

- a. Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático; Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina.
- b. Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- c. Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepato-intestinal; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- d. Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Nacional Posadas, El Palomar, Argentina.
- e. Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Materno Infantil de San Isidro, San Isidro, Argentina.
- f. Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Argentina.
- g. Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina.
- h. Servicio de Hepatología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- i. Sector de Gastroenterología y Hepatología Infantil, Hospital Regional Castro Rendón, Neuquén, Argentina.

Correspondencia:
Alejandro Costaguta:
alejandro.costaguta@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-8-2021
Aceptado: 9-9-2021

Guías para el diagnóstico y seguimiento de niños y adolescentes portadores de hipertensión portal

Guidelines for diagnosis and follow-up of children and adolescents with portal hypertension

Comité Nacional de Hepatología, Comité Nacional de Gastroenterología

RESUMEN

La hipertensión portal es un síndrome complejo producido por un aumento de la resistencia al flujo venoso esplácnico a nivel de la vena porta o sus ramas, con una circulación sistémica hiperdinámica caracterizada por vasodilatación periférica y aumento del gasto cardíaco. El sitio de obstrucción al flujo portal puede ser prehepático (hígado normal), intrahepático (como en la cirrosis) o posthepático (síndrome de Budd-Chiari). En los pacientes pediátricos, las causas prehepáticas e intrahepáticas se reparten en proporciones casi iguales (aproximadamente el 50 % cada una). La expresión clínica y el impacto individual son muy variados, pero en todos los casos expresan un deterioro en la salud de los pacientes y la necesidad de corregir el problema, tanto en sus consecuencias como, idealmente, en sus causas.

Palabras clave: hipertensión portal, niño, várices esofágicas, ascitis, hipersplenismo.

ABSTRACT

Portal hypertension is a complex syndrome caused by increased resistance to the splanchnic venous flow at the portal vein level, with a hyperdynamic systemic circulation characterized by peripheral vasodilation and high cardiac output. Portal flow can be obstructed at prehepatic ("normal liver"), intrahepatic (as in cirrhosis), or post-hepatic level (as in Budd-Chiari syndrome). In pediatric patients, prehepatic and intrahepatic causes are almost equally distributed (nearly 50% each). Clinical presentation and individual impact are heterogeneous, but in each case, it is the expression of a worsening condition and the need to solve the problem, either by treating its consequences or (ideally) its causes.

Key words: Portal hypertension, child, esophageal varices, ascites, hypersplenism.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.S9>

Cómo citar: Comité Nacional de Hepatología, Comité Nacional de Gastroenterología. Guías para el diagnóstico y seguimiento de niños y adolescentes portadores de hipertensión portal. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):S9-S18.

INTRODUCCIÓN



La hipertensión portal (HP) es el término utilizado para definir un aumento de presión dentro del sistema de la vena porta y se produce cuando esta presión, medida en forma directa sobre la propia vena, supera los 10 mmHg o el gradiente portocava es mayor a 5 mmHg. Para descomprimir el sistema venoso portal hipertenso, se generan comunicaciones venosas anómalas (várices). Estas várices pueden desarrollarse más comúnmente en el esófago y en el estómago, y en menor proporción en el retroperitoneo, el duodeno, el colon y el recto. Existe una relación directa entre el nivel de presión portal y la aparición de complicaciones en estas colaterales neoformadas: cuando el gradiente de presión es mayor a 12 mmHg, el riesgo de sangrado aumenta significativamente.¹⁻³

Coordinadores:

Por el Comité Nacional de Hepatología: Alejandro Costaguta^a 

Por el Comité Nacional de Gastroenterología: Paula Borobia^b

Autores:

Daniel D'Agostino^c , Silvia Morise^d, Rosana Solis^e, Sandra Pochettino^f, Graciela Saieg^g, Cristina Arregui^h, Carol Lezama^h , Gustavo Boldrini^c, Anabella Zosi^b, Guillermo P. Alarcónⁱ

El diagnóstico de HP en niños se basa en la detección de sus consecuencias de manera indirecta a través del diagnóstico por imágenes, principalmente la ecografía abdominal con Doppler, que informa el flujo y diámetro de la vena porta, la presencia de circulación colateral y el grado de esplenomegalia, un marcador fundamental en la edad pediátrica. En ocasiones, la angiografía magnética o la tomografía computada con contraste contribuyen a evaluar en detalle la anatomía del territorio vascular y el comportamiento imagenológico de las vísceras abdominales.¹

FISIOPATOLOGÍA

La presión en el sistema portal está determinada por los componentes de la fórmula de Ohm:

$P = Q \times R$, donde la presión (P) es directamente proporcional al flujo (Q) y a la resistencia (R) en el vaso.

En el caso de la HP, el factor iniciador del proceso es un aumento de la R, cuyo sitio anatómico estará determinado por la etiología de la HP (prehepática, hepática o posthepática) (Figura 1). Asociadas a esto, y como consecuencia directa, aparecen alteraciones hemodinámicas en la circulación sistémica, particularmente en el lecho esplácnico, con una vasodilatación marcada que incrementa el flujo de retorno, generando un incremento adicional en la presión portal. De este modo se desarrolla un estado circulatorio hiperdinámico con aumento del gasto cardíaco e hipotensión arterial sistémica por disminución

de la resistencia periférica, capaz de generar, a su vez, eventos adversos sobre otros órganos, como riñón, pulmón y cerebro.

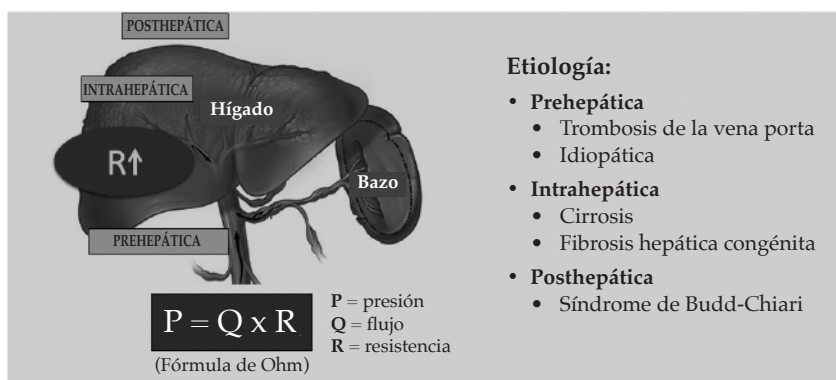
Como se ve, la fisiopatología de la HP es compleja e incluye no solo componentes mecánicos, sino circulatorios hepáticos y sistémicos, regulados por mecanismos neurales, celulares y humorales. En líneas generales, podemos decir que, a partir del incremento del flujo sanguíneo por las colaterales neoformadas, existe pérdida de flujo laminar en esos vasos, lo que incrementa la producción de óxido nítrico (ON) por los capilares sistémicos, que causa la vasodilatación generalizada descrita que perpetúa el ciclo. Este mecanismo es común a todas las etiologías de HP.

En la HP de origen cirrótico, el aumento de la resistencia (intrahepático) reconoce un componente reversible y dinámico, a partir del aumento de la producción local de endotelina, que actúa como agonista contráctil de las células estelares transformándolas en el fenotipo miofibroblasto. Eventualmente, este estado es capaz de evolucionar a una etapa irreversible, fija, producto de la remodelación arquitectural del lobulillo, con pérdida de fenestraciones del endotelio y depósito de colágeno en el espacio de Disse, incrementando aún más la resistencia en los sinusoides hepáticos.

CLASIFICACIÓN

Según el lugar donde se desarrolle la lesión que produce la HP, esta puede clasificarse en dos grupos principales: extrahepática e intrahepática.

FIGURA 1. Fisiopatología de la hipertensión portal



Etiología:

- **Prehepática**
 - Trombosis de la vena porta
 - Idiopática
- **Intrahepática**
 - Cirrosis
 - Fibrosis hepática congénita
- **Posthepática**
 - Síndrome de Budd-Chiari

Fuente: Elaboración propia.

De acuerdo con la fórmula de Ohm, el aumento de la resistencia al flujo produce un aumento directamente proporcional en la presión dentro del sistema. Las causas de ese aumento de la resistencia pueden ser prehepáticas, intrahepáticas o posthepáticas.

La extrahepática se subclasifica en prehepática y posthepática. La intrahepática, a su vez, pueden dividirse en presinusoidal (vénulas portales), sinusoidal (sinusoides) y postsinusoidal (vénulas hepáticas terminales, venas centrales).

Dentro de la HP prehepática, la etiología más frecuente en los niños es la trombosis de la vena porta. Se han asociado como factores etiológicos el cateterismo de la vena umbilical, la presencia de onfalitis, sepsis umbilical, algunos estados trombofílicos (adquiridos o hereditarios), ciertos trastornos mieloproliferativos y antecedentes de cirugía (esplenectomía, trasplante hepático). En el período neonatal, la deshidratación y la realización de exanguinotransfusiones reiteradas han sido relacionadas con un aumento de riesgo de trombosis portal.³ En alrededor del 50 % de los casos, sin embargo, la etiología sigue siendo desconocida; en algunos casos, puede corresponder a verdaderas malformaciones congénitas de la vena porta.

Los pacientes con HP prehepática suelen presentar pruebas de función normales debido a que el lobulillo está relativamente intacto, dado el carácter extrahepático de la obstrucción.⁴

La HP posthepática (síndrome de Budd-Chiari) es poco frecuente; las etiologías que la producen provocan una mayor resistencia al flujo sanguíneo en las venas suprahepáticas, vena cava o corazón derecho. Las causas principales son la trombosis y estenosis de las venas suprahepáticas o aumento de la presión de la aurícula derecha. Se trata de una entidad rara, con elevada morbimortalidad si no se detecta y resuelve convenientemente. La etiología está representada por procesos trombóticos (congénitos o adquiridos), inflamatorios o neoplásicos. La presentación puede ser aguda, fulminante o crónica, y la sintomatología consiste en dolor abdominal; es característica la brusca instalación de hepatomegalia con ascitis. Excepcionalmente, la falla hepática puede ser una forma de presentación.

Las causas de la HP intrahepática se presentan en su variedad presinusoidal en alrededor del 10 % al 15 % y son detectadas por la medición directa de la presión venosa portal. La etiología característica es la fibrosis hepática congénita. La cirrosis produce una HP intrahepática sinusoidal, con aumento de la resistencia vascular a nivel de la microcirculación (sinusoides).

La HP intrahepática postsinusoidal incluye el síndrome de obstrucción sinusoidal, ocasionado por una venulitis obliterante de las venas

hepáticas terminales (antes llamada enfermedad venooclusiva), frecuentemente asociada a la quimioterapia o el trasplante de médula ósea.⁵⁻⁷

COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Desarrollo de várices esofagogástricas

Cuando la sangre del territorio esplácnico encuentra resistencia para progresar a través del sistema de la vena porta, el retorno hacia la aurícula derecha se logra por colaterales que interconectan con la circulación sistémica. Estos vasos reciben un caudal para el que no están preparados estructuralmente, lo que se traduce en cordones dilatados que, una vez formados, tienden a crecer. Estos cordones (várices) se forman principalmente en el esófago distal (várices esofágicas) y se clasifican de acuerdo con su tamaño y por la presencia de los llamados signos rojos. Las várices grandes, con signos rojos se asocian con alto riesgo de sangrado (*Figura 2*).

El sangrado por várices es la complicación más temida de la HP, con una morbimortalidad significativa, mayor en los pacientes cirróticos descompensados.⁸ Aproximadamente el 20 % al 40 % de los pacientes con HP desarrollará várices gástricas, cuyo riesgo de sangrado es menor, pero con una morbimortalidad superior en comparación con las esofágicas.⁹

Aproximadamente un 6 % de los pacientes desarrolla várices en otros territorios espláncnicos: yeyuno, íleon, colon derecho y rectosigma; son las llamadas várices ectópicas. Estas constituyen un problema complejo desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico debido a su relativa inaccesibilidad y respuesta variable al tratamiento endoscópico.

En líneas generales, el tratamiento de las várices esofágicas puede considerarse en tres contextos: hemorragia aguda, profilaxis primaria y profilaxis secundaria. En el primer caso, además de las medidas generales de estabilización hemodinámica (comunes a toda hemorragia), el tratamiento específico incluye la administración de antibióticos por vía intravenosa y fármacos vasoactivos que reducen el flujo esplácnico, como el octreotido, sumado al ataque directo de los cordones varicosos por medio de endoscopia. En este caso se utiliza la inyección de un agente irritante dentro de la luz variceal (escleroterapia) o se practica una ligadura elástica (método de elección actualmente) que estrangula el vaso. Estos métodos consiguen controlar la hemorragia en el 90 % de los casos. Cuando

no se logra, es necesario recurrir a técnicas de rescate radiológicas, quirúrgicas o mixtas. La mortalidad asociada al evento hemorrágico es muy variable y depende, fundamentalmente, del grado de deterioro de la función hepática. El contexto más desfavorable se dará en el paciente cirrótico, especialmente en presencia de ictericia, coagulopatía o ascitis.

Por profilaxis primaria entendemos la aplicación de tratamientos preventivos del primer sangrado; en este caso, se intenta evitar que el paciente atraviese la morbimortalidad asociada al evento hemorrágico. Aunque se dispone de pautas claras en el paciente adulto, no es lo mismo para el niño y el adolescente, por lo que las conductas se adoptan en función de la evaluación de cada caso particular. Los métodos más utilizados son la ligadura endoscópica o el betabloqueo no selectivo con propranolol y, en casos seleccionados, procedimientos quirúrgicos tales como cirugía de revascularización (meso-Rex), derivaciones portosistémicas o, incluso, el trasplante hepático. El análisis de las ventajas e inconvenientes de cada uno está fuera del alcance de este escrito, aunque se recomienda la lectura de las excelentes revisiones disponibles.¹⁰

La profilaxis secundaria es la estrategia terapéutica que se implementa después de haberse producido el evento hemorrágico con la finalidad de evitar la repetición. Los lineamientos terapéuticos son los mismos ya planteados para la profilaxis primaria.

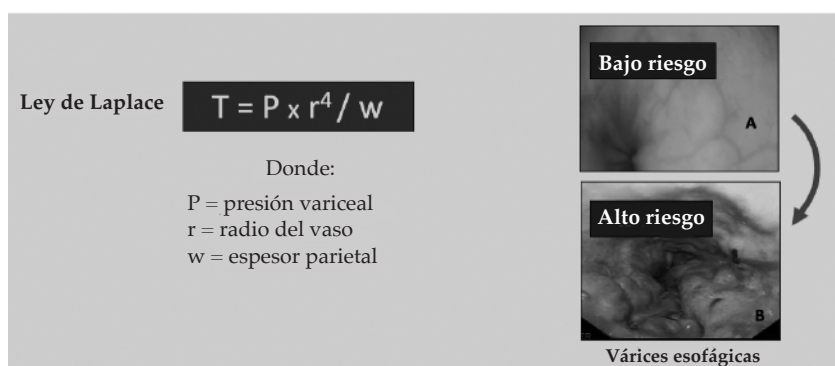
El tratamiento de las várices gástricas y ectópicas es más complejo, debido a su menor frecuencia y, en consecuencia, menor experiencia acumulada. Estos pacientes deben ser manejados en centros especializados que dispongan de equipos entrenados en procedimientos endoscópicos avanzados, técnicas hemodinámicas complejas, cirugía hepatobiliar o trasplante hepático.

Ascitis

La ascitis se define como la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal. Es una complicación frecuente de la cirrosis avanzada y su presencia marca un hito en la progresión de la enfermedad; está asociada a una mala evolución. La presencia de ascitis aumenta el riesgo de complicaciones graves, como infecciones, sangrado por várices e insuficiencia renal, todo lo cual se refleja en un incremento de la mortalidad a corto plazo.¹¹

En la HP secundaria a cirrosis hepática se requieren dos factores importantes para el desarrollo de ascitis: 1) el bloqueo del flujo de salida venoso que lleva a la congestión dentro de los sinusoides hepáticos y capilares intestinales con la consiguiente fuga de líquido hacia el peritoneo y 2) la retención inadecuada de sodio y agua que se produce por la disminución del volumen arterial efectivo (consecuencia de la vasodilatación sistémica). Este último factor activa los sistemas simpáticos (renina-

FIGURA 2. Fisiopatología del sangrado por várices esofágicas



Fuente: elaboración propia.

La ley de Laplace predice que la tensión ejercida en la pared de un vaso es directamente proporcional a la presión interior y al radio del vaso (elevado a la cuarta potencia), e inversamente proporcional al espesor de dicha pared. Por lo tanto, las várices con alta presión, gran tamaño y paredes delgadas (signos rojos) presentan mayor riesgo de rotura, tal como se observa en la progresión de A a B.

angiotensina-aldosterona y vasopresina), lo que lleva a la vasoconstricción de los lechos vasculares del hígado y riñones. A medida que la resistencia hepática aumenta, se incrementa el gradiente de presión hidrostática a nivel de la microcirculación hepática y esplácnica, con aumento de la trasudación de líquido al peritoneo. La retención de sodio que se observa en estos pacientes sería tanto un evento primario (hipótesis de sobrellenado) o secundario a cambios vasculares (hipótesis de bajo llenado por vasodilatación periférica). Vale destacar que, si bien la hipoalbuminemia puede agravar la ascitis, no es la causa desencadenante como se consideraba anteriormente.³

Desde el punto de vista clínico, la ascitis se puede clasificar, según su magnitud, en:

- Grado 1 (leve): se detecta por ecografía.
- Grado 2 (moderada): el paciente presenta signos que revelan la presencia de líquido, como la distensión abdominal, matidez desplazable y el signo del tímpano.
- Grado 3 (grave): el paciente tiene ascitis a tensión y/o dificultad respiratoria por incapacidad restrictiva, producto de la masiva acumulación de líquido abdominal.

Cuando la ascitis se hace evidente y progresa de moderada a grave, se puede observar una piel abdominal brillante y tensa, en ocasiones acompañada de circulación colateral y estrías. Asimismo, el aumento de la presión intraabdominal promueve el desarrollo de hernias, eventraciones y diástasis de los músculos rectos anteriores.¹²

La ecografía abdominal es el método diagnóstico de elección para confirmar la presencia de líquido libre, determinar su magnitud y detectar signos de HP (tamaño esplénico, relación epiplón/aorta [normal: <1], circulación colateral, etc.). El estudio con Doppler, además, es fundamental para evaluar la anatomía y funcionalidad del eje esplenoportal, y debe ser considerado de rutina en estos pacientes.

El tratamiento consiste en lograr un balance negativo de sodio, recurriendo en primer lugar a la restricción de la ingesta (dieta hiposódica). A medida que la enfermedad avanza, se deberán agregar diuréticos antialdosterónicos (espironolactona) y eventualmente diuréticos de asa (furosemida). El balance negativo obtenido debe ser equilibrado, sin exceder la capacidad máxima diaria de reabsorción peritoneal (calculada en 20 a 30 ml/kg/día) a fin de evitar complicaciones. En ocasiones especiales

(ascitis grave, mala respuesta a los diuréticos o empeoramiento brusco), la paracentesis es un recurso valioso tanto diagnóstico como terapéutico. Permite detectar complicaciones, como la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), disminuir la tensión abdominal y mejorar la función respiratoria junto con la perfusión renal, reduciendo el riesgo de hemorragia por várices esofágicas cuando se evacúa por completo el líquido abdominal, lo que se conoce como paracentesis total o evacuadora.¹³⁻¹⁵

Peritonitis bacteriana espontánea

La PBE es una complicación grave de pacientes con cirrosis y consiste en la infección del líquido ascítico en ausencia de otro foco abdominal que lo justifique. Se produce por translocación bacteriana a los ganglios linfáticos desde la luz intestinal seguida por colonización del líquido ascítico.

Característicamente sin signos de irritación peritoneal, puede acompañarse de distensión abdominal, fiebre, malestar general, vómitos, diarrea y encefalopatía hepática. La presencia de ≥ 250 neutrófilos/ml en el líquido ascítico determina su diagnóstico. Raramente pueden identificarse microorganismos en el cultivo, en cuyo caso predominan los gramnegativos como flora única. Cuando se obtiene flora polimicrobiana, debe sospecharse una perforación intestinal. El tratamiento se basa en la administración de antibióticos por vía intravenosa, habitualmente una cefalosporina de tercera generación, orientado por la sensibilidad bacteriana observada en caso del aislamiento de gérmenes.¹⁶

Síndrome hepatopulmonar

El síndrome hepatopulmonar es un conjunto de alteraciones en el intercambio gaseoso debido a una anormal dilatación de capilares y/o presencia de comunicaciones arteriovenosas en el lecho vascular pulmonar. Se define por una triada clásica: 1) enfermedad hepática preexistente (usualmente crónica); 2) anormal oxigenación arterial (aumento del gradiente alvéolo/arterial [A-a] de oxígeno ≥ 15 mmHg y/o presión arterial parcial de oxígeno [PaO₂] < 80 mmHg) en ausencia de otra causa pulmonar; 3) evidencia de dilatación de la vasculatura intrapulmonar diagnosticada, por lo general, por ecocardiografía con contraste.¹⁷

La fisiopatogenia de este síndrome no se encuentra del todo establecida; una producción

aumentada de endotelina-1 por parte de las células endoteliales tanto a nivel hepático como esplácnico, accede fácilmente a la circulación general por múltiples comunicaciones portosistémicas que desarrolla el paciente con HP. Adicionalmente, se activa la óxido nítrico sintetasa endotelial produciendo un aumento del ON circulante, principal causante de la vasodilatación a nivel sistémico e intrapulmonar.

Con la evolución de la enfermedad, todos los pacientes sin excepción desarrollan disnea e hipoxia. Es característico en estos pacientes que la disnea y la hipoxemia empeoren en posición vertical y mejoren en el decúbito (platipnea y ortodeoxia, respectivamente).

El diagnóstico se establece documentando las alteraciones de la oxigenación arterial en asociación con la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares. Las alteraciones del intercambio gaseoso se detectan por la medición de gases en sangre arterial obtenida respirando aire ambiental y en posición sentada, y se cuantifica por el cálculo del gradiente alvéolo/arterial de oxígeno [$AaPO_2$] (aumento de este gradiente ≥ 15 mmHg) y la evaluación de la hipoxemia ($PaO_2 < 80$ mmHg). Las dilataciones vasculares intrapulmonares se evidencian por hallazgos positivos en el ecocardiograma transtorácico con contraste (eco con burbujas).

La naturaleza progresiva del cuadro hace que actualmente el trasplante hepático sea el único tratamiento efectivo, con la resolución de la hipoxemia en más del 80 % de los casos, cuando se indica oportunamente.¹⁸

Hipertensión portopulmonar

La hipertensión portopulmonar está definida por un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo pulmonar, en presencia de HP. Los criterios diagnósticos actuales incluyen: 1) la presencia de HP con o sin enfermedad hepática asociada; 2) presión media de la arteria pulmonar (PAPM) > 25 mmHg; 3) resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 240 dinas/s/cm⁻⁵ o 3 unidades Wood; 4) presión de enclavamiento de la arteria pulmonar o *wedge* (PW) ≤ 12 mmHg.

La patogénesis no es del todo clara. La tensión y el rozamiento del flujo turbulento (*shear stress*) sobre la pared vascular pulmonar llevarían a una alteración de la regulación de mediadores vasoactivos, proliferativos y angiogénicos provocando los cambios vasculares característicos. Muchos de estos mediadores, como la endotelina-1, acceden fácilmente al

pulmón a través de las múltiples colaterales que se generan en la HP, evitando su pasaje a través de los sinusoides hepáticos. Se producirá vasoconstricción, proliferación del músculo liso y fibrosis en el lecho vascular pulmonar, en un proceso continuo e irreversible si no se diagnostica y resuelve oportunamente.

Clínicamente, estos pacientes evolucionan de manera silenciosa durante un tiempo variable, sobre todo en los períodos iniciales. Las manifestaciones respiratorias son sutiles o ausentes. Puede observarse disnea de esfuerzo y, más tardíamente, fatiga. La pesquisa se realiza a través del cálculo de la presión sistólica de la arteria pulmonar obtenido con un ecocardiograma Doppler transtorácico. Cifras mayores de 50 mmHg deben hacer sospechar el problema, que se confirma con los hallazgos hemodinámicos, por cateterismo del corazón derecho.

Sin intervención terapéutica, el pronóstico es pobre. Los tratamientos actuales incluyen vasodilatadores y el trasplante hepático. Los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentán y ambrisentán), los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil) y/o los análogos de las prostaciclina son los más usados. El trasplante hepático es la única opción terapéutica curativa, aunque cifras de PAPM entre 35 y 50 mmHg se asocian con una alta mortalidad perioperatoria, y podrían constituir una contraindicación del procedimiento, lo que enfatiza la necesidad de un diagnóstico temprano.^{19,20}

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (EH) es un complejo síndrome neuropsiquiátrico que comprende desde anomalías sutiles del comportamiento hasta el coma profundo y la muerte.

Se calcula que entre el 30 % y el 40 % de los pacientes con HP presentarán EH en algún momento durante el curso de la enfermedad.

El conocimiento actual de la fisiopatología es incompleto, aunque existen algunas hipótesis plausibles. Una de ellas postula que el amonio es la molécula responsable del cuadro, dada su conocida neurotoxicidad y el hecho de estar aumentado en la sangre de los pacientes cirróticos. Proviene de la producción bacteriana en el intestino y, en individuos normales, es metabolizado en el hígado y posteriormente excretado por los riñones. En presencia de HP evita pasar por el hígado, alcanzando la circulación sistémica a través de las colaterales

neoformadas. Este amonio circulante es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica e inducir una cascada de efectos deletéreos en el cerebro. A partir de su conversión a glutamina en el citoplasma de los astrocitos, aumenta la osmolaridad intracelular con el consiguiente edema que resulta del ingreso de agua extracelular para restaurar el equilibrio. La disfunción de los astrocitos se expresa clínicamente por depresión de las funciones del sistema nervioso central (SNC).^{21,22} Estudios de imágenes en pacientes cirróticos con hiperamoniemia crónica muestran patrones compatibles con alteraciones del metabolismo y la neurotransmisión en áreas del SNC. La disfunción cognitiva descrita puede ser persistente, aun después del trasplante hepático.

Si bien, tal como queda expresado, la hiperamoniemia probablemente ocupa un rol central en el origen de la encefalopatía asociada a HP, es importante recordar que el nivel de amonio en plasma no siempre se correlaciona con la gravedad y pronóstico de la EH, por lo que otros factores podrían estar involucrados.

En los últimos tiempos, ha cobrado interés la hipótesis de un estado proinflamatorio promotor de la encefalopatía. La translocación bacteriana a nivel intestinal y la activación del sistema inmunitario innato, a partir de los patrones de reconocimiento presentes en la pared de estas bacterias, juegan un rol importante en el desarrollo de inflamación sistémica en la enfermedad hepática crónica. Las citocinas circulantes pueden entrar directamente al cerebro por la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, activar la microglía y producir nuevos mediadores que provocan cambios en la neurotransmisión. La presencia de disbiosis intestinal es otro factor que ha despertado interés como inductor de este proceso inflamatorio crónico de baja intensidad (eje intestino-cerebro). El aumento del amonio y la inflamación sistémica actúan sinérgicamente haciendo el cerebro más susceptible.

Dentro de las manifestaciones clínicas, se describen cuatro grados en orden creciente de gravedad:

- Grado I: cambios leves de la personalidad. Inversión del ritmo del sueño.
 - Grado II: tendencia al sueño, cambios marcados en el comportamiento. Asterixis.
 - Grado III: estupor. Despierta cuando se lo estimula. Hiperreflexia.
 - Grado IV: coma. Postura de descerebración.
- El pronóstico de los grados II-IV es pobre

y determina, con frecuencia, la indicación de trasplante hepático.

Existe una forma de encefalopatía, subclínica, llamada encefalopatía mínima, cuya detección se realiza a través de pruebas psicométricas especialmente validadas. Tiene importancia en pediatría dado que impacta en la calidad de vida del niño, ya que afecta particularmente la capacidad de aprendizaje. La detección oportuna permite revertir el proceso con el tratamiento adecuado.²³

Las medidas tendientes a reducir la producción de amonio son la base del tratamiento. Es necesario restringir la ingesta de proteínas, sobre todo las de origen animal (0,5-1 g/kg/día). Además, reducir la carga bacteriana del intestino o acidificar el pH son dos medidas comúnmente utilizadas. La rifaximina (antibiótico no absorbible) y la lactulosa (laxante osmótico promotor de un ambiente ácido) son dos de los fármacos más utilizados.

Otras posibles terapias han sido propuestas, tales como el uso de probióticos, el trasplante fecal o la utilización de quelantes del amonio, como el benzoato de sodio o el fenilbutirato. En general, todos los tratamientos persiguen el mismo objetivo de reducir la carga de amonio circulante en sangre y han demostrado su utilidad en contextos específicos.²⁴

Hiperesplenismo

El término hiperesplenismo se caracteriza por la presencia de esplenomegalia asociada a trombocitopenia, leucopenia y anemia. Si bien no existe un consenso acerca de qué valores se consideran criterios diagnósticos, son anormales un recuento plaquetario menor de 150 000/mm³ y leucocitario menor de 3500/mm³. La presencia de un recuento de plaquetas menor a 75 000/mm³ y leucocitario menor de 2000/mm³ caracterizan el hiperesplenismo grave.^{25,26}

En pacientes con HP, el hiperesplenismo es secundario. Si bien la esplenomegalia está presente en alrededor del 60 % de los pacientes, independientemente de la etiología, esta no siempre se asocia a hiperesplenismo.

Las alteraciones hematológicas que se presentan han sido clásicamente atribuidas a congestión venosa pasiva, consecuencia de la hipertensión portal; sin embargo, no se ha encontrado una correlación entre el tamaño del bazo y el grado de presión portal o de várices esofágicas. Además, estudios histopatológicos han demostrado no solo secuestro sanguíneo en

la pulpa roja del bazo, sino también aumento de la pulpa blanca, con hiperplasia de histiocitos, aumento del tejido reticuloendotelial y de miofibroblastos subcapsulares, así como un crecimiento progresivo de las arterias terminales. Por ese motivo, la esplenomegalia de la HP no debe considerarse solo como congestiva, sino congestiva e hiperplásica. Esto explicaría la no regresión completa del tamaño esplénico luego de trasplante hepático a pesar del descenso de la presión en la vena esplénica. Se ha descrito que, si la enfermedad subyacente no es grave, la hiperplasia benigna de la médula ósea genera una compensación suficiente y puede no observarse citopenia periférica. En este caso, el hiperesplenismo se vuelve oculto sin síntomas. Sin embargo, si la función hematopoyética de la médula ósea se ve afectada por factores agregados, como infección o fármacos, la citopenia periférica se hace evidente.

En la patogenia del hiperesplenismo, intervienen diferentes factores. Debido a la HP, el bazo puede aumentar 8-10 veces su tamaño normal y, como consecuencia, el número de células sanguíneas retenidas puede ser de 5 a 20 veces mayor que el nivel normal, lo que facilita su captura y destrucción. Los macrófagos son particularmente importantes en esta tarea, con una gran capacidad de fagocitosis especialmente cuando están sobreactivados por un aumento de la concentración de citocinas en el ambiente. En pacientes con HP, se ha detectado una expresión aumentada del ARNm relacionado con la actividad de los receptores tipo Toll 2 y 4, en macrófagos esplénicos. Este hallazgo respalda el posible mecanismo de endotoxemia → activación del receptor tipo Toll del macrófago esplénico → aumento de la destrucción de las células sanguíneas.

La citopenia en el hiperesplenismo puede ser causada por otros factores, además de la destrucción excesiva de las células sanguíneas por macrófagos. Las citocinas tendrían también un rol importante. Se ha observado una expresión aumentada de aquellas relacionadas con la quimiotaxis de monocitos y la activación de macrófagos, entre ellas el factor estimulante de colonias de macrófagos, factor de necrosis tumoral β , interferón (IFN) γ , e interleucina (IL)-10, en comparación con controles normales.

La IL-12, presente en niveles aumentados en el bazo de estos pacientes, activa los linfocitos NK y la producción de IFN- γ , y otras citocinas proinflamatorias con perfil de células T ayudantes

tipo 1 (TH-1).

El bazo es, además, un órgano linfoide por excelencia. Es sitio importante de producción de anticuerpos. Allí llegan los antígenos no procesados por el hígado, ingresan a la periferia de los folículos linfoides esplénicos, estimulan a linfocitos inmaduros y células plasmáticas, produciendo anticuerpos, como los anticuerpos antiplaquetarios, lo que sugiere que la destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos puede ser una causa importante de trombocitopenia.²⁷

El hiperesplenismo asociado a HP raras veces requiere tratamiento. Estos pacientes, a pesar de presentar citopenias, no evidencian riesgo aumentado de sangrado o infecciones. En algunos casos, sin embargo, pueden sufrir consecuencias clínicas incapacitantes por el gran tamaño de su esplenomegalia o crisis de dolor grave asociado probablemente a infartos localizados. La mejor solución posible está asociada a la descompresión del sistema venoso portal. Cuando se trata de un paciente cirrótico, el trasplante debe ser considerado una alternativa definitiva, aunque en niños que mantienen buena función hepática residual, la realización de derivaciones quirúrgicas (esplenorenal o portocava) o intrahepáticas (derivación portosistémica intrahepática transyugular [TIPS]) puede ser propuesta como alternativa en casos seleccionados. En pacientes con HP sin cirrosis la cirugía de reperfusión portal (meso-Rex) es probablemente la mejor opción cuando la anatomía es favorable. De lo contrario, las derivaciones portosistémicas ya mencionadas ofrecen un tratamiento alternativo. La embolización esplénica produce un alivio transitorio, pero está asociada a una alta morbilidad, por lo que su aplicación no ha ganado una aceptación generalizada.^{28,29}

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal (SHR) es una patología grave, potencialmente reversible, que ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica e hipertensión portal, como también en pacientes con falla hepática aguda. Es considerado un tipo de insuficiencia renal funcional, caracterizado por una intensa vasoconstricción localizada, que lleva a una disminución de la perfusión y de la filtración glomerular.³⁰ Es una de las causas de insuficiencia renal en el enfermo hepático crónico, aunque no la más frecuente. La probabilidad de que un paciente con cirrosis y ascitis pueda desarrollar SHR se estima en

alrededor del 10 %; la mitad de las veces, a partir de factores desencadenantes, como infecciones bacterianas, dentro de las que se destaca la PBE. La hemorragia gastrointestinal y las paracentesis de gran volumen sin reposición de albúmina son otras causas potencialmente prevenibles del SHR.

Existen dos tipos diferentes de SHR, según la gravedad y la progresión de la insuficiencia renal. El tipo 1 es una forma rápidamente progresiva, a menudo asociada a la insuficiencia de otros órganos. Se asocia generalmente a un factor precipitante (infección, sangrado gastrointestinal, procedimientos quirúrgicos, hepatitis alcohólica, hepatitis tóxica, isquémica o viral), en tanto que el tipo 2 es de instalación más lenta, habitualmente relacionado con la presencia de ascitis refractaria.³¹ Estos pacientes suelen desarrollar hiponatremia dilucional en etapas posteriores.

Los criterios diagnósticos del SHR son los siguientes:

- Presencia de cirrosis hepática con ascitis, falla hepática aguda, o aguda sobre crónica.
- Aumento de la creatinina sérica 0,3 mg/dl en 48 horas, o aumento del 50 % de la creatinina basal en 7 días, o disminución del volumen urinario a < 0,5 ml/kg/hora durante > 6 horas (medido con sonda urinaria).
- Ausencia de respuesta en 48 horas, luego de la suspensión de diuréticos y expansión del volumen con albúmina intravenosa 1 g/kg/día (máximo 100 g/día).
- Ausencia de *shock*.
- No estar recibiendo nefrotóxicos (por ej.: aminoglucósidos, colistina, antiinflamatorios no esteroideos).
- Ausencia de lesión estructural (definida como ausencia de proteinuria y microhematuria, con ecografía renal normal).
- Excreción fraccionada de sodio < 0,2 % (un valor < 0,1 % es altamente predictivo).

Los medicamentos potencialmente nefrotóxicos (por ej., los AINE) deben ser evitados. El uso de fármacos que puedan inducir o agravar la hipotensión arterial (vasodilatadores) o betabloqueadores no selectivos debe ser evaluado caso por caso, al igual que el uso de diuréticos y la terapia con lactulosa, especialmente en pacientes con depleción del volumen circulatorio. En la mayoría de los casos, es necesario expandir el volumen plasmático con albúmina y practicar transfusiones de sangre en pacientes anémicos.^{32,33}

La pesquisa de infección bacteriana es obligatoria, incluida una paracentesis diagnóstica

con recuento de polimorfonucleares y cultivo. Debe considerarse seriamente el tratamiento antibiótico empírico temprano ante la sospecha clínica, ya que los pacientes suelen ser oligosintomáticos.

Un número importante de pacientes con SHR tipo 1 puede responder de manera favorable al tratamiento de expansión con albúmina a dosis de 1 g/kg de peso corporal (máximo 100 g/día) e infusión de agentes vasoactivos. El objetivo del tratamiento es producir una vasoconstricción en el lecho vascular esplácnico, así como reducir la hipovolemia relativa. Los más usados en este contexto son el octreotido (análogo de la somatostatina), la terlipresina (análogo de la vasopresina) y la norepinefrina (agonista alfa adrenérgico).

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo y constituye una indicación formal tanto en el SHR tipo 1 como en el 2, dada la pobre supervivencia asociada especialmente al tipo 1 (días a semanas). ■

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a la Dra. Mirta Ciocca y a la Dra. Adriana Afazani por la amable revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Reddy SI, Grace ND. Liver imaging: A hepatologist's perspective. *Clin Liver Dis*. 2002; 6(1):297-310.
2. Costaguta A, Álvarez F. Hipertensión portal en pediatría I: Aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(3):239-42.
3. DiGiorgio O, D'Antiga L. Portal hypertension. En: D'Antiga L (ed). *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*. Nature, Switzerland: Springer; 2019. Págs. 299-327.
4. Giouleme O, Theocharidou E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57(4):419-25.
5. Rychik J, Veldtman G, Rand E, Russo P, et al. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol*. 2012; 33(7):1001-12.
6. Cauchi JA, Oliff S, Baumann U, Mirza D, et al. The Budd-Chiari syndrome in children: the spectrum of management. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(11):1919-23.
7. Reiss U, Cowan M, McMillan A, Horn B. Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24(9):746-50.
8. Costaguta A, Álvarez F. Hipertensión portal en pediatría II: complicaciones hemorrágicas. *Arch Arg Pediatr*. 2010; 108(4):337-42.
9. Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37(5):538-45.
10. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*. 2016; 63(4):1368-

- 80.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 53(3):397-417.
 12. Bes D, Martinitto R. Paciente pediátrico con ascitis secundaria a cirrosis. En: Álvarez F, Ciocca M, Ramonet M (eds). *Hepatología para pediatras: guía práctica para el manejo clínico*. Buenos Aires: Panamericana; 2020. Págs. 279-87.
 13. Bes DF, Fernández MC, Malla I, Repetto HA. Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones. Parte 1: Fisiopatología, evaluación diagnóstica, criterios de hospitalización, tratamiento, manejo nutricional. *Arch Arg Pediatr*. 2017; 115(4):385-90.
 14. Moore K, Wong F, Gines P, Bernardi M, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003; 38(1):258-66.
 15. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004; 350(16):1646-54.
 16. Navasa M, Casafont F, Clemente G, Guarner C, et al. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterol Hepatol*. 2001; 24(1):37-46.
 17. Fritz S, Fallon B, Kawut B. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(2):133-43.
 18. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, Verhelst X, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int*. 2015; 35(6):1646-60.
 19. Krowka J, Fallon B, Kawut M, Fuhrmann V, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2016; 100(7):1440-52.
 20. Sokol RJ. Portopulmonary hypertension: opportunities for precision pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(3):268-26.
 21. Kerbert AJC, Jalan R. Recent advances in understanding and managing hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *F1000Res*. 2020;9(F1000 Faculty Rev):312.
 22. Perazzo JC, Tallis S, Delfante A, Souto PA, et al. Hepatic encephalopathy: an approach to its multiple pathophysiological features. *World J Hepatol*. 2012; 4(3):50-65.
 23. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, Poledri S, et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(6):689-94.
 24. Cañero Velazco MC. Encefalopatía hepática. En Álvarez F, Ciocca M, Ramonet M (eds). *Hepatología para pediatras: guía práctica para el manejo clínico*. Buenos Aires: Panamericana; 2020. Págs. 294-300.
 25. Lv Y, Lau WY, Li Y, Deng J, et al. Hypersplenism: History and current status. *Exp Ther Med*. 2016; 12(4):2377-82.
 26. Mayorga Márquez R. Hiperesplenismo y cirrosis hepática. *Enfermedades del Aparato Digestivo*. 2004;7(1):15-7. [Acceso: 10 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/ead/v7n1/a4.pdf>
 27. McCormick P, Murphy K. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000; 14(6):1009-31.
 28. Costaguta A, Álvarez F. Etiology and Management Hemorrhagic Complications of Portal Hypertension in Children. *Int J Hepatol*. 2012; 2012:879163.
 29. Pang X, Li T, Wang C. Splenic artery embolization with detachable balloons for hypersplenism. *J Int Med Res*. 2018; 46(10):4111-9.
 30. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*. 2017; 9(6):293-9.
 31. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019; 71(4):811-22.
 32. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120(4):c179-84.
 33. Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019; 157(1):149-62.