

Síndrome de Budd-Chiari. Análisis de una serie de casos y revisión del tema

Romina Rey L.¹, Martín Elizondo B.², Sofía Rostán S.¹,
Marcelo Valverde G.² y Solange Gerona S.²

Budd-Chiari Syndrome. Analysis of cases and topic review

Introduction: Budd-Chiari Syndrome is a rare entity that is defined as partial or complete obstruction to the venous outflow of the liver. It is classified as primary, when the obstruction is intra-luminal, or secondary if it is due to extrinsic vascular compression or tumor invasion. The clinical presentation is variable, and depends on the extent and speed of installation, being able to manifest in an acute, subacute or chronic form. **Objectives:** To describe the epidemiological characteristics, clinical presentation, etiology, treatment and evolution of Budd-Chiari Syndrome in the cohort of patients assisted in the National Liver Transplant Program of Uruguay. **Materials and Methods:** Retrospective, descriptive study, carried out in the period between January 2014 and December 2019. **Results:** Of the 7 enrolled patients, the female gender predominated (85%). The median age was 31 years, with an interquartile range of 19 years. 85% of the patients presented with complications related to portal hypertension, and one case as acute liver failure. The MELD-Na at diagnosis was 15, with an interquartile range of 10. In relation to the etiology, all were of primary cause and in 6 an underlying prothrombotic state was diagnosed. A multimodal and staggered therapeutic approach was used. All patients received anticoagulant treatment, and in 2 of them no additional therapeutic measures were necessary. Those who maintained clinical elements of portal hypertension, or clinical manifestations that suggested poor response to treatment, progressed in the therapeutic algorithm, with TIPS in one patient and liver transplantation in 4. Survival at the end of the study was 100%, after 24-month follow-up, with an interquartile range of 38 months. **Conclusions:** A descriptive analysis of a group of patients with Budd-Chiari Syndrome was carried out, noting characteristics similar to those described in other series. Although it is a small sample, it is the largest series described in Uruguay and is close to other reports from the region. The staggered therapeutic approach allowed the survival of all patients.

Key words: Budd-Chiari syndrome, Portal hypertension, myeloproliferative neoplasms, anticoagulation, TIPS, liver transplantation.

Resumen

Introducción: El Síndrome de Budd-Chiari es una entidad poco frecuente que se define como la obstrucción parcial o completa al flujo venoso de salida hepático. Se clasifica como primario, cuando la obstrucción es intraluminal, o secundario si es debida a una compresión vascular extrínseca o invasión tumoral. La presentación clínica es variable, y depende de la extensión y rapidez de instalación, pudiéndose manifestar de forma aguda, subaguda o crónica. **Objetivos:** Describir las características epidemiológicas, presentación clínica, etiología, tratamiento y evolución del Síndrome de Budd-Chiari en la cohorte de pacientes asistidos en el Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, realizado en el período comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2019. **Resultados:** De los 7 pacientes enrolados, predominó el género femenino (85%). La mediana de edad fue de 31 años, con un rango intercuartil de 19 años. El 85% de los pacientes se presentaron con complicaciones vinculadas a hipertensión portal, y un caso como falla hepática aguda. El MELD-Na al diagnóstico fue de 15, con un rango intercuartil de 10. En relación a la etiología todos fueron de causa primaria y en 6 se diagnosticó un estado protrombótico subyacente. Se realizó un abordaje terapéutico multimodal y escalonado. Todos los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante, y en 2 de ellos no fueron necesarias medidas terapéuticas adicionales. Aquellos que mantenían elementos clínicos de hipertensión portal, o manifestaciones clínicas que sugerían escasa respuesta al tratamiento, se progresó en el algoritmo terapéutico, con TIPS en un paciente y trasplante hepático en 4. La supervivencia al culminar el

¹Clínica Médica "3", Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay. ²Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas), Programa de Trasplante Hepático, Montevideo, Uruguay.

Conflicto de intereses: Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Apoyo financiero: No se contó apoyo financiero destinado a este estudio.

Recibido: 10 de julio de 2020
Aprobado: 1 de noviembre de 2020

Correspondencia a: Dr. Martín Elizondo Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas), Programa de Trasplante Hepático, Montevideo, Uruguay. Av. 8 de Octubre 3020 CP: 11600 Montevideo, Uruguay. Teléfono: +598 99 419 174 melizondo20@gmail.com

Artículo Original

estudio fue del 100%, luego de 24 meses de seguimiento, con un rango intercuartil de 38 meses. **Conclusiones:** Se realizó un análisis descriptivo de un grupo de pacientes con Síndrome de Budd-Chiari, constatando características similares a las descritas en otras series. Aunque se trata de una muestra pequeña, es la mayor serie descrita en Uruguay y se aproxima a otros reportes de la región. El abordaje terapéutico escalonado permitió la supervivencia del total de los pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Budd-Chiari, Hipertensión portal, neoplasias mieloproliferativas, anticoagulación, TIPS, trasplante hepático.

Introducción

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) descrito por primera vez en la segunda mitad del siglo XIX¹, corresponde a un grupo de entidades de escasa frecuencia, cuyo denominador común es la obstrucción parcial o completa al flujo venoso hepático de salida^{2,3}. La incidencia anual varía según las diferentes áreas geográficas no llegando a superar 1 caso/1.000.000 personas/año a nivel mundial^{3,4}. En la región no se cuenta con datos sobre prevalencia, y las publicaciones se limitan a series o reportes de casos⁵⁻⁷.

La obstrucción del flujo venoso puede localizarse desde las pequeñas ramas de venas hepáticas hasta la entrada de la vena cava inferior (VCI) en la aurícula derecha¹⁻³. El cuadro clínico es variable, y depende de la extensión y rapidez de instalación de la obstrucción, pudiéndose presentar de forma aguda, subaguda o crónica²⁻⁴.

El objetivo de este estudio es reportar las características epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y evolutivas de pacientes con SBC derivados al Programa Nacional de Trasplante Hepático de Uruguay (PNTH-Uy). Se realiza además, una revisión de la literatura actual.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, realizado en el período comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2019. Se enrolaron 7 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de SBC derivados al PNTH-Uy desde diferentes centros asistenciales.

Se incluyeron pacientes mayores de 14 años con diagnóstico confirmado de SBC, mediante estudios de imagen (ultrasonografía doppler abdominal, angiografía computada de abdomen y/o arteriografía).

En todos los casos se recabaron datos demográficos, forma de presentación, estudios analíticos realizados con el fin de definir etiología, tratamientos implementados y evolución clínica.

Se estadificó la severidad de la enfermedad hepática al momento del diagnóstico mediante el sistema de

puntuación MELD-Na y clasificación de Child-Pugh (C-P). Se calcularon los Índices Pronósticos (IP) de Clichy8 e índice de Rotterdam9 para estimar la evolución y supervivencia (Tabla 1).

En los 7 pacientes se realizaron pruebas de determinación de proteína C y S, Factor V de Leiden, mutación de la protrombina G20210A, antitrombina III, Síndrome Anti Fosfolipídico (SAF), hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), mutación del gen de la Metileno Tetra Hidro Folato Reductasa (MTHFR), y determinación de la mutación V617F del gen Janus quinasa 2 (JAK2) frente a la sospecha de neoplasia mieloproliferativa (NMP). También se indagó acerca del uso de terapia hormonal, embarazo y puerperio.

En todos los pacientes trasplantados, excepto en el paciente con Falla Hepática Aguda (FHA), se realizó test viscoelásticos empleándose ROTEM® como forma de evaluar la presencia de coagulopatía.

Resultados

Se incluyeron 7 pacientes, de los cuales 6 (85%) fueron mujeres. La mediana de edad de presentación fue 31 con rango intercuartil (RIQ) de 19. Seis de los pacientes se presentaron clínicamente como cirrosis y uno como FHA. Al momento del diagnóstico, todos presentaban complicaciones vinculadas a Hipertensión Portal (HTP).

En 6 pacientes el diagnóstico se realizó mediante ultrasonografía Doppler (Figura 1 y Tabla 1). La angio-tomografía computada (angio-TC) realizó el diagnóstico en el caso restante (Figura 2), y se utilizó como confirmación diagnóstica en todos los pacientes. En un caso se realizó angiografía, y en ningún caso fue necesario la realización de punción biopsia hepática (PBH) para el diagnóstico.

No se evidenció compromiso significativo de la función de síntesis hepática, y la albúmina fue mayor de 3,5 g/dL en todos los casos, excepto en la FHA. La mediana del tiempo de protrombina (TP) fue 55 ± 17%. El laboratorio se expone en la Tabla 2.

El MELD-Na al diagnóstico presentó un mediana de 15 (RIQ: 10). Del total de pacientes 2 fueron

Tabla 1. Características de la cohorte de pacientes

Número de caso	1	2	3	4	5	6	7
Edad (años)	31	35	27	38	37	15	18
Sexo	F	M	F	F	F	F	F
Presentación	Crónica	Crónica	Crónica	FHA	Crónica	Crónica	Crónica
Tipo	Primario	Primario	Primario	Primario	Primario	Primario	Primario
Localización	VSH	VSH	VSH	VSH + VCI	VSH	VSH	VSH + VCI
Etiología	SAF	PV	PV	Behçet	No	FII G20210A (heterocigoto)	SAF
Anticoagulación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Trombolisis	No	No	No	No	No	No	No
TIPS	No	No	No	No	Sí	No	No
TH	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
MELD Na	15	22	18	21	11	8	14
Child-Pugh	B 9	B 9	C 10	C 12	C 10	A 5	A 6
IP de Clichy	5,91	5,31	6,04	6,26	5,67	1,95	4,15
Índice de Rotterdam	2,000	2,020	3,000	3,000	2,000	0,003	1,002

M: Masculino; F: Femenino; VSH: Vena suprahepática; VCI: Vena cava inferior; SAF: Síndrome antifosfolípídico; PV: Policitemia vera; TIPS: Derivación porto sistémica intrahepática; TH: Trasplante hepático; IP: Índice pronóstico.

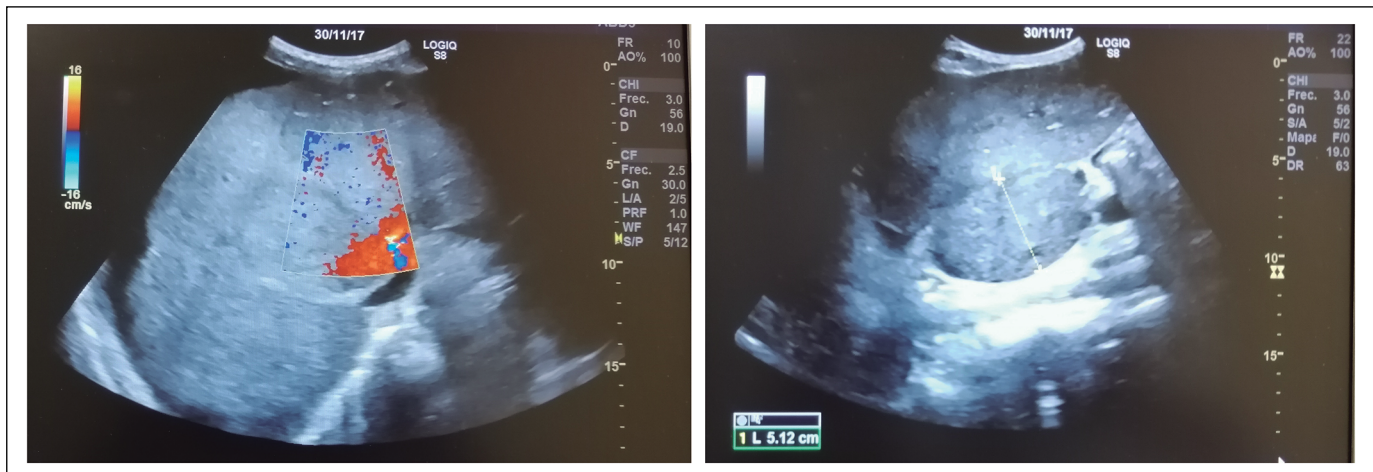


Figura 1. Ultrasonografía Doppler abdominal al momento del diagnóstico del paciente número 2. Se evidencia obstrucción del flujo de salida hepático, ascitis e hipertrofia del lóbulo caudado.

C-P: A, 2 C-P: B, y 3 pacientes C-P: C. El valor de MELD-Na, C-P y los IP al debut de la enfermedad se exponen en la Tabla 1.

El SBC fue debido a trombosis primaria de las venas suprahepáticas en todos los casos. En dos de ellos se extendió hasta la VCI, solo uno de los casos presentó un factor local predisponente (catéter venoso central).

En cuanto a la etiología, en 3 pacientes se constató una trombofilia congénita o adquirida (2 SAF y 1 mutación de protrombina II G20210A), en 2 una NMP (Policitemia Vera), y en un paciente una enfermedad autoinmune sistémica (enfermedad de Behçet). En el caso que presentó un factor local predisponente se constató además, la coexistencia de SAF. Sólo en uno de los pacientes no se logró el diagnóstico etiológico.

Artículo Original

Tabla 2. Análítica sanguínea al momento del diagnóstico del SBC

Número de caso	1	2	3	4	5	6	7	Valor normal
BT/BD (UI/mL)	2,0/1,1	5,4/2,8	1,4/0,7	1,7/1,2	1,4/1,1	0,9/0,4	0,6/0,2	0,3 - 1,2/0,1 - 0,3
AST/ALT (UI/mL)	89/74	43/48	30/18	128/124	34/17	35/40	25/12	13 - 40 / 7 - 40
FAL/GGT (UI/mL)	989/341	133/130	305/199	303/51	155/144	110/202	382/86	40 - 116 / 5 - 73
Albúmina (g/dL)	3,7	4	4,3	2,2	3,5	4,8	3,8	3,50 - 5,20
Cr (mg/dL)	0,83	0,99	0,46	0,92	0,92	0,62	1,67	0,70 - 1,30
Na (mEq/L)	136	132	144	133	136	143	139	132 - 146
TP (%) / INR	56/1,5	51/1,6	34/2,43	33/2,32	61/1,38	80/1,15	67/1,32	70 - 120
Hb (g/dL) / Hto (%)	10,1/29	13,6/42	15,1/47	12,3/38	10,8/34	14,2/43	10,8/36	13,4 - 16,6
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	294	122	278	181	159	160	155	140 - 400

BT: Bilirrubina Total; BD: Bilirrubina Directa; AST: Aspartato Aminotransferasa; ALT: Alanina Aminotransferasa; FAL: Fosfatasa Alcalina; GGT: Gamma Glutamyl Transpeptidasa; TP: Tiempo de Protrombina; INR: International normalized ratio; Hb: Hemoglobina; Hto: Hematocrito.

En relación al manejo terapéutico se realizó de manera escalonada, y comenzó con tratamiento de las complicaciones vinculadas a la HTP. Una vez descartadas o tratadas las várices esofágicas se inició tratamiento anticoagulante. En todos los pacientes se optó inicialmente por heparinas de bajo peso molecular

(HBPM). Aquellos con función de síntesis hepática conservada, posteriormente se trataron con antagonistas de la vitamina K (AVK). No se constataron en nuestro estudio complicaciones vinculadas a la anticoagulación. En los 2 pacientes portadores de NMP se realizó tratamiento citorreductor con hidroxiurea.



Figura 2. Angio-TC de abdomen del paciente número 5 al momento del diagnóstico del SBC, se observa hepatomegalia y ausencia del flujo sanguíneo a nivel del tracto de salida hepático.

En 2 de 7 pacientes, luego de iniciada la anticoagulación, no fueron necesarias medidas terapéuticas adicionales.

En los pacientes que mantenían elementos clínicos de HTP, que no presentaron mejoría clínica con el tratamiento anticoagulante, o cuyas manifestaciones iniciales suponían escasa respuesta al tratamiento y evidencia de una enfermedad hepática avanzada, se progresó en el algoritmo terapéutico, con tratamientos invasivos.

Por las características y topografía de las obstrucciones a nivel de las venas suprahepáticas (VSH), en ningún caso se realizó tratamiento fibrinolítico ni angioplastia.

Se procedió a la colocación de Derivación Porto-sistémica Intrahepática Transyugular o *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt* (TIPS) en un paciente. La indicación fue la presencia de ascitis refractaria como manifestación severa de HTP, con un C-P C 10, MELD-Na 11, y un IP TIPS-SBC de 4,27 (menor a 7) que predecía buena respuesta al tratamiento de derivación¹⁰. Se obtuvo buen resultado clínico-hemodinámico (Gradiente de presión venosa hepática post procedimiento de 9 mmHg). Se colocaron inicialmente 2 prótesis no revestidas, que se complicaron con trombosis intra-luminal y disfunción clínica, siendo necesaria la re-intervención y colocación de prótesis revestidas, con buen resultado posterior (Figura 3).

Cuatro pacientes fueron trasplantados, uno de ellos como medida terapéutica inicial por presentarse clínicamente como FHA. En los restantes, fue necesario continuar en el algoritmo terapéutico y avanzar hacia el trasplante hepático ortotópico (TH) de donante cadavérico. Estos 3 pacientes tenían cirrosis con MELD-Na ≥ 15 y estadio C-P B 9-C 10 (Tabla 1). Debieron someterse al TH a pesar de presentar inicialmente IP favorables.

Se practicó test viscoelásticos únicamente a los pacientes sometidos a TH. Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 3. Solamente en un caso se demostró estado de hipercoagulabilidad mediante la identificación de un aumento del tiempo de formación del coágulo (CFT: *clot formation time*) y un ángulo alfa (α°) en el límite superior de la normalidad. En los otros dos pacientes no se demostró hipercoagulabilidad, aunque en uno de ellos (Caso 3), se constató un aumento del CT (*clotting time*) o tiempo de inicio de la formación del coágulo en el FIBTEM, que puede estar vinculado a un déficit de trombina o de factores de la coagulación. Los 3 pacientes se encontraban bajo anticoagulación con HBPM hasta el momento del TH, que se suspendió al menos 12 h antes.

Destacamos que el acto anestésico quirúrgico (AAQ) presentó una duración habitual, a excepción del paciente que se trasplantó por FHA. La duración

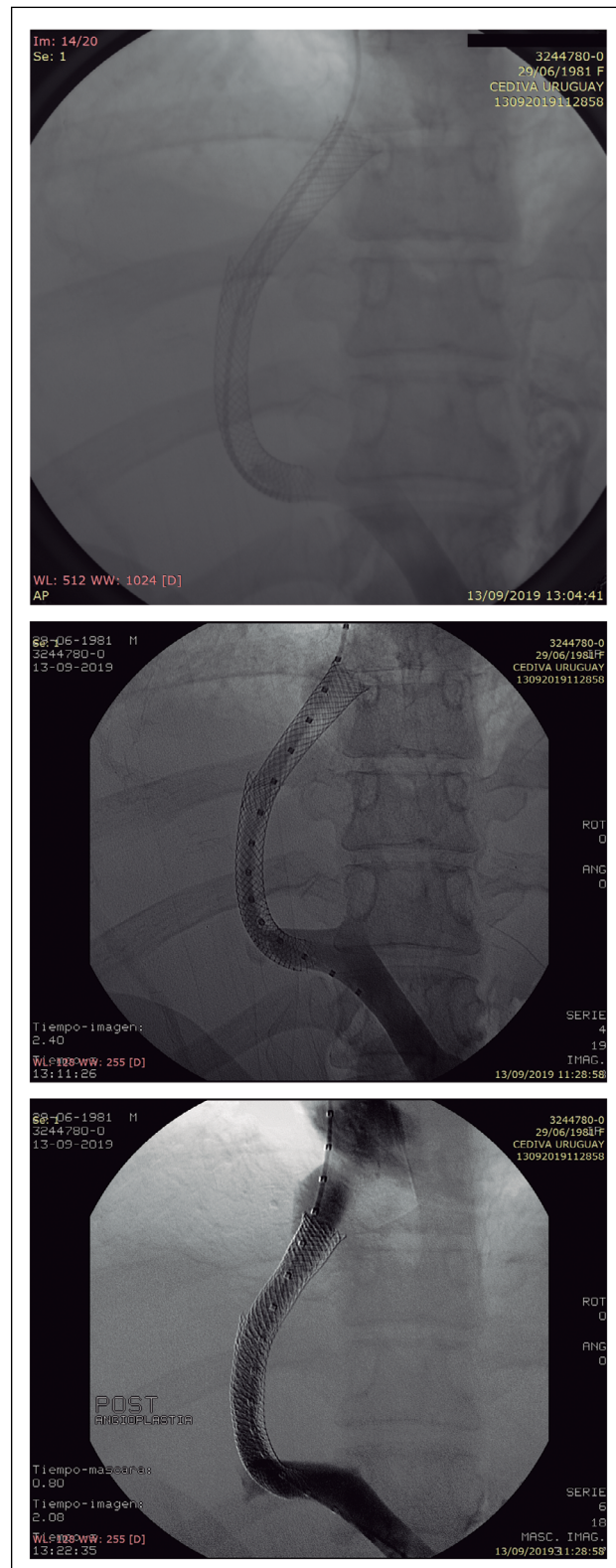


Figura 3. Imágenes de la realización de TIPS en paciente número 5, se observa trayecto dilatado con la colocación de dos prótesis recubiertas de 10 x 57 mm.

Artículo Original

Tabla 3. Valores de TEM en los casos 1, 2 y 3

EXTEM	1	2	3	VN	INTEM	1	2	3	VN	FIBTEM	1	2	3	VN
CT (s)	63	61	67	42-74	CT (s)	154	136	173	135-240	CT (s)	64	64	74	43-69
CFT (s)	245	87	123	46-148	CFT (s)	80	71	89	40-100	A 10 (mm)	7	9	7	9-24
α (°)	61	72	66	63-81	α (°)	74	76	72	71-82	A 20 (mm)	8	11	8	8-21
A 10 (mm)	23	54	49	43-65	A 10 (mm)	57	60	53	44-68	MCF (mm)	9	8	8	9-25
A 20 (mm)	71	60	57	50-69	A 20 (mm)	60	60	60	50-71					
MCF (mm)	39	61	57	49-71	MCF (mm)	68	68	62	52-72					
LI 30 (%)	100	100	100	95-100	LI 30 (%)	100	100	100	94-100					
ML (%)	3	5	2	0-18	ML (%)	5	5	0	0-12					

VN: Valor Normal; CT: *clotting time*; CFT: *clot formation time*; α : Ángulo alfa; A 10: Firmeza del coágulo a los 10 min; A 20: Firmeza del coágulo a los 20 min; MCF: *maximum clot firmness*; LI 30: Índice de lisis a los 30 min; ML: Lisis máxima.

de dicha cirugía fue de 7 h 50 min debido a una hepatectomía dificultosa al constatar una gran hepatomegalía congestiva, asociada a trombosis de cava inferior que se extendía hasta el sector intra-pericárdico, siendo necesaria la apertura pericárdica para el abordaje de la VCI en la confección de la anastomosis cava-cava. En los otros pacientes el AAQ tuvo una duración de 6 h 30 min, 4 h 55 min y 6 h 20 min. En todos los casos se realizó anastomosis cava-cava.

Dos pacientes presentaron complicaciones durante la evolución, dentro de éstas las vasculares fueron las más frecuentes. En el intraoperatorio en el caso 3 fue necesario hacer re-confección de la anastomosis de arteria hepática (AH), por trombosis de la misma. En el postoperatorio presentó disfunción precoz del injerto, constatándose en la re-intervención trombo de la vena porta que se extrajo, con buena re-perfusión posterior del injerto. Por otro lado, el paciente 4 se reintervino a las 24 h por trombosis de la AH constatada en ultrasonografía Doppler de control, con buena evolución posterior. El paciente número 1 presentó una complicación vascular a los 4 meses con estenosis significativa de la vena porta, colocándose prótesis endovascular por abordaje yugular intra-hepático. En ésta última paciente fue necesario el re-TH por disfunción crónica del injerto vinculada a ausencia de adherencia al tratamiento médico.

Ningún paciente fue biopsiado previo al TH, aunque se realizó valoración histológica de los explantes, donde todos presentaron evidencia de cirrosis hepática, hallazgos compatibles con SBC, y ausencia de hepatocarcinoma.

La supervivencia global de los pacientes fue del 100% a la fecha de culminado el estudio con una mediana de seguimiento de 24 meses (RIQ: 38 meses). Todos los pacientes trasplantados continúan bajo tratamiento anticoagulante con AVK.

Discusión

La presente serie enroló un total de 7 pacientes, para un país de 3.500.000 habitantes, en una enfermedad con una incidencia anual de 1 caso por millón de habitantes, representa un número significativo³. Esto obedece a que el PNTH-Uy es un centro de referencia nacional para enfermedades hepáticas complejas y por tanto concentra este tipo de pacientes.

Existió un claro predominio del género femenino, con una mediana de 31 años, similar a lo reportado en las mayores series del mundo occidental, que revelan que el SBC predomina en mujeres entre la tercera y cuarta década de la vida (García-Pagán y cols.: sexo femenino 63% y media de edad de 38 años; Seijo y cols.: sexo femenino 57,3% y edad al diagnóstico 37 años)^{10,11}, a diferencia de lo que ocurre en oriente donde existe un discreto predominio en hombres con una edad media de 45 años⁴.

Las manifestaciones clínicas al diagnóstico no son propias del SBC, por lo que debe mantenerse un alto nivel de sospecha clínica para su diagnóstico. Las formas de presentación son heterogéneas, dependen de la extensión y rapidez de instalación de la obstrucción, pudiéndose presentar de forma aguda, subaguda o crónica^{2,3}. Es frecuente que el diagnóstico se realice en el contexto de cirrosis hepática y complicaciones vinculadas a HTP. La presentación como FHA es poco frecuente. A pesar de presentarse clínicamente como aguda, es frecuente que existan al diagnóstico elementos de cronicidad, esto en parte puede explicarse por trombosis sucesivas, que comprometen de forma progresiva al hígado^{2-4,12}. En esta serie, las formas crónicas y subagudas fueron las más frecuentes, similar a lo reportado en la bibliografía internacional^{10,11}. La presentación también varía según la región geográfica, y esto se debe al sitio en

que se produce la obstrucción. En Occidente el sitio más frecuente es a nivel de las VSH, presentando una forma clásica de SBC, mientras que en la población asiática la obstrucción de la VCI por membranas, de causa idiopática, es la principal etiología con una presentación clínica crónica más benigna¹³, y con un enfoque terapéutico diferente¹.

Las técnicas de imagen no invasivas como la ultrasonografía Doppler, angio-TC o la angio-resonancia magnética son los métodos diagnósticos utilizados^{2,3}. La ultrasonografía Doppler, realizada por técnicos experimentados tiene una sensibilidad mayor al 75%, con la posibilidad de utilizar la angio-TC y la angio-resonancia magnética como técnica de confirmación^{3,4}.

Desde el punto de vista etiológico el SBC puede clasificarse como primario, cuando la obstrucción al flujo hepático es intra-luminal, o secundario si es debido a una compresión vascular extrínseca o invasión tumoral^{3,4}. En cerca del 80% de los pacientes con SBC primario se identifica una enfermedad subyacente, y entre 20 a 45% de éstos presentan más de un factor pro-trombótico. El restante 20% son catalogados como idiopáticos⁴. En la serie presentada solamente en un caso no fue posible llegar al diagnóstico etiológico.

Los factores de riesgo para SBC se pueden clasificar en locales (debido a infecciones, neoplasias, o complicaciones quirúrgicas) y sistémicos. Dentro de los últimos existen factores pro-trombóticos adquiridos o hereditarios^{2,3}. En el primer grupo destacamos la importancia de la búsqueda de NMP, presente en 40% de los pacientes, por otro lado, el SBC es 10.000 veces más frecuente en presencia de una NMP, siendo la PV la más frecuentemente asociada¹⁴. La mutación del JAK2, presente en más del 95% de los SBC con PV se asocia con presentación clínica más agresiva, con mayor requerimiento de procedimientos invasivos y peor pronóstico³. Además, se plantea que dicha mutación cumple un rol en la etiopatogenia de la enfermedad al comprobarse su presencia en las células endoteliales de las VSH en pacientes con SBC y NMP^{3,15}. Otros estados pro-trombóticos adquiridos menos frecuentes son el SAF y la HPN.

Los factores pro-trombóticos hereditarios son la mutación del Factor V de Leiden, el déficit de proteína C y S, la mutación G20210A, la antitrombina III, y el incremento en plasma del nivel de homocisteína, que deben ser descartados en los pacientes con SBC²⁻⁴.

Por otro lado, no debemos olvidar el estado pro-trombótico asociado a enfermedades sistémicas, destacándose dentro de éstas, la Enfermedad de Behçet, muy frecuente en países de oriente próximo¹⁶, y que se diagnosticó en uno de los casos.

Aproximadamente el 30% de los casos ocurre en

mujeres recibiendo anticonceptivos orales, embarazadas o cursando el puerperio mediato, en esta serie ninguna paciente se encontraba en dicha situación¹¹.

El SBC sin tratamiento tiene una mortalidad cercana al 90% a los 3 años, siendo las causas de muerte más frecuentes: ascitis refractaria, hemorragia digestiva alta, o falla hepática^{4,6}. Los objetivos del tratamiento son reconocer y tratar la causa subyacente, minimizar el impacto, la aparición de HTP y tratar las complicaciones derivadas del desarrollo de la misma¹. Dado que no se dispone de estudios prospectivos aleatorizados que definan los factores pronósticos y evalúen las opciones terapéuticas, las recomendaciones se basan en series de casos y opiniones de expertos^{1,6}. Se plantea entonces un tratamiento escalonado, que comienza con la anticoagulación, junto al manejo de las complicaciones de la HTP¹⁻³.

La anticoagulación es una medida terapéutica fundamental y debe iniciarse inmediatamente realizado el diagnóstico, ya que logra el control de la enfermedad con supervivencia libre de intervención a 5 años entre 25 a 30%³. Además, tiene indicación en los pacientes con presentación como FHA, aunque exista alteración de la crisis sanguínea dado que mejora la supervivencia de estos pacientes¹². Se puede utilizar inicialmente HBPM o heparina no fraccionada, con inicio concomitante o diferido de AVK¹. Se debe evaluar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, sobre todo en aquellos pacientes que tengan elementos de HTP clínicamente significativa, en quienes es mandatorio realizar profilaxis primaria de sangrado variceal¹⁶.

Los anticoagulantes orales directos (DACOS) son cada vez más utilizados como profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica, pero en las enfermedades hepáticas crónicas la evidencia para sustentar su uso es escasa^{1,3}. Igualmente, destacamos que recientemente el grupo de estudio VALDIG (Vascular Liver Disease Group) informó resultados de 60 pacientes con trombosis portal y 9 con SBC tratados con DACOS, encontrando una baja tasa (5%) de recurrencia de trombosis y sangrado, concluyendo que su utilización parece ser igual de eficaz y segura que los AVK, en pacientes con cirrosis hepática C-P A o B¹⁷.

Concomitantemente con la anticoagulación deben tratarse las complicaciones de la HTP, y dicho tratamiento no difiere del de otras etiologías de la cirrosis^{3,18}. De no existir mejoría o constatarse deterioro será necesario continuar con el algoritmo terapéutico para corregir el flujo de salida venoso hepático^{2,3}.

Para restaurar el flujo de salida hepático existen dos opciones terapéuticas: la trombolisis con la instilación de agentes fibrinolíticos y la angioplastia percutánea^{2,3}. En relación a la primera, la experiencia es limitada e informa que los mejores resultados

Artículo Original

se obtienen en pacientes con trombosis recientes e incompletas, tratados con infusión local y posterior combinación con procedimientos invasivos¹⁹. Este tratamiento solo debe practicarse en casos seleccionados y en centros con alta experiencia en el manejo de estas técnicas. En este estudio ninguno de los pacientes cumplía con criterios para este tratamiento.

En casos seleccionados con estenosis parciales o segmentarias se puede realizar angioplastia percutánea, con o sin colocación de prótesis endo-vascular, re-estableciendo el drenaje fisiológico de salida hepático^{2,3,6}. Ningún paciente de esta serie fue candidato a este procedimiento dado las características anatómicas típicas de las series occidentales, a diferencia de lo que ocurre en las series asiáticas donde esta terapéutica tiene mayor aplicabilidad²⁰.

Cuando no son posibles o han fallado los tratamientos previos deben ser utilizadas técnicas de derivación³. En la actualidad el tratamiento de derivación por excelencia es la colocación de TIPS, que es más eficaz y tiene menor morbimortalidad que la cirugía de derivación¹⁻³, con una supervivencia libre de trasplante a los 5 años mayor del 70%¹¹. Cuando se tiene disponibilidad de esta técnica y es anatómicamente posible constituye una opción terapéutica también en pacientes con FHA¹.

La decisión final de realización de un TIPS debe basarse en criterios clínicos, disponibilidad de recursos y experiencia de cada centro¹⁰. Existen índices pronósticos predictores de respuesta a este procedimiento. Un ejemplo es el TIPS-SBC IP que en caso de ser menor a 7 predice una buena respuesta, como sucedió en uno de los casos de la serie presentada.

El 10 a 20% de los pacientes presentan peoría de la función hepática a pesar de los tratamientos antes mencionados¹. En estos casos y aquellos donde la realización de TIPS está contraindicada, o presentan cirrosis con franco deterioro de la función hepática, el TH es la opción de tratamiento definitivo²⁻⁴. La otra indicación del TH es la FHA¹. En la serie presentada se realizaron 4 TH, esta alta tasa puede deberse a que la mayoría de los pacientes fueron derivados al PNTH-Uy lo que representa un sesgo por tratarse de un centro dedicado a TH, donde la mayoría de los pacientes son enviados en etapas avanzadas de la enfermedad (C-P B o C), con escasas chances de respuesta a tratamientos previos, lo que constituye un claro sesgo poblacional. Por último, cabe destacar que si bien la realización de TIPS es posible en nuestro medio, solamente cuenta con cobertura financiera para aquellos pacientes en lista de espera para TH, no siendo por ende una estrategia terapéutica fácilmente disponible, lo cual limita significativamente su indicación oportuna, tratándose de otro sesgo.

El TH en pacientes con SBC es un desafío técnico.

En primer lugar la hepatectomía por el tamaño del hígado y la presencia de adherencias presenta dificultades³. Aunque se disminuye la complejidad de la anastomosis venosa, dado que la anastomosis *Piggy-Back*, de elección en nuestro servicio es sustituida por la anastomosis cava-cava³. En el paciente que presentó la FHA la hepatectomía fue muy dificultosa, y se debió realizar la anastomosis cava a nivel de la aurícula derecha.

Las complicaciones vasculares luego del TH son más frecuentes en el SBC y superan el 30% de los pacientes como se ha descrito en una serie publicada en el año 2012, que demostró un aumento del riesgo en las NMP²¹. Dichas complicaciones vasculares también estuvieron presentes en los pacientes de ésta serie.

La realización de TEM permite evaluar la fuerza y la estabilidad de la coagulación de manera dinámica y tiene utilidad en el manejo intraoperatorio en cirugía cardíaca, TH y en el sangrado relacionado al trauma²². Los pacientes con SBC se han valorado por técnicas viscoelásticas y como ocurrió en esta serie, los pacientes son heterogéneos con respecto al estado de coagulación, con test normales en la mayoría de los mismos, y con menor frecuencia estados de hipocoagulabilidad o hipercoagulabilidad, como ocurrió en un caso²³.

A pesar de las complicaciones descritas, el pronóstico de los pacientes con TH por SBC es bueno, con una supervivencia y función del injerto similar al de otras indicaciones^{24,25}. Dicha supervivencia supera el 70% a los 5 años del TH²⁵. Como se realizó en esta serie, los pacientes trasplantados deben de continuar con tratamiento anticoagulante con AVK, y de presentar NMP agregar ácido acetil salicílico e hidroxiurea³.

Conclusiones

Se describieron las características clínicas, analíticas, terapéuticas y el pronóstico de un grupo de pacientes con SBC.

Aunque se trata de una muestra pequeña, es la serie más grande descrita en el Uruguay y se aproxima al número de otros reportes de la región, con un comportamiento clínico y evolutivo similar.

Este trabajo confirma que el abordaje multidisciplinario, utilizando un algoritmo escalonado de tratamiento, basado en la anticoagulación como medida inicial, el tratamiento de las complicaciones de HTP, y la utilización de medidas invasivas (TIPS y TH) según respuesta, logra excelentes resultados, con disminución de mortalidad y mejora la supervivencia, en una patología que sin tratamiento tiene un muy mal pronóstico.

Referencias

- 1.- Khan F, Armstrong MJ, Mehrzad H, Chen F, Neil D, Brown R, et al. Review article: a multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Budd-Chiari syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:840-63.
- 2.- García Pagán JC, Buscarini E, Janssen HLA, Leebeek FWG, Plessier A, Rubbia Brandt L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64:179-202.
- 3.- Hernández Gea V, De Gottardi A, Leebeek FW, Rautou PE, Salem R, García Pagán JC. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2019;71:175-99.
- 4.- Martín Llahí M, Albillós A, Bañares R, Berzigotti A, García Criado MÁ, Genescà J, et al. Vascular diseases of the liver. Clinical Guidelines from the Catalan Society of Digestology and the Spanish Association for the Study of the Liver. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:538-80.
- 5.- Ferreira J, Mieres M, Rivero F, Elizondo M, Facal J. Síndrome de Budd-Chiari asociado a síndrome antifosfolípido. *Med Int Uru* 2019;35:60-6.
- 6.- Solari J, Bandi JC, Galdame O, Marciano S, Mullen E, García MR, et al. Diagnóstico, tratamiento y evolución del síndrome de Budd-Chiari: experiencia de un centro. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010;40:225-35.
- 7.- Ramírez AC, Correa Gaviria S, Espinoza Herrera YP, Marín JI, Muñoz O, Santos O, et al. Síndrome de Budd Chiari: Reporte de tres casos y revisión de la literatura. *Rev Col Gastroenterol* 2014;29:681-84.
- 8.- Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84-9.
- 9.- Darwish Murad S, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JAM, Haagsma EB, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500-8.
- 10.- García Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Pleissier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari Syndrome: Long-Term Results and Prognostic Factors in 124 Patients. *Gastroenterology* 2008;135:808-15.
- 11.- Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Era AD, Mandair D, Rifai K, et al. Good Long-Term Outcome of Budd-Chiari Syndrome With a Step-wise Management. *Hepatology* 2013;1962-8.
- 12.- Parekh J, Matei VM, Canas-Coto A, Friedman D, Lee WM. Budd-Chiari Syndrome Causing Acute Liver Failure: A Multicenter Case Series. *Liver Transpl* 2017;23:135-42.
- 13.- Valla DC. Hepatic venous outflow tract obstruction etiopathogenesis: Asia versus the West. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:204-11.
- 14.- How J, Zhou A, Oh ST. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: pathophysiology and molecular mechanisms of disease. *Ther Adv Hematol* 2017;8:107-18.
- 15.- Sozer S, Fiel MI, Schiano T, Xu M, Mascarenhas J, Hoffman R. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. *Blood* 2009;113:5246-9.
- 16.- Al Himali SH, Al Osaimi AM, Dahab ST, Khuroo MS, Al Ashgar HI. Budd Chiari syndrome: experience at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* 2003;9:11-4.
- 17.- De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, et al. Antithrombotic treatment with directacting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017;37:694-9.
- 18.- EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64:179-202.
- 19.- Sharma S, Texeira A, Texeira P, Elias E, Wilde J, Olliff SP. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004;40:172-80.
- 20.- Han G, Qi X, Zhang W, He C, Yin Z, Wang J, et al. Percutaneous recanalization for Budd-Chiari syndrome: an 11-year retrospective study on patency and survival in 177 Chinese patients from a single center. *Radiology* 2013;266:657-67.
- 21.- Westbrook RH, Lea NC, Mohamedali AM, Smith AE, Orr DW, Roberts LN, et al. Prevalence and clinical outcomes of the 46/1 haplotype, Janus kinase 2 mutations, and ten-eleven translocation 2 mutations in Budd-Chiari syndrome and their impact on thrombotic complications post liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:819-27.
- 22.- López M, Martinuzzo M, Fares Taie A, Barrera L, D'Adamo MA, Otaso JC, et al. Tromboelastometría y tromboelastografía. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2016;50:319-28.
- 23.- Abhinav J, Dhore P, Meshram M, Shobna B, Akash S. Patients with Budd Chiari Syndrome have variable coagulation status on Thromboelastography at diagnosis. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:460-7.
- 24.- Ulrich F, Pratschke J, Neumann U, Pascher A, Puhl G, Fellmer P, et al. Eighteen years of liver transplantation experience in patients with advanced Budd-Chiari syndrome. *Transplantation* 2008;14:144-50.
- 25.- Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, Grady JO, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44:520-8.