

Trabajo Fin de Grado

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRRÓTICA EN SECTOR II: FACTORES DE RIESGO Y EVOLUCIÓN

Epidemiologic study of non-cirrhotic portal
hypertension in sector II: risk factors and evolution

Autora

Gemma Boloix Peiro

Director

Javier Fuentes Olmo

Facultad de Medicina
2019

Resumen:

La hipertensión portal no cirrótica (HTPNC) afecta a un pequeño porcentaje del total de pacientes con hipertensión portal y este hecho favorece que sea una entidad menos estudiada.

Los factores de riesgo y las enfermedades que la producen son muy variables, siendo la causa más frecuente de HTPNC la trombosis portal.

Las complicaciones derivadas de la hipertensión portal son las mismas en presencia o ausencia de cirrosis, si bien la frecuencia y gravedad de estas complicaciones podría ser diferente en función de que haya o no cirrosis. Y ello puede influir en que tanto la evolución como el manejo sean distintos.

Combinando los resultados de un estudio epidemiológico y el conocimiento ya existente en la bibliografía, intentaremos reunir datos sobre esta enfermedad en el entorno concreto en el que se desarrolla nuestra actividad profesional, concediendo especial importancia al tratamiento de las complicaciones, así como a la evolución, incidiendo fundamentalmente en la supervivencia.

Abstract:

Non-cirrhotic portal hypertension (NCPHT) represents a small percentage of portal hypertension patients. This fact makes it easier for it to be an under-studied illness.

Risk factors or illness that produce it are very different. Between them, the most frequent cause of NCPHT is portal thrombosis.

Every complication coming from portal hypertension is similar with or without cirrhosis, but the frequency and severity of these complications can change depending on that. Because of this the evolution and the management of NCPHT can be different.

By pooling the data from epidemiologic study and the existing knowledge, we will gather the useful information about this illness. Giving a lot of importance to the treatment of complications. Among the complications, variceal bleeding stands out because of its severity. Even though is not as severe as it is in cirrhosis.

Palabras clave: Hipertensión portal, no cirrosis, trombosis portal, hemorragia por varices esofágicas, ascitis, encefalopatía hepática, síndrome de Budd-Chiari, hipertensión portal idiopática, fibrosis hepática congénita, Rendu Osler Weber, operación de Fontan.

Key words: Portal hypertension, non-cirrhosis, portal thrombosis, variceal bleeding, ascites, hepatic encephalopathy, Budd-Chiari syndrome, idiopathic portal hypertension, congenital hepatic fibrosis, Rendu Osler Weber syndrome, Fontan's surgery.

ÍNDICE

	Páginas
I. INTRODUCCIÓN	1-2
II. HIPÓTESIS	2
III. OBJETIVOS	3
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	3-4
V. RESULTADOS OBTENIDOS	4-30
1. Complicaciones de la hipertensión portal y su tratamiento según guías para la HTP cirrótica	4
2. Trombosis portal	10
3. Síndrome de Budd Chiari	15
4. Hipertensión portal idiopática	19
5. Fibrosis hepática congénita	20
6. Rendu Osler Weber	22
7. Operación de Fontan	23
8. Resultados obtenidos de la base de datos	24
VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	30-35
VII. BIBLIOGRAFÍA	35-38

I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal (HTP) se caracteriza por un aumento patológico de la presión hidrostática en el territorio venoso portal por encima de 6 mmHg, ya que el intervalo de normalidad es de 2-5 mmHg ⁽¹⁾. Este aumento sostenido de la presión portal, puede ser prehepático, intrahepático o posthepático según a que nivel se encuentre la causa respecto al hígado. Cuando la tensión portal se eleva, sobre todo a partir de 10mmHg, produce una extensa red de vasos colaterales que intentan disminuir la presión del sistema portal. Dichas colaterales intentan puentear el hígado o sistema porta comunicando directamente con la circulación sistémica, que tiene una presión menor ⁽²⁾. Las complicaciones vendrán derivadas de la formación de las colaterales porto-sistémicas.

En el caso de la hipertensión portal no cirrótica (HTPNC), se darán dichos mecanismos sin que el daño hepático sea la causa o los favorezca. Para diagnosticarla, por tanto, será necesario descartar de alguna manera la cirrosis. A veces, puede ser suficiente con técnicas de imagen y analíticas libres de hepatopatía o, en otros casos, puede ser necesario recurrir a la realización de elastografía (Fibroscan), estudio hemodinámico hepático o biopsia hepática.

La cirrosis es la causa más frecuente de hipertensión portal y la HTPNC, constituye sólo el 10% de casos en los países occidentales ⁽²⁾. Al ser una enfermedad poco frecuente, apenas hay estudios y guías clínicas. De hecho, la mayoría de los artículos nos dicen que a falta de estudios clínicos en esta patología, las complicaciones se tratan como en la hipertensión portal cirrótica ⁽³⁾. Es interesante por tanto ver como los pacientes con HTPNC responden a medidas que no están exactamente pensadas para ellos.

La HTPNC es una patología infradiagnosticada y, en la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza porque el paciente presenta ya alguna de las complicaciones. Otro hecho que dificulta el diagnóstico es que la clínica per se de la HTPNC es anodina y poco llamativa.

En cuanto a los métodos diagnósticos, no hay una estrategia preestablecida, de forma que frecuentemente es médico-dependiente. Evidentemente, las técnicas diagnósticas realizadas varían en función de la etiología, aunque como se verá más adelante, la

ecografía, angioTC o angioRM y gastroscopia son pruebas prácticamente constantes en esta patología.

En general las complicaciones causadas por la HTPNC, son similares a las que aparecen en la hipertensión portal derivada de la cirrosis, siendo comunes las varices esofágicas, la hemorragia por éstas, la gastropatía portal, ascitis, esplenomegalia, etc. La cirrosis asociada aporta un pronóstico más incierto. La mortalidad anual irá en dependencia de las complicaciones de la hipertensión portal. En un paciente sin varices esofágicas, ésta será inferior al 1%. En cambio, una vez se demuestre la presencia de varices esofágicas, la mortalidad asciende hasta un 3'4%. Si las complicaciones asociadas son por una descompensación, el pronóstico empeora exponencialmente siendo la mortalidad de hasta un 20% anualmente en presencia de ascitis y del 57% en presencia de hemorragia por varices ⁽⁴⁾.

Sin embargo, dichos eventos adversos son menos graves que los derivados de la cirrosis y, por tanto, es de esperar que los pacientes con HTPNC tengan una mayor supervivencia en comparación con los pacientes con cirrosis hepática.

Este desconocimiento o incertidumbre que rodea a estos pacientes y su manejo, ha motivado el desarrollo de este trabajo en el que se intentará abarcar el máximo conocimiento en lo relativo a la hipertensión portal no cirrótica.

II. HIPÓTESIS

La HTPNC es mucho menos frecuente que la hipertensión portal asociada a la cirrosis y las causas de la misma son muy variables en función de diferencias geográficas o étnicas. A este respecto, la información disponible en nuestro entorno es escasa.

Por otra parte, el manejo de los pacientes con HTPNC no está bien establecido y se realiza extrapolando las pautas recomendadas para los pacientes con cirrosis hepática y, además, la ausencia de enfermedad hepática posiblemente condiciona una evolución diferente, quizá más favorable.

Por lo tanto, se plantea analizar estos datos en nuestro medio, así como hacer una revisión de la bibliografía existente para evaluar el grado de adaptación a las escasas recomendaciones disponibles

III. OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Determinar las causas de la hipertensión portal no cirrótica en el contexto de pacientes de una unidad hospitalaria de atención a pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal.
- Estimar las complicaciones que se desarrollan en la HTPNC y la supervivencia que ésta tiene.

Objetivos secundarios:

- Analizar el manejo diagnóstico y clínico de los pacientes con HTPNC
- Realizar una revisión bibliográfica sobre las recomendaciones existentes para esta entidad

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio consta de dos partes:

- Un estudio **observacional retrospectivo**, que toma como fuente de información una base de datos anonimizada procedente de las consultas de patología hepática del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet, de Zaragoza.

El principal criterio de inclusión es la presencia de hipertensión portal no asociada a una cirrosis hepática, por lo que ésta deberá ser descartada mediante distintas pruebas diagnósticas.

Las variables analizadas incluyen entre otras: edad diagnóstico, edad actual, etiología de HTPNC, factor protrombótico, realización de gastroscopia, pruebas de imagen, estudio hemodinámico, elastografía, biopsia, serologías, algunos datos analíticos, complicaciones tanto al diagnóstico como en la evolución, tratamientos de la entidad causal y de las complicaciones, fallecimiento y causa del mismo.

- Una **revisión bibliográfica** sobre el tema en cuestión.

El tipo de recursos a los que se ha recurrido para realizar la revisión bibliográfica son libros de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza y artículos recopilados mediante búsquedas estructuradas en bases de datos de bibliografía médica (Pubmed) y bibliografía general (Alcorze)

Los artículos son tanto estudios observacionales, como ensayos clínicos. También abundan los artículos de reporte de casos y de revisión sistemática, así como de revisión narrativa.

V. RESULTADOS OBTENIDOS

Se presentan los resultados de la revisión bibliográfica en primer lugar para facilitar la comprensión de la HTPNC

1. Complicaciones de la hipertensión portal y su tratamiento según guías para hipertensión portal cirrótica

Como ya se ha comentado anteriormente, no existen guías de práctica clínica que indiquen cual es el manejo o tratamiento de la hipertensión portal y sus complicaciones en pacientes no cirróticos; por lo tanto se recurre a las guías existentes para pacientes cirróticos. Las recomendaciones a las que se refiere en esta sección son, por tanto, las indicadas para los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal y son las que se extrapolan a las derivadas de la hipertensión portal de otras causas.

1.1. Varices esofágicas ⁽⁵⁾

Para el desarrollo de varices, el gradiente de presión portal debe superar el valor umbral de 10 mmHg. Con el incremento de este gradiente, aumenta la probabilidad de que se desarrollen varices, de que sean más grandes y que haya hemorragia por rotura de las mismas.

Para evitar la progresión y la complicación más temida, la hemorragia digestiva por rotura de varices, debe hacerse una profilaxis primaria de la misma.

El riesgo de presentar hemorragia aparece si las varices tienen un diámetro mayor de 5mm o hay signos rojos en la pared y, serán por tanto, los pacientes con estas características los que tienen indicación de tratamiento profiláctico.

Este tratamiento se hace con betabloqueantes no cardiosselectivos siendo de elección el propanolol. Se comienza por una dosis de 20 mg dos veces al día y se va aumentando hasta demostrar eficacia, siendo la dosis máxima de 160 mg dos veces al día. Es importante que la frecuencia cardiaca no sea menor de 55 lpm y que la tensión arterial sistólica sea mayor de 80-90 mmHg para poder mantener el betabloqueante.

Las técnicas endoscópicas en la prevención primaria están indicadas cuando hay contraindicación o intolerancia al empleo de los fármacos betabloqueantes. La esclerosis ha sido abandonada en la prevención primaria, y ha sido reemplazada por la ligadura con bandas elásticas que ha demostrado tener nivel de evidencia científica suficiente. La ligadura se hace en forma de sesiones repetidas a intervalos de 2-3 semanas hasta conseguir disminuir notablemente el número y tamaño de las varices. Debe realizarse control endoscópico a los 3 y 6 meses y posteriormente cada año.

1.2. Varices gástricas ⁽⁵⁾

	Definición	% de sangrado
Varices esofagogástricas tipo 1	Prolongación subcardial de las varices esofágicas por la curvatura menor gástrica.	75%
Varices esofagogástricas tipo 2	Prolongación subcardial de las varices esofágicas por la curvatura mayor hacia el fundus.	21%
Varices gástricas aisladas tipo 1	Variz gástrica sin conexión con varices esofágicas situadas en el fundus.	2%
Varices gástricas aisladas tipo 2	Variz gástrica aislada en cualquier localización del estómago diferente del fundus.	4%

Tabla 1. Clasificación de Sarin de Varices gástricas con su riesgo de sangrado asociado.

Al igual que en las varices esofágicas los signos de riesgo de hemorragia son un gran tamaño de las varices y la presencia de signos rojos.

Como existe una evidencia suficiente, en la prevención primaria de la hemorragia por varices gástricas se aconseja el uso de betabloqueantes a las mismas dosis que en las varices esofágicas, y en caso de intolerancia o contraindicación se aconseja abstención terapéutica por falta de una técnica que haya demostrado eficacia.

1.3. Hemorragia digestiva alta (HDA) ⁽⁵⁾

La HDA por hipertensión portal puede ser secundaria a rotura de varices esofagogástricas, varices ectópicas y/o gastropatía de la hipertensión portal.

La hemorragia digestiva por varices esofágicas (HDVE) es una de las complicaciones más frecuentes y graves de la cirrosis hepática que, además puede actuar como desencadenante de otras complicaciones como infecciones bacterianas y síndrome hepatorenal.

Ante una sospecha de HDVE hay que administrar un fármaco vasoactivo, antibióticos y proceder a una reposición cuidadosa de la volemia. El fármaco vasoactivo de elección es la terlipresina, contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica al no ser un fármaco selectivo. Se administra en bolos intravenosos de 2 mg/4h hasta las 48 horas después de lograr la hemostasia y se mantiene habitualmente 72 horas más a mitad de dosis. Se aconseja además administrar un antibiótico, por ejemplo ceftriaxona 1g/día intravenosa por el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea. Una reposición cuidadosa de la volemia significa que no hay que ser agresivo, pues una reposición excesiva aumentaría el riesgo de resangrado. Por tanto se aconseja no reperfundir si la hemoglobina es superior a 7g/dl.

Después se haría una endoscopia procediendo a la ligadura con bandas elásticas o esclerosis si ésta no es posible. Si con esto se consigue el control de la hemorragia se pautaría el tratamiento vasoactivo 2-5 días y se comenzaría con la profilaxis secundaria. En caso de no controlarse la hemorragia se intentaría de nuevo el tratamiento endoscópico, recurriendo en última instancia a una derivación portosistémica percutánea

intrahepática (DPPI). La DPPI o TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) es una derivación portosistémica realizada por radiología intervencionista.

La profilaxis secundaria de la HDVE se basa en la asociación de betabloqueantes no cardioselectivos y ligadura endoscópica con bandas elásticas que se realizarán de forma programada ante el hallazgo de nuevas varices en los controles.

En el caso de las varices gástricas, el tratamiento inicial es igual al de la HDVE, es decir se dará un fármaco vasoactivo, antibióticos cuando estén indicados y una reposición cuidadosa de la volemia.

En cambio el tratamiento endoscópico de elección es la inyección de sustancias adhesivas como N-butil-cianoacrilato o isobutil-2-cianocrilato. Ambas sustancias polimerizan en contacto con la sangre formando una masa que taponará la hemorragia. Se ha demostrado la efectividad mayor de ésta técnica comparada con la ligadura en el caso de las varices gástricas.

En caso de que el tratamiento endoscópico sea insuficiente, se pueden realizar otras técnicas como el TIPS anteriormente mencionado.

1.4. Gastropatía de la hipertensión portal ⁽⁵⁾

Se trata de una dilatación difusa de los vasos de la mucosa gástrica que, por tanto recibirá un mayor aporte sanguíneo. Puede adoptar un patrón más leve o en mosaico en el que la mucosa tiene un aspecto hiperémico rodeado por zonas lineales más pálidas, o puede adoptar un patrón más grave con manchas rojas que rezuman sangre.

Estos patrones de gastropatía portal pueden dar lugar a hemorragia digestiva alta con sus consiguientes síntomas. El tratamiento que ha demostrado ser eficaz y que por tanto es de elección, es el propanolol, es decir betabloqueantes, como en el caso de las varices.

Ante una HDA se aplicarían las mismas medidas básicas y en el tratamiento endoscópico se opta por la coagulación con plasma de Argón. Si la hemorragia fuera incoercible se recurriría a la DPPI.

1.5. Ascitis ⁽⁷⁾

En la evolución de los pacientes con cirrosis hepática aparecen trastornos de la función renal que conllevan una elevada morbilidad y mal pronóstico. Los trastornos de la función renal son consecuencia de la disfunción circulatoria existente en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal. La disfunción está caracterizada por una reducción de las resistencias vasculares sistémicas secundaria a una vasodilatación arterial esplácnica como consecuencia de la hipertensión portal, esta disfunción circulatoria al deberse a la hipertensión portal, también se halla en la HTPNC y por tanto podremos encontrar trastornos de la función renal.

Por una serie de mecanismos, para mantener la presión renal y el volumen arterial efectivos, se inducen unos cambios que conllevan la retención de sodio y agua libre de solutos produciendo así ascitis, edemas e hiponatremia dilucional.

En casos de ascitis no complicada, las recomendaciones de tratamiento son:

- Ascitis leve: No requiere tratamiento específico.
- Ascitis moderada: Dieta baja en sodio (80-120 mEq/día). Se asociaría un diurético, de elección espironolactona 50-100 mg/día en dosis única. Será necesario monitorizar el peso de forma diaria, ya que deberían perderse 500 g/día en pacientes sin edemas y 500-1000 g/día en pacientes con edemas asociados.

En caso de refractariedad, se puede aumentar la espironolactona progresivamente hasta un máximo de 400 mg/día. Si no responde a éste diurético, se puede añadir furosemida a una dosis inicial de 40 mg/día, subiendo la dosis de forma progresiva hasta 160 mg/día.

Una vez controlada la ascitis se ajustará la dosis de diuréticos a la mínima necesaria.

- Ascitis severa: Además del tratamiento que se aplica en la ascitis moderada, se pautará una paracentesis terapéutica asociando albúmina a 8 g por cada litro de ascitis evacuado.

En casos de ascitis refractaria se pautarán paracentesis evacuadoras, asociando o no tratamiento diurético según las características del paciente.

Si aun así las paracentesis no son efectivas, o son frecuentemente requeridas se puede realizar una derivación portosistémica o TIPS. Es importante tener en cuenta que es no es un tratamiento de primera elección porque asocia hasta en un 30-50% encefalopatía hepática.

1.6. Encefalopatía hepática ⁽⁷⁾

Se define como un deterioro de las funciones cerebrales superiores secundario a la insuficiencia hepática o a la presencia de shunts portosistémicos. Abarca desde una leve confusión con conducta inapropiada y test psicométricos alterados, hasta una situación de coma asociada a postura de descerebración. Es por tanto vital proceder al tratamiento en cuanto sea diagnosticada.

Su presencia puede estar asociada a factores precipitantes que habrá que descartar, puesto que en el 90% de las ocasiones, la corrección del factor precipitante resuelve el episodio de encefalopatía.

Una vez descartados, habrá que empezar con el tratamiento en sí de la encefalopatía. Éste consta de unas medidas generales básicas. Primero, la protección de las vías respiratorias en función del grado de pérdida del nivel de consciencia. Y segundo, la nutrición, necesaria para evitar el catabolismo muscular, ya que éste aumentaría el amonio circulante que produce la EH. Se recomienda un aporte de 35-40 Kcal/Kg/día con una ingesta proteica de 1'2-1'5 g/Kg/día.

Además existe un tratamiento del episodio agudo. La lactulosa y el lactitol son disacáridos no absorbibles y constituyen el tratamiento de elección. Sumado al efecto laxante, estos fármacos tienen un efecto prebiótico al reducir el pH del intestino e interferir en la absorción de glutamina reduciendo la síntesis y absorción de amonio.

Las dosis de administración son en el caso de la lactulosa 20g dos o cuatro veces al día y 10g de lactitol cada 6 horas para conseguir al menos dos deposiciones semiblandas al día. Es importante tener cuidado con las dosis administradas, siempre ajustándolas a las necesidades del paciente, pues un exceso de estos fármacos conducirían a una deshidratación.

El antibiótico no se recomienda hoy en día para el tratamiento de la encefalopatía a no ser que fuera necesario para tratar el factor precipitante que la causó.

Tras un episodio de encefalopatía las probabilidades de recidiva son muy altas, por lo que se implantaría una prevención secundaria. El uso de disacaridasas y rifaximina a 1200 mg/día en tratamiento crónico, ha demostrado disminuir el número y la gravedad de los eventos.

ETIOLOGÍA DE LA HTPNC

La hipertensión portal no cirrótica tiene una gran variedad de causas que serán comentadas y desarrolladas a continuación.

2. Trombosis Portal

De las causas aisladas de HTPNC la más prevalente es la trombosis portal, de forma que hasta un 70% de las HTPNC tienen uno o más factores protrombóticos identificables.

Los factores trombofílicos o protrombóticos, son muy diversos, pudiendo clasificarse en hereditarios y no hereditarios ⁽⁸⁾.

Trastornos trombofílicos hereditarios

Deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S	Relación con niveles de factor II, V, VII o X tras corregir un posible déficit de vitamina K. Si existen dudas realizar estudios familiares
Factor V Leiden	Resistencia a la proteína C activada. Si se encuentra presente realizar estudio molecular del polimorfismo G1691A
Mutación del gen de la protrombina	Estudio molecular del polimorfismo G20210A

Tabla 2. Trastornos trombofílicos hereditarios que facilitan la trombosis portal causante de la hipertensión portal

Trastornos trombofílicos no hereditarios

Hemoglobinuria paroxística nocturna	Citometría de flujo evaluando la ausencia de los antígenos CD55 y CD59 en eritrocitos y leucocitos
Síndromes mieloproliferativos	Biopsia de médula ósea, mutación V617F del gen JAK2, volumen eritrocitario total y eritropoyetina sérica después de corregir una posible deficiencia de hierro
Síndrome antifosfolípido	Anticardiolipina por Elisa; anticoagulante lúpico
Enfermedad de Behçet	Diagnóstico clínico
Colitis ulcerosa	Diagnóstico clínico, colonoscopia y toma de biopsias
Enfermedad de Crohn	Diagnóstico clínico, ileocolonoscopia y toma de biopsias
Enfermedad celiaca	Anticuerpos antitransglutaminasa. Biopsias duodenales en casos de positividad

Tabla 3. Trastornos trombofílicos no hereditarios que facilitan la trombosis portal causante de la hipertensión portal

Aparte de estos trastornos, existen otros factores locales que favorecen la trombosis. Excluyendo las neoplasias, podemos encontrar onfalitis neonatal, diverticulitis, apendicitis, pancreatitis, úlcera duodenal, colecistitis, linfadenitis tuberculosa, esplenectomía, etc. ⁽⁸⁾

Ante un paciente con HTP por trombosis en cuya analítica se halle poliglobulia con unas cifras de plaquetas normales o incluso elevadas, debe descartarse un síndrome mieloproliferativo subyacente ⁽⁹⁾.

Dentro de estas alteraciones, hay una mutación no contemplada anteriormente como es la del gen MTHFR, que se ha asociado a niveles altos de homocisteína en sangre. Es importante no confundir estos niveles elevados con homocistinuria, patología completamente distinta. Si bien no se ha encontrado el mecanismo mediante el cual se produce, parece que esta mutación se asocia a un aumento de los episodios trombóticos ⁽¹⁰⁾.

En cuanto a la clínica, la aparición de varices esofagogástricas ya anteriormente comentadas, constituyen una complicación importante por el riesgo de sangrado que llevan implícito. Pueden aparecer precozmente o presentarse durante la evolución de la enfermedad, por lo que se aconseja realizar una endoscopia tras el diagnóstico de la hipertensión portal⁽²⁾. Si esta endoscopia es negativa, habría que repetirla a los dos años, si bien no hay una pauta de cribado establecida⁽³⁾.

La encefalopatía hepática se da sobre todo en pacientes adultos, por lo general asociada a algún factor desencadenante y en presencia de amplias comunicaciones portosistémicas⁽²⁾. Es menos frecuente que en el paciente cirrótico, sin embargo su impacto sobre la calidad de vida está aún por definir⁽³⁾.

La aparición de ascitis es excepcional⁽²⁾ y suele asociarse a la existencia de factores desencadenantes como la hemorragia digestiva alta o la infección. En general es de fácil manejo y puede resolverse con tratamiento diurético o con el tratamiento del factor desencadenante.

Comentado ya anteriormente, es bien sabido que la trombosis portal es la principal causa de la HTPNC. Tras un episodio agudo de trombosis puede darse una proliferación de venas colaterales que se sitúan rodeando a la vena porta formándose así un cavernoma portal, esto se debe a la disminución del flujo portal.

Los pacientes con cavernomatosis portal pueden presentar alteraciones en la vía y vesícula biliar por la compresión que ejerce el cavernoma en la zona hiliar y perivesicular produciendo una entidad denominada colangiopatía portal.

Las manifestaciones clínicas son infrecuentes, pero puede darse ictericia, dolor abdominal, litiasis biliar y colangitis⁽³⁾.

2.1. Pruebas diagnósticas

Tras un episodio de trombosis, la prueba inicial de elección es la ecografía-doppler⁽³⁾, llevada a cabo por un facultativo con experiencia. Tiene una alta sensibilidad y ausencia de efectos secundarios, lo que la hace perfecta como técnica de screening. El diagnóstico queda demostrado por la ausencia, éstasis, turbulencia, inversión del flujo o presencia de

material trombótico endoluminal ⁽²⁾. Ayuda además a identificar complicaciones derivadas de la hipertensión portal como la formación de colaterales y la esplenomegalia. El angioTC y la angioRMN ayudan a evaluar el estado de la trombosis, su grado de repermeabilización en controles sucesivos, la progresión o afectación de otros territorios (venas mesentérica superior o esplénica) y las complicaciones derivadas de la trombosis. Combinando estas pruebas solo un bajo número de casos permanecerán sin diagnosticar. Además estas pruebas de imagen sirven también para hacer un seguimiento completo que será aconsejable a los seis meses y al año del evento, junto con el seguimiento clínico y analítico semestral en los casos de cronificación ⁽⁸⁾.

Siempre debe hacerse una gastroscopia para el diagnóstico de las varices esofagogástricas, que permita el tratamiento precoz y así prevenir la hemorragia. También se realizará durante el seguimiento ⁽⁸⁾.

Casi siempre es imperativo descartar la cirrosis hepática, para lo que contamos con diversas técnicas. Una de ellas es la elastografía de transición o fibroscan, método no invasivo, rápido y fiable que evalúa mediante ultrasonidos la dureza o rigidez del hígado. Otra es la biopsia hepática, pero al ser un método invasivo y, por tanto, no ser inocua, se reserva para casos dudosos en los que el fibroscan no haya aportado suficiente evidencia. La cirrosis puede descartarse razonablemente si las pruebas de imagen y analítica de función hepática no muestran alteraciones, por lo que las exploraciones referidas se reservan únicamente para aquellos casos que puedan dar lugar a dudas ⁽⁸⁾.

Para medir la presión portal disponemos del estudio hemodinámico hepático. Por vía transyugular se accede a las venas suprahepáticas donde se realiza la medida de presión libre y enclavada. Esta última es una estimación de la presión en la vena porta en los casos en que no hay compromiso circulatorio. Con ello se consigue un gradiente de presiones y se puede clasificar la hipertensión portal en presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal ⁽⁸⁾. Este mismo procedimiento permite obtener biopsia, si bien suele ser de peor calidad que la obtenida de modo tradicional por vía percutánea bajo control ecográfico.

2.2. Tratamiento ⁽⁸⁾

El tratamiento de la trombosis portal es diferente según el estadio en el que se encuentre el paciente.

El pronóstico de la trombosis aguda de la vena porta es bueno si se realizan un diagnóstico y tratamiento precoces. El inicio temprano del tratamiento anticoagulante ha disminuido de forma significativa la prevalencia de infarto intestinal, que es la complicación más temida y se asocia en mayor medida a una alta mortalidad.

En la fase aguda, por tanto, la anticoagulación debe comenzarse lo antes posible, siendo de elección la heparina por su rapidez de acción y manteniéndose de dos a cuatro semanas. Tras este periodo, la heparina puede sustituirse por anticoagulantes orales para mantener un INR 2-3, continuando con ellos al menos seis meses, aunque se recomienda 1 año. En caso de encontrar un factor protrombótico, la anticoagulación debe ser de por vida o hasta que éste desaparezca.

En la fase crónica o de cavernomatosis portal se recomienda continuar con la anticoagulación según las pautas mencionadas anteriormente.

Al no existir guías específicas de su manejo, las complicaciones derivadas de la hipertensión portal se tratan igual que en los casos con cirrosis.

En el caso de las varices esofágicas, se intenta la profilaxis de la hemorragia con betabloqueantes o si fuera necesario la ligadura de éstas. En las varices gástricas se puede aplicar bucrilato.

En caso de refractariedad al tratamiento, habría que realizar un TIPS, ésta técnica no está exenta de efectos secundarios por lo que en ningún caso se emplea como técnica de primera elección. Para realizarla se necesitan vasos permeables y potencialmente derivables, circunstancia que suele ser más frecuente en pacientes jóvenes.

En caso de desarrollarse una colangiopatía portal, se trataría a todo paciente sintomático con ácido ursodesoxicólico (AUDC) a dosis de 10-15 mg/kg/día.

La esfinterotomía o extracción del cálculo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se reserva para los casos en los que existe coledocolitiasis como complicación de una estenosis biliar.

Y las derivaciones bilioentéricas se consideran como un tratamiento de última elección debido al alto riesgo que asocian.

3. Síndrome de Budd Chiari (SBC)

Este síndrome se define como un conjunto de manifestaciones derivadas de la obstrucción parcial o completa al flujo venoso hepático ⁽¹⁾. Dicha obstrucción puede localizarse desde las vénulas hepáticas de pequeño tamaño, hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha, es decir, se trata de una obstrucción al flujo postsinusoidal ⁽⁸⁾.

Esta obstrucción puede, en ocasiones, estar causada por una trombosis y, de hecho, la causa más frecuente de SBC en occidente es la trombosis de las venas suprahepáticas ⁽¹¹⁾.

El síndrome se considera primario cuando se debe a una lesión endoluminal, como puede ser el caso de la trombosis, y se considera secundario cuando procede de una lesión externa al sistema vascular, es decir, un tumor o lesión que afecte al vaso por contigüidad. Sin embargo la trombosis es el principal factor causal del Síndrome de Budd Chiari ⁽¹⁾, dándose en el 90% de los casos ⁽¹¹⁾.

Enfermedades mieloproliferativas

- Policitemia rubra vera
- Trombocitemia esencial
- Mielofibrosis
- Leucemia mieloide crónica

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Trastornos trombofílicos

- Síndrome antifosfolípido
- Déficit de proteínas antitrombóticas (antitrombina III y proteína C y S)
- Mutación Factor V (= factor V Leiden o resistencia a proteína C activada)
- Hipoplasminogenemia
- Déficit del activador tisular del plasminógeno o aumento de su inhibidor
- Mutación del gen de la protrombina (mutación G20210 A)
- Hiperhomocisteinemia

Otras situaciones protrombóticas

- Embarazo y post-parto
- Anticonceptivos orales
- Enfermedad de Behçet
- Colitis ulcerosa
- Enfermedades sistémicas autoinmunes

Tabla 4. Trastornos protrombóticos asociados al SBC

La cronificación del Síndrome de Budd Chiari es la responsable de la hipertensión portal, que no suele estar presente en la fase aguda de éste ⁽¹²⁾.

En general se pueden producir las mismas complicaciones que en la HTP derivada de la trombosis portal. Sin embargo hay manifestaciones propias del SBC. Este síndrome tiene tres formas de inicio: fulminante, subaguda y crónica. La primera, causa una insuficiencia hepática fulminante muy poco frecuente. La segunda, es decir, la subaguda, también conocida como aguda no fulminante es la más frecuente. La tercera, es la crónica, asociada a cirrosis y las complicaciones de ésta ⁽⁹⁾.

En este caso nuestro interés se centra en la forma subaguda, ya que es la que deriva en hipertensión portal. Es característico el dolor abdominal y la presencia de ascitis, hepatomegalia, aumento de las transaminasas y bilirrubina, así como la disminución del tiempo de protrombina.

Se han descrito pacientes afectos de SBC que han desarrollado hepatocarcinoma en países orientales y aunque la asociación no está clara, sería conveniente hacer diagnóstico diferencial entre nódulos benignos y un posible hepatocarcinoma. Como dato añadido, en la literatura se menciona que nódulos múltiples menores de 4 cm acompañados de valores normales de alfa-fetoproteína nos orientan hacia un proceso benigno ⁽⁹⁾.

3.1. Pruebas diagnósticas

Las alteraciones analíticas son inespecíficas, con un aumento de las transaminasas moderado ⁽⁹⁾. Por ello será imprescindible para su diagnóstico y estadiaje realizar una serie de pruebas complementarias ⁽⁸⁾.

La ecografía abdominal sigue siendo la técnica de elección para el despistaje de la enfermedad ⁽⁹⁾. Permite diagnosticar la trombosis u obstrucción al flujo de las venas suprahepáticas. Es importante descartar una estenosis corta que sea susceptible de ser dilatada, ya que permitiría hacer un tratamiento diferente. La ecografía además sirve para estudiar parámetros como la permeabilidad del eje esplenoportal, la dirección del flujo portal y la presencia de datos propios de complicaciones por HTP ⁽⁸⁾.

Son también necesarios el angioTC y la angioRM, ésta última preferiblemente. Ambos completan el estudio hecho con la ecografía abdominal ⁽⁸⁾.

Al igual que en otros casos de HTP habrá que realizar una gastroscopia que descarte o confirme la presencia de varices esofágicas en el momento del diagnóstico ⁽⁸⁾.

Como en otras entidades, deben descartarse otras causas de hepatopatía por lo que deberán realizarse serologías de los virus hepatotropos (VHB y VHC) y del VIH. Es también aconsejable evaluar la autoinmunidad, el metabolismo del cobre y hierro así como descartar la etiología alcohólica y neoplásica ⁽⁸⁾.

Como en todas las trombosis habrá que hacer un estudio de la enfermedad protrombótica subyacente ⁽⁸⁾.

Además de las técnicas diagnósticas ya realizadas para el resto de trombosis que originan hipertensión portal, para el SBC harán falta unas pruebas diagnósticas específicas ⁽¹²⁾.

El cateterismo cardiopulmonar y el cateterismo de venas suprahepáticas a veces pueden resultar imposibles ⁽⁸⁾, en cuyo caso se acepta que es una trombosis completa que llega hasta el ostium ⁽⁹⁾. Si es posible realizarlas, se podrá determinar el gradiente de presión venosa hepática, utilizado para determinar que la obstrucción es postsinusoidal. Durante este cateterismo también deberá llevarse a cabo una cavografía inyectando contraste ⁽⁸⁾. Si se visualizan estenosis focales, se interpretarán como trombosis previas parcialmente repermeabilizadas y podrán ser tratadas con angioplastia ⁽⁹⁾.

En el transcurso del SBC se pueden formar nódulos de regeneración benignos, que en este caso tienen un difícil diagnóstico radiológico diferencial con lesiones malignas o potencialmente malignas, por lo que sería conveniente optar por medidas más invasivas ⁽¹¹⁾. El cateterismo permite la realización de una biopsia hepática transyugular, de menor riesgo que una percutánea. Sin embargo está en entredicho la realización de la biopsia dada la afectación heterogénea del parénquima. Este tipo de afectación puede hacer que la muestra recogida no tenga una correspondencia con la situación real del parénquima y por tanto la prueba no tenga significación pronóstica ⁽⁹⁾.

La elastografía, puede no ser factible por la presencia de ascitis, pero debería ser realizada a la mayor brevedad posible ⁽⁸⁾.

3.2. Tratamiento

La anticoagulación debe iniciarse cuanto, antes independientemente de la causa del síndrome. En un primer momento con heparina de bajo peso molecular y durante 2-4 semanas, para después pasar a anticoagulantes orales ⁽⁸⁾.

Es discutible el uso de trombolíticos en las 72 primeras horas de evolución de la trombosis. Hoy en día el activador tisular recombinante del plasminógeno es el más utilizado. Se recomienda la instilación local tras la cateterización de las venas suprahepáticas trombosadas. Sin embargo es importante saber que este tratamiento queda contraindicado en pacientes sometidos a procedimientos invasivos en las últimas 24 horas o con riesgo aumentado de hemorragia ⁽⁸⁾.

Las complicaciones como la ascitis o varices esofágicas serán tratadas de igual manera, con diuréticos en el caso de la ascitis, y con betabloqueantes en el caso de las varices, e incluso técnicas endoscópicas si fuera necesario ⁽⁸⁾.

Las complicaciones hemorrágicas derivadas de las varices esofágicas pueden ser graves dado que el paciente está anticoagulado. Por esta razón es imperativo realizar una buena prevención de éstas ⁽¹¹⁾. Los betabloqueantes han demostrado ser útiles en la prevención primaria y secundaria de la hemorragia por rotura de varices esofágicas ⁽⁹⁾.

Sin embargo ante un paciente sin mejoría o con complicaciones graves, se planteará una derivación portosistémica intrahepática o TIPS. Tras su colocación habrá que comprobar su permeabilidad y buena función, importante por el riesgo de trombosis aguda de la derivación.

En caso de no poder ser realizado el TIPS, se optará por la derivación portosistémica quirúrgica latero-lateral, siendo el shunt mesocava de elección ⁽⁸⁾. Éste está contraindicado cuando la venografía se aprecia una estenosis mayor o igual al 75% o un gradiente entre vena cava infrahepática y aurícula mayor o igual a 15 mmHg ⁽⁹⁾.

Si en última instancia, todas las medidas anteriores fallasen, se valorará al paciente para ser incluido en lista de trasplante hepático ⁽⁸⁾.

4. Hipertensión portal idiopática

Se trata de una patología poco frecuente, de etiología desconocida, como el propio nombre indica ⁽⁸⁾. En la literatura también se la conoce como esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no cirrótica, cirrosis septal incompleta, hiperplasia nodular regenerativa o venopatía portal obliterativa ⁽¹³⁾.

A pesar de que la etiología no es conocida, hay determinados factores que podrían predisponer a esta patología. La infección por VIH es uno de ellos. Se ha relacionado especialmente en pacientes que han recibido tratamiento con terapia antiviral (didanosina y/o estavudina) o por el efecto directo del virus. En el caso de los tratamientos mencionados, la retirada de éstos se asocia a una reducción de la progresión ⁽¹³⁾.

La trombosis de la vena porta es una complicación frecuente de la HTP idiopática, sin embargo es excepcional en los pacientes VIH positivos ⁽¹⁴⁾.

4.1. Criterios diagnósticos

Para tener hipertensión portal idiopática hay que cumplir una serie de criterios diagnósticos que son en su mayoría de exclusión ⁽⁸⁾, pues no existe una prueba complementaria que permita el diagnóstico definitivo de esta patología ⁽¹³⁾.

- Signos de HTP, es decir, complicaciones propias como las varices esofágicas, gastropatía portal, ascitis o formación de colaterales. Para diagnosticarlos serán necesarias técnicas de imagen como la ecografía doppler, el angioTC, la angioRM y la gastroscopia ⁽⁸⁾.
- Exclusión de cirrosis hepática y otras etiologías causantes de patología hepática, para lo cual se suele recurrir a una biopsia hepática ⁽¹³⁾.
- Alteraciones arquitecturales hepáticas representativas demostradas por biopsia. Pueden ser variables, desde cambios mínimos hasta alteraciones más notorias como la esclerosis portal con hipertrofia de la muscular y estrechamiento y obliteración de las vénulas portales, dando todo ello lugar a una dilatación sinusoidal. También es frecuente la hiperplasia nodular regenerativa.

- Permeabilidad de las venas suprahepáticas y del eje esplenoportal, esto es, descartar la presencia de trombosis u otras causas de obstrucción por medio de técnicas de imagen ⁽⁸⁾.

Si bien con estos datos se puede hacer el diagnóstico de hipertensión portal idiopática, se puede complementar el diagnóstico con pruebas como el cateterismo de venas suprahepáticas y el fibroscan, que sobre todo es útil en aquellos casos con resultados dudosos ⁽⁸⁾, pues no suelen estar alterados ⁽¹³⁾.

4.2. Tratamiento

Como suele suceder en la hipertensión portal no cirrótica, la hipertensión portal idiopática no tiene guías clínicas del manejo de la enfermedad, por lo tanto, al igual que en el resto de casos, se aplicarán las medidas terapéuticas aceptadas para la hipertensión portal cirrótica ⁽⁸⁾. Se ha demostrado que el tratamiento con betabloqueantes pautado para el tratamiento de la hemorragia por varices es eficaz y por tanto se aplica en estos enfermos a pesar de no ser cirróticos ⁽¹⁴⁾.

Si falla la técnica endoscópica en la hemorragia por varices esofágicas, se puede proceder a realizar una derivación portosistémica. Tienen una buena tasa supervivencia, sin embargo ante la aparición de encefalopatía será necesario el control post-TIPS reduciendo el calibre de éste.

La última opción de tratamiento, como suele ser habitual, es el trasplante hepático. Tienen buen pronóstico a largo plazo, sin embargo no se tienen datos claros de recurrencia de la enfermedad ⁽¹³⁾.

5. Fibrosis hepática congénita

Engloba a las enfermedades fibropoliquísticas como la enfermedad de Caroli o ectasia comunicante de vías intrahepáticas ⁽¹⁵⁾, los quistes de colédoco, la enfermedad poliquística hepática y los microhamartomas renales.

Hay una teoría que dice que todas proceden de un desarrollo anormal de la placa ductal en la embriogénesis. Basándose en eso, hay posturas que defienden que la fibrosis

hepática congénita y el síndrome de Caroli son la misma patología, pero en estadios diferentes ⁽⁸⁾.

En algunos artículos se resalta que la enfermedad de Caroli es un término usado para los casos en los que las dilataciones de la vía biliar son la única anomalía detectable, estando más relacionada con la afectación de los conductos intrahepáticos mayores de la vía biliar. En cambio, el síndrome de Caroli implica además una asociación con fibrosis hepática congénita y en este síndrome suelen afectarse los pequeños conductos interlobulillares.

Las dilataciones quísticas en la enfermedad de Caroli favorecen la precipitación de cristales de colesterol o de bilirrubinato cálcico en presencia de bacterias que aumentan las posibilidades de obstrucción.

La manifestación clínica principal es el dolor abdominal en forma de crisis con recidivas asociadas a ictericia variable. Puede haber también colangitis, normalmente causada por gram negativos y en algunos casos la colangitis puede derivar en abscesos intrahepáticos. En el caso del síndrome de Caroli, asociada a la fibrosis suele detectarse esplenomegalia resultante de la hipertensión portal.

A pesar de ser una enfermedad congénita la clínica puede aparecer tanto en la infancia como en la edad adulta ⁽¹⁵⁾.

5.1. Pruebas diagnósticas

Para establecer el diagnóstico es necesaria la biopsia hepática. La anatomía patológica nos muestra cambios estructurales. Hay una fibrosis de base portal, que da nombre a la patología, asocia también un aumento de las estructuras biliares dispuestas de forma anómala y pueden presentar dilataciones e incluso una secreción biliar o protéica en su interior.

En los espacios porta se pueden observar las estructuras arteriolares hepáticas, sin embargo las ramas venosas portales son hipoplásicas y esta, en teoría, es la causa de la hipertensión portal. El parénquima hepático es generalmente normal, a diferencia de la cirrosis.

En algunos casos se asocia una dilatación macroscópica de los conductos biliares y entonces podríamos hablar de síndrome de Caroli.

Aparte de las pruebas que se le realizan a un enfermo con hipertensión portal, a los pacientes de los que se sospeche un síndrome de Caroli asociado, habrá que realizarles una colangio-resonancia de despistaje.

Al ser una enfermedad congénita, sería conveniente hacer un cribado mediante analítica y hemograma a los familiares de primer grado ⁽⁸⁾. Esto es debido a que se presume una posible herencia autosómica recesiva ⁽¹⁵⁾.

5.2 Tratamiento

Aparte del tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal ya anteriormente comentadas, el tratamiento del síndrome de Caroli es el propio de la enfermedad ⁽⁸⁾.

La colangitis se trata o bien con hepatectomía parcial o bien antibióticos, dependiendo de la diseminación. Y las litiasis de la vía biliar puede eliminarse por administración de AUDC, litotricia o esfinterotomía endoscópica con extracción de cálculos ⁽¹⁵⁾.

6. Rendu Osler Weber

El síndrome de Rendu Osler Weber o telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad poco frecuente con una herencia autosómica dominante ⁽¹⁶⁾.

Las epistaxis nasales recurrentes son muy frecuentes, causadas a partir de una telangiectasia presente en la mucosa nasal y se considerará la intervención en caso de anemia secundaria a ésta ⁽¹⁶⁾. Serán también comunes las telangiectasias cutáneas ⁽¹⁷⁾.

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares son vasos anormales que reemplazan los capilares entre la arteria y la vena pulmonar. Estas malformaciones pueden darse también a nivel cerebral dando cefalea, convulsiones e ictus ⁽¹⁶⁾, siendo la hemorragia intracraneal la complicación más severa ⁽¹⁷⁾. A nivel cardíaco puede haber una insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto, debida a un shunt arterio-hepático o porto-hepático que ocasiona una circulación hiperdinámica ⁽¹¹⁾.

A nivel hepático la afectación es variable. A veces, el shunt puede incrementar la tensión portal produciendo nódulos de regeneración ⁽¹⁶⁾. La hipertensión portal sin embargo es

infrecuente, se da en menos del 10% de los pacientes y aparece como resultado de un incremento del flujo de sangre en los sinusoides produciendo una pseudocirrosis ⁽¹⁷⁾.

Los criterios diagnósticos están basados en los criterios de Curacao, es decir, epistaxis espontáneas recurrentes, telangiectasias múltiples en sitios característicos, lesiones viscerales por malformaciones arteriovenosas e historia familiar de la enfermedad en parientes de primer grado ⁽¹⁷⁾. La presencia de los tres criterios nos da un diagnóstico definitivo, mientras que la presencia de dos de ellos nos da una probabilidad significativa que habría que estudiar en profundidad para descartar o no la telangiectasia hemorrágica hereditaria ⁽¹⁶⁾.

El tratamiento, en el caso de la hipertensión portal, pasa por las medidas anteriormente comentadas y si aún así la situación fuera incoercible, se procedería en última instancia al trasplante hepático ⁽¹⁷⁾.

7. Operación de Fontan

Los pacientes sometidos a esta cirugía son pacientes con un corazón univentricular congénito ⁽¹⁸⁾. La operación de Fontan se basa en la ventriculización de la aurícula derecha ⁽¹⁹⁾.

A lo largo de los años este procedimiento se ha convertido en el tratamiento estándar de las patologías cardíacas con corazón univentricular. A corto plazo, la cirugía mejora la saturación de oxígeno, sin embargo tiene complicaciones a largo plazo.

Estas complicaciones tardías no tienen un mecanismo fisiopatológico claro, lo que sí se sabe es que el riesgo de daño hepático tras la operación se incrementa a los cinco o diez años, aumentando la morbilidad en estos pacientes. Aumenta tanto la morbilidad que permite afirmar que cuando la disfunción hepática se desarrolla, el pronóstico es especialmente sombrío ⁽¹⁹⁾.

Los pacientes adultos presentarán una disfunción multiorgánica entre las que destaca la del hígado por su frecuencia ⁽²⁰⁾. La hepatopatía es resultante al incremento de la presión postsinusoidal, produciendo nódulos e incluso pudiendo llegar a cirrosis.

Como detector precoz podemos encontrar alteraciones en la coagulación y los niveles de enzimas hepáticas, cambios en la superficie hepática aumentando los nódulos e

incrementando la ecogenicidad del parénquima hepático, sumándose además la aparición de colaterales debido a la hipertensión portal ⁽¹⁹⁾.

La hipertensión portal con presencia de al menos dos complicaciones propias de ésta como varices, ascitis, esplenomegalia y trombocitopenia, aumenta el riesgo de eventos significativos como la muerte, necesidad de trasplante o hepatocarcinoma ⁽¹⁹⁾. Aunque a veces la trombocitopenia se elimina de esta predicción pronóstica.

La disminución de la saturación de oxígeno a largo plazo también se utiliza como índice de mal pronóstico ⁽²⁰⁾.

El método para el despistaje de cirrosis es controvertido, pues la elastografía puede sobreestimar el grado de fibrosis y en cambio la biopsia puede ser un método demasiado invasivo. En un estudio se concluye que la elastografía sería el mejor método para diagnosticar la fibrosis en un paciente con hepatopatía asociada a Fontan, pero que el punto de corte de ésta en la elastografía debe ser más alto que en otras entidades como las hepatitis virales ⁽²¹⁾.

El riesgo de cirrosis se incrementa a los diez años del seguimiento, por lo que en caso de desarrollarse será importante hacer un seguimiento clínico y un adecuado diagnóstico de posibles nódulos para diferenciar entre hepatocarcinoma y nódulos hepáticos benignos. Este no puede basarse solo en pruebas de imagen y debe complementarse con AFP y un TC con lavado de contraste en la fase venosa ⁽²²⁾.

El tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal es el ya conocido, sin embargo no suele dar buenos resultados. Se puede intentar hacer un trasplante cardiaco, pero a pesar de todo, como ya se ha mencionado con anterioridad, estos pacientes tienen mal pronóstico ⁽¹⁹⁾.

8. Resultados obtenidos de la base de datos

La base de datos anonimizada está compuesta por veintinueve pacientes con hipertensión portal no cirrótica. Estos veintinueve pacientes fueron seguidos durante una media de nueve años y medio, con una mediana de seguimiento de siete años. En trece de los pacientes el seguimiento por las consultas de hepatología se realizó durante diez o más

años y en dieciséis pacientes por menos tiempo. En este tiempo de seguimiento hubo 3 fallecidos.

De éstos veintinueve pacientes, veinte han desarrollado la hipertensión portal a causa de una trombosis de la vena porta. Esta trombosis puede deberse a diversos motivos entre los que se encuentran los siguientes.

Causas de trombosis portal	20 pacientes
Síndromes mieloproliferativos	4 pacientes
Síndrome antifosfolípido	1 paciente
Mutación del gen de la protrombina	2 pacientes
Deficiencia de proteína C y S	1 paciente
<i>Mutación gen MTHFR</i>	4 pacientes
Onfalitis neonatal	1 paciente
Síndrome de Budd Chiari (Hemoglobinuria paroxística nocturna)	1 paciente
Factor protrombótico no encontrado	6 pacientes

Tabla 5. Pacientes agrupados por la etiología de la trombosis portal.

Según los datos obtenidos, dentro de los trastornos trombofílicos, uno de los más frecuentes son los síndromes mieloproliferativos, de los cuales se destaca la trombocitemia esencial. Será importante descartarla por tanto ante una poliglobulia.

Por otro lado, la clínica de las complicaciones derivadas de la HTPNC por trombosis es similar a la de los pacientes con cirrosis hepática pero aparentemente, menos grave.

Como vemos es altamente probable que las varices esofágicas se desarrollen en los pacientes con hipertensión portal por trombosis de tal modo que solo tres de los veinte pacientes del estudio no las desarrollaron y un 85% de los pacientes las desarrollaron. Es por esto que el cribado al diagnóstico y durante el seguimiento tiene gran importancia.

Complicaciones	Al diagnóstico	En la evolución	Total de pacientes
Varices esofágicas (VE)	11	6	17
Varices fúndicas	0	1	1
Varices perihiliares	1	1	2
Hemorragia por VE	7	4	11
Esplenomegalia	5	9	14
Ascitis	3	3	6
Gastropatía	1	6	7
Colangiopatía portal	1	5	6
Enteritis	1	0	1
Nódulos de regeneración	0	1	1

Tabla 6. Complicaciones desarrolladas por los pacientes en el momento del diagnóstico y durante su evolución.

La hemorragia por rotura de varices esófago-gástricas es la forma más frecuente de presentación. en el estudio comprobamos que once de los diecisiete pacientes con varices esofágicas, o dicho de otra forma el 65% de ellos, tienen hemorragia digestiva asociada, siete de ellos al diagnóstico. Como en la cirrosis, el riesgo se relaciona con el tamaño de las varices. Sin embargo el pronóstico en la hemorragia digestiva alta por varices esofágicas es mejor en los pacientes con HTPNC que en aquellos con cirrosis, probablemente debido a que estos pacientes no tienen un deterioro de la función hepática⁽³⁾. No hubo ningún fallecido en el contexto de una hemorragia digestiva en este grupo de pacientes con HTP causada por trombosis.

El 100% de nuestros pacientes tienen una gastroscopia hecha al diagnóstico, y gastroscopias posteriores de control. Si bien es común que haya hemorragia digestiva, como se demuestra en el estudio, pocas veces es causa de gravedad ya que de los diez pacientes con hemorragia asociada a varices, sólo un paciente falleció y no por esta causa, lo cual nos da una alta tasa de supervivencia.

La cavernomatosis portal es la cronificación de la trombosis portal. Catorce de los veinte pacientes con trombosis portal cronificaron hacia una cavernomatosis, es decir un 70%, por lo que podemos asegurar que es una situación frecuente. Diez de ellos se encontraban

ya en esta situación crónica en el momento del diagnóstico. Con estos datos, asumimos la tendencia a la cronificación en ausencia de actuación precoz.

La litiasis biliar o colelitiasis es la complicación más observada en el estudio dentro de las que la colangiopatía portal incluye.

Además de la gastroscopia, todos los pacientes con trombosis portal fueron sometidos a una ecografía y un angioTC o angioRM con la finalidad de evaluar la progresión o resolución de la trombosis y el desarrollo de colangiopatía portal.

Al estar asociadas las complicaciones a una menor gravedad en los pacientes con HTPNC, los tratamientos necesarios serán más eficaces.

Complicación	Tratamiento	Número de pacientes
Varices esofágicas	B Bloqueantes	3
	Ligadura	6
	Derivación esplenoportal	1
Gastropatía	Argón	1
Esplenomegalia	Esplenectomía	1
Ascitis	Diuréticos	6
Colelitiasis	Colecistectomía	1

Tabla 7. Tratamiento de las complicaciones en los pacientes del estudio.

Solo uno de los pacientes necesitó la realización de un TIPS y la mayoría pudieron ser controlados con betabloqueantes y sesiones de ligaduras de varices respondiendo por tanto a tratamientos menos agresivos.

En los pacientes estudiados con ascitis podemos observar que todos respondieron al tratamiento con diuréticos.

La colelitiasis y sus complicaciones no están exentas de riesgos. El único paciente fallecido de entre estos veinte pacientes con trombosis, lo hizo por una complicación de la colelitiasis, es decir de la colangiopatía portal, concretamente por una sepsis biliar.

En cuanto al síndrome de Budd Chiari, solo encontramos un paciente de los veintinueve que tiene el estudio aquejado de esta enfermedad, y por tanto, parece una representación acertada de la poca frecuencia con la que se da este síndrome en nuestro país.

Este mismo paciente desarrolló el síndrome por una hemoglobinuria paroxística, es decir por una trombosis, que es la causa más frecuente de SBC, por lo que estaría indicado el estudio hematológico como en todas las trombosis.

Un número destacable de pacientes con Budd Chiari están afectados con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La HPN se caracteriza por la lisis de los hematíes en forma de crisis, normalmente de predominio nocturno. Como consecuencia de la destrucción de hematíes el paciente puede tener ictericia, leucopenia y esplenomegalia, acompañada generalmente por dolor abdominal, dorsal y cefalea. Debido a defectos en la formación de granulocitos los pacientes afectados de HPN tendrán predisposición a trombocitopenia e infecciones, para las que será necesario tomar medidas preventivas de vacunación ⁽⁹⁾.

El paciente no tuvo una clínica especialmente alarmante desarrollando complicaciones propias de la HTP como varices esofágicas, gastropatía y esplenomegalia que no necesitaron tratamiento especial.

Se le realizaron las pruebas, que aparentemente son de rutina, es decir, una gastroscopia, una ecografía y un angioTC o angioRM.

En el estudio hay cinco de veintinueve pacientes con hipertensión portal idiopática, constituyendo el 17% de los pacientes del estudio. De entre estos cinco pacientes afectados, uno falleció tras tres años de seguimiento por anasarca, que podría estar en relación con la patología.

Parece destacable la asociación causal del VIH ya que hay dos pacientes incluidas en el estudio con hipertensión portal idiopática y VIH positivo.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la biopsia, la realización de una prueba de imagen y en ocasiones hemodinámica hepática que permita descartar la obstrucción cuando las pruebas de imagen no son lo suficientemente claras. Como vemos el 100% de los pacientes fueron diagnosticados siguiendo estos criterios.

HTP idiopática	Pruebas diagnósticas	Serologías	Complicaciones clínicas
Paciente 1	Gastroscopia, Ecodoppler, Hemodinámica hepática, Fibroscan, AngioTC y Biopsia	Negativas	VE, Esplenomegalia
Paciente 2	Gastroscopia, Ecodoppler, Hemodinámica hepática, AngioTC y Biopsia	No realizadas	VE (TIPS), Esplenomegalia, Encefalopatía, Colestasis
Paciente 3	Gastroscopia, Ecodoppler, AngioTC y Biopsia	VHB+	Gastropatía portal, Ascitis, Encefalopatía,
Paciente 4	Gastroscopia, Ecodoppler, Hemodinámica hepática y Biopsia	VIH+	VE, Ascitis, Esplenomegalia
Paciente 5	Gastroscopia, Ecodoppler, AngioTC y Biopsia	VIH+	VE, Esplenomegalia, Colangiopatía.

Tabla 8. Pruebas diagnósticas y complicaciones de los pacientes del estudio con HTP idiopática.

De los cinco pacientes que cumplen los criterios de HTP idiopática, dos tuvieron clínica de encefalopatía. Uno tuvo una evolución tórpida, poco frecuente en la hipertensión portal no cirrótica. Finalmente fue necesario un TIPS. La encefalopatía raramente se asocia a la HTPNC, por lo que podría decirse que en este caso el TIPS actuó como un factor facilitador de ésta. Pero en el otro caso, la encefalopatía se dio sin ningún factor facilitador aparte de la propia patología.

Aún así la complicación más frecuente sigue siendo el desarrollo de varices esofágicas y la hemorragia. Sin embargo ninguno de los pacientes tuvo esta última complicación.

En toda la serie, solo hay un paciente con fibrosis hepática congénita o síndrome de Caroli que tiene una mutación del gen PKHD1. Este gen codifica para la fibrocistina, una proteína estructural de los cilios, causando una disfunción considerada importante en la patogenia de la formación de quistes. Para su diagnóstico se le realizó una gastroscopia, una ecografía, hemodinámica hepática, fibroscan y angioTC, sin ser necesaria la biopsia. Presentó hepatoesplenomegalia y HDA por VE que no asociaron mayores complicaciones. Debido a una evolución tórpida por colangitis de repetición que han

asociado un deterioro de la función hepática sin claro desarrollo de cirrosis, ha sido evaluado para trasplante hepático.

Al paciente con Rendu Osler Weber, se le realizó gastroscopia, ecografía, angioTC y hemodinámica hepática junto y además cumplía otros criterios como el de antecedentes familiares de la enfermedad. Desarrolló hepatoesplenomegalia, nódulos de regeneración hepáticos y varices esofágicas. Se evaluó para trasplante hepático y además de la hepatopatía, asocia una hipertensión pulmonar también ligada a la enfermedad de Rendu Osler Weber por lo que está en seguimiento en unidad específica.

El paciente con hipertensión portal secundaria a la operación de Fontan tuvo un curso de la enfermedad fulminante. Fue diagnosticado de hepatocarcinoma multifocal, por lo que recibió diversos tratamientos y además debutó con una hemorragia digestiva por varices esofágicas. Falleció a los pocos meses por otra hemorragia digestiva. Se destaca entonces el mal pronóstico de éste caso respecto al resto de los casos de HTPNC.

VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La hipertensión portal no cirrótica es una entidad poco frecuente dentro de los pacientes con hipertensión portal y no tiene un protocolo diagnóstico-terapéutico avalado por ensayos clínicos. Generalmente se aconseja aplicar las mismas medidas que en la hipertensión portal originada por cirrosis ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁸⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ y dado el mejor pronóstico que tienen los pacientes con HTPNC respecto a los pacientes con cirrosis, parece que las medidas terapéuticas empleadas serían las adecuadas.

En el caso concreto de la hemorragia por rotura de varices esofagogástricas, en los pacientes cirróticos conlleva una mortalidad elevada que contrasta con la evolución de nuestros veintinueve pacientes no cirróticos. De ellos, catorce, es decir, aproximadamente el 50%, sufrieron una hemorragia digestiva varicosa, y solo dos fallecieron. Además la causa de la muerte de uno de los dos fallecidos no guardaba relación con la hemorragia.

La hipertensión portal es un requisito para el desarrollo de la ascitis ⁽²³⁾ que es la complicación más frecuente en la cirrosis hepática, y su aparición se asocia con una menor supervivencia. En torno al 60% de los pacientes la desarrollarán en los siguientes

diez años ⁽⁷⁾. A diferencia de los pacientes con cirrosis, la ascitis es mucho menos frecuente en los pacientes con HTP no cirrótica, puesto que solo apareció en siete de los veintinueve pacientes de esta serie, es decir, en un 24%. Por tanto, asumimos que otras alteraciones inherentes a la enfermedad hepática (hipoalbuminemia, disfunción circulatoria, miocardiopatía, etc.) podrían estar implicadas en que esta complicación sea más frecuente en los pacientes con cirrosis y conlleve un peor pronóstico.

La encefalopatía hepática (EH) tiene una estrecha relación con la gravedad de la insuficiencia hepática ⁽⁷⁾. Es por esto que no es muy común encontrarla en los pacientes con un hígado sano y, de hecho, solo dos de los veintinueve pacientes de esta serie desarrollaron encefalopatía hepática. En cambio hasta el 30% de los pacientes con cirrosis presentarán algún episodio de EH. La prevalencia de encefalopatía aumenta con la descompensación y por supuesto tras la aplicación de un TIPS llegando hasta el 50% ⁽⁷⁾. El mecanismo que posiblemente juegue un papel más importante en ausencia de cirrosis, es la aparición de shunts portosistémicos “espontáneos” en relación con la hipertensión portal.

En cuanto a la trombosis venosa portal el pronóstico también empeora si se asocia una cirrosis. El pronóstico de la cavernomatosis portal es relativamente bueno. La mortalidad a los cinco años es menor del 5% y en más de la mitad de las veces, la causa de la muerte no está relacionada con la trombosis portal. Cuando ésta es la responsable del fallecimiento del paciente, suele ser por asociación de complicaciones como la hemorragia digestiva o una trombosis extensa o recurrente ⁽¹¹⁾. De los enfermos con trombosis portal un 70% desarrolló al diagnóstico o durante su evolución una cavernomatosis portal. Sin embargo, la mortalidad a los cinco años es nula en el estudio, puesto que solo un paciente falleció, pero lo hizo a los catorce años de seguimiento.

La hipertensión portal idiopática, en cambio, tiene pronósticos similares a las descritos en la cirrosis en lo referente a las VE. Es destacable también que los pacientes VIH positivos y factores protrombóticos asociados a la hipertensión, tienen un mayor riesgo de trombosis durante el seguimiento, lo que agravaría considerablemente el pronóstico ⁽¹¹⁾. Las trombosis pueden darse durante el seguimiento como sería este caso o pueden ser las causantes de la hipertensión portal.

Ninguno de los dos pacientes con hipertensión portal idiopática y VIH positivo asociado desarrollaron una trombosis. Su supervivencia es buena puesto que a los siete años de seguimiento siguen con vida.

Ante una trombosis portal causante del cuadro, en el 70% de las ocasiones se encuentra el factor de riesgo que predispone a la trombosis. De éste 70 %, aproximadamente el 60% de las veces el factor de riesgo es sistémico y el un 30% de las veces se identifica un factor local. Hasta en un 30% de los pacientes no se logra identificar ninguna causa⁽¹¹⁾ y quedan por tanto sin diagnosticar.

Estos porcentajes se reproducen en parte en el estudio, ya que dentro de la serie de veinte pacientes con trombosis portal como etiología, al igual que en las estadísticas generales, el 70% tienen una causa diagnosticada y en el 30% de los pacientes no se consiguió encontrar la causa. Sin embargo el 86% de las causas diagnosticadas corresponden a factores de riesgo sistémicos y solo el 14% se corresponde con factores locales.

Las estadísticas dicen que en más del 15% de los pacientes coexisten múltiples factores etiológicos, por lo que es necesario realizar un estudio completo ⁽¹¹⁾. En el estudio el 10% de los pacientes tenían dos factores etiológicos asociados y por ello puede considerarse casi obligatoria la consulta con hematología para un estudio adecuado, ya que como vemos la multicausalidad está presente en la muestra.

La mutación del gen MTHFR no tiene un mecanismo claro mediante el cual pueda producir la trombosis, sin embargo parece que esta mutación podría estar ligada a un aumento de los episodios trombóticos ⁽¹⁰⁾. Entre nuestros veinte pacientes con trombosis portal cuatro de ellos tienen esta mutación y podría especularse, por tanto que en ausencia de otra alteración o factor predisponente, sería la causante de la trombosis en estos pacientes.

Otra entidad que puede dar hipertensión portal en ausencia de cirrosis es el síndrome de Budd Chiari. En cuanto a esta enfermedad, para el estudio de la vascularización hepática, la mayoría de artículos aconsejan la realización de un angioTC o angioRM que permiten no solo el diagnóstico sino también completar el estudio de extensión de la obstrucción al flujo a otras ramas como la vena mesentérica superior o la esplénica. Aunque algunos artículos defienden que no deben realizarse sistemáticamente, puesto que no aportan

ninguna ventaja frente a la ecografía-doppler ⁽⁹⁾, pensamos que dan una información complementaria y útil y, de hecho, a veintiocho pacientes del estudio, es decir, a todos excepto uno, se les realizó un angioTC o angioRM

Otra de las causas de hipertensión portal es la operación de Fontan, sujeta a cierta controversia por el gran número de complicaciones asociadas a largo plazo.

La operación de Fontan se realizó en 1971 por primera vez, por lo que, dado el tiempo transcurrido, se dispone de información acerca de las complicaciones a corto, medio y largo plazo ⁽¹⁹⁾. Desde 1971, la técnica ha sufrido variaciones, por lo tanto, al hablar de Fontan no se habla de una operación en concreto, si no de un grupo de técnicas ⁽²⁴⁾. Aunque existen distintos tipos de Fontan no hay diferencias pronósticas a largo plazo entre los diversos tipos de intervención.

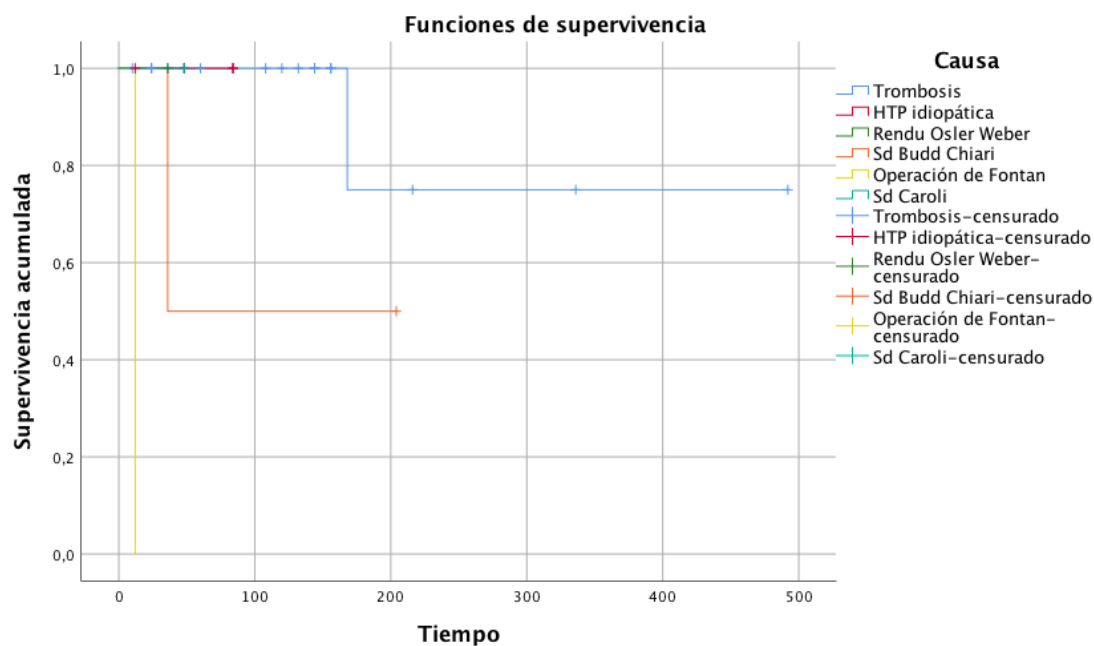
La cirugía mejora la morbilidad del niño, pero la circulación tras el procedimiento es especial, porque en vez de haber circulación mayor y menor, tienen sólo una única circulación, favoreciendo el desarrollo de complicaciones en la edad adulta.

Hay numerosos factores que participan en el desarrollo de las complicaciones y la hipertensión portal es uno de ellos. De hecho si aparece la hipertensión portal se incrementa entre ocho y nueve veces el riesgo de complicaciones graves ^(19,20). Este riesgo puede medirse con el índice VAST que contempla la existencia de varices esofágicas, ascitis, esplenomegalia y trombocitopenia. Considerando estas complicaciones derivadas de la hipertensión portal, cuando un paciente tiene dos o más de éstas, se asume que aumenta el riesgo de eventos adversos. En algunos estudios se demostró que los pronósticos de este índice eran significativos ⁽¹⁹⁾.

Sin embargo otro estudio concluye que éste índice no tiene predicciones significativas y añade que el índice modificando de VAS, excluyendo la trombocitopenia, se corresponde mucho más con la realidad ⁽²⁰⁾. Probablemente estas discordancias se deban a que los estudios están basados en muestras de pequeño tamaño y en ambos se refiera que si bien los resultados han sido concluyentes, puede que los resultados no sean siempre aplicables, es decir tienen un sesgo en cuanto a la validez externa.

Según estudios recientes, queda claro que los pacientes sometidos a la operación de Fontan tienen la tasa de mortalidad estandarizada más alta a 5 años entre un grupo de enfermedades cardíacas congénitas ⁽²⁴⁾. De hecho otro estudio que compara la mortalidad de las enfermedades cardíacas congénitas dice que los pacientes con Fontan suelen fallecer entorno a los 23-36 años ⁽²⁵⁾, como el paciente de nuestro estudio que falleció a los 27 años.

El Fontan tiene una mayor mortalidad asociada a causas cardíacas, sin embargo también asocia mortalidad por hepatopatía y hemorragia ⁽²⁵⁾. Si bien no es la causa más frecuente de mortalidad, como hemos indicado antes, la aparición de hipertensión portal o hepatopatía implica un riesgo de extrema gravedad. Es un dato, por tanto, que es necesario tener en cuenta. El Fontan es por tanto una de las pocas causas de hipertensión portal no cirrótica a las que se asocia una alta tasa de mortalidad.



Aquí vemos una curva de supervivencia de Kaplan Meier en el que se representan los pacientes fallecidos del estudio, el tiempo fue contado en meses. En esta curva se observa que el paciente sometido a una operación de Fontan tuvo un pronóstico mucho peor que el paciente con síndrome de Budd Chiari y éste a su vez peor pronóstico que el paciente fallecido con trombosis portal.

La mayoría de los pacientes fueron censurados porque en la actualidad siguen con vida.

Podría decirse que una mayor supervivencia de la trombosis es debida a un correcto tratamiento de la enfermedad de base, es decir de la trombosis y de las complicaciones derivadas de la hipertensión portal. Ya que en las otras patologías causales controlar la enfermedad de base no es tan fácil como lo es en el caso de la trombosis portal.

En resumen, del análisis de los datos de la serie de pacientes con HTPNC presentada, puede concluirse que:

- La prevalencia de trombosis portal en los pacientes con HTPNC en nuestro entorno (70%) es similar a la de otras series de la literatura.
- Las causas de HTPNC también son análogas a las de otras series publicadas.
- Las complicaciones de la HTPNC son prácticamente las mismas que las de la hipertensión portal de los pacientes con cirrosis.
- El pronóstico de los pacientes con HTPNC es mejor que el de los pacientes con cirrosis, reflejado en una mayor supervivencia, a excepción posiblemente de la relacionada con la operación de Fontan
- Tras un abordaje diagnóstico más o menos complejo, un manejo clínico y de las complicaciones similar al realizado en pacientes con cirrosis, consigue unos buenos resultados en términos de prevención de complicaciones y supervivencia.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Perelló Juan A. Utilidad de las técnicas hemodinámicas en el diagnóstico y en el tratamiento de la hipertensión portal: Nuevas aportaciones [Internet]. Universitat de Barcelona; 2004. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/2175;jsessionid=D5954CAFA6DF28C53A1E4E7DD431B0D7>
2. Hernandez-Guerra M, Bellot P, Garcia-Pagán JC. Hipertensión portal no cirrótica. En: Soler D, editor. Hemorragia digestiva. 1ª edición. Barcelona; 2005. p. 257-70.
3. Llop E, Seijo S. Actuación ante la trombosis portal no cirrótica no tumoral. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 1999;22(8):408-14. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14->

4. Poca Sans M, Marcelino Reyes R, Hernandez-Guerra M, Guarner Aguilar C. Cirrosis hepática. En: Montoro Huguet MA, Garcia-Pagán JC, editores. Práctica clínica en Gastroenterología y Hepatología. 1ª edición. Madrid: CTO editorial; 2016. p. 753-80.
5. Villanueva Sánchez C, Garcia-Pagán JC, Hervás Molina AJ. Hemorragia gastrointestinal. En: Montoro Huguet MA, Garcia-Pagán JC, editores. Práctica clínica en Gastroenterología y Hepatología. 1ª edición. Barcelona: CTO Editor; 2016. p. 55-85.
6. Zumaeta Villena E. Varices esofagogástricas. Acta Médica Peruana [Internet]. abril de 2007 [citado 2 de mayo de 2019];24(1):47-52. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172007000100011
7. Solà Vergés E, Graupera García-Milà I, Prado Gonzalez V, Fernández Gómez J, Ginés Gibert P. Complicaciones de la cirrosis hepática. En: Montoro Huguet MA, Garcia-Pagán JC, editores. Práctica clínica en Gastroenterología y Hepatología. 1ª edición. Barcelona: CTO editorial; 2016. p. 781-802.
8. Nacional GC. Creación de un grupo Cooperativo Nacional para el estudio de la Hipertensión portal no cirrótica (HTPNC). :1-51.
9. Carretero Colomer M. Hemoglobinuria Paroxística Noturna. Abordaje de una enfermedad rara. Offarm. 2009;28:60-1.
10. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR Mutations [Internet]. Vol. 132, Genetic and Rare Disease Information Center. 2015 [citado 24 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311>
11. Seijo S, Garcia-Pagán JC. Enfermedades vasculares del hígado. En: Montoro Huguet MA, Garcia-Pagán JC, editores. Práctica clínica en Gastroenterología y Hepatología. 1ª edición. Barcelona: CTO editorial; 2016. p. 823-36.
12. Izquierdo M, Avellaneda A. Síndrome de Budd Chiari [Internet]. Federación Española de Enfermedades Raras. 2004 [citado 24 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.enfermedades-raras.org/index.php/component/content/article?id=753>
13. Turon F, Silva-Junior G, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagán JC. Hipertensión

- portal idiopática no cirrótica. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1999;22(8):408-14. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-gastrostomia-endoscopica-percutanea-gep-indicaciones-9102>
14. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology*. 2014;59(6):2276-85.
 15. Bruguera M, Ros E. Enfermedad de Caroli. *Gastroenterol y Hepatol Contin*. 2011;10(1):38-42.
 16. Dissanayake R, Wickramaratne KPKYMDS, Seneviratne SN, Perera SN, Fernando MUJ, Wickramasinghe VP. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, liver disease and elevated serum testosterone (Osler-Weber-Rendu syndrome): a case report. *BMC Res Notes* [Internet]. 23 de enero de 2017 [citado 24 de abril de 2019];10(1):58. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28115008>
 17. Singh A, Suri V, Jain S, Varma S. Rare manifestations in a case of Osler-Weber-Rendu disease. *BMJ Case Rep* [Internet]. 5 de enero de 2015 [citado 24 de abril de 2019];2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564593>
 18. Otero Forero JJ, Merino Cejas C, Casares Mediavilla J, Ávalos Pinto R, Conejero Jurado M a. , Valencia Núñez D, et al. 36. Nuestra experiencia con el fontan extracardíaco. *Cirugía Cardiovasc* [Internet]. 2013;17:85. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1134-0096\(10\)70714-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1134-0096(10)70714-2)
 19. Elder RW, McCabe NM, Hebson C, Veledar E, Romero R, Ford RM, et al. Features of portal hypertension are associated with major adverse events in Fontan patients: the VAST study. *Int J Cardiol* [Internet]. 9 de octubre de 2013 [citado 24 de abril de 2019];168(4):3764-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23849105>
 20. Elder RW, McCabe NM, Veledar E, Kogon BE, Jokhadar M, Rodriguez FH, et al. Risk factors for major adverse events late after Fontan palliation. *Congenit Heart Dis* [Internet]. 2015 [citado 24 de abril de 2019];10(2):159-68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130602>
 21. Tellez L, Audrey P, Paradis V, Rodríguez-Santiago E, Plessier A, Clemente A.

- Transient elastography is the most reliable non-invasive predictor of advanced liver fibrosis in fontan-associated liver disease: The VALDIG FONLIVER study. *J Hepatol*. 2019;70:e115-6.
22. Yoon JS, Lee DH, Cho EJ, Lee HY. Clinical characteristics of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma occurring after Fontan operation. *J Hepatol*. 2019;70:e592-3.
 23. Runyon BA. Care of Patients with Ascites. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de febrero de 1994 [citado 25 de abril de 2019];330(5):337-42. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199402033300508>
 24. Brida M, Baumgartner H, Gatzoulis MA, Diller G-P. Early mortality and concomitant procedures related to Fontan conversion: Quantitative analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 30 de abril de 2019];236:132-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527316345132?via%3Dihub>
 25. Diller G-P, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. *Circulation* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 30 de abril de 2019];132(22):2118-25. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202>