sentido de esta clasificación es servir como punto de partida para definir la comunicación uniforme de la TVP no cirrótica-no maligna, definir mejor los objetivos clínicos y su validación en futuros estudios (Tablas 1 y 2).

La evolución prospectiva de esta clasificación permitiría la estratificación del riesgo para la aplicación de estrategias terapéuticas o preventivas.

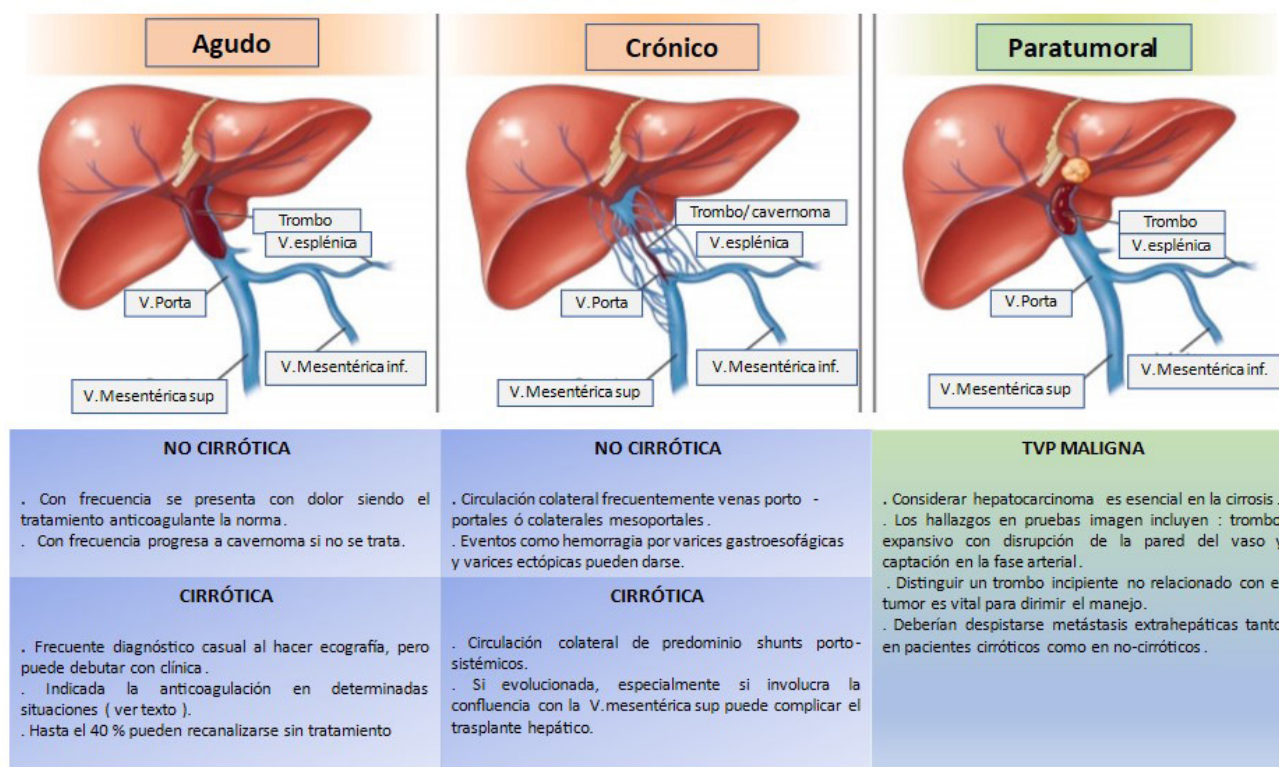
Fisiopatología y factores de riesgo asociados a la trombosis portal en cirróticos y no cirróticos

En la cirrosis hepática, la baja presión del fluido por baja resistencia periférica, el flujo lento, así como la circulación hiperdinámica del sistema venoso portal representan un entorno vascular único y propicio. Todas las trombosis venosas son multifactoriales debido a la triada de Virchow:

hipercoagulabilidad, daño endotelial y la reducción del flujo. En cirróticos el desarrollo de TVP se asocia estrechamente a la ralentización del flujo, como hemos visto por la HTP subyacente junto con el desarrollo de shunts portosistémicos espontáneos, a medida que aumenta el gradiente de presión portal el riesgo de trombosis se ve incrementado así como otros factores locales asociados con frecuencia a la cirrosis: infección, cirugía abdominal previa (especialmente tras esplenectomía) y shunts portosistémicos extensos³¹.

Los condicionantes para la TVP en pacientes con o sin cirrosis pueden globalmente clasificarse en riesgos de origen local o procesos sistémicos (Tabla 3).

La decisión de tratar la TVP vendrá determinada por la extensión de la trombosis (parcial o completa), la presencia de síntomas, la condición de trasplantado del paciente y la cronología del episodio (aguda ó crónica) como veremos¹³ (Tabla 2).



Tipos de trombosis venosa portal (adaptada de Intagliata N, Caldwell H et Tripodi A. Gastroenterology 2019; 156: 1582-1599).

Figura 3

Localización de la Trombosis Portal (tipo 1, 2a, 2b, 3)

- **Tipo 1** : sólo rama principal
- **Tipo 2**: sólo una rama 2a, 2b ambas ramas
- **Tipo 3** : tronco y ambas ramas.

Grado de Oclusión del sistema venoso portal (O, NO)

- **O**: ocluido: flujo no visible en la luz portal en el estudio imagen/Doppler
- **NO**: No ocluido: flujo visible en la luz portal en el estudio imagen/Doppler

Duración y presentación (R, C)

- **R**: reciente (1ª vez que se detecta con eco previa porta permeable, presencia de trombo hiperdenso en imagen, colateralidad ausente o escasa, porta dilatada en el lugar oclusión)
- **Asintomática (As)**
- **Sintomática (S)** signos agudos de TPNC (con o sin isquemia entérica) o signos de HTP.
- **Ch**: crónica (trombo no hiperdenso, dx previo de TVP en seguimiento ó TVPNC, cavernoma portal y signos clínicos de HTP)

Extensión de la oclusión TP (S, M, SM)

- **S**: esplénica ; **M**: vena mesentérica ó **SM**: ambas

Tipo y presencia de enfermedad hepática subyacente

- **Cirrótico**, **No cirrótico**, **post TH**, **CHC**, enfermedad local y comorbilidades asociadas

TVP trombosis venosa portal; TVNC trombosis venosa portal No cirrótica; HTP hipertensión portal; CHC carcinoma hepatocelular
Adaptado de S K Sarin. Gastroenterol 2016; 151:574-577

Tabla 1

Clasificación anatómico-funcional de la TVP en cirrosis.

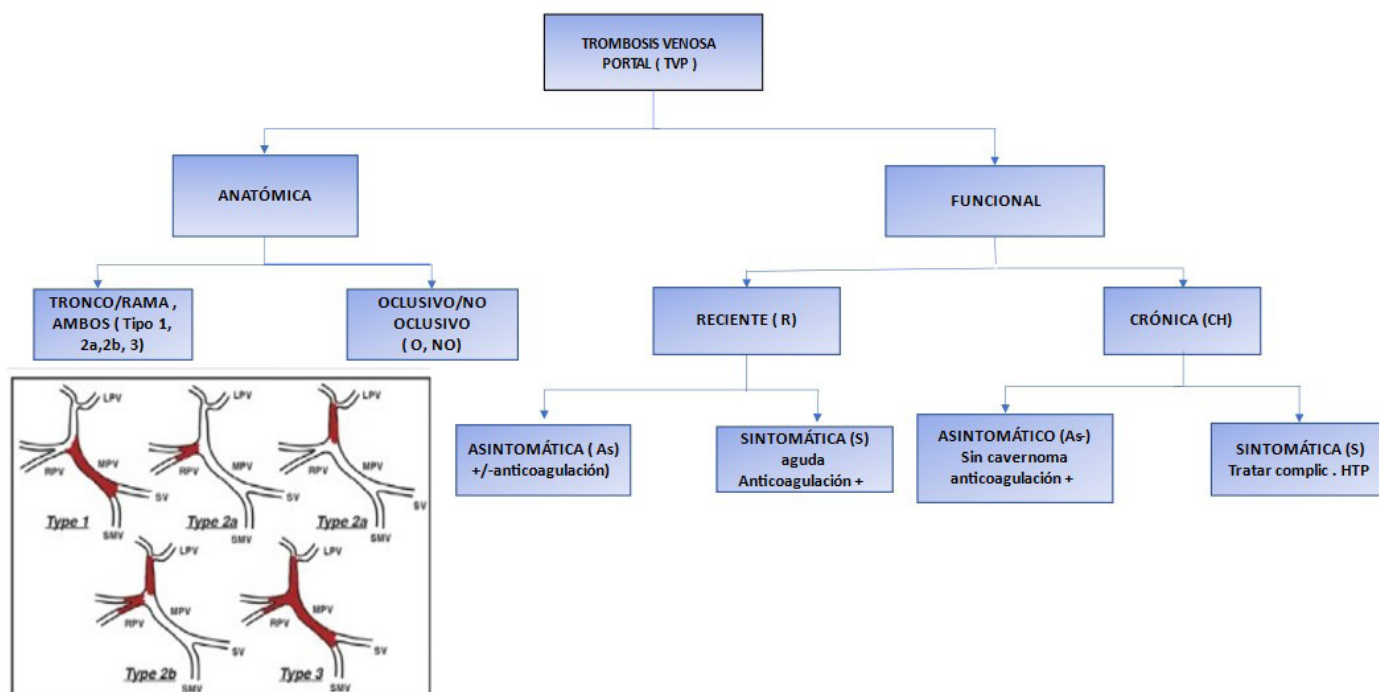


TABLA 2. Clasificación Anatómico -Funcional simplificada de la TVP en pacientes sin anticoagulación . La anticoagulación se recomienda para prevenir la extensión de la TVP.
Adaptado de S.K.Sarin . Gastroenterol 2016; 151 :574-577

Tabla 2

Clasificación anatómico funcional Sarin Algoritmo.

Biología de la hipercoagulabilidad en la trombosis venosa portal

La cirrosis se considera clásicamente un estado prohemorrágico hipocoagulante en función de la presencia de déficit de factores procoagulantes con alteración de las pruebas convencionales de coagulación (INR y tiempo protrombina), junto con la trombopenia. Aunque resulte paradójico, como ya se ha mencionado³² existe también un déficit en la síntesis de factores anticoagulantes, como la proteína C (PC); proteína S y la antitrombina III y aumento de factores procoagulantes como el factor VIII (FVIII) o el Factor de Von Willebrand.

Este delicado equilibrio se volvería precario en determinadas situaciones, y a medida que progresa la enfermedad hepática crónica avanzada, condicionando una tendencia procoagulante^{35,36}.

La trombofilia es una condición caracterizada por una hipercoagulabilidad heredada o adquirida secundaria a defectos de la hemostasia que conducen a trombosis venosas, raramente arteriales. Esta condición puede objetivarse tanto en la TVP cirrótica o no cirrótica, aunque por vías diferentes^{42,43}.

Mutaciones heredadas como el factor V Leiden y los polimorfismos del gen protrombina G20210A son más frecuentes tanto en cirróticos, como en no cirróticos, siendo esta última la más frecuentemente asociada la TVP en cirróticos^{42,43}. Estas mutaciones son factores procoagulantes relativamente débiles comparado con las deficiencias hereditarias de factores anticoagulantes tales como: antitrombina III, proteína C (P) y proteína S. Entre las adquiridas el síndrome antifosfolípido a la cabeza, mediante la determinación de anticuerpos anticoagulante lúpico, anticardiolipina y/o β 2-glicoproteína en al menos en dos determinaciones seriadas separadas al menos 12 semanas según consenso de Sidney^{44,86}.

Factores riesgo frecuentes en la TVP cirrótica ^a	Factores riesgo frecuentes en la TVP no cirrótica ^b
Trastornos sistémicos H TP avanzada con reducción velocidad flujo portal (<15 cm/seg) Síndrome de "robo" portal de amplios shunts portosistémicos Malignidad	Trastornos sistémicos (50-60% casos) NMPs (Policitemia vera, trombocitopenia esencial, mielofibrosis primaria) Hemoglobinuria paroxística nocturna Mutación JAK 2V617F
Trombocitopenia Congénita (35%) Factor V Leiden Mutación gen protrombina G20210A Déficit Proteína C y proteína S, déficit antitrombina III	Trombofilia Congénita (35%) Factor V Leiden Mutación gen protrombina G20210A Déficit Proteína C y proteína S, déficit antitrombina III
Trombofilia Adquirida (19%) Aumento factor VIII	Trombofilia Adquirida Síndrome Antifosfolípido Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
Otros Factores riesgos sistémicos Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) Factores hormonales (44%) Anticonceptivos orales (44%)	Otros Factores riesgos sistémicos Enfermedades autoinmunes y vasculitis Enf inflamatoria intestinal Embarazo Suplementación hormonal exógena
Factores locales (21%) Malignidad (CHC) Cirugía intraabdominal (hepatectomía shunts quirúrgicos) Terapia locorregional para CHC (QETA, TARE)	Factores locales (20-25%) Infección intraabdominal (ej. Pancreatitis, sepsis vena umbilical, colecistitis, diverticulitis) Trauma Malignidad abdominal Cirugía (esplenectomía, whipple bypass gástrico, trasplante hepático)

Tabla 3

a) Factores riesgo trombosis portal. Debajo de la tabla: TVP (Trombosis venosa portal), NMPs (Neoplasias mieloproliferativas), QETA (quimioembolización transarterial), TARE (radioembolización transarterial), CHC (carcinoma hepatocelular) a los pacientes cirróticos frecuentemente tienen múltiples FR asociados simultáneamente, estando los riesgos etiológicos en éstos menos definidos. b) Riesgo estimado por estudios prospectivos y guía de la EASL¹⁶. Los pacientes pueden tener más de un factor riesgo asociado (paciente con un riesgo local puede tener además uno sistémico). Aproximadamente en un 25% no se identifica riesgo causal²⁸. El factor de riesgo sistémico más frecuente procoagulante son las NMPs (21%), S antifosfolípido (9%), y las mutaciones gen protrombina G20210A (15%)²⁸. Adaptado Intagliata N et al.³³ Hernández-Gea V³⁴.

Sin embargo, la expresión fenotípica de la actividad de estos anticoagulantes no puede ser fácilmente medida en la TVP cirrótica ante la precaria capacidad de síntesis hepática (*"debido al descenso inespecífico de los factores anticoagulantes, siendo la asociación de éstos un reto diagnóstico"*⁴⁵); en estos casos, podría ayudar el estudio familiar, buscando un patrón de herencia). En cualquier caso la homeostasis en la cirrosis tiende a la hipercoagulabilidad debido a niveles disminuidos de PC y elevados de FVIII. La PC activada es el inhibidor fisiológico del FVIII siendo éste el promotor más potente de la generación de trombina. Así, los niveles persistentemente elevados de FVIII (por encima del 150%, no hay que olvidar que es un reactante de fase aguda y se eleva de forma aislada en determinadas situaciones), bajos de PC y el ratio FVIII/PC son un índice de hipercoagulabilidad en la cirrosis con resultados desfavorables⁴⁶.

El alcance de estas alteraciones va en consonancia con el grado de insuficiencia hepática más avanzada (Child-Pugh C), la presencia de complicaciones de la HTP, el tratamiento endoscópico previo de las varices esofágicas con esclerosis y la edad son otros factores riesgo asociados al riesgo desarrollo de TVP, como se recoge en el estudio de casos y controles de Tripodi *et al.*^{45,46} donde se comparan los factores pro y anticoagulantes en sujetos sanos y cirróticos estratificados por Child-Pugh, comprobándose que el desbalance que concurría a un estado hiper o hipocoagulante se incrementaba a Mayor puntaje en el Child-Pugh⁴⁷.

Existen hallazgos compartidos entre la TVP cirrótica y no cirrótica más allá de la localización anatómica. Por ejemplo, ambos pacientes responden a la anticoagulación con HBPM, Antagonistas vit K (AVK) ó anticoagulantes orales acción directa (ACODs) en profilaxis primaria⁴⁸ o terapéutica con porcentaje éxito fluctuantes entre un 45-82% según las series^{49,50}.

Estos patrones de respuesta respaldan la hipótesis de hipercoagulabilidad en ambas formas de TVP no tumoral.

Esto subraya que el auténtico valor de la indagación etiológica de estos factores trombofílicos en pacientes cirróticos con TVP es la capacidad de despistaje del subgrupo de pacientes con un riesgo adicional en los que la anticoagulación será obligatoria de forma indefinida sobre todo en aquellos en lista TH.

Hipercoagulabilidad en TVP no cirrótica

Haremos mención de algunas entidades más prevalentes relacionadas al exceder estas el objeto de esta revisión.

Las neoplasias mieloproliferativas (NMPs) pueden diagnosticarse en sangre periférica y en biopsia de médula ósea, aunque la mayoría de las entidades exigen un aspirado para el diagnóstico. Constituyen siete entidades siendo la Policitemia vera (PV); trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria las más prevalentes para el riesgo de TVNC, todas favorecen la agregación plaquetaria e incrementan la producción de trombina^{34,70}. Un metanálisis reveló que las NMP están presentes en hasta el 30% de TVPNC y hasta 40% en Budd-Chiari^{76,78}.

La presencia de la mutación JAK2v617F (JAK 2) se asocia estrechamente a NMP, estando presente hasta en un 90% PV y 50% en TE, asociándose a trombosis venosa esplácnica⁷⁶. Más recientemente la mutación del gen de la calreticulina (CARL) se ha identificado en el 80% de NMP JAK2 negativa⁷⁷, en base a estos hallazgos las mutaciones del JAK2 exón 12 y la del CARL ó receptor de trombopoyetina (MPL) se han convertido en unos de los criterios mayores para el diagnóstico de NMP. Ante un diagnóstico de sospecha de NPMc, en la práctica lo que se determina de forma secuencial, siguiendo las recomendaciones internacionales: ante sospecha trombosis venosa (TV) esplácnica: Estudio de trombofilia *"clásico"* + Mutación de JAK-2 (1/3 de los pacientes pueden tener las dos). TV esplácnica con anemia: se añade estudio inmunofenotípico de HPN. TV esplácnica + Trombocitosis/esplenomegalia y JAK-2 negativa: Se completa con Calreticulina y MPL. TV esplácnica + Poliglobulia y JAK-2 negativa: Se completa con la determinación exón 12.

Hipercoagulabilidad en TVP cirrótica

Todos los componentes de la tríada de Virchow, incluyendo el flujo reducido, hipercoagulabilidad y el daño endotelial contribuyen al desarrollo de la TVP en la cirrosis.

Sin embargo, los estudios no muestran que sea una estrategia coste-efectiva el estudio genético sistemático de trombofilia en estos pacientes⁵¹. Únicamente ciertas poblaciones como aquellos con historia familiar de defectos

protrombóticos, pacientes con trombosis en múltiples áreas, trombosis recurrentes o cuando interesa conocerla a efectos de decisiones terapéuticas como por ejemplo la duración de anticoagulación.

Mientras que la evaluación de marcadores endoteliales como el F. Von Willebrand (FVW) o micropartículas endoteliales circulantes son prometedores, su utilidad aún es incierta⁵², aunque en un estudio reciente el uso conjunto de FVW + PCR adicionalmente al MELD-Na demuestra mejorar la predicción de la mortalidad en lista espera al TH⁵³.

Historia natural de la TVP y tratamiento

La TVP en cirróticos constituye una situación controvertida que está adquiriendo especial relevancia ahora que entendemos que existe un desbalance o como se ha denominado “rebalanceado” en el sistema coagulativo que puede virar a tendencia al sangrado o bien a la trombosis. La TVP en este contexto frecuentemente se detecta de forma incidental mediante ecografía rutinaria, aunque debería sospecharse en cualquier cirrótico descompensado, especialmente aquellos que sufren agravamiento de la ascitis o epigastralgia súbita como debut de una TVP aguda, aunque a menudo curse asintomática. Tras el diagnóstico inicial por ecografía y confirmación por angioTC/RM, se debe confirmar la localización y extensión del mismo.

La resolución espontánea de la TVP se ha descrito hasta en un 40% aproximadamente en no anticoagulados especialmente en TVP parciales, siendo relevante a la hora de tomar decisiones. En un estudio longitudinal de 1.243 cirróticos bien compensados se detectó TVP (101 de 118 parciales, no oclusivas) y tras seguimiento dejaron de objetivarse en un 70%⁸, sin embargo, la probabilidad de progresión es más elevada (del 48 hasta el 70%) en un seguimiento a dos años^{50,55}. Esta circunstancia pone de relieve la variabilidad en la progresión espontánea y la heterogeneidad en la regresión en el tiempo de la TVP, por lo que algunos autores proponen realizar técnicas de imagen de seguimiento antes de los tres meses para confirmar persistencia de la permeabilidad previo a consideración terapéutica, a la vez que iniciar TA en aquellos candidatos a TH, sintomáticos, cuando el trombo se extiende a la VMS o historia de trombofilia conocida⁵⁴.

Es importante resaltar la distinción entre el efecto de la TVP sobre aquellos evaluados para el trasplante hepático (TH) y el papel que tiene sobre la evolución de los pacientes cirróticos en general. Existe evidencia que apoya el papel de la anticoagulación en pacientes candidatos a TH con vistas a recanalizar la VP previa y preservar el flujo al nuevo injerto. Aunque los datos que sustentan la anticoagulación al margen del contexto del TH son más imprecisos, existe cierta evidencia de que determinados pacientes se beneficiarían de la recanalización de la VP⁵⁶, siendo el inicio precoz de la anticoagulación el factor más importante de recanalización⁵⁷, siendo el tiempo medio entre el diagnóstico de TVP y el inicio anticoagulación inferior a 6 meses el que mejor predice la posibilidad de respuesta⁵⁰. La presencia de una TVP incrementa la complejidad quirúrgica y disminuye la supervivencia postTH comparada con pacientes sin TVP⁵⁸, aunque los pacientes en lista no parece que tengan mayor riesgo de mortalidad previa al TH.

Tratamiento farmacológico para la TVP cirrótica

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los antagonistas vitamina K (AVK) son los fármacos más ampliamente estudiados en población cirrótica^{49,50,61}. Entre sus inconvenientes destacan la administración parenteral de las primeras y las dificultades de control y cumplimiento de dieta con los AVK. A pesar de la escasez de estudios amplios que evalúen la eficacia y seguridad en pacientes cirróticos, en los últimos años, debido en parte a las dificultades de los anteriores, se ha desplazado la atención a los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

La mayoría de estudios en cirróticos con TVP suelen ser retrospectivos y escasos, con definiciones diferentes en los objetivos propuestos; criterios de inclusión y los tiempos de tratamiento, en este sentido se han publicado varios metaanálisis que ponen en evidencia esta heterogeneidad (Tabla 4)^{62,75,80,83,84,85}. En cualquier caso, existe una clara asociación entre el diagnóstico y la administración del tratamiento precoz (dentro de los 6 primeros meses al diagnóstico) y la tasa de éxito tras el mismo, siendo el factor predictor más importante de recanalización^{50,62} como ya se ha descrito, aunque debe interpretarse en el contexto de las

limitaciones referidas, incluyendo la ausencia de estudios prospectivos que mitiguen el factor de confusión de la recanalización espontánea.

Dos estudios que evaluaron la anticoagulación en pacientes en lista TH revelaron que la anticoagulación es efectiva y segura^{12,75}. El tiempo de anticoagulación es vital y la mayoría de estudios insisten acerca del inicio precoz para mayor probabilidad de recanalización^{49,50,62}.

En el estudio fundamental de Delgado *et al.*⁴⁹ evaluaron a 55 pacientes con cirrosis +TVP tratados con Heparinas bajo peso molecular (HBPM) y / o antago.vitamina K (AVK), previo a la anticoagulación, el 75 % tenían TVP parcial y el 60 % consiguió la recanalización parcial o completa (con un 9 % de eventos hemorrágicos). Igualmente, se ha asociado la presencia de ascitis con una menor respuesta a la anticoagulación⁶³.

Se ha descrito una recurrencia de TVP de hasta el 38 % al suspender la anticoagulación, por lo que se sugiere la prolongación del tratamiento anticoagulante después de la permeabilización para prevención de la re-trombosis^{49,85}.

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

El uso de los nuevos ACOD que inhiben de forma directa el receptor de la trombina (dabigatrán) o inhibidores del Factor X activado (apixabán, betrixabán - sin indicación por la EMA por aumento del riesgo hemorrágico-, edoxabán y rivaroxabán), se ha extendido en la práctica clínica por su perfil de seguridad sin necesidad de monitorización por laboratorio (dosis fija), una semivida corta, no interfieren con la ingesta, rápido inicio de acción, bajo riesgo de sangrado y su reversibilidad, aunque solo *dabigatrán* tiene antídoto el fragmento *Ac monoclonal Idarucizumab*, el resto anti-Xa tiene Andexanet alfa, de uso solo en hemorragia grave. Actualmente, se consideran el pilar del tratamiento de la FA no valvular y el tromboembolismo venoso, incluyendo a la trombosis venosa esplácnica⁶⁴. A pesar de que los estudios acerca del uso de estos fármacos en TVP en cirróticos compensados están proliferando, aún son escasos^{65,66}, las principales agencias reguladoras de fármacos tales como la EMA y FDA permiten el uso de los anticoagulantes orales

directos con precaución en aquellos pacientes clase A de Child-Pugh, con restricciones en el resto como veremos en las recomendaciones adoptadas recientemente por el último consenso de BAVENO VII y la SETH (Sociedad Española de Trasplante Hepático y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia)^{59,67}.

La hemorragia es la complicación más temida, aunque el riesgo global en la población de pacientes seleccionados parece relativamente baja (Tabla 4), aunque la comparación en los estudios es un desafío debido a la ausencia de una definición clara y uniforme de sangrado. Siendo los cirróticos población de alto riesgo de hemorragia, se recomienda implementar adecuada profilaxis de hemorragia variceal con beta-bloqueantes o con ligadura endoscópica de las varices, antes del inicio de anticoagulación en estos pacientes^{16,59}.

En un estudio, Cerini F *et al.* compara la hemorragia alta en pacientes cirróticos anticoagulados (27 % de la cohorte anticoagulada por TVP) con cirróticos no anticoagulados, concluyendo que la anticoagulación no eleva la severidad del sangrado o la mortalidad como consecuencia del mismo⁶⁸. En ensayo randomizado reciente de 80 pacientes cirróticos con TVP tras esplenectomía, se comparó Rivaroxabán 10mg/12 h Vs Warfarina, alcanzándose tasas de recanalización completa del 85% Vs 45% ó parcial (15% Vs 0 %) a favor del ACOD. La tasa de recurrencia tras discontinuar el tratamiento y los eventos hemorrágicos graves solo ocurrieron en los tratados con Warfarina (10% y 42,5% respectivamente)⁸⁴ aunque estos resultados deben interpretarse con precaución, debido al tamaño de la muestra de estudio, posibilidad de sesgos de selección y variables de confusión.

Papel del TIPS (derivación portosistémica transyugular)

El TIPS constituye una terapia efectiva para disminuir hipertensión portal y recanalizar la VP con permeabilidad sostenida^{50,69,71}.

Permite el acceso directo a la VP pudiéndose realizar trombólisis o angioplastia seguida de la instauración del TIPS y restablecimiento del flujo. En pacientes con trombosis avanzadas oclusivas, incluyendo cavernomas, la recanalización VP mediante instauración de TIPS

Referencia, año	N	Tipo	Terapia/dosis	Duración	Recanalización	Sagrado GI
Senzolo, 2012 ⁵⁰	35	Prospectivo	HBPM	6 meses	36% RC; 27%RP	1 HDA X RVE
Delgado, 2012 ⁴⁹	55	Retrospectivo	HBPM / AVK	7 meses	60% RC o RP	6 HDA X RVE 1HDB 1HDBOO
Werner, 2013 ⁷⁵	28	Retrospectivo	AVK			-
Chung, 2014 ⁸⁰	14	Retrospectivo	AVK	6 meses	79%. 6RC/ 5RP	-
Cui, 2015 ⁸¹	34	Prospectivo	Enoxaparina	6 meses	76% 8 RC o 18RP	-
Chen, 2016 ⁸²	30	Retrospectivo	AVK	8 meses	68% RC o RP	4 GI
Kwon, 2018 ⁸³	91	Retrospectivo	Dalteparina enoxaparina	6 meses	62 % 20 RC 36 RP	1 variz ectópica
La Mura, 2018 ⁵⁶	63	Retrospectivo	AVK	23 meses	70% 31 RC 13 RP	7 HDA 2 HBD
Rodríguez - Castro, 2018 ⁶²	65	Retrospectivo	Enoxaparina	12 meses	72% 28 RC 19 RP	1GTP
Hanafy, 2019 ⁸⁴	80	Prospectivo	Rivaroxaban vs. AVK	6 meses	85% RC/RP- con rivaroxaban RC/RP con AVK	17 sangrado severo (AVK)
Pettinari - Vukotik, 2019 ⁸⁵	81	Retrospectivo	HBPM , AVK, Fondaparinux	13 meses	57% RC o RP	4 sangrado relacionado

Tabla 4

Anticoagulación en pacientes con TVP no tumoral en la cirrosis.

transesplénico es un abordaje relativamente seguro y ha demostrado ser una estrategia eficaz para la recanalizar la VP previa al TH con menos efectos secundarios que el abordaje transparietohepático en manos expertas y en centros de referencia.

En cualquier caso, en la mayoría casos la indicación del TIPS no es la propia TVP sino otras complicaciones derivadas de la HTP. Los factores de riesgo identificados para el fallo del TIPS son la ausencia de identificación de las ramas portales intrahepáticas (o la presencia de trombosis dentro de las mismas) que requiere de abordaje percutáneo incrementando el riesgo de complicaciones durante el procedimiento⁷², la presencia de un cavernoma sin poder identificar el tronco de la portal principal y la ausencia de una

zona clara de “aterrizaje” en la vertiente esplácnica/territorio mesentérico⁷³.

En una cohorte de 61 pacientes (56 % con TVP completa), el 98% alcanzó recanalización mediante el TIPS y se mantuvo en el tiempo de seguimiento de 19,2 meses en 55 pacientes, de éstos, 24 se trasplantaron con éxito mediante anastomosis portoportal fisiológica⁷⁴.

Aunque cada vez la evidencia es más robusta, cada centro debe definir su propio algoritmo de actuación en base a su propia experiencia, perfil de pacientes, teniendo en consideración como dato primordial la eventual indicación al TH, el grado y extensión de la TVP, la existencia de trombofilia

subyacente, historia de trombosis previa, o la presencia de complicaciones de la HTP^{16,59}.

Finalmente, exponemos a continuación algoritmo de manejo propuesto (Figura 4) y las últimas recomendaciones recientes adoptadas de actuación para la trombosis portal cirrótica por Baveno y la SETH, basadas en el sistema GRADE de evaluación^{59,67,79}: “A” (evidencia alta proveniente ensayos clínicos randomizados), “B” (evidencia moderada de limitación metodológica), “C” (evidencia baja de estudios observacionales/no sistemática), fuerza de la recomendación 1 (robusta), 2 (débil):

- Se debe evaluar la permeabilidad de la VP en todos los pacientes con cirrosis hepática en lista espera TH cada 3 meses, alternando ecodoppler con técnicas radiológicas dinámicas (angioTC/angioRM), así como evaluar la potencial progresión de la trombosis (1B).

- En caso de CHC y TVP, no implica origen tumoral, requiere de prueba imagen con contraste confirmatoria o biopsia del trombo (1A).
- En pacientes con cirrosis y TVP puede considerarse estudio trombofilia (no de forma universal) si historia familiar o sospecha biológica (1A).
- En pacientes con TVP y varices esofágicas que requieran anticoagulación deben recibir profilaxis hemorrágica (con BBNS o ligadura) sin demora. Si precisan puede iniciarse profilaxis y anticoagulación simultáneamente (1A).
- Se recomienda terapia anticoagulante (TA) en todos los pacientes con TVP parcial (>50%) o completa en lista espera TH o potenciales candidatos al mismo, si no existen contraindicaciones, especialmente si extensión a la VMS ó no, progresión de la trombosis, o si es sintomática -independientemente de la extensión-

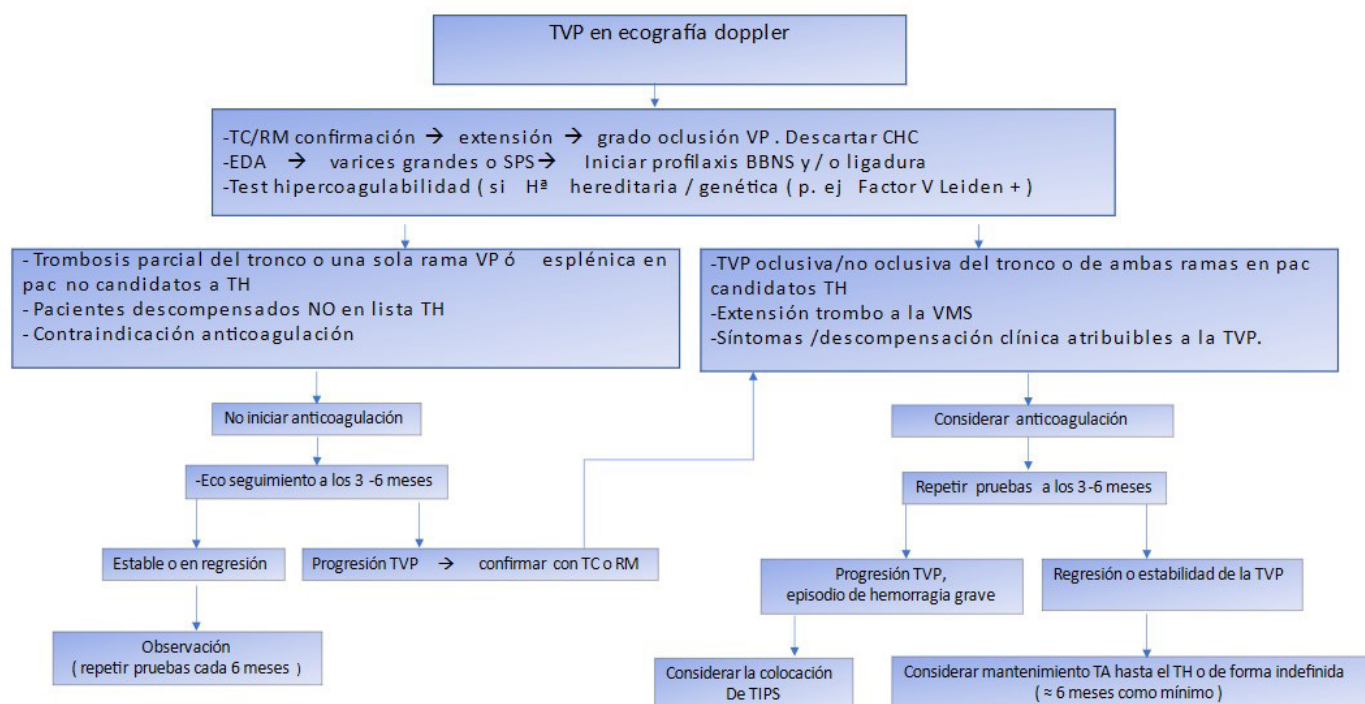


Figura 4

Enfoque terapia anticoagulante Debajo figura: FIGURA.4 Enfoque terapia anticoagulante en pacientes cirróticos con TVP considerando riesgo-beneficio. Abrev: TC tomografía computarizada, RM resonancia magnética, EDA endoscopia oral alta, SPS signos premonitorios sangrado, BBNS betabloqueantes no cardiosselectivos, TA terapia anticoagulante.

y mantenida hasta el TH independientemente de la resolución del trombo (1 A).

- La anticoagulación debe iniciarse con HBPM en 1ª línea (1C). Ajustando la dosis al peso, función renal, cifra plaquetas, no siendo necesario monitorizar los niveles anti-Xa, salvo en embarazadas, pacientes obesos o con insuficiencia renal, valorando riesgo beneficio individual (1 A).
- Los AVK pueden considerarse en 2ª línea, pudiendo revertirse su efecto mediante vitamina K o complejo protrombínico (1 B).
- Con la evidencia actual se aceptan el uso de ACOD en pacientes Child-Pugh A en las indicaciones aprobadas. Apixabán, edoxabán y rivaroxabán contraindicados con FG < 15 ml/min y dabigatrán con FG < 30 ml/min. Dada la posibilidad de acumulación, el uso de dabigatrán y apixabán debe ser cauteloso en Child-Pugh B, al igual que en pacientes con aclaramiento creatinina < a 30 ml/min (rivaroxabán y edoxabán están contraindicados). En Child-Pugh C no se recomienda fuera de estudios controlados (B2).
- La indicación del TIPS en pacientes con TVP debe evaluarse mediante equipo multidisciplinar de forma individual, especialmente si no hay recanalización tras TA en aquellos en lista TH (C2). Está contraindicado en Child-Pugh C (1 A). La trombólisis percutánea debe valorarse de igual forma por el equipo individualizando cada caso (1 A).

con los nuevos ACOD, por lo que estimar los riesgos / beneficios sigue siendo un reto, quedando su indicación en la TP cirrótica excluida de la ficha técnica, y no estando financiados para esta indicación. Las guías de práctica clínica basadas en opiniones de expertos se decantan a favor de la anticoagulación precoz con HBPM/AVK siendo relativamente segura en la cirrosis Child-Pugh A para el tratamiento de la TVP en aquellos candidatos a TH^{16,59}, siempre individualizando la decisión clínica, y con el objetivo de la prevención de la progresión del trombo y la recanalización de la VP al momento del TH para permitir la anastomosis porto-portal termino-terminal.

Aunque consideramos que se requieren de más ensayos prospectivos en la que se incluyan pacientes cirróticos y se determine si requieren ajuste de dosificación, habida cuenta del compromiso en la metabolización hepática y si se beneficiarían de pruebas de laboratorio a efectos de individualización y aumento en la precisión de la TA, especialmente en los nuevos ACOD. De momento, nos guiamos por opiniones de expertos para la toma decisiones clínicas. En cualquier caso, en el momento actual, con todas las consideraciones indicadas, la anticoagulación se postula como abordaje terapéutico primordial de forma precoz y segura, siempre tras una correcta profilaxis de sangrado gastrointestinal, constituyendo una norma con el máximo grado de evidencia^{16,59,67}.

Bibliografía

1. Simonds JP. Chronic occlusion of the portal vein. Arch Surg 1936; 33:397-424.
2. Scoutt LM, Zavin ML, Taylor KJW. Doppler ultrasound clinical application. Radiology.1990;174:309-319.
3. Leach SD, Meier GH, Gusberg RJ. Endoscopic sclerotherapy: A risk factor for splanchnic venous thrombosis. J Vasc Surg. 1989; 10: 9-13.
4. Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of non neoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation : a systematic review. Trasplantation 2012;94 : 1145-1153.

Conclusiones

A día de hoy, con la evidencia disponible, no existen claros predictores de recanalización espontánea de la TP, futuros estudios prospectivos deberían monitorizar los datos de eventual recanalización para entender mejor la historia natural de la TP y seleccionar con mayor precisión a los pacientes que se beneficiarán del tratamiento.

Generalmente, no existen ensayos prospectivos en estas poblaciones, y con frecuencia los cirróticos son excluidos de los estudios de anticoagulación, especialmente

5. Ogren M, Berqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2115-2119.
6. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. 1992; 16 : 1195-8.
7. Violi F, Ferro D, Basili S et al. Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients. *Thromb Haemost* 1997; 77 : 44-47.
8. Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015 ; 61: 660-667.
9. Saad E. Portosystemic shunt syndrome and endovascular management of hepatic encephalopathy. *Semin Interv Radiol* 2014; 31: 262-265.
10. Violi F, Corazza RG, Caldwell SH, et al. Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis : Italian venous Thrombotic Events Registry. *Intern Emerg Med* 2016 Dec;11(8):1059-1066.
11. Harding DJ, Perera MTP, Chen F, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis : Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol* 2015; 21 : 6769-6784.
12. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splenic vein thrombosis in candidates for liver transplantation : usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005; 54 : 691-697.
13. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalcin K, Olliff S, Buckels J, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management , and outcome. *Transplantation*. 2000; 69 : 1873-81.
14. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, , et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients : Role of genetic thrombophilia . *Endoscopy*. 2002; 34 : 535-8.
15. Pellicelli AM, D'ambrosio G, Barbaro G, Villani R, Guarascio P. Clinical and genetic factors associated to development of portal vein thrombosis in cirrhotic patients without hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011; 54 Suppl 1: S77.
16. European Association for the study of the liver . EASL Clinical Practice Guidelines: vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64: 179-202.
17. Krebs C , Giyanani V, Eisenberg R. *Ultrasound Atlas of Vascular Diseases*. Cap 6. 135-225.
18. Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, Perrella RR, Ragavendra N, Busuttil RW, et al. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 157: 293-6.
19. Sabba C, Merkel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, Sacerdoti D, et al. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein : effect of a cooperative training program. *Hepatology*. 1995; 21: 428-33.
20. Lencioni R, Caramelia D, Sanguinetti F , et al. Portal vein thrombosis after percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: Value of color Doppler sonography in distinguishing chemical and tumor thrombi. *AJR* 1995 ; 164: 1125-1130.
21. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Hepatic artery resistance changes in portal vein thrombosis. 1995; 196: 95-98.
22. Furuse J, Matsutani S, Yoshikawa M , et al. Diagnosis of portal tumor thrombus by pulsed Doppler ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 1992.
23. Dodd III GD, Memel DS, Baron RL, Eichner L, Santiguida LA. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis : does sonographic detection of intrathrombus flow allow differentiation of benign and malignant thrombus *AJR*. 1995; 165 : 573-7.
24. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR* 2006; 186 : 763-73.
25. Nakao N, Miura K, Takahashi H, et al. Hepatic perfusion in cavernous transformation of the portal vein : Evaluation by using CT angiography. *AJR* 1989; 152: 985-986.
26. Ueno N, Sasaki A, Tomiyama T, Tano S, Ken Kimura. Color doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein. *Clin Ultrasound*. 1997;25:227---33.

27. El-Karaksy H, El-Raziky M. Splachnic vein thrombosis in the Mediterranean area in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3:e2011027.
28. Plessier A, Darwish Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology.* 2010;51:210-218.
29. Marin D, Galluzzo A, Plessier A, et al. Focal nodular hyperplasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein: Prevalence, MR findings and natural history. *Eur Radiol.* 2011;21:2074-82.
30. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, et al. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis 574-577. *Gastroenterology* 2016; 151: 574-577.
31. Stein JG, Wang J, Shah PM, et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study. *Liver Int* 2018; 38:94- 101.
32. Giráldez A, Trigo C, Nacarino V , et al. Trombosis Portal en la cirrosis hepática. *RAPD* 2014; 37 : 28-36.
33. Intagliata N, Caldwell H et Tripodi A. Diagnosis, development, and treatment of Portal Vein Thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1582-1599.
34. Hernández-Gea V, De Gottardi A, Leebeek F, et al. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2019; 71 175-199.
35. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost.* 2008;6 : 2-9.
36. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011;365:147-56.
37. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:1381-5 (garcía -pagan 2017).
38. Vilgrain V, Condat B, Bureau C, et al. Atrophy-hypertrophy complex in patients with cavernomatous transformation of the portal vein: CT evaluation. *Radiology* 2006; 241: 149-155.
39. EASL-ALEH Clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-264.
40. Zacharia GS, Rangan K, Kandiyil S, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in extrahepatic portal venous obstruction. *Ann Gastroenterol* 2013; 26: 363-364.
41. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascitis albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215-220.
42. Erkan O, Bozdayi AM, Disiyebaz S, et al. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis . *J Hepatol* 2004; 40 : 736-741.
43. Smalberg JH, Kruip MJ, Janssen HL et al. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis : similarities and *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 : 485-493.
44. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med* 2011: 270 : 110-122.
45. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An Imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-2111.
46. Kalambokis GN, Oikonomou A, Christou L, et al. Von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *J Hepatol* 2016; 65 : 921-928.
47. Llamas I, Molina C, Estévez M . Alteraciones de la hemostasia en la cirrosis hepática *RAPD* 2018; 41: 183-192.
48. 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.
49. 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.

50. Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, 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.
51. Middeldorp S. Inherited thrombophilia : a doubled-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog* 2016; 2016 : 1-9.
52. Wu X, Yao Z, Zhao L, et al. Phosphatidylserine on blood cells and endothelial cells contributes to the hypercoagulable state in cirrhosis. *Liver Int* 2016; 36: 1800-1810.
53. Starlinger P, Ahn JC, Mullan A, et al. The Addition of C-Reactive Protein and von Willebrand Factor to Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Improves Prediction of Waitlist Mortality. *Hepatology* 2021 ; 74 : 1533-1545.
54. Qi X, Guo X, Yoshida EM, et al. Transient portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *BMC Med* 2018; 16:83.
55. Luca A, Caruso S, Milazzo M, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012;265:124-132.
56. La Mura V, Braham S, Tosetti G, et al. Harmful and beneficial effects of anticocagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastronterol Hepatol* 2018; 16: 1146-1152.
57. Martín M, Albillos A, Bañares R, et al. Enfermedades vasculares del hígado. *Guías Clínicas de la Sociedad Catalana de Digestología y de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Gastroenterol Hepatol* 2017; 40(8):538-580.
58. Chen H, Turon F, Hernández-Gea V, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2016; 22:352-365.
59. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. December 29, 2021DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>.
60. Bangui P, Lim C, Levesque E, et al. Novel classification of non-malignant portal vein thrombosis : a guide to surgical decision-making during liver transplantation. *J Hepatol* 2019; 71 : 1038-1050.
61. Ageno 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.
62. Rodríguez -Castro K, 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.
63. Senzolo M, Riva N, Dentali, et al. PS064-Long term outcome of splanchnic vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;64:S168.
64. Fredenburgh JC, Weitz JI. New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021; 19:20-29.
65. De Gottardi A, Trbicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct anti-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017; 37: 694-699.
66. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, 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.
67. Montalvá E, Rodríguez-Perálvarez-M, Blasi A, et al. Consensus statement on Hemostatic management, anticoagulation, and antiplatelet therapy in Liver transplantation. *Transplantation* 2022; 00: 1-9.zdoi10 1097/TP0000000000004014.
68. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 2015; 62 : 575-583.
69. Luca A, Miraglia R, Caruso S, et al. Short – and long term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60:846-852.
70. Marchetti M, Castoldi E, Spronk HM, et al. Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2008; 112 : 4061-4068.
71. Qui X, He C, Guo W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with variceal bleeding in liver cirrhosis: outcomes and predictors in a prospective cohort study. *Liver Int* 2016; 36 : 667-676.

72. Senzolo M, Burra P, Patch D, Burroughs AK. Tips for portal vein thrombosis in cirrhosis: Not only unblocking a pipe. *J Hepatol*. 2011; 55:945-946.

73. Klinger C, Riercken B, Schmidt A, et al. Transjugular portal vein recanalization with creation of intrahepatic portosystemic shunt (PVR-TIPS) in patients with chronic non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis. *Z Gastroenterol* 2018; 56 : 221-237.

74. Thornburg B, Desai k, Hickey R, et al. Pretransplantation portal vein recanalization and Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for chronic portal vein thrombosis : final analysis of a 61 patient cohort. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28: 1714-1721.

75. Werner KT, Sando S, Carey EJ, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation : outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1776-1180.

76. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008 ; 111: 4922-4929.

77. Poisson J, Plessier A, Kiladjian JJ, et al. Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2017; 67: 501-507.

78. Smalberg JH, Arends LR Valla DC , et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012;120: 4921-4928.

79. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 ; 336 : 1049-1051.

80. Chung JK, Kim GH, Lee JH, et al. Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis:a propensity score matching analysis. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20 : 384-391.

81. Cui SB, Shu RH, Yan SP, et al. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different dosis of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B. *Eur J Gastroenterol* 2015; 27: 914-919.

82. 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.

83. Kwon J, Koh Y, Yu SJ, et al. Low molecular weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: efficacy and the risk of hemorrhagic complications. *Thromb Res* 2018; 163:71-76.

84. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawould MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban vs warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019; 113:86-91.

85. Pettinari I, Vukotic R, Stefanescu H, et al. Clinical Impact and Safety of Anticoagulants for Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2019 ;114 :258-266.

86. S Miyakis, MD Lockshin, T Atsumi, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haematost* 2006; 4(2): 295-306.