



Clase Magistral: Trombosis No-Cirrótica No-Tumoral del eje Espleno-Porto-Mesentérico

Autor: Juan Carlos García - Pagán

El término trombosis venosa portal debería hacer referencia a la trombosis que afecta únicamente al tronco portal, extendiéndose o no a las ramas portales intrahepáticas. En aquellos pacientes en los que la trombosis se extiende a la vena esplénica, a la vena mesentérica superior o a la vena mesentérica inferior debería utilizarse el término de trombosis venosa del eje esplenoportal (TVEP).

La TVEP es más frecuente en pacientes con una enfermedad hepática crónica con hipertensión portal y/o en pacientes con neoplasias hepáticas. No obstante, en aproximadamente un tercio de los casos es atribuible a un origen no-cirrótico y no-tumoral. En esta revisión nos referiremos a esta.

Etiología.

Si se realiza un estudio exhaustivo hasta en un 70% de estos pacientes se logra identificar un factor etiológico responsable de la TVEP. De éstos, hasta en un 60% de los casos se identifican factores trombogénicos sistémicos y hasta en un 30-40%, factores locales predisponentes. En más del 15% de los pacientes coexisten factores etiológicos múltiples. Por todo ello, ante todo paciente con TVEP, debe realizarse un estudio minucioso de todos los factores etiológicos conocidos. Las Neoplasias mieloproliferativas (NMP) son una causa frecuente de TVEP. Sin embargo, la hemodilución y el hiperesplenismo secundarios a la HTP pueden dificultar el diagnóstico al enmascarar sus características típicas de la sangre. En este sentido, el diagnóstico se ha visto facilitado gracias a la introducción de la determinación de las mutaciones adquirida del gen *Janus Kinase 2* (JAK2 V617F) y de la calreticulina. Recientemente se ha mostrado que las nuevas técnicas de secuenciación (Next Generation Sequencing; NGS) tendrían una mayor capacidad para detectar estas



mutaciones. NGS podría además identificar la presencia de otras mutaciones que se han relacionado con clonalidad hematopoyética y que podrían asociarse a un mayor riesgo trombótico. Otras enfermedades menos frecuentes son el síndrome antifosfolípido y la hemoglobinuria paroxística nocturna. También han sido identificados otros trastornos protrombóticos hereditarios como la mutación del factor II o del factor V de Leiden, la deficiencia de la proteína C, de la proteína S o de antitrombina III.

Otras situaciones protrombóticas son los factores locales. Éstos hacen referencia tanto a enfermedades infecciosas-inflamatorias como a lesiones del eje venoso portal (i.e. esplenectomía). La presencia de un factor local no excluye la presencia de uno o varios trastornos trombofílicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La TVEP puede ser diagnosticada en el momento en que se produce la trombosis portal aguda o puede ocurrir que este evento inicial pase desapercibido y sea diagnosticada en fase crónica.

Fase aguda de la trombosis portal:

La presencia y severidad de los síntomas en la trombosis portal aguda se atribuye a la velocidad en la instauración de la trombosis y la extensión de la misma. Los pacientes presentan dolor abdominal, fiebre, y respuesta inflamatoria sistémica. En el 80% de los casos el dolor se asocia a síntomas dispépticos inespecíficos y malestar general. En muchos de estos casos estas manifestaciones se solapan con las del factor desencadenante, como puede ser la cirugía reciente o la pancreatitis aguda.

En los casos en los que la trombosis afecta a los pequeños arcos mesentéricos, o en los que el diagnóstico y tratamiento se retrasa, pueden aparecer síntomas de isquemia intestinal. La presencia de necrosis isquémica intestinal debe sospecharse cuando el



cuadro se acompaña de hematoquecia, defensa abdominal, líquido libre intrabdominal, insuficiencia renal o acidosis metabólica.

Es importante destacar que, tras el episodio agudo, si no se logra la recanalización, las varices gastroesofágicas pueden desarrollarse precozmente, incluso durante el primer mes desde el inicio de los síntomas. No obstante, en otros pacientes la aparición de las mismas puede retrasarse meses o años. Por ello, en pacientes con TVEP aguda creemos recomendable la realización de una endoscopia precoz para el cribado de varices a los 2-3 meses del episodio agudo y repetirla nuevamente a los 6-9 meses en los casos en los que las varices no estén presentes en la endoscopia inicial.

Fase crónica de la trombosis portal.

A pesar de lo mencionado previamente, con frecuencia el episodio agudo de la TVEP es asintomático o oligosintomático y pasa desapercibido, y la trombosis portal crónica no es diagnosticada hasta que el paciente desarrolla complicaciones secundarias a la HTP o éstas se detectan de modo incidental en otro contexto (i.e. varices esofágicas y/o esplenomegalia). Este modo de presentación está probablemente en relación a una instauración progresiva de la trombosis, dando tiempo al desarrollo de colaterales que superan el territorio trombosado y que evitan la aparición de las manifestaciones clínicas características del episodio agudo. Estas colaterales se forman en pocos días pudiendo establecerse el característico cavernoma ya en el plazo de 3 a 5 semanas.

La endoscopia digestiva alta muestra varices en el 20-55% de los casos diagnosticados de trombosis portal crónica y generalmente las varices son ya de gran tamaño en el momento de su diagnóstico. A diferencia de la cirrosis hepática, la presencia de varices ectópicas en duodeno, región anorrectal o lecho vesicular son más frecuentes en las TVEP. Sin embargo, la gastropatía por hipertensión portal es rara en esta entidad.

La hemorragia digestiva por varices esofágicas es la manifestación clínica más frecuente, tanto en niños como en adultos, con una incidencia en pacientes sin



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

tratamiento de 25 por 100 pacientes-año. Si bien la gravedad y requerimientos transfusionales pueden ser muy elevados, la mortalidad asociada a estos episodios de hemorragia es baja.

En más del 80% de los pacientes con obstrucción crónica de la vena porta se identifican, mediante técnicas de imagen colangiográficas anormalidades de la vesícula y vía biliar, intra y extrahepática, lo que se define como colangiopatía portal. Esta entidad, también descrita en niños, se ha atribuido a la posible lesión isquémica secundaria a la TVEP pero más probablemente, sea debida a la compresión biliar por las colaterales periportales que componen el cavernoma. A pesar de la alta frecuencia de alteraciones biliares en las pruebas de imagen (principalmente estenosis, dilataciones, angulaciones e irregularidad del conducto biliar) la repercusión clínica como la colecistitis, colangitis y la ictericia obstructiva son mucho menos frecuentes y pueden ocurrir entre un 5 y un 35% de pacientes. El aumento de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa son las alteraciones más frecuentemente halladas en pacientes con colangiopatía portal. No obstante, incluso en pacientes con francas dilataciones de la vía biliar, estas enzimas pueden ser completamente normales. Por ello, la normalidad o elevación de los enzimas de colestasis, no descarta la presencia de colangiopatía portal, siendo necesario para su diagnóstico la realización de una prueba de imagen. Si bien, especialmente las formas con mayor dilatación de la vía biliar pueden ser detectadas por la ultrasonografía y por la tomografía axial computerizada (TAC), la prueba actualmente más sensible para su detección es la colangio-resonancia magnética nuclear (RMN).

La ascitis es considerada una manifestación tardía, y suele estar asociada a un evento desencadenante como puede ser la hemorragia digestiva o la infección. La ascitis relacionada con al TVEP suele controlarse bien con tratamiento médico, en caso contrario, deberían descartarse otras causas de ascitis.



Aunque la encefalopatía hepática manifiesta es rara. La mitad de los pacientes con TVEP no-cirrótica no-tumoral, desarrollan alteraciones neurológicas subclínicas comparables a la encefalopatía subclínica que desarrollan los pacientes cirróticos.

DIAGNOSTICO

La ecografía Doppler abdominal llevada a cabo por un facultativo con experiencia e informado sobre la sospecha del cuadro, es la técnica de elección a realizar cuando se sospecha una trombosis portal. Sin embargo, su capacidad diagnóstica se reduce en presencia de gas intestinal u obesidad, y su principal limitación es no poder evaluar si la trombosis se extiende a la vena mesentérica y/o esplénica. Ello es relevante ya que cuando se realiza el diagnóstico de una trombosis portal es importante cuantificar la extensión y el porcentaje de luz que ocupa, así como en el seguimiento, para evaluar la respuesta al tratamiento o detectar una posible progresión. "La angio-RM y la angio-TC se han convertido en las técnicas esenciales para evaluar la extensión de la trombosis.

En la fase crónica las técnicas de imagen muestran la presencia de un cavernoma. En formas evolucionadas, no es infrecuente que las pruebas de imagen pongan de manifiesto un hígado con alteración de la arquitectura (zonas de atrofia/hipertrofia) e incluso imágenes nodulares correspondientes a áreas de hiperplasia nodular regenerativa en relación con la alteración de la perfusión hepática, que podría simular un hepatocarcinoma. En estos casos es importante establecer el diagnóstico diferencial de cirrosis con trombosis portal asociada. En estos estadios, la biopsia sí que permite descartar enfermedades hepáticas crónicas subyacentes. La presencia de un valor normal en la elastografía de transición, FibroScan®, puede ayudar en a distinguir entre la TVEP cirrótica y no cirrótica.

Tratamiento trombosis venosa portal aguda

Anticoagulación: Tras el diagnóstico de TVEP aguda debe iniciarse la anticoagulación lo más precozmente posible. La recomendación de la anticoagulación se basa en la



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

observación que la recanalización espontánea es extremadamente infrecuente o nula. En contraste, con la anticoagulación se observa una recanalización parcial o completa en una proporción considerable de pacientes, que oscila en torno al 40%. En ausencia de daño isquémico intestinal severo, el dolor abdominal suele mejorar en pocas horas tras el inicio de la anticoagulación. Cuando se sospeche afectación isquémica intestinal se debe realizar seguimiento con TAC.

La repermeabilización puede tener lugar hasta después de 4-6 meses tras el inicio de la anticoagulación. Por lo tanto, es recomendable mantener a los pacientes con anticoagulación durante al menos 6 meses e incluso se aconseja incluso un año de tratamiento anticoagulante. Más allá de este tiempo, la anticoagulación extendida parece razonable en los casos en los que se identifica un trastorno protrombótico, existan antecedentes personales o familiares de trombosis venosa o historia previa de dolor abdominal sospechoso de ser isquémico.

No se han incluido pacientes con trombosis esplánicas en ensayos clínicos de fase III de los anticoagulantes orales directos (ACODs). Tan sólo, existen datos muy preliminares y casos aislados publicados sobre los nuevos anticoagulantes directos que sugieren que podrían ser una opción en los pacientes con trombosis portal.

Una vez retirado el tratamiento anticoagulante, la trombosis recurrente presenta una incidencia de 6.5 por 100 pacientes-año. Su principal factor predictivo es la presencia de una enfermedad procoagulante subyacente. No obstante, se estima que la retrombosis es más frecuente de lo previamente descrito y muchas veces es inicialmente asintomática y tan sólo detectada si se realizan pruebas de imagen seriadas específicamente para descartarla.

La seguridad de la anticoagulación a largo plazo en pacientes con TVEP ha sido evaluada en escasos estudios publicados hasta la fecha. En ellos, no se ha demostrado que la anticoagulación aumente el número ni la gravedad de los episodios de hemorragia digestiva o trombopenia, siempre que se adopten las medidas pertinentes de profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia por varices esófago-gástricas



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

previamente al inicio de la misma. Así, en un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 95 pacientes con trombosis portal aguda que recibieron tratamiento anticoagulante, tras un seguimiento medio de aproximadamente un año, nueve pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas (la mayoría hemorragias gastrointestinales), cinco de los cuales requirieron transfusión sanguínea y no hubo mortalidad asociada. Estos resultados sugieren que el tratamiento anticoagulante en los pacientes con TVEP aguda es eficaz y seguro, y que la anticoagulación puede ser instaurada incluso en presencia de enfermedades subyacentes graves, incluso trombopenia, ya que los efectos adversos durante la misma son infrecuentes.

Otras medidas terapéuticas: La indicación de terapias agresivas como la administración de fármacos trombolíticos (por vía sistémica o a nivel arterial mesentérico, o bien su administración *in situ* mediante acceso venoso transyugular o percutáneo transhepático), es controvertida. Por ello, debido a la alta tasa de complicaciones graves, este tratamiento debe ser limitado a casos excepcionales. Se ha propuesto la colocación de un shunt portosistémico transyugular intrahepático (TIPS, del inglés *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) para asegurar un buen flujo portal, en especial en pacientes con síndrome de SBC asociado. Sin embargo, no hay suficientes datos que hayan evaluado el riesgo-beneficio de esta maniobra en comparación con la anticoagulación precoz. Existe un amplio consenso para la no indicación de la trombectomía quirúrgica, ya que la recurrencia es la norma si no se administra tratamiento anticoagulante de forma simultánea.

Tratamiento Cavernomatosis portal

Anticoagulación: Los objetivos, de la anticoagulación en la TVEP crónica son evitar fenómenos de retrombosis del eje esplenoportal que podrían agravar la HTP y evitar fenómenos trombóticos en otros territorios vasculares (tanto arteriales como venosos). No existen estudios controlados que hayan evaluado el riesgo-beneficio de esta estrategia y esta se basa fundamentalmente en datos obtenidos de cohortes



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

retrospectivas. Estos han mostrado una reducción en el riesgo de nuevos eventos trombóticos con anticoagulación, sin o con tan sólo un ligero aumento en el riesgo de hemorragia respecto al grupo que no recibió anticoagulación.

Tratamiento de la hipertensión portal: La actitud que actualmente se adopta para el tratamiento de las complicaciones de la HTP en estos pacientes es la misma que en los pacientes con cirrosis hepática.

Tratamiento de la colangiopatía portal: No existen estudios que hayan evaluado de forma prospectiva las siguientes recomendaciones de tratamiento de la colangiopatía portal. A pesar de ello, se recomienda iniciar la administración de ácido ursodeoxicólico (a dosis de 10-15 mg/kg/día) en todo paciente con colangiopatía portal sintomática. En aquellas ocasiones en las que exista coledocolitiasis debe de realizarse una esfinterotomía y extracción del cálculo por CPRE. La esfinterotomía no suele ser eficaz si no existe litiasis coledocal. En caso de persistir sintomatología debería considerarse la colocación de una prótesis biliar, que se tendrá que recambiar de forma periódica con el fin de evitar la previsible obstrucción de la misma. Cuando existan vasos subsidiarios de descompresión, el intento de recanalización portal o la derivación quirúrgica del eje-esplenoportal, podría disminuir la compresión del cavernoma sobre la vía biliar, al descomprimir el sistema venoso portal.

EVOLUCION Y PRONÓSTICO

Estudios recientes reflejan que la trombosis portal tiene un buen pronóstico, situándose la tasa de supervivencia superior al 81% a los 10 años. La mortalidad en los pacientes con TVEP crónica, es debida principalmente a las enfermedades asociadas más que a las complicaciones de la HTP. Aproximadamente la mitad de los fallecidos como consecuencia directa de la TVEP lo hacen por hemorragia digestiva y el resto (el restante 25%) por trombosis extensa o recurrente.