



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**“Análisis Retrospectivo del Impacto de la
Trombosis de la Vena Porta en el Trasplante
Hepático Ortotópico”**

Alumno: Pino Díaz, Verónica

Tutor: Arroyo Sebastián, Antonio

Curso: 2014-2015

RESUMEN

Introducción

La trombosis de la vena porta es un punto crítico en el comité de trasplantes y del manejo del paciente en lista de espera por su impacto en la morbilidad y mortalidad así como un desafío de la técnica quirúrgica y de las terapias de anticoagulación e inmunosupresión.

Objetivo

Analizar la incidencia de trombosis venosa portal en los candidatos a trasplante hepático ortotópico en nuestro centro, así como los factores pre y posoperatorios que puedan estar relacionados con esta complicación y las tasas de supervivencia al año.

Material y Método

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes sometidos a trasplantes hepático ortotópico en el Hospital Universitario Virgen del Rocío desde Junio de 2007 hasta Diciembre de 2013.

Los candidatos fueron clasificados de acuerdo a si presentaban trombosis venosa portal. En todos los casos, consideraremos la edad, el sexo, el MELD score, tipo de trombosis, estudio diagnóstico de imagen, la técnica quirúrgica, la transfusión de concentrados de hematíes, pico GPT, el flujo portal posrevascularización y la tasa de supervivencia.

Importancia

El resultado del análisis de los datos estudiados podrá utilizarse para la realización de un protocolo que sirva a nuestro servicio para optimizar los recursos necesarios en pacientes que presenten esta complicación.

Palabras claves

Portal vein thrombosis, liver transplantation, surgical management, outcome

ABSTRACT

Introduction

Portal vein thrombosis is a critical point in the transplant committee and the management of the patient on the waiting list for its impact on morbidity and mortality for surgical and anticoagulation therapy and immusupression challenge.

Objective

The objective of the present study was to analyze the incidence of portal vein thrombosis (PVT) in liver transplantation candidates at surgery department, and preoperative and postoperative factors comparing morbidity and mortality rates among those affected with and those free of this complication.

Method

We undertook a prospective study of orthotopic liver transplantations from deceased donors in 360 recipients from June 2007 until December 2013.

Recipients were classified according to whether they had PVT. In all cases, we considered age, sex, Model for End-stage Liver Disease score, indication for transplantation, type of thrombosis, imaging study, surgical technique, blood transfusion, GPT peak, portal flow revascularization and survival rate.

Relevance

The result of the analysis of the data studied can be used to perform a protocol that serves as a tool to optimize resources at surgery department of this hospital in patients with this complication.

Keywords

Portal vein thrombosis, liver transplantation, surgical management, outcome

ÍNDICE

• ASPECTOS PRELIMINARES	
○ Resumen/palabras claves	2
○ Abstract/keyword	3
• CUERPO TFM	
○ INTRODUCCIÓN y REVISIÓN LITERATURA	5
1. Epidemiología y Clasificación	6
2. Fisiopatología	7
3. Clínica	7
4. Diagnóstico	8
5. Tratamiento Preoperatorio	8
6. Abordaje Quirúrgico	9
○ HIPÓTESIS	11
○ OBJETIVOS	11
○ METODOLOGÍA	12
1. Aspectos generales	12
2. Recogida de información	12
3. Población	13
4. Variables a estudio	14
5. Análisis Estadístico	15
○ PLAN DE TRABAJO	16
○ ASPECTOS ÉTICOS	17
○ PRESUPUESTO	17
○ RESULTADOS	18
• ANEXOS	22
• BIBLIOGRAFÍA	24

I. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA

La historia del trasplante hepático va indisolublemente ligada a la de un cirujano norteamericano nacido en Iowa: Thomas Starzl. Verdadero antecesor de los “TRANSPLANT SURGEONS”. Preparó una técnica experimental de trasplantes en animales que validó hasta la saciedad y el 1 de Marzo de 1963, casi cinco años antes de que Barnard se atreviera con el corazón, llevó a cabo el primer trasplante de hígado en el Veteran’s Hospital de Denver, Colorado.

La historia del trasplante de hígado está plagada de numerosos intentos en todo el mundo durante los sesenta y los setenta, pero con unos resultados muy pobres, que en las mejores manos apenas supone una supervivencia al año de un 30% de los pacientes. Hay que esperar a los ochenta para que las mejoras de todo tipo: quirúrgicas, de anestesia, de manejo de la coagulación, pero sobre todo de inmunosupresión lleven a una verdadera explosión de la técnica. Una conferencia de consenso celebrada bajo los auspicios de los NIH norteamericanos en Bethesda (Maryland) en Junio de 1983 supone la declaración del trasplante hepático como de utilidad terapéutica demostrada y su verdadera difusión por todo el mundo. (1)

En España fueron los doctores Carles Margarit y Eduardo Jaurrieta en el hospital de Bellvitge de l’Hospitalet, Barcelona, en 1984 quienes hicieron con éxito la primera operación. Hoy se efectúa en 24 hospitales de todo el estado y son más de mil los enfermos que anualmente reciben un trasplante hepático en nuestro país, con diferencia el que más realiza del mundo en relación a su población. Los españoles tan solo somos un 0,7% de la población del planeta, pero realizamos desde hace años cerca del 10 % de todos los trasplantes de hígado. (2)

Respecto al manejo de la trombosis de la vena porta (TP) en el paciente candidato a trasplante hepático ortotópico, desde Thomas, Starzl hasta finales de la década de 1980 se consideró la TP un criterio de contraindicación al trasplante hepático por las dificultades para recuperar el flujo portal (3). La primera LT éxito en un paciente con PVT se informó por el grupo de Pittsburgh en 1985 utilizando un aloinjerto vena ilíaca(4). Dos años después, el mismo grupo presentó la primera gran serie de LT en

pacientes con PVT (n = 22), que representa un documento de referencia en este campo (5). Actualmente los casos de TP leve (I-II de Yerdel) no cuestionan el trasplante hepático, sin embargo, los casos más extensos de TP (III-V de Yerdel) sí plantean un punto crítico en el comité de trasplante. (ver fig.1)

1. EPIDEMIOLOGIA Y CLASIFICACIÓN

La prevalencia de TP en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático en la evaluación preoperatoria o en el momento del trasplante varía de 5 % a 26 % (ANEXO 1) con una estimación del 7%. (6).

Se han utilizado varias clasificaciones que van desde las puramente anatómicas , hasta las diseñadas para estrategias quirúrgicas, la clasificación más utilizada es la planteada por Yerdel, basada en el tipo de abordaje quirúrgico empleado que se determina en función del grado de trombosis así como la presencia o ausencia de vasos colaterales adecuados para la revascularización.

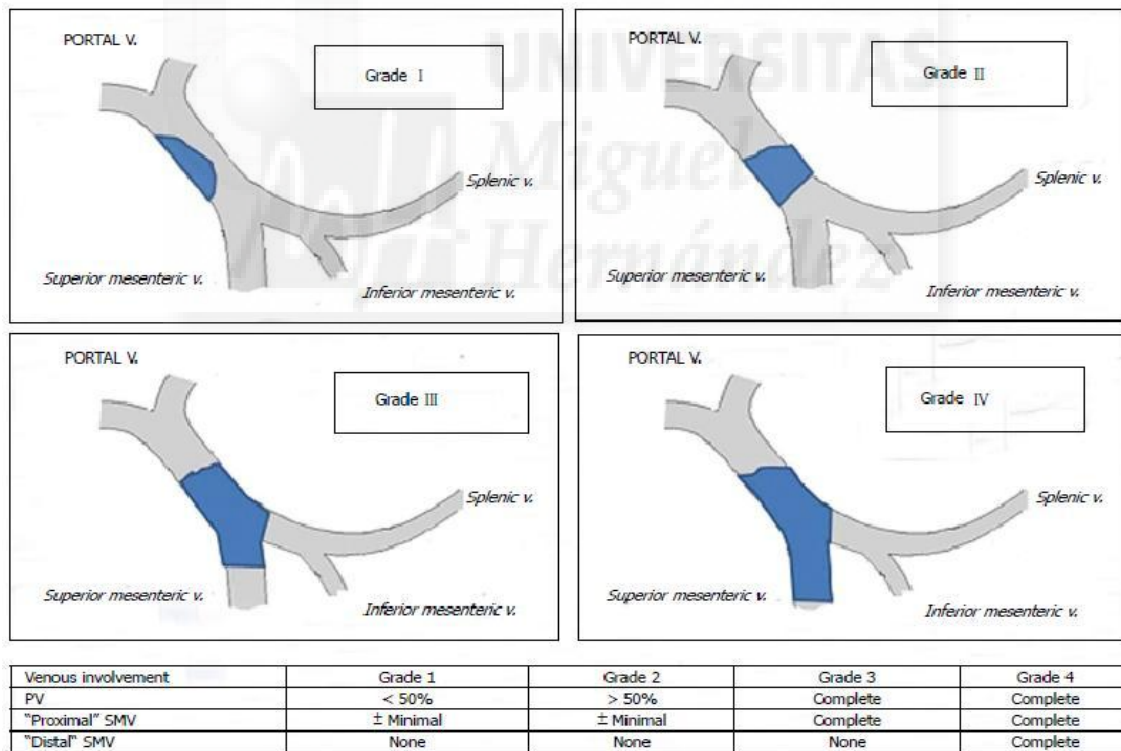


Fig.1 Clasificación de Yerdel.

2. FISIOPATOGENIA

En los pacientes no cirróticos, PVT más a menudo se relaciona con estados protrombótico (neoplasias y / sdrm. mieloproliferativos trastornos de la coagulación) (7-8). Por el contrario, en pacientes cirrótico, la hemodinámica portal parece ser el principal factor que conduce a la trombosis. Los cambios del parénquima característicos de la cirrosis que condicionan un aumento de la resistencia vascular intrahepática y un flujo portal reducido.

Paradójicamente, un bajo recuento de plaquetas parece ser un factor independiente predisponente para PVT en la cirrosis (8). La cirrosis avanzada provoca una disminución en los factores de coagulación, los cual sería visto teóricamente como " protección " contra la trombosis. Sin embargo, la evidencia muestra que los factores bajos de coagulación no lo hacen excluir la aparición de trombosis esplácnica y sistémica. De hecho, tanto los factores pro y anticoagulantes disminuyen en la cirrosis, lo que resulta en un equilibrio hemostático compensado (9).

Los estudios moleculares han demostrado que algunos genotipos trombofílicos, incluyendo la mutación del factor V Leiden, puede ser más frecuente en los pacientes cirróticos con PVT comparación a pacientes cirróticos sin trombosis.

3. CLÍNICA

La presentación clínica siempre depende de la extensión de la trombosis y el desarrollo de la circulación colateral. La presentación más frecuente en la TP crónica que suele cursar de forma casi asintomática, excepto por la presencia de varices, colaterales cutáneas, o ascitis (10). Por lo general, los pacientes con un avanzado trombosis no recuerda ningún episodio específico de dolor brusco como debut de la enfermedad. La mayoría de los pacientes desarrollar várices esofágicas, en contraste con TP aguda.

El hiperesplenismo y, en consecuencia, pancitopenia, son comúnmente presentes en TP crónica, sin embargo, si se conserva una rama de la vena porta y la presión portal es bastante normal, pueden incluso estar ausente. La ascitis y encefalopatía son poco frecuentes y transitorias, son más frecuentes después de un episodio de hemorragia gastrointestinal o renal asociado con fracaso o la sepsis en pacientes de mayor edad. Anomalías de el árbol biliar extrahepático se han reportado en más del 80% de los pacientes con TP crónica; compresión por colédoco o varices periportales. (Anexo2)

4. DIAGNÓSTICO

Es necesario con el fin de detectar la trombosis pruebas de imagen como la ecografía Doppler (US) y tomografía computarizada helicoidal multifásica (arterial y el portal) (TC) puede ser recomendado en la evaluación y el US como seguimiento trimestral.(11) La mayoría de los pacientes tienen trombosis parcial. La relativamente alta prevalencia de PVT en candidatos a trasplante podría estar relacionados con una enfermedad más avanzada. Sin embargo, la prevalencia de PVT en candidatos para el trasplante parece ser similar a la que se encuentra en los pacientes cirróticos que no eran necesariamente evaluado para el trasplante. Incluso en una reciente serie, una proporción significativa de pacientes con PVT en el momento de la cirugía se diagnosticaron previamente (hasta 50 %) (12). Este hallazgo podría estar relacionado con cualquiera de falsos negativos en las imágenes en evaluación o de la trombosis que ocurre mientras que en la lista de espera.

La tasa de falsos negativos puede variar obviamente según los protocolos de seguimiento por imagen. Sin embargo, incluso en pacientes sometidos a ecografía sistemática durante el tiempo de espera en intervalos cercanos (cada 3-4 meses), la tasa de no diagnosticados previamente se mantiene relativamente alta, haciendo hincapié en la necesidad de mejorar la detección.

5. TRATAMIENTO PREOPERATORIO

El objetivo principal en la gestión de TP en los candidatos para trasplante es lograr la recanalización al menos parcial de la vena porta, de modo que el flujo portal para el injerto puede ser restaurado a través de anastomosis convencional termino-terminal de la vena porta. Cuando la recanalización no es alcanzable, el objetivo es evitar una mayor extensión del trombo durante el tiempo de espera, sobre todo a la vena mesentérica superior. De hecho, cuando ni la vena porta, ni la vena mesentérica superior se pueden utilizar, (no-anatómicas) las técnicas alternativas para restaurar el flujo portal asocian un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

En los pacientes con TVP, dos enfoques pueden ser considerados: anticoagulación sistémica y derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS).

La terapia anticoagulante es la mejor manera de obtener recanalización de la vena porta; Sin embargo, no hay consenso sobre su aplicación, sólo en episodio agudo se obtienen tasas de recanalización del 69% si el inicio de anticoagulación es inmediato al 25% cuando se instituyó en la segunda semana.

La mayoría de las series descritas tratadas con anticoagulación han incluido heparina de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K, consiguen completar la recanalización en un 40-75% de los pacientes tratados y < 10% han progresado y la tasa de recanalización es significativamente mayor que en los controles que no recibieron anticoagulación (13). En la trombosis portal completa la recanalización es excepcional pero contribuye a evitar la progresión del trombo, sin efecto en la pérdida de sangre ni en el tiempo quirúrgico.

No hay evidencia de que el uso de anticoagulación aumente la HDA por varices, a pesar de ello se recomienda incrementar los B-bloqueantes.

Se ha propuesto el uso de terapia anticoagulante con Enoxaparina para prevenir las TVP de novo y parece reducir la incidencia frente a los placebos sin efectos adversos (14). Pero estos datos están aún por validarse.

TIPS

En la perspectiva de los candidatos a trasplantes, es crucial que no se inserten en sentido distal al tronco de la vena porta y la vena mesentérica superior, ya que pondría en peligro procedimiento de trasplante (15).

A largo plazo, la tasa de disfunción y / o retrombosis oscila entre 21% a 38% (16) y aproximadamente el 20-30% desarrollan encefalopatía por lo que generalmente están contraindicados en pacientes con alta puntuación MELD, debido a un mayor deterioro de la función hepática y un alto riesgo de mortalidad. Se ha propuesto 18 como el límite superior del valor umbral de puntuación MELD (16). Episodios previos de encefalopatía espontánea también representan una contraindicación. (Anexo 3)

6. ABORDAJE QUIRÚRGICO

El diagnóstico, la experiencia del cirujano y la clasificación intraoperatoria de la trombosis portal, dibujará el abordaje quirúrgico a realizar. Diversas técnicas quirúrgicas se pueden emplear para restaurar un adecuado flujo portal a los injertos de hígado. La anastomosis anatómica término terminal directa se debe llevar a cabo siempre que sea posible al ser la restauración más fisiológica. (Anexo 4)

La estrategia inicial para los grados I y II es la trombectomía o tromboendarterectomía. Si la trombosis implica un corto segmento de la vena porta, esto puede ser resecado o la parte residual del trombo puede ser fijado a la pared del vaso (18).

En el caso de trombosis portal tipo III, solo la trombectomía puede ser insuficiente, debido a la participación de la porción distal de la vena mesentérica superior. Si el flujo portal es insuficiente, se puede considerar diferentes opciones con el fin de establecer un adecuado flujo portal (> 600 ml / min) como son las derivaciones porto-sistémicas: esplenorenal o anastomosis a colaterales del receptor (coronaria o venas coledococianas) o la interposición de un injerto venoso.

El grado IV ha sido una contraindicación al trasplante hepático hasta hace 15 años, por la alta mortalidad, Actualmente, se contemplan diferentes técnicas para abordar esta complicación como son la anastomosis reno portal, la arterialización de la vena porta, la hemitransposition - cavo portal o el trasplante multivisceral (19)

- Las venas pericoledocianas o la vena coronaria pueden ser utilizadas para restablecer el flujo portal en las TP III / IV. Las dificultades vienen derivadas de la fragilidad de estas venas para soportar las suturas, la distancia y la longitud de las mismas y deben tener > 2 cm de diámetro.

- La Anastomosis Reno portal podría reservarse para los casos en que una anterior derivación espleno renal ya se ha realizado y es insuficiente ya que este procedimiento dará lugar a la descompresión del sistema portal.

- La Arterialización de la vena porta se considera que es una solución de rescate porque da lugar a la perfusión vascular no fisiológico en el hígado que está privado de factores espláncnicos derivado hepatotropos.

- El trasplante multivisceral representa la última opción quirúrgica en el grado IV PVT, permitiendo la sustitución de todo el sistema venoso espláncnico del receptor.

II. HIPÓTESIS

La trombosis de la vena porta se asocia a peor pronóstico en los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en nuestro centro.

III. OBJETIVOS

- Objetivo general: Identificar factores perioperatorios asociados a la trombosis de la vena porta que podrían controlarse para optimizar el manejo de este tipo de pacientes.
- Objetivo Principal: Conocer la tasa de supervivencia al año en los pacientes afectos por trombosis portal y compararla con los pacientes libres de esta complicación.
- Objetivos Secundarios:
 - Conocer y analizar la incidencia de trombosis portal en los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en nuestro centro.
 - Analizar las características clínicas, bioquímicas y el abordaje quirúrgico empleado durante el trasplante.
 - Analizar la sensibilidad y especificidad de las técnicas de imagen diagnósticas empleadas en los candidatos a trasplante hepático.

IV. METODOLOGÍA

1. ASPECTOS GENERALES

- Bases de datos: se realizará una búsqueda bibliográfica ordenada y actualizada a través de PubMed, EMBASE, IME.
- Tipo de estudio: Casos y controles (observacional, analítico, retrospectivo)
Unicéntrico
- Periodo de estudio: de Junio de 2007 a Diciembre de 2013
- Población: Pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico del Área Hospitalaria Virgen del Rocío de Sevilla desde Junio de 2007 a Diciembre 2013.
- Casos: Pacientes sometidos a trasplante hepático con diagnóstico intraoperatorio de trombosis portal.
- Controles: Pacientes sometidos a trasplante hepático sin trombosis de la vena portal confirmado intraoperatoriamente.

2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Revisamos las bases de datos Pubmed , EMBASE, IME con las palabras claves: **portal vein thrombosis, liver transplantation, surgical management, outcome** (para la búsqueda bibliográfica y los textos seleccionados se ha utilizado la lengua inglesa para no sesgar los resultados publicados) y utilizando los filtros:

- Todo tipo de artículos
- Publicados en los últimos 10 años
- Lengua: inglesa
- Especie: humanos
- Edad: Mayores de 18 años
- Medline

Hemos obtenido un total de 42 artículos destacando 8 artículos de revisión y dos artículos nacionales en el año 2007 () por lo que consideramos que se precisa de más análisis de los resultados de esta complicación en nuestro medio.

Se realizará una primera identificación de los pacientes de la base de datos general de trasplantados hepáticos de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y trasplante del Hospital Universitario Virgen del Rocío desde Junio de 2007 a Diciembre de 2013.

Generamos nuestra base de datos prospectiva con el programa SPSS 15.0 con los siguientes ítems:

Datos de filiación, fecha del trasplante, motivo del trasplante, edad, sexo, prueba de imagen diagnóstica (eco doppler/TAC) diagnóstico de trombosis portal (preoperatorio/intraoperatorio), y grado de trombosis (I-IV) concentrados de hemoderivados durante la cirugía (hematíes y plaquetas) GPT basal y pico de GPT tras el trasplante, flujo tras revascularización arterial y portal, retrombosis, rechazo y grado (leve/Moderado/Severo) y estancia hospitalaria.

La recogida de datos clínicos se realizará desde el soporte de Documentación clínica Avanzada “Diraya” del Hospital Universitario Virgen del Rocío y de las historias clínicas individualizadas de cada uno de los pacientes.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La muestra utilizada para el estudio contempla a 360 pacientes trasplantados hepáticos en el hospital Virgen del Rocío de Sevilla entre Junio de 2007 y Diciembre 2013.

Los pacientes seleccionados deberán cumplir con todos los criterios de selección.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes \geq 18 años.
- Pacientes sometidos a trasplante hepático por enfermedades hepáticas crónica que no cumplan criterios de exclusión.
- Pacientes que han firmado el consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes < 18 años.
- Pacientes trasplantados por enfermedades metabólicas(Amiloidosis, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, fibrosis quística), fallos hepáticos fulminantes, traumatismos hepáticos o accidentes quirúrgicos y retrasplantes.
- Trombosis portal maligna (infiltración neoplásica).
- Paciente con trasplante hepático combinado con el de otros órganos a fin de evitar interacción por técnica quirúrgica o dosis inmunosupresora.
- Pacientes que rechazan participar en el estudio.

Al utilizar nuestra propia población hospitalaria obviaremos los sesgos provocados por la observación intercentro.

- Casos: Pacientes sometidos a trasplante hepático con diagnóstico intraoperatorio de trombosis portal no maligna.
- Controles: Pacientes sometidos a trasplante hepático sin trombosis de la vena porta confirmado intraoperatoriamente.

4. VARIABLES DE ESTUDIO

Variable dependiente: Presencia de trombosis de la vena portal en el paciente sometido a trasplante hepático que cumple los criterios de selección.

Variables Independientes

- Variable principal: Supervivencia al año de someterse al trasplante hepático.
- Demográficas: Edad y sexo
- Hepatopatía que motivó el trasplante
- Serología en el momento del trasplante: VHB, VHC, CMV, VEB, VIH
- Parámetros analíticos basales: Bioquímica: Glucemia, Sodio/ potasio, Creatinina, Transaminasas: GOT, GPT, FA y GGT. Bilirrubina Total, Albúmina. Hemograma: Hemoglobina, Recuento leucocitario, Recuento de plaquetas
Coagulación: INR (International normalized ratio) y diarios durante los primeros 7 días postrasplante.

- Model for End-stage Liver Diseases (MELD). en el momento de inclusión en lista de espera.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Flujo portal y arterial tras reperfusión
- Técnicas diagnósticas de imagen.
- Técnica quirúrgica
- Estancia hospitalaria
- Recidivas
- Rechazo

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los cuadernos de recogida de datos serán procesados por un Sistema Informático de Datos Clínicos prefijado y validado (SSPS). Tras la doble grabación de datos, resolución de todas las inconsistencias y codificación, se aplicará un proceso de control de calidad final auditado por el equipo estadístico del centro y en caso de cumplirlo la base de datos será considerada libre de errores y se procederá a su congelamiento y a la realización de la explotación estadística de los datos.

Una vez finalizada esta fase se analizarán de forma retrospectiva los datos de forma descriptiva tanto de la muestra en general, como de los grupos de casos y controles en concreto.

La medida de resultado principal será la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático con y sin trombosis portal al año.

1. Análisis Descriptivo:

- a) Variables Cualitativas: Frecuencias y Porcentajes. Del total y de ambos grupos.
- b) Variables Cuantitativas: Medias, Desviaciones Estándares, o Típicas, Valores Máximo y Mínimo. Medianas o Modas si tienen desviaciones elevadas. Del total y de ambos grupos.
- c) Cálculo del Intervalo de Confianza para el 95 %.

2. Análisis Bivariante:

- a) Variable Independiente Cuantitativa y Variable Dependiente Cualitativa: T-Student si sigue distribución normal y U de Mann-Whitney si no sigue distribución normal.

b) Variable Independiente Cualitativa y Variable Dependiente Cualitativa: Chi-Cuadrado o Test de Fisher. Odds ratio

3. Análisis Multivariante: Regresión Logística Multivariante.

4. Se midió la supervivencia desde el momento del trasplante hasta la muerte o el último seguimiento a los 360 días y se incluyeron todas las causas de la muerte en el análisis de la supervivencia global.

Las curvas de supervivencia se calcularon utilizando los métodos de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de log -rank test.

- Nivel de Significación para todas las pruebas: $p < 0,05$.
- Programa Informático: SPSS.

V. PLAN DE TRABAJO

El proyecto se está llevando a cabo desde Junio de 2007 con la creación del cuaderno de trabajo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Para garantizar el cumplimiento de los objetivos planteados, el plan de trabajo recoge las siguientes tareas:

TAREA 0. GESTIÓN DEL PROYECTO.

Personal involucrado:

- Verónica Pino Díaz (licenciada en medicina y médico interno residente del cirugía general y del aparato digestivo)
- Gonzalo Suárez Artacho (doctorado en medicina y cirugía por la Universidad de Sevilla)

Tarea: gestión de la ejecución y correcto desarrollo del proyecto garantizando el cumplimiento de los objetivos.

Duración: todo el proyecto.

TAREA 1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

Personal involucrado: todos los participantes

Tarea: estado actual del manejo de la trombosis portal en el trasplante hepático.

Duración: 1 mes.

TAREA 2. DEFICIÓN DEL PROTOCOLO DE RECOGIDA DE LOS DATOS.

Personal involucrado: todos los participantes

Tarea: diseño de la hoja para la recogida de los datos demográficos y clínicos preoperatorios y de resultado postoperatorio.

Duración: 1 mes.

TAREA 3. RECOGIDA DE LOS DATOS.

Personal involucrado: todos los participantes.

Tarea: integrar en la base de datos de forma prospectiva todos los pacientes sometidos a trasplante hepático desde Junio 2007 a Diciembre 2013

TAREA 4. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Personal involucrado: FMM, Estadístico colaborador del hospital.

Tarea: análisis de los datos obtenidos.

Duración: 2 meses.

TAREA 5. DIFUSIÓN Y COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Personal involucrado: todos los participantes.

Tarea: difusión del proyecto de investigación y de los resultados obtenidos en congresos y revistas de impacto nacional e internacional.

Duración: 2 meses.

VI. ASPECTOS ÉTICOS

Aprobado el proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica del Centro.

VII. PRESUPUESTO

Disposición temporal de personal investigador.

VIII. RESULTADOS

Se recogieron un total de 360 pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico de donante fallecido desde Junio de 2007 hasta Diciembre de 2013 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

De ellos, 50 pacientes fueron confirmados intraoperatoriamente de trombosis portal (13,9%), ninguno de los cuales fueron diagnosticados con trombosis maligna.

La trombosis portal se clasificaron en parciales (Grado I-II de Yerdel) 39 casos (10,8%) y Completas (Grado III-IV) 11 casos (3,1%) (Tabla 1)

Las características clínicas de los pacientes del grupo control se homogeneizaron respecto al grupo de casos, presentado los pacientes con TP una edad media de 56,3 \pm 7,7 años, y la distribución respecto al sexo fue del 79,6% de hombres con un MELD de inclusión medio de 17,53 \pm 5,5. (tabla 2)

Tabla 1. Incidencia

SIN TROMBOSIS PORTAL	CON TROMBOSIS PORTAL	TOTAL
310 (86.1%)	50 (13.9%)	360

TIPO TP	FRECUENCIA	PORCENTAJE Total	PORCENTAJE TP
NOTP	310	86.1%	
TP Parcial	39	10.8%	78 %
TP Completa	11	3.1%	22 %

Tabla 2. Comparación características clínicas caso- control

	Grupo	Media	Desv standard	p
MELD real	Control	16.98	6.255	0.565
	TP	17.53	5.523	

	Grupo	Media	Desv standard	p
Edad donante	Control	55.26	16.855	0.491
	TP	57.06	17.655	

	Grupo	Media	Desv standard	p
Edad receptor	Control	54.1	8.752	0.094
	TP	56.33	7.72	

	Grupo	Mujer	Hombre	p
Genero receptor	Control	20.3 %	79.7 %	0.981
	TP	20.4 %	79.6 %	

El tratamiento quirúrgico llevado a cabo con más frecuencia consistió en una trombectomía al 76,1% de los pacientes. En las trombosis completas, se realizaron técnicas más complejas: anastomosis porta-variz (n=1), anastomosis reno-portal (n=1) anastomosis espleno-portal (n=1). (Tabla 3)

Tabla 3. Técnica quirúrgica

	TP PARCIAL	TP COMPLETA	TP
TROMBECTOMIA	80.6 %	60 %	76.1 %
INCLUIDO SUTURA	11.1 %	0 %	8.7 %
ANAST VARIZ-PORTA	2.8 %	10 %	4.3 %
ANAST RENOPORTA	0 %	10 %	2.2 %
INJERTO VENA	0 %	10 %	2.2 %
NINGUN GESTO	2.8 %	0 %	2.2 %
ANAST ESPLENOPORTA CON PROTESIS	0 %	10 %	2.2 %
EXÉRESIS SEGM	2.8 %	0 %	2.2 %

Las pruebas de imagen realizadas a los pacientes candidatos a trombosis portal en lista de espera, fueron el TAC y la ecografía doppler con una sensibilidad y especificidad detallada en la tabla 4

Tabla 4. Técnicas diagnósticas preoperatorias

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	PV+	PV-
TAC ABDOMINAL	56 %	97 %	75 %	93 %
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	PV+	PV-
DOPPLER ABDOMINAL	29 %	98 %	73 %	89 %

Respecto al análisis de datos del pico de GPT tras el trasplante en los primeros 7 días y del análisis del flujo portal tras la anastomosis y revascularización del injerto, no arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con trombosis portal y el grupo control. (Gráfico 1 y 2) Sin embargo si observamos en cuando al consumo de concentrado de hematíes una diferencia estadística significativa de mayor consumo en el grupo de casos. (Gráfico 3)

Respecto a la supervivencia al año del trasplante, se objetiva una menor supervivencia en el grupo de casos respecto a los controles, sin que ésta sea significativa ($p=0.211$), se requerirían de estudios de mayor potencia que demuestren esta diferencia objetivaba. (Gráfico 4)

Gráfico 1. flujo portal tras revascularización

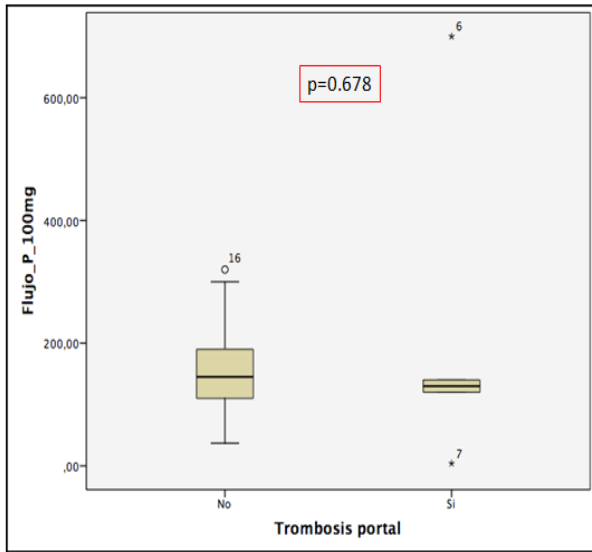


Gráfico 2. Pico GPT tras revascularización

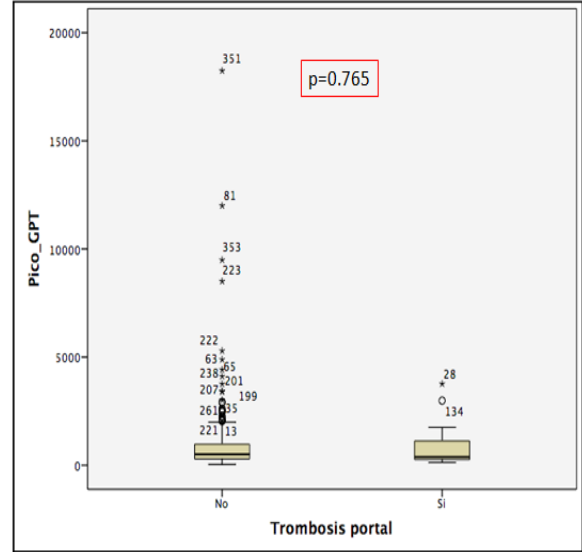


Gráfico 3. Consumo de concentrados de hematies

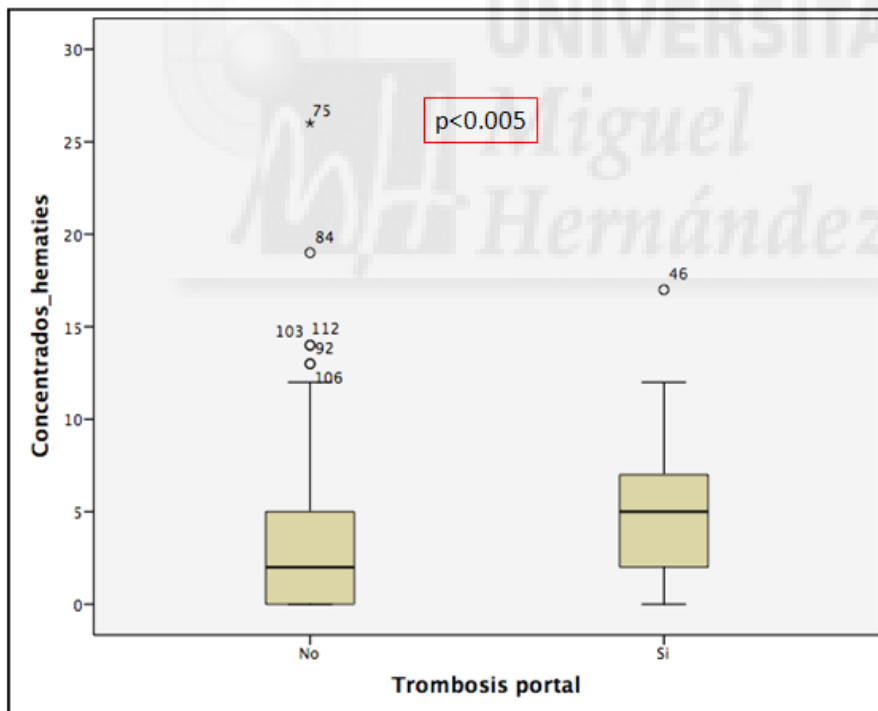
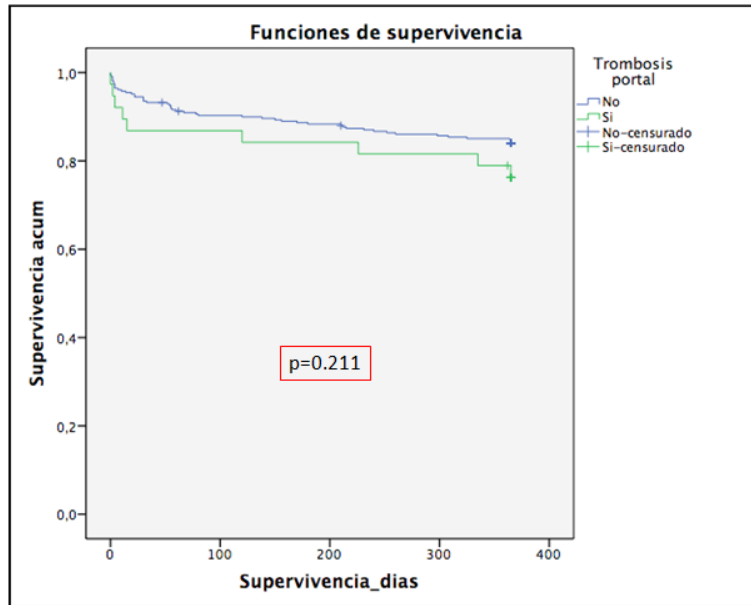


Gráfico 4.



IX. ANEXOS

1. Prevalencia de trombosis portal en las principales series.

Table 1. Prevalence of portal vein thrombosis in patients undergoing evaluation for transplantation or transplantation.

Author, [Ref.]	Year	Patients	Prevalence of PVT* (%)	Partial/complete PVT (%)	Timing of diagnosis of PVT
Gayowski <i>et al.</i> , [11]	1996	88	26	-	Transplantation
Yerdel <i>et al.</i> , [10]	2000	779	8	-	Transplantation
Manzanet <i>et al.</i> , [5]	2001	391	16	12/4	Transplantation
Molmenti <i>et al.</i> , [6]	2002	1546	5	-	Transplantation
Llado <i>et al.</i> , [2]	2005	355	12	-	Transplantation
Francoz <i>et al.</i> , [4]	2005	251	8	7/1	Evaluation [†]
Tao <i>et al.</i> , [7]	2009	465	9	-	Transplantation
Dumortier <i>et al.</i> , [9]	2010	468	8	7/1	Transplantation
Englesbe <i>et al.</i> , [3]	2010	574	5	0/5**	Transplantation
Ravaioli <i>et al.</i> , [8]	2011	889	10	6/4	Transplantation

*PVT, portal vein thrombosis.

**Patients with partial thrombosis were not considered.

[†]In this series, the incidence of *de novo* thrombosis from evaluation to transplantation was 7.4% for an average waiting time of 12 months.

2. Presentación clínica de la trombosis venosa portal.

Acute PVT	Chronic PVT
Asymptomatic Abdominal pain, nausea, fever Abdominal pain associated with SMVT Intestinal ischemia Hematochezia Imaging Portal vein thrombosis on Doppler US	Asymptomatic Well-tolerated UGI bleeding Splenomegaly Hypersplenism Growth retardation Obstructive jaundice Portal cavernoma with collateral vessels

SMVT: superior mesenteric vein thrombosis. US: ultrasonography. UGI: upper gastrointestinal.

3. Pros y contras del tratamiento anticoagulante y TIPS en el paciente cirrótico candidato a trasplante hepático.

	Anticoagulation	TIPS
Pro	Non-invasive and safe option Documented efficacy in partial thrombosis Anticoagulation is easy to reverse at the time of transplant procedure	Feasibility in 70-80% of patients Recanalization possible in patients with complete portal vein thrombosis Low rate of dysfunction
Con	VKA monitoring and dose adjustment difficult in patients with a baseline increase in INR Potential risk of bleeding Low rate of recanalization in patients with complete thrombosis	TIPS may compromise transplantation in case of misplacement TIPS contraindicated in patients with high MELD score Risk of encephalopathy

4. Algoritmo de tratamiento de la trombosis portal o venas esplácnicas durante el trasplante hepático.

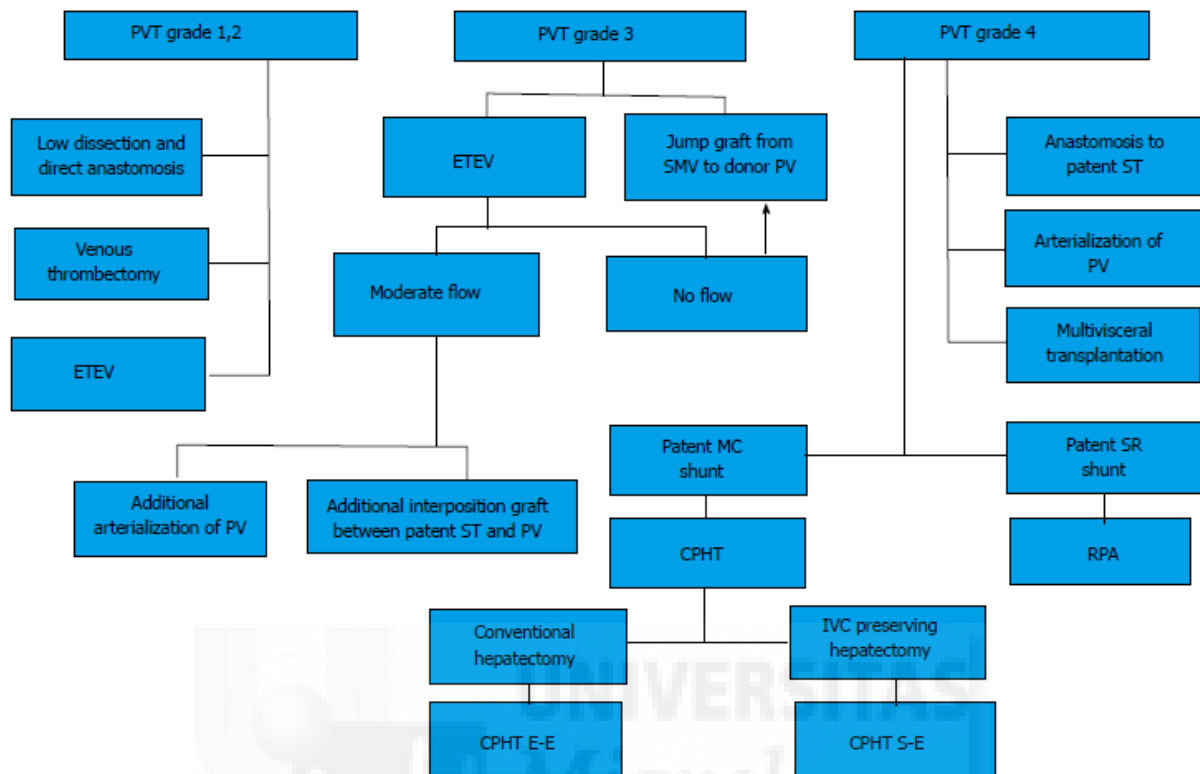


Figure 2 Algorithm for the management of portal and splanchnic vein thrombosis during liver transplantation. CPHT: Cavo-portal hemitransposition; CPHT E-E: End-to-end cavo-portal hemitransposition; CPHT S-E: Side-to-end cavo-portal hemitransposition; ETEV: Eversion thromboendovenectomy; IVC: Inferior vena cava; MC: Mesocaval shunt (spontaneous or surgical); PV: Portal vein; PVT: Portal vein thrombosis; RPA: Reno-portal anastomosis; SMV: Superior mesenteric vein; SR: Splenorenal shunt (spontaneous or surgical); ST: Splanchnic tributary (coronary, gastroepiploic vein). From Paskonis *et al*²³, with modifications.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Orbis Castellanos J.F, Pallardó J. Perspectiva histórica del trasplante hepático. Tratado de trasplante de órganos Vol.2 Madrid, Arán Ediciones, 2006. pp. 1011-1031
2. Organización Nacional de trasplante [sede web] Madrid, 2014. Trasplante hepático. Disponible en www.ont.es/home/Paginas/Trasplantedehigado.aspx
3. Willis C. MAddey, David H Van Thiel. Liver transplantation: An overview. *Hepatology*, 1988. Vol.8, No.4, pp. 948-959
4. Shaw BW, Iwatsuki S, Bron K, Starzl TE. Portal vein grafts in hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 66-68
5. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Makowka L, Todo S, Starzl TE. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1987; 205: 404-414
6. Francoz C, Valla D, Duran F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *Journal Hepatology* 2012 vol. 57 p. 203–212
7. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729–1764.
8. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009;51:682–689.
9. Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, Blanchet MC, Boucaud C, Henry L, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:934–938.
10. Manzano-Robledo M, Barranco-Fragoso B, Misael Uribe. Portal Vein Thrombosis; What is new? *Annals of Hepatology*.2015 Vol 14.No.1 pp. 20-27
11. Ponziani FR, Zocco MA, Senzolo M, Pompili M, Gasbarrini A, Avolio AW. Portal vein thrombosis and liver transplantation: implications for waiting list period, surgical approach, early and late follow-up. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014 Apr;28(2):92-101.
12. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK.. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Feb 1;31(3):366-74.

13. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691–697.
14. Zecchini R, Ferrari A, Bernabucci V, Lei B, Vukotic R, De Maria N, et al. Anticoagulant therapy is safe and effective in preventing portal vein thrombosis (PVT) in advanced cirrhotic patients: a prospective randomized controlled study. *J Hepatol* 2010;52:S459.
15. Clavien PA, Selzner M, Tuttle-Newhall JE, Harland RC, Suhocki P. Liver transplantation complicated by misplaced TIPS in the portal vein. *Ann Surg* 1998;227:440–445.
16. Perarnau JM, Baju A, D'Alteroche L, Viguiet J, Ayoub J. Feasibility and longterm evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1093–1098.
17. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albernaz VS, Young CR, Speeg KV, et al. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology* 2004;231:231–236.
18. Quirino Lai, Gabriele Spoletini, Rafael S Pinheiro, Fabio Melandro, Nicola Guglielmo, Jan Lerut. From portal to splanchnic venous thrombosis: What surgeons should bear in mind. *World J Hepatol* 2014 August 27; 6(8): 549-558
19. Paskonis M, Jurgaitis J, Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Strupas K, Büchler MW, Kraus TW. Surgical strategies for liver transplantation in the case of portal vein thrombosis- -current role of cavoportal hemitransposition and renoportal anastomosis. *Clin Transplant* 2006; 20: 551-562