

Estimación del riesgo de hemorragia digestiva alta en pacientes con cavernomatosis portal

M. Couselo, V. Ibáñez, L. Mangas, J. Gómez-Chacón, J.J. Vila Carbó

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

RESUMEN

Objetivos. Determinar el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) tras el diagnóstico de cavernomatosis portal (CP) en pacientes pediátricos y estudiar las variables que se relacionan con este riesgo.

Material y métodos. Analizamos retrospectivamente 13 casos de CP y estimamos las funciones de supervivencia para el evento HDA mediante el método de Kaplan-Meier. Se ha calculado la tasa de incidencia de la muestra y el número de sangrados/año de forma individual. Desde el momento del diagnóstico estudiamos: edad de presentación, plaquetas, leucocitos, hemoglobina, hematocrito, tiempo de protrombina, número de episodios de sangrado. Se ha analizado la relación de estas variables con el riesgo de sangrado individual mediante regresión de Cox.

Resultados. Mediana de seguimiento: 7,1 años. 10 pacientes (77%) han presentado algún episodio de HDA tras el diagnóstico. Mediana de supervivencia hasta el primer episodio de HDA después del diagnóstico: 314 días. Tasa de incidencia (TI) de HDA tras el diagnóstico: 0,43 episodios de HDA por persona-año. Rango del número de sangrados por año individualizados en cada paciente: 0-2,2 episodios al año.

Conclusiones. Apenas existen datos en la literatura sobre el riesgo de sangrado en pacientes pediátricos con CP. Hemos determinado en nuestra muestra una TI de 0,43 episodios de HDA por paciente-año y una mediana de 314 días desde el diagnóstico hasta el primer episodio de sangrado, pero el tamaño muestral no ha permitido encontrar una asociación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas y el riesgo de HDA.

PALABRAS CLAVE: Cavernomatosis portal; Hemorragia digestiva alta; Niños.

ESTIMATION OF THE RISK OF UPPER DIGESTIVE TRACT BLEEDING IN PATIENTS WITH PORTAL CAVERNOMATOSIS

ABSTRACT

Purpose. The aim of this study is to find out the risk of upper gastrointestinal bleeding (UGB) after the diagnosis of portal cavernoma in children, and to investigate several potential risk factors.

Correspondencia: Miguel Couselo Jerez. C/ Borrul 13,7. 46008 Valencia
E-mail: miguelcjerez@hotmail.com

Este trabajo ha sido presentado en su totalidad en el XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica, Sevilla 2009.

Recibido: Noviembre 2010

Aceptado: Marzo 2011

Material and methods. We analyzed retrospectively 13 cases of portal cavernoma and estimated the risk of UGB with the Kaplan-Meier survival analysis. We calculated the incidence rate of the sample and the number of haemorrhages per year for each patient individually. From the moment of the diagnosis various parameters were recorded: age, platelets, leukocytes, hemoglobin, hematocrit, prothrombin time and number of bleedings. The relation between these parameters and the risk of bleeding was assessed with the Cox analysis.

Results. The patients were followed for a median period of 7.1 years. 10 patients (77%) presented at least 1 episode of UGB after the diagnosis. The median survival time until the first haemorrhage was 314 days. After the diagnosis the incidence rate of the sample was 0.43 episodes of upper gastrointestinal bleeding per person-year. The number of individual bleedings per person had a range of 0 - 2.2 episodes per year.

Conclusions. There is very few data about the risk of bleeding in children with portal cavernoma. In our sample, we found out an incidence rate of 0.43 and a median survival time of 314 days until the first episode of bleeding after the diagnosis, but we were not able to find a statistically significant association between the studied variables and the risk of bleeding.

KEY WORDS: Portal cavernoma; Upper gastrointestinal bleeding; Children.

INTRODUCCIÓN

La obstrucción de la vena porta determina una disminución del flujo portal al hígado y una respuesta del organismo que consiste en la aparición de colaterales para intentar restablecer parcialmente la llegada de sangre a este órgano. Estos nuevos plexos vasculares aparecen en los estudios ecográficos como un cavernoma de la vena porta y el flujo sanguíneo a través de ellos puede no ser suficiente para evitar el desarrollo de hipertensión en el sistema portal (HTP). La cavernomatosis portal (CP) es la causa más frecuente de hipertensión portal extrahepática en niños e incluye en su espectro clínico episodios de hemorragia digestiva alta (HDA) debidos al desarrollo de varices esofágicas y gástricas, o a gastropatía por HTP esplenomegalia e hiperesplenismo^(1,2). A pesar

Tabla I Características de la muestra estudiada

	<i>Sexo</i>	<i>Edad en el momento del diagnóstico</i>	<i>Motivo del diagnóstico</i>	<i>Antecedentes personales de interés</i>	<i>Seguimiento (años)</i>
Caso 1	Femenino	17 meses	Esplenomegalia	–	14,16
Caso 2	Femenino	19 meses	Esplenomegalia	–	8,72
Caso 3	Femenino	6 años	Hemorragia digestiva alta	–	2,93
Caso 4	Femenino	20 meses	Trombopenia y esplenomegalia	Parálisis cerebral infantil	13,37
Caso 5	Femenino	4 años	Hallazgo ecográfico de cavernoma	Hepatoblastoma	10,31
Caso 6	Masculino	3 meses	Hallazgo ecográfico de esplenomegalia y cavernoma	Síndrome linfodisplásico, linfedema	6,16
Caso 7	Masculino	3 años	Esplenomegalia	–	7,11
Caso 8	Femenino	10 meses	Hallazgo ecográfico	Trasplante de hígado por fallo hepático agudo	2,98
Caso 9	Femenino	3 años	Esplenomegalia	–	8,62
Caso 10	Femenino	2 años	Hemorragia digestiva alta	–	5,5
Caso 11	Femenino	3 meses	Hemorragia digestiva alta	Cardiopatía congénita, S. de Turner	12,63
Caso 12	Femenino	3 años	Trombopenia	Cardiopatía congénita	0,9
Caso 13	Femenino	3 meses	Hemorragia digestiva alta	–	1,39

de esto, en la literatura no existen muchos datos acerca del riesgo de HDA, ni sobre los determinantes que desencadenan los cuadros de sangrado en la edad pediátrica. Se ha considerado que el riesgo de HDA disminuía con el crecimiento^(2,3) según la teoría de que el desarrollo de colaterales portosistémicas genera nuevas vías efectivas para el drenaje del sistema venoso portal y, de este modo, el flujo en el plexo paraesofágico es menor. No obstante, esta afirmación se ha puesto en duda en un trabajo en el que se analizó retrospectivamente a un grupo de niños diagnosticados de hipertensión portal extrahepática por obstrucción de la vena porta⁽⁴⁾. En dicho trabajo, Lykavieris estudió a 44 pacientes mayores de 12 años que no hubiesen recibido tratamiento mediante escleroterapia, ligadura de las varices gastroesofágicas o cirugía con shunts portosistémicos y calculó el riesgo de sangrado a partir de esta edad, durante un periodo de años que era variable en cada paciente (la media de edad al finalizar el seguimiento fue de 20 años, con un rango de 15 a 34). Se concluyó que el riesgo actuarial de sangrado aumentaba con la edad, ya que era del 49% a los 16 años y del 76% a los 24 años.

El objetivo de este trabajo es estimar el riesgo de hemorragia digestiva alta en pacientes con diagnóstico de cavernomatosis portal y estudiar la existencia de posibles factores pronósticos que ayuden a identificar a aquellos pacientes con más riesgo de sangrado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente los pacientes con diagnóstico de CP atendidos en los últimos 15 años en nuestro

centro. Se ha considerado como periodo de seguimiento de los pacientes el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de CP hasta el 1 de febrero de 2009. Se registraron la edad en el momento del diagnóstico, los episodios de sangrado, y parámetros analíticos (plaquetas, leucocitos, hemoglobina, hematocrito y tiempo de protrombina) en cada episodio de HDA. Se realizó una endoscopia digestiva alta tras cada episodio de sangrado o cada seis meses cuando no se produjeron HDAs. Durante la misma se procedió al tratamiento endoscópico de las varices esofágicas de grado mayor o igual a III según los criterios de Conn; no se encontró ningún sangrado activo en el momento de realizar la endoscopia en ningún paciente. Se halló la función de supervivencia para el evento HDA mediante el método de Kaplan-Meier. Se calculó la tasa de incidencia global de la muestra y el número de sangrados/año de cada paciente de forma individual. Se analizó la relación entre la edad en el momento del diagnóstico, los parámetros analíticos y el riesgo de de sangrado tras el diagnóstico mediante regresión de Cox.

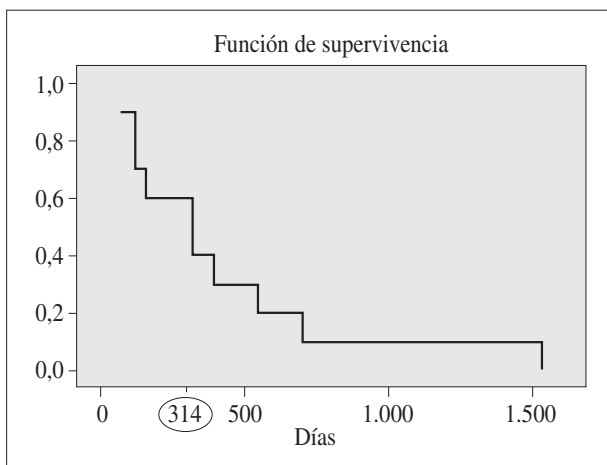
RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 13 pacientes con cavernomatosis portal durante el periodo de estudio (Tabla I). La mediana de seguimiento fue 7,1 años. En 2 de los pacientes (caso número 10 y caso número 13) el seguimiento fue incompleto, sin llegar a la fecha de cierre del estudio, por traslado de domicilio.

De los 13 pacientes con CP, 11 de ellos (el 85%) han presentado algún episodio de HDA y en 4 de estos niños el san-

Tabla II Tasas de incidencia.

Tasa de incidencia total	0,43 (IC 95%: 0,31-0,58)
Tasa de incidencia pre-cirugía	0,58 (IC 95%: 0,40-0,83)
Tasa de incidencia post-cirugía	0,22 (IC 95%: 0,11-0,43)

**Figura 1.** Curva Kaplan-Meier para el evento “Hemorragia Digestiva Alta” desde el momento del diagnóstico de cavernomatosis portal. Mediana: 314 días.

grado fue el primer síntoma que condujo al diagnóstico de CP. En 6 niños la primera manifestación de CP fue una esplenomegalia.

Desde la fecha en que se realizó el diagnóstico de CP hasta el primer episodio de HDA la mediana de supervivencia fue de 314 días (Fig. 1). Desde el momento del diagnóstico, 3 pacientes no han presentado ningún episodio de sangrado hasta la fecha de cierre del estudio (seguimiento de 2,9 años; 10,3 años y 1,39 años, respectivamente), y 10 han presentado HDA. Un paciente presentó un único episodio de HDA, tras el cual se realizó el diagnóstico de CP, y no ha presentado nuevos síntomas de sangrado desde ese momento.

Diez pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente. Se realizaron 6 shunts esplenoportales, 3 shunts esplenorreales distales y 1 transección esofágica mecánica. Las indicaciones quirúrgicas fueron HDA recurrente con esplenomegalia e hipersplenismo en 9 casos y HDA recurrente en 1 caso.

La tasa de incidencia de HDA en la muestra de pacientes estudiada fue de 0,43 episodios de sangrado por persona-año durante todo el período de seguimiento. La tasa de incidencia antes de la cirugía era de 0,58 sangrados por persona-año; tras la cirugía la tasa de incidencia se redujo a 0,22 sangrados por persona-año (Tabla II).

Al considerar a cada paciente de forma individual, el número de episodios de sangrado por año de cada niño ha sido muy variable: dos pacientes no han sangrado nunca y un paciente ha sangrado 2,2 veces por año (Tabla III).

Tabla III Episodios de HDA considerados individualmente.

	Nº de episodios	Episodios/año	Episodios/año pre-cirugía	Episodios/año post-cirugía
Caso 1	4	0,28	0,41	0
Caso 2	6	0,69	0,83	0,5
Caso 3	1	0,34	0,34	No tratamiento quirúrgico
Caso 4	5	0,22	0,42	0,25
Caso 5	-	0	0	No tratamiento quirúrgico
Caso 6	2	0,32	0,34	0
Caso 7	3	0,42	0,43	0
Caso 8	4	1,34	1,33	1,3
Caso 9	4	0,46	0,88	0
Caso 10	4	0,73	1,29	0
Caso 11	6	0,48	0,92	0,5
Caso 12	2	2,22	2,4	0
Caso 13	-	0	0	No tratamiento quirúrgico

No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la aparición de sangrado digestivo tras el diagnóstico y los parámetros estudiados: edad en el momento del diagnóstico, niveles de plaquetas, leucocitos, hemoglobina, hematocrito y tiempo de protrombina. Al realizar el análisis univariante mediante regresión de Cox no se encontró ninguna significación $< 0,05$ y por ello no se obtuvo a continuación el análisis multivariante.

DISCUSIÓN

La obstrucción portal extrahepática es una de las causas más frecuentes de hipertensión portal (HTP) en la edad pediátrica⁽¹⁻³⁾. Al presentar una menor disfunción hepática, y en un momento más tardío durante la evolución de la enfermedad, la clínica y el manejo de estos pacientes son diferentes a las de aquellos con HTP de otras etiologías como atresia de vías biliares, cirrosis de diversos orígenes, colangitis esclerosante, síndrome de Budd-Chiari o fibrosis hepática congénita⁽¹⁾. En la muestra de este trabajo hay dos pacientes con una afectación hepática de base, en los que la causa de la CP puede estar relacionada con la manipulación quirúrgica del hilio hepático (el caso número 5 por cirugía del hepatoblastoma y el caso número 8 por trasplante hepático). Han sido incluidos porque la aparición de síntomas de HTP se ha producido, al igual que en el resto del grupo, posteriormente al desarrollo del cavernoma; por tanto, se ha considerado que el origen de la HTP era extrahepático y se ha considerado a esta como determinante fisiopatológico principal de la HDA en nuestro conjunto de pacientes.

Se ha establecido que la primera manifestación de HTP en pacientes con cavernomatosis portal suele ser la hemorragia digestiva alta^(1,3,5); en nuestra serie de 13 niños, al igual que en otras⁽⁶⁾ no ocurre así; la presentación inicial más frecuente ha sido el hallazgo de esplenomegalia (en el 46% de los casos). Debido a la alarma que generan y a su gravedad, se han buscado diferentes formas para prevenir y evitar los episodios de HDA; se han propuesto distintos tratamientos profilácticos consistentes en reducir el flujo sanguíneo portal mediante la utilización de beta-bloqueantes o la terapia endoscópica de las varices secundarias a la hipertensión portal, de forma análoga al manejo de la HTP que se realiza en los adultos. Los beneficios de la administración de beta-bloqueantes en niños no están claramente demostrados ya que en los estudios realizados la dosis necesaria para reducir la frecuencia cardíaca es variable y bastante alta como para no poder descartar efectos secundarios^(7,8). La realización de una endoscopia digestiva alta tiene una doble función diagnóstica y terapéutica, ya que permite evaluar la presencia y el estadio de las varices gastroesofágicas, además de hacer posible el tratamiento de las mismas mediante escleroterapia o ligadura, si es necesario. Respecto a la prevención del primer episodio de HDA (profilaxis primaria) mediante tratamiento endoscópico no existe un consenso, ya que los estudios realizados corresponden a adultos⁽⁹⁻¹¹⁾. Dichos trabajos consideran muestras de la población general con una patología de base que, en casi todos los casos, es la cirrosis hepática. Esto contrasta con la población pediátrica con CP, que presenta hipertensión portal de origen extrahepático, por lo que tolera mejor los episodios de sangrado digestivo y tiene un mejor pronóstico que aquellos pacientes con daño hepático establecido. Varios estudios realizados en niños han presentado buenos resultados en el tratamiento y profilaxis secundaria de la HDA dependiente de las varices esofágicas mediante el uso de escleroterapia^(12,13); sin embargo, los posibles efectos adversos (úlceras y perforación esofágica, estenosis, alteraciones en la motilidad esofágica) de esta técnica sugieren que una mejor opción podría ser la ligadura de las varices esofágicas mediante bandas^(14,15) o hemoclips⁽¹⁶⁾.

Clásicamente se ha considerado que el riesgo de HDA en niños con cavernomatosis portal disminuía con la edad^(2,3) al generarse nuevas colaterales portosistémicas. Un estudio posterior⁽⁴⁾ indica que el riesgo de aparición de varices esofágicas y HDA no sólo no decrecería, sino que aumentaría en la adolescencia y la edad adulta. Estos antecedentes plantean el problema de cómo realizar el control de los pacientes diagnosticados de cavernomatosis portal. Habitualmente se realizan endoscopias periódicas que se separan en el tiempo dependiendo de los hallazgos endoscópicos correspondientes y de la situación clínica del paciente.

Los resultados de este trabajo reflejan una tasa de incidencia de HDA en la muestra de 0,43 episodios por paciente-año (esto es, un episodio cada 2,3 años), si se valora el periodo de estudio completo de cada paciente (anterior y pos-

terior al tratamiento quirúrgico). La tasa de incidencia global antes del tratamiento quirúrgico fue de 0,58 episodios por paciente-año (un episodio cada 1,7 años), lo que contrasta con los datos de otros trabajos que presentan tasas de incidencia pre-tratamiento de 0,86⁽¹⁷⁾. Al analizar individualmente el número de sangrados al año de cada paciente se observa poca homogeneidad, ya que aquel que presenta más sintomatología sufre hasta 2,4 sangrados/año antes de recibir tratamiento quirúrgico mientras que el niño con menor afectación no presenta episodios de sangrado. En esta investigación se ha intentado relacionar esta variabilidad individual con la edad y con diferentes parámetros analíticos, pero no ha sido posible relacionar estas cifras con ninguno de los factores estudiados. Considerando esta gran variabilidad, el seguimiento de los niños con CP para el control de la HDA debería realizarse de forma personalizada, teniendo en cuenta la situación de cada paciente; sin embargo, los resultados obtenidos aconsejan realizar, al menos, una endoscopia digestiva alta anual. Otro dato destacable es que el 50% de los pacientes de la muestra han presentado al menos un episodio de sangrado antes de que se cumpliera un año tras el diagnóstico, por lo que parece razonable pensar que la realización de una esofagogastroscoopia tras el diagnóstico de cavernomatosis debe ser precoz aunque no haya existido HDA.

Diferentes grupos han tratado de determinar factores pronósticos clínicos o endoscópicos que permitan conocer los pacientes y el momento con mayor peligro de sufrir una HDA, y conseguir de este modo un tratamiento más adecuado e individualizado para cada enfermo^(18,19). Estos estudios presentan algunas limitaciones para ser aplicados en nuestro campo: las muestras proceden de la población adulta, que podría tener unos factores de riesgo de sangrado diferentes a los niños (patologías asociadas, tratamientos farmacológicos); además, se refieren a pacientes con cirrosis, la cual es por sí misma un factor de riesgo de hemorragia, y que no aparece en los pacientes de nuestra muestra. Este trabajo intenta definir si la HDA tras el diagnóstico de CP en niños pudiera estar relacionada con diferentes variables. La edad de presentación de la enfermedad se ha escogido en función de la posible influencia de la misma en el riesgo de sangrado⁽²⁻⁴⁾; los niveles de plaquetas, leucocitos y hemoglobina como indicadores de hiperesplenismo y su relación con la HTP; y el tiempo de protrombina como indicador del estado de la coagulación e, indirectamente, de la función hepática. Estos parámetros ofrecerían como ventaja añadida la posibilidad de realizar un seguimiento ambulatorio, en comparación con la endoscopia, que es un proceso que suele requerir sedación o anestesia cuando se realiza en niños. No se encontró un mayor riesgo de sangrado en aquellos pacientes con un diagnóstico a edad temprana, ni que las variables de laboratorio guardasen una relación estadísticamente significativa con el riesgo de HDA. No obstante, hay que tener en cuenta la limitación fundamental de esta investigación, que es el pequeño tamaño muestral; es posible que incrementando el mismo se obtuviera algún resultado significativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poddar U, Thapa BR, Rao KL, Singh K. Ethological spectrum of esophageal varices due to portal hipertension in indian children. Is it different from the west? *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: 1354-1357.
2. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre BM, Ala-gille D, et al. Portal obstruction in children. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr.* 1983; 103: 696-702.
3. Alonso EM, Hackworth C, Whittington PF. Portal hypertension in children. *Clin Liver Dis.* 1997; 1: 201-222.
4. Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr.* 2000; 136: 805-808.
5. López A, Vila JJ, Fernández MS, Muro D, Ibáñez V, Gutiérrez C, et al. Nuestra experiencia en cavernomatosis portal en la infancia. Estudio transversal y análisis de resultados. *Cir Pediatr.* 1997; 10: 90-92.
6. Broto J, Infante D, Tormo R, Marhuenda C, Gil Vernet JM, Boix-Ochoa J. Nuestra experiencia en el manejo de la cavernomatosis portal en el niño. *Cir Pediatr.* 1995; 8: 99-101.
7. Ozsoylu S, Koçak N, Yüce A. Propranolol therapy for portal hypertension in children. *J Pediatr.* 1985; 106: 317-321.
8. Shashidar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29: 12-17.
9. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Hsu PI, Chiang HT. Prophylactic banding ligation of high risk esophageal varices in patients with cirrhosis: a prospective randomized trial. *J Hepatol.* 1999; 31: 451-456.
10. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatol* 2001; 33: 802-807
11. Brett BT, Hayes PC, Jalan R. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 349-358.
12. Gonçalves ME, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2000; 35: 401-405.
13. Zargar SA, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AH, Shah NA, et al. Fifteen year follow up of endoscopic injection sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19: 139-145.
14. Celinska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic dilation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 1008-1011.
15. Price MR, Sartorelli KH, Karrer FM, Narkewicz MR, Sokol RJ, Lilly JR. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 1056-1059.
16. Mitsunaga T, Yoshida H, Kouchi K, Hishiki T, Saito T, Yamada S, et al. Pediatric gastroesophageal varices: treatment strategy and long term results. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 1980-1983.
17. Yachha SK, Sharma BC, Kumar M, Khanduri A. Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction: a follow up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24: 49-52.
18. Garrigues V, Ponce J, Martínez F, Sala T, Pertejo V, Berenguer J. Does endoscopy improve prediction of the prognosis in upper gastrointestinal bleeding? *J Clin Gastroenterol.* 1992; 15: 8-11.
19. North Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med.* 1988; 319: 983-989.