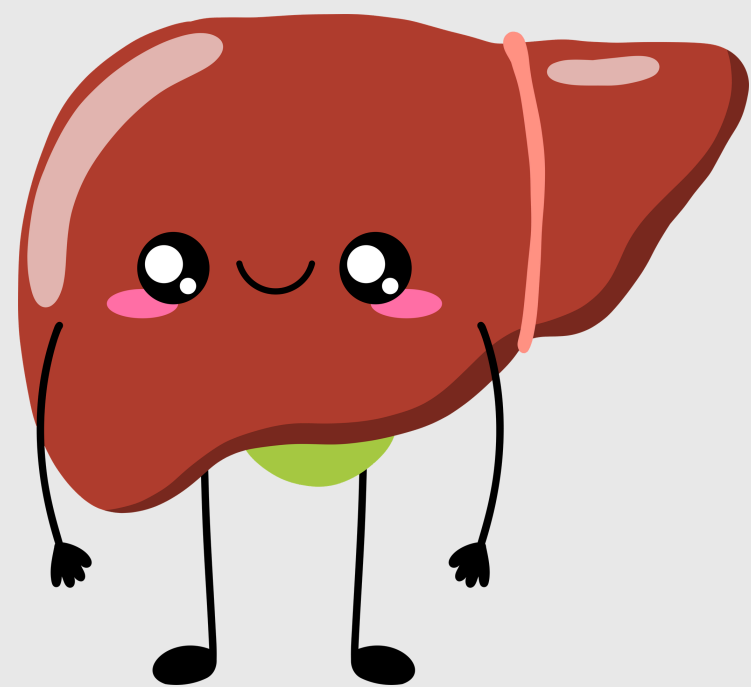


Enfermedad Venooclusiva Hepática en el paciente oncológico pediátrico

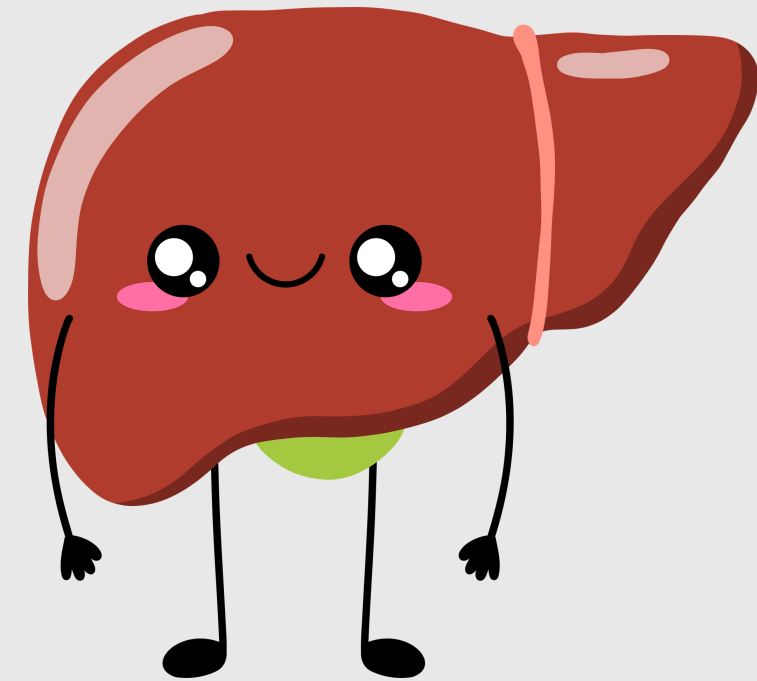


Autora: Ascensión Cutillas García (R2)

Tutor: Gabriel Suárez del Fueyo

Índice

1. Casos clínicos
2. ¿Qué es la EVOH?
3. Fisiopatología
4. Factores de riesgo
5. Clínica
6. Diagnóstico
7. Tratamiento



CASOS CLÍNICOS



Niño de 1 año con Neuroblastoma de alto riesgo
(mal diferenciado ALK y NMYC amplificados)

Día +26 post-TPH: Rechazo de la alimentación y vómitos en las últimas 48 horas (uno de ellos sanguinolento)

Exploración física:

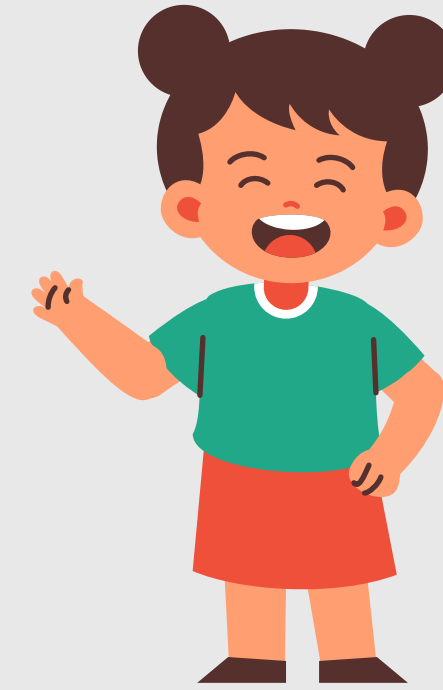
- Peso + 400g en 48 horas
- Hepatomegalia y distensión abdominal

Pruebas complementarias:

- AS: GOT, GPT y GGT normales. Función renal normal. PCR negativa. Hb 4,8 g/dL, **Bilirrubina total 0,58 mg/dL**, Plaquetas 1.000
- Ecografía abdominal: hepatomegalia y moderada ascitis de predominio en pelvis

**Posterior a trasfusión de
hematíes y plaquetas:
Hb 7,5 g/dL, Plaquetas
9.000**

CASOS CLÍNICOS



Niña de 9 años con Neuroblastoma de alto riesgo
(NMYC amplificado)

Día +24 post-TPH:

Exploración física:

- Hepatomegalia

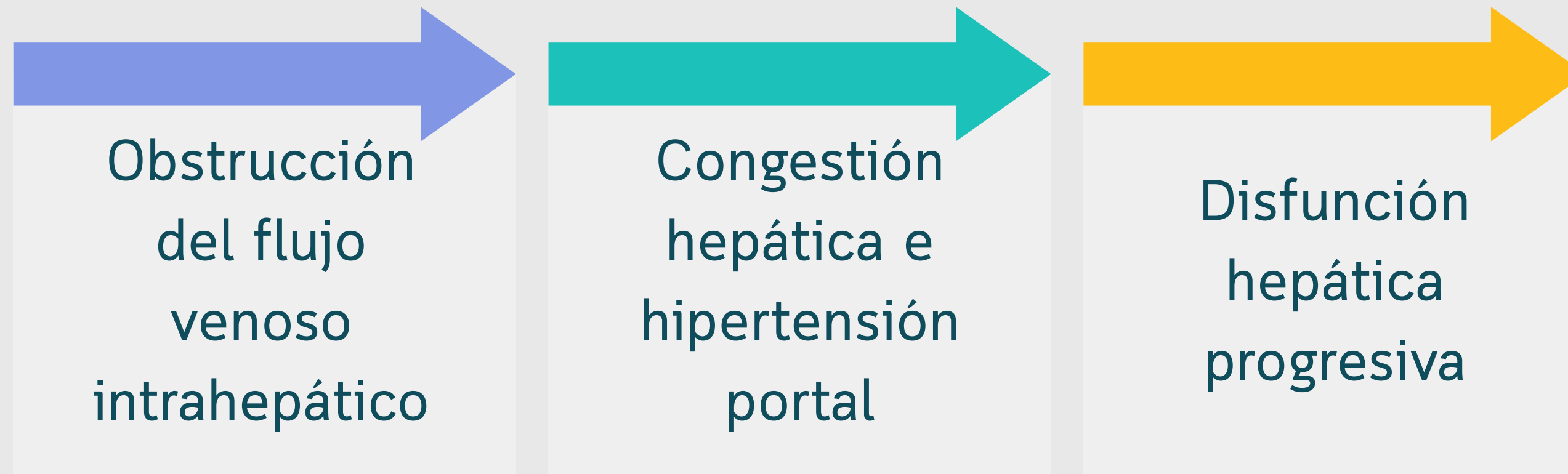
Pruebas complementarias:

- AS: GOT, GPT y GGT normales. Función renal normal. PCR 9,2. Hb 6,8 g/dL, **Bilirrubina total 0,57 mg/dL**, Plaquetas 9.000
- Ecografía abdominal: hígado de tamaño aumentado con valores en elastografía aumentados respecto a normalidad

**Trasfusión de
plaquetas hace
48 horas**

¿Qué es la EVOH?

La **Enfermedad Venoclusiva Hepática (EVOH)**, también conocida como Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS), es una complicación potencialmente grave caracterizada por daño endotelial sinusoidal hepático que conduce a:



¿Qué es la EVOH?

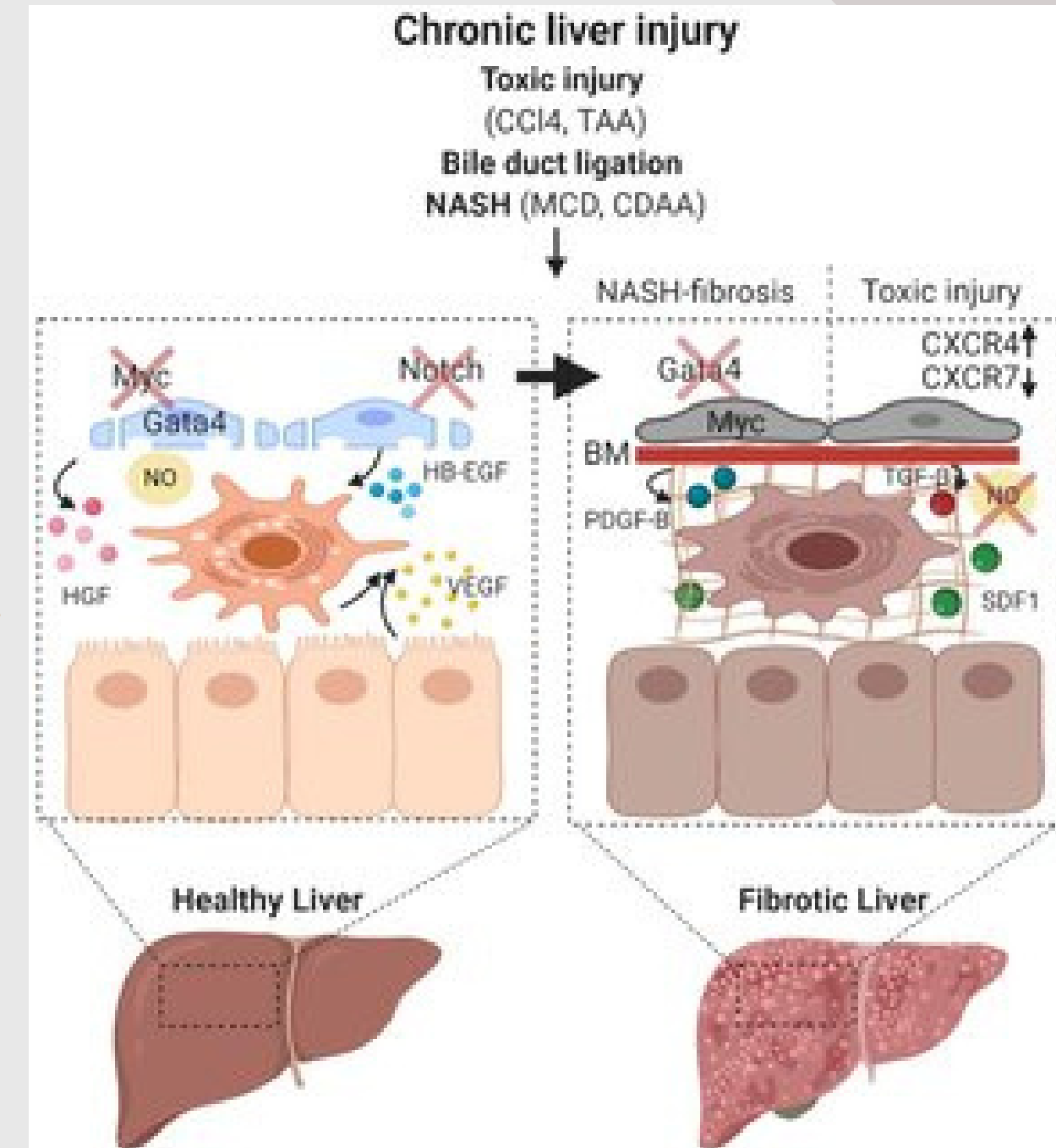
NO es una trombosis primaria, sino una lesión tóxica endotelial sinusoidal que desencadena:

- Activación inflamatoria
- Estado protrombótico local
- Obstrucción venular centrolobulillar

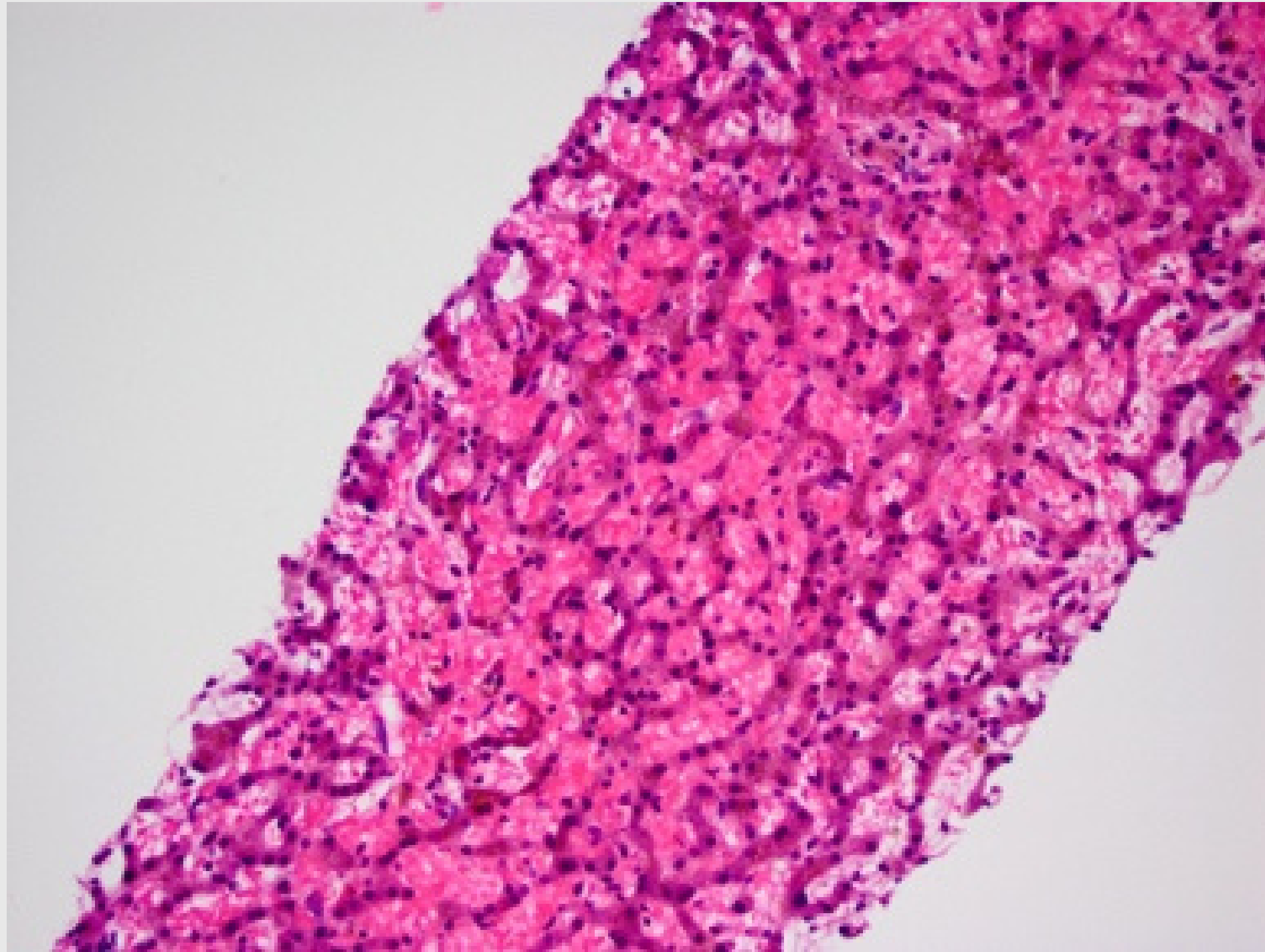
El hígado pediátrico es particularmente vulnerable por la inmadurez metabólica, variabilidad en enzimas detoxificadoras y exposición a quimioterapia intensiva

Fisiopatología

1. Daño tóxico (quimioterapia mieloablativa, alquilantes, radioterapia)
2. Activación endotelial → liberación de:
 - Factor de von Willebrand
 - Moléculas de adhesión
 - Citocinas inflamatorias
3. Desprendimiento de células endoteliales
4. Extravasación de eritrocitos al espacio de Disse
5. Activación de coagulación local
6. Formación de microtrombos sinusoidales
7. Obstrucción venular centrolobulillar



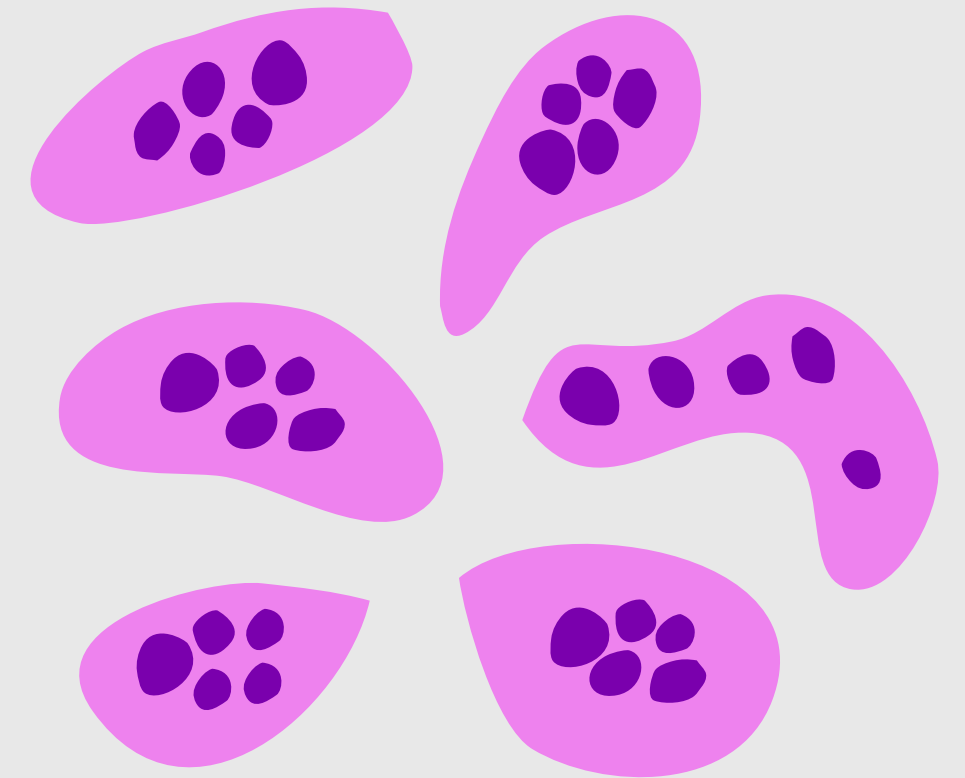
Fisiopatología



Consecuencias:
Aumento de presión portal
Retención hídrica
Hepatomegalia dolorosa
Ictericia
En casos graves: fallo
multiorgánico

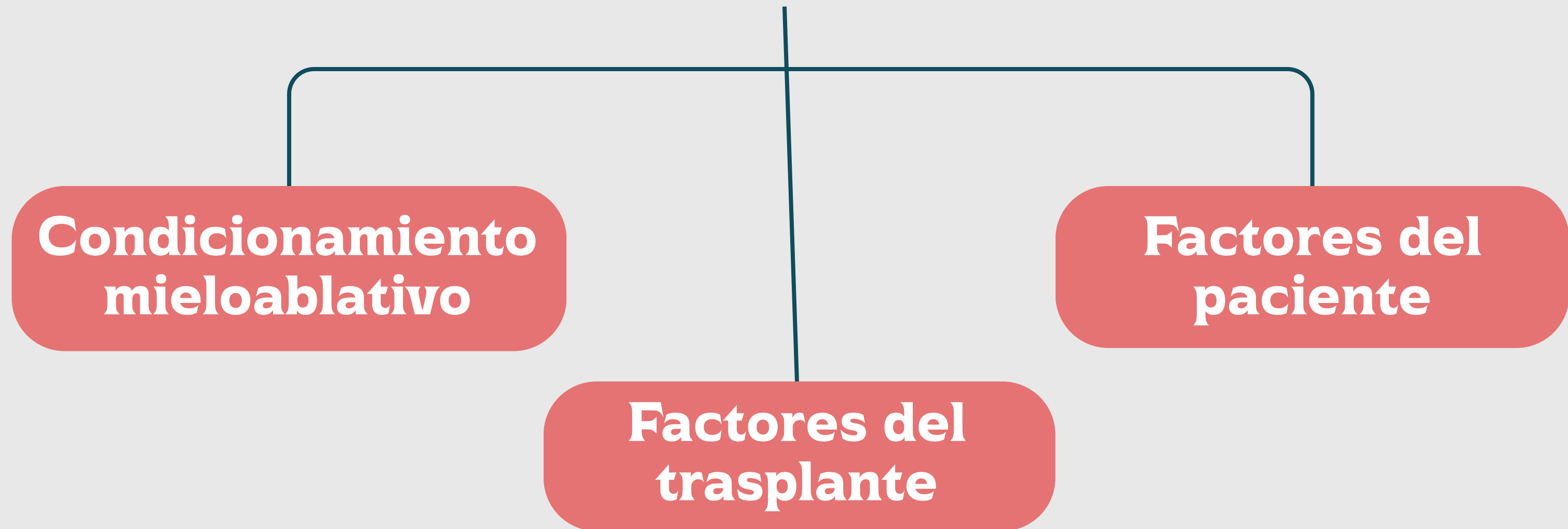
Factores de riesgo

- **Asociado a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)**
- No asociado a TPH



Factores de riesgo

Asociado a TPH



Factores de riesgo

Asociado a TPH

**Condicionamiento
mieloablatoivo**

- **Busulfán:** agente alquilante metabolizado por glutatión hepático que produce depleción de glutatión y daño oxidativo endotelial
- **Ciclofosfamida:** metabolitos tóxicos (acroleína) con lesión directa del endotelio sinusoidal y tiene efecto sinérgico con busulfán
- **Irradiación corporal total**

Factores de riesgo

Asociado a TPH

Factores del paciente

- Edad < 2 años
- Enfermedad hepática previa
- Neuroblastoma de alto riesgo
- Uso de fármacos hepatotóxicos (aciclovir, anfotericina B y vancomicina)

Factores de riesgo

Asociado a TPH

Factores del trasplante

- Segundo TPH
- TPH alogénico (heterólogo): regímenes más agresivos (más quimio ± radioterapia)
- Disparidad HLA
- Infecciones concomitantes
- Uso de sirolimus

Factores de riesgo

NO asociado a TPH

Tratamientos

ALTO RIESGO

Neuroblastoma de AR

RIESGO INTERMEDIO

Tumor de Wilms y sarcomas

RIESGO VARIABLE

LLA y LMA

- Ciclofosfamida
- Actinomicina D (sobre todo sarcomas)
- Vincristina
- 6-tioguanina (leucemias)
- Oxaliplatino
- Otros: azatioprina, 6-mercaptopurina (leucemias), dacarbacina, citarabina, mitomicina
- QT intensiva en leucemias

Prognostic Factors Associated With Increased Mortality in Pediatric Venous Occlusive Disease Following Hematopoietic Cell Transplantation

Irina Zaidman^{1,2} | Natalie Barsoum^{1,3} | Ehud Even-Or^{1,2} | Miriam Daher⁴ | Adi Avniel Aran^{1,3} | Polina Stepensky^{1,2} | Aharon Gefen⁴

Objetivo: evaluar la incidencia de EVOH en niños post-TPH y los factores de riesgo asociados con una mayor mortalidad (publicado en 2024)

Material y métodos: cohorte retrospectiva de 1243 niños con enfermedades malignas y no malignas que se sometieron a TPH durante 20 años

Resultados:

- 8% desarrollaron EVOH después del TPH (76% después del alogénico). La tasa de supervivencia a los 100 días fue 69%
- La incidencia fue el doble en enfermedades malignas y en pacientes después de un régimen basado en busulfán
- Factores asociados con una mayor mortalidad: infecciones pre-trasplante, régimen de acondicionamiento, función hepática anormal, ascitis, FMO e ingreso en UCIP



- Hepatomegalia dolorosa
- Ictericia: colestasis intrahepática → aumento de bilirrubina directa
- Ganancia de peso
- Vómitos
- Ascitis

Clínica

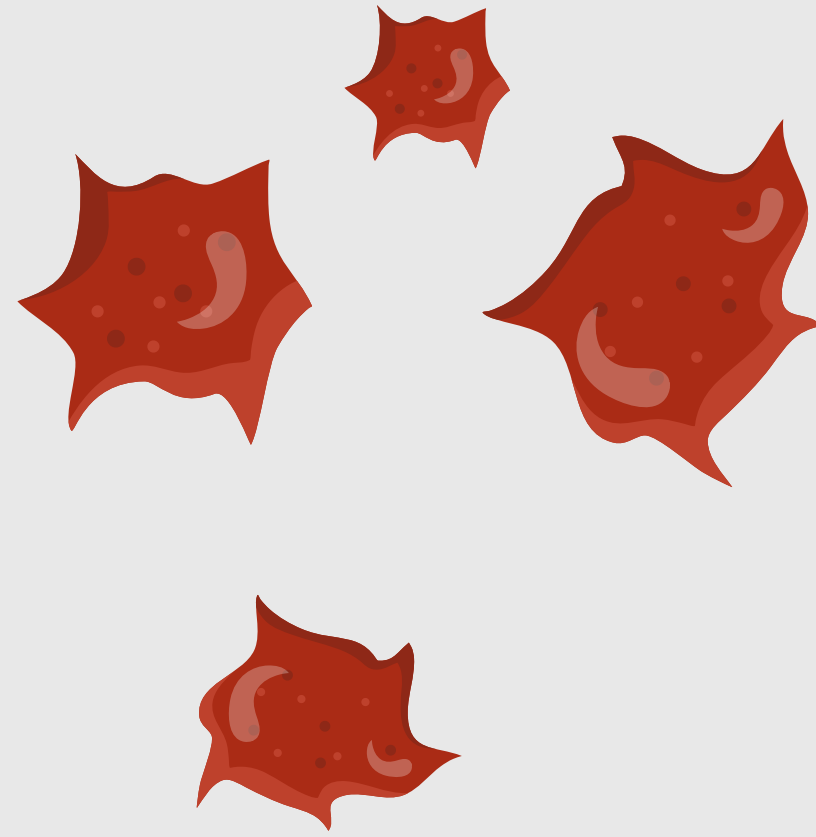
Hipertensión portal:
aumento de presión
hidrostática

Hipoalbuminemia:
disminución
presión oncótica



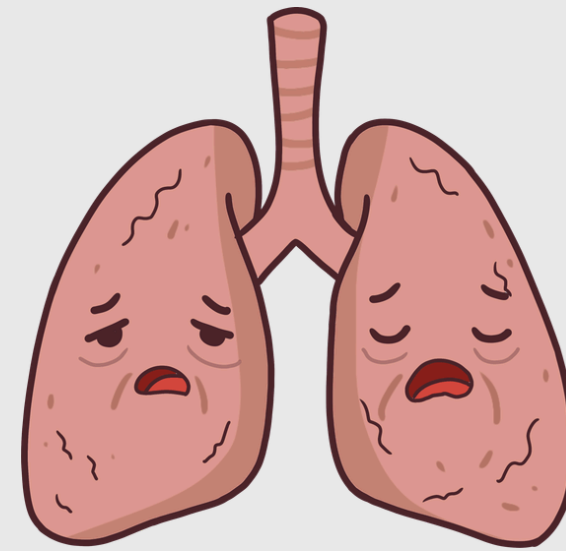
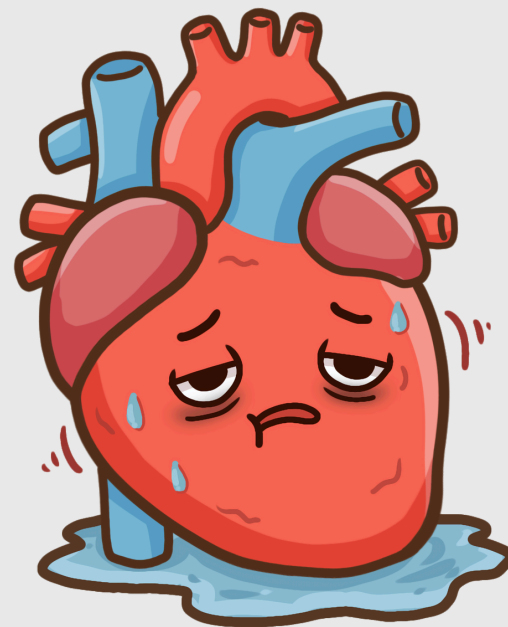
Activación SRAA:
retención de
sodio y agua

Clínica



- Plaquetopenia refractaria
HTP → Hiperesplenismo → secuestro de plaquetas
Consumo plaquetario por daño endotelial
Posible toxicidad medular si la EVOH aparece tras trasplante o quimioterapia

Clínica



Fallo multiorgánico

- Derrame pleural
- Encefalopatía hepática
- Oligoanuria/fallo renal: hipoperfusión renal secundaria a vasoconstricción renal
- Insuficiencia cardíaca: sobrecarga de volumen e hipertensión pulmonar secundaria a derrame pleural o ascitis masiva

Diagnóstico

Criterios EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

Los criterios clásicos (Seattle y Baltimore) estaban diseñados para adultos y subdiagnosticaban casos en niños

Diagnóstico si presenta ≥ 2 :

- Elevación de bilirrubina (≥ 2 mg/dL o incremento sostenido)
- Ganancia de peso inexplicada en tres días consecutivos a pesar del uso de diuréticos, o un aumento de peso mayor del 5% por encima del valor basal
- Hepatomegalia (mejor si se confirma con US/TC/RM)
- Ascitis
- Trombocitopenia refractaria
- Disfunción renal asociada

Diagnóstico

Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation

Criterios EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

En pediatría:

- La hiperbilirrubinemia puede ser tardía o incluso ausente
- La enfermedad puede presentarse más allá del día +21 post-TPH
- La trombocitopenia refractaria es un signo precoz importante
- Los niños pequeños pueden desarrollar formas más agresivas

Diagnóstico

Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation

Criterios EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

Clasificación de gravedad

Basada en:

- Velocidad de incremento de bilirrubina
- Grado de disfunción orgánica
- Necesidad de soporte (renal, respiratorio)
- Tiempo de evolución

CRITERIOS DE EBMT DE GRAVEDAD PARA EVOH/SOS EN NIÑOS

	LEVE	MODERADO	SEVERO	MUY SEVERO
ALT, AST, Glutamato deshidrogenasa	$\leq 2 \times$ normal	> 2 y $\leq 5 \times$ normal	$> 5 \times$ normal	$> 5 \times$ normal
Trombocitopenia refractaria	< 3 días	3-7 días	> 7 días	> 7 días
Bilirrubina (mg/dl)	< 34	< 34	≥ 34	Duplicación en 48 horas
Ascitis	Mínima	Moderada	Necesidad de paracentesis	Necesidad de paracentesis
Coagulación	Normal	Normal	Coagulación alterada	Necesidad de reemplazo de
Función renal FGR (mL/min)	89 - 60	59 - 30	29 - 15	< 15 (fallo renal)
Función pulmonar	< 2 L/minuto	> 2 L/minuto	Ventilación pulmonar	Ventilación pulmonar
SNC	Normal	Normal	Normal	Deterioro cognitivo de

Si el paciente cumple con los criterios en diferentes categorías, debe clasificarse en la categoría más grave. La cinética de la evolución de los síntomas acumulados dentro de las 48 horas predice una enfermedad grave.

Diagnóstico

Article

The Importance of New EBMT Criteria on the Diagnosis of Veno-Occlusive Liver Disease in Children

Mária Füssiová^{1,*}, Peter Švec¹, Júlia Horáková¹, Petr Sedláček², Peter Rohoň³, Peter Celec⁴, Ivana Bojaroslava Adamčáková¹, Tomáš Sýkora¹, Veronika Dobšínská¹, Miroslava Pozdechová¹, Dominika Dóczy¹, Santia Vargová¹ and Alexandra Kolenová¹

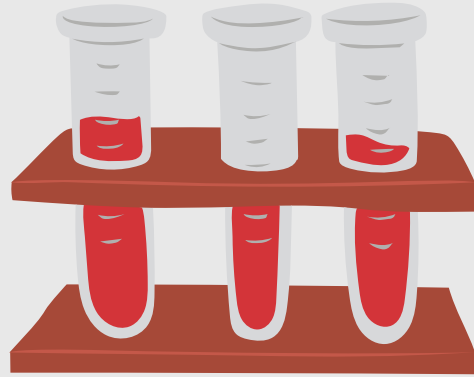
Criterios EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

Objetivos: comparar la evolución de la EVOH en niños antes y después de la implementación de los nuevos criterios de la EBMT

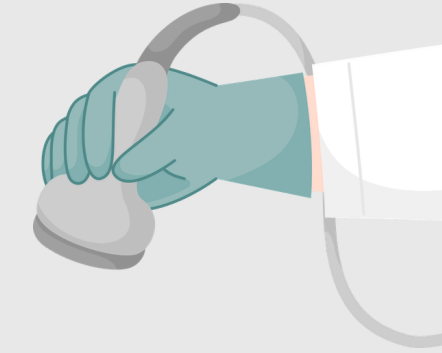
Material y métodos: evalúa retrospectivamente 26 EVOH en 179 niños tratados con TPH en Eslovaquia, comparando el período 2014-2017, utilizando los criterios de Baltimore y Seattle modificados, con 2018-2021, con los nuevos criterios de la EBMT

Resultados: enfermedad anictérica más frecuente al diagnóstico, una bilirrubina sérica más baja al diagnóstico, una menor mortalidad y una menor hospitalización

Diagnóstico: PPCC



- Hipertransaminasemia (60-70%)
- Hiperbilirrubinemia (BD)
- Descenso de la natriuresis (< 10 mmol/l): signo precoz, siendo su normalización el primer signo de recuperación clínica
- Alteración de la función renal
- Aumento en la necesidad de transfusión de plaquetas

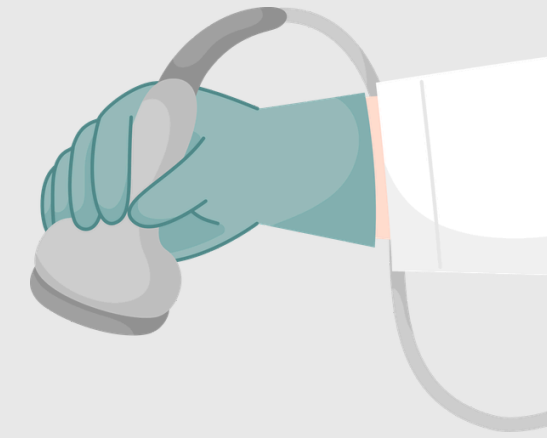


Ecografía abdominal con doppler:

- Hepatoesplenomegalia
- Ascitis
- Engrosamiento de la pared de la vesícula biliar
- Reducción del diámetro de la vena hepática, aumento del diámetro de la vena portal y visualización de la vena paraumbilical
- Flujo portal enlentecido o inversión del flujo Doppler en la vena porta

Inespecíficos y tardíos

Diagnóstico



La **elastografía hepática** se ha establecido como una herramienta muy relevante en EVOH para detectar cambios hemodinámicos y de rigidez hepática antes de que aparezca la clínica clásica (puede aparecer 5-10 días antes)

Aumento precoz de la rigidez hepática con respecto al basal
(Normal pediátrico: 4-6 kPa, EVOH frecuentemente **$\geq 8-10$ kPa**)

Mayor rigidez → mayor gravedad

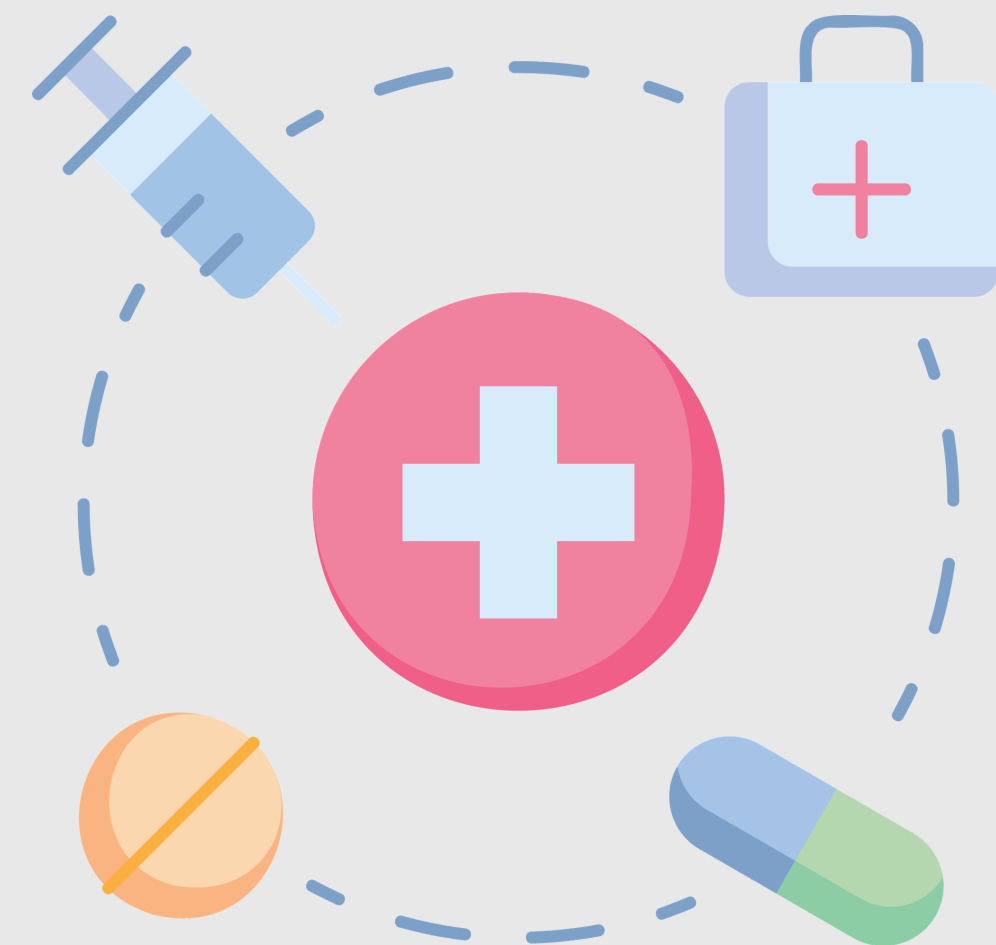
Tratamiento

Tratamiento de soporte



Control de volumen

Defibrotide





Tratamiento de soporte

Primeras 24-72 horas tras sospecha/diagnóstico

Problema central: **retención hídrica** por hipertensión sinusoidal + activación neurohormonal

Objetivo: balance hídrico neutro o ligeramente negativo

Tratamiento

La IRA (insuficiencia renal aguda) es un marcador de gravedad y es secundaria a:

- Hipoperfusión renal por la sobrecarga hídrica + ascitis
- Compresión venosa renal por congestión hepática
- Activación SRAA → retención de sodio y agua
- Uso de fármacos nefrotóxicos

Tratamiento de soporte

Tratamiento

Considerar terapia de reemplazo renal precoz si:

- o Oliguria persistente
- o Sobrecarga >10%
- o Creatinina en ascenso progresivo

Manejo hemodinámico

- Restricción hídrica individualizada
- Monitorización estricta de diuresis (>1 ml/kg/h)
- Balance hídrico estricto
- Diuréticos
- Albúmina si hipoalbuminemia significativa

Tratamiento de soporte

Manejo hemodinámico

Diuréticos de asa: Furosemida

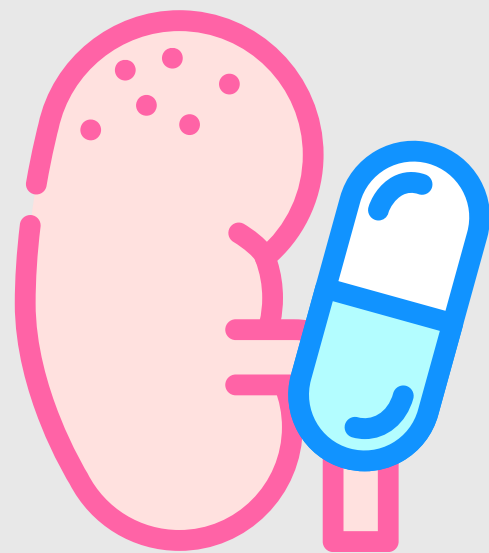
Inhibe la reabsorción de sodio, potasio y cloro en el asa de Henle → efecto rápido y potente

- Inicio con furosemida IV en bolo o infusión lenta (0,5-1 mg/kg/dosis IV)
- Indicado si sobrecarga hídrica significativa, edema, ascitis
- Precaución con **hipopotasemia** y depleción de volumen

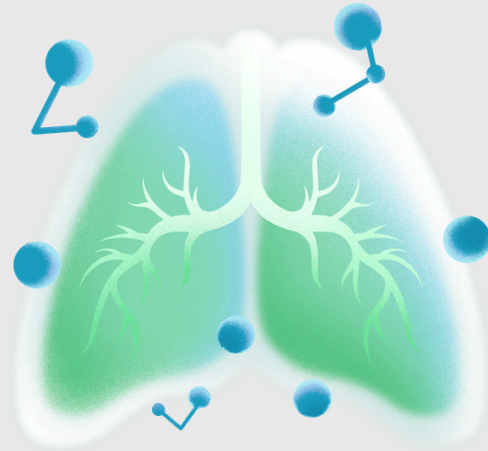
Plantear uso de ahorradores de potasio como espironolactona 1-3 mg/kg/día si ascitis persistente

- Precaución con **hiperpotasemia**

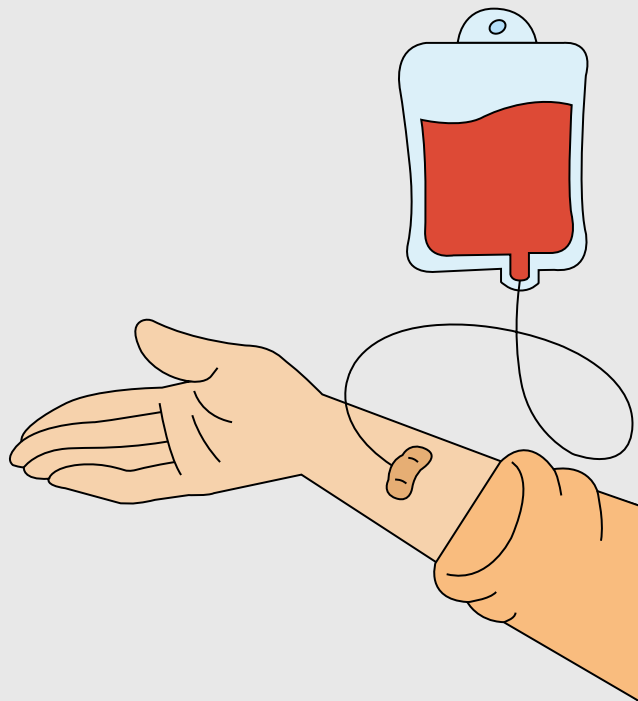
Tratamiento



Tratamiento de soporte



Tratamiento



Manejo respiratorio

Ascitis + sobrecarga → restricción pulmonar

- Oxigenoterapia
- Ventilación no invasiva si sobrecarga severa

Manejo transfusional: estrategia transfusional restrictiva

- Plaquetas para evitar sangrado
- Hematíes: más restrictivo por control de volumen

Manejo infeccioso

Si fiebre, se suele iniciar antibioterapia de amplio espectro hasta descartar foco infeccioso concomitante

Tratamiento de soporte

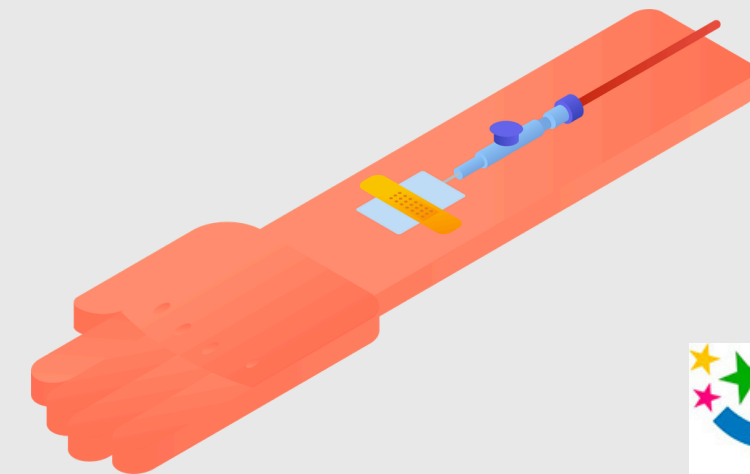
Manejo nutricional: evitar catabolismo
Parenteral/enteral con sonda si no tolerancia oral

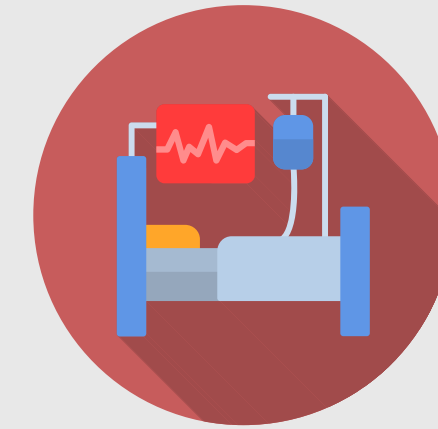
Tratamiento

- Ajustar volumen total
- Concentrar calorías
- Aporte proteico adecuado
- Evitar sobrecarga lipídica

Indicaciones de nutrición parenteral

- Íleo
- Mucositis severa
- Restricción hídrica que impide aporte enteral suficiente





Tratamiento

Monitorización

- Peso diario
- Perímetro abdominal
- Bilirrubina y creatinina diarias
- Doppler hepático

Criterios de ingreso UCIP

- Hipotensión persistente/shock
- Fallo renal que requiere terapia de reemplazo
- Hipoxemia por ascitis o edema pulmonar
- Encefalopatía hepática
- Disfunción multiorgánica

Defibrotide

Único tratamiento aprobado específicamente para
EVOH post-TPH grave o con disfunción orgánica

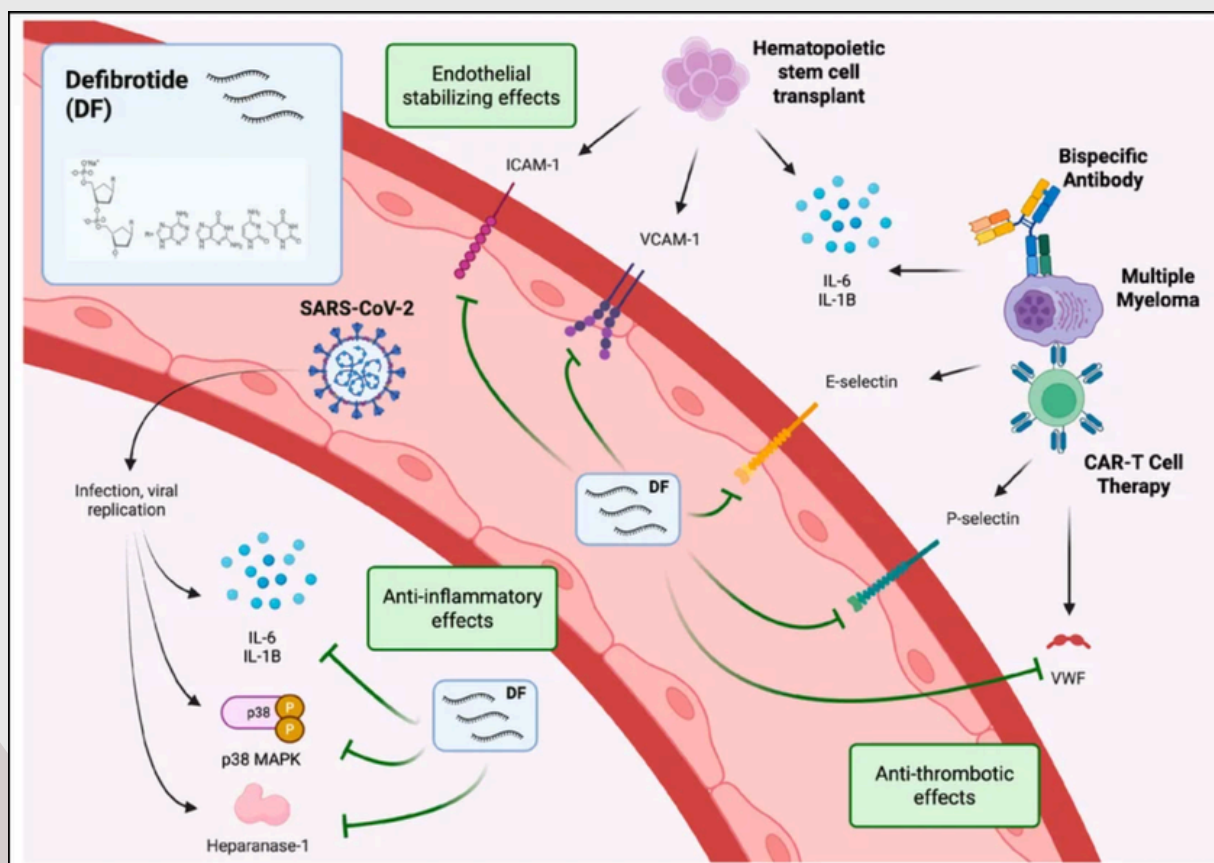
NO es anticoagulante clásico

Actúa mediante:

- Protección endotelial (↓ daño vascular)
- Aumento de prostaglandinas y óxido nítrico
- Aumento de fibrinólisis local: ↓ PAI-1 y vWF ↑ t-PA
- Disminución de activación plaquetaria
- Disminuye la inflamación (↓ IL-6 ↓ TNF-α)

Restaura el equilibrio trombotico-fibrinolítico

Tratamiento



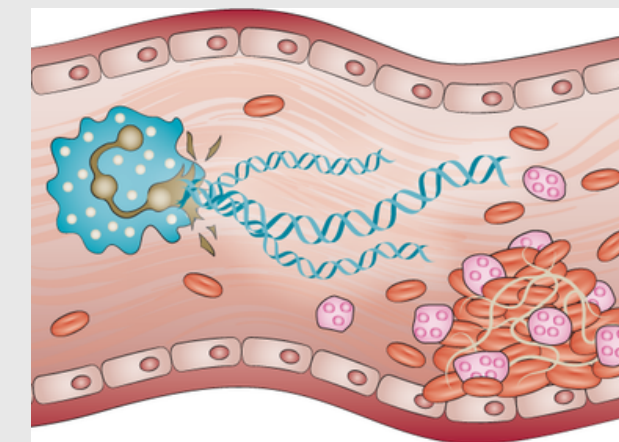
Tratamiento

Defibrotide

Dosis: 25mg/kg/día IV cada 6 horas un mínimo de 21 días

Mayor beneficio si:

- Diagnóstico temprano
- Elevación progresiva de bilirrubina
- Rápida ganancia de peso
- Evidencia de disfunción renal inicial
- Neuroblastoma alto riesgo post-TPH
- Edad < 2 años



La mortalidad sin tratamiento en casos graves puede superar 80%, mientras que con defibrotide disminuye significativamente

Defibrotide for the Treatment of Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome in Paediatric Patients Who Did Not Receive Haematopoietic Stem Cell Transplantation: Case Reports of Patients From a German Academic Hospital

Katharina Kleinschmidt ¹, Anja Troeger ¹, Jürgen Föll ¹, Tarek Hanafee-Alali ¹, Marcus Jakob ¹, Sonja Kramer ¹, Silke Kietz ¹, Selim Corbacioglu ¹

Tratamiento

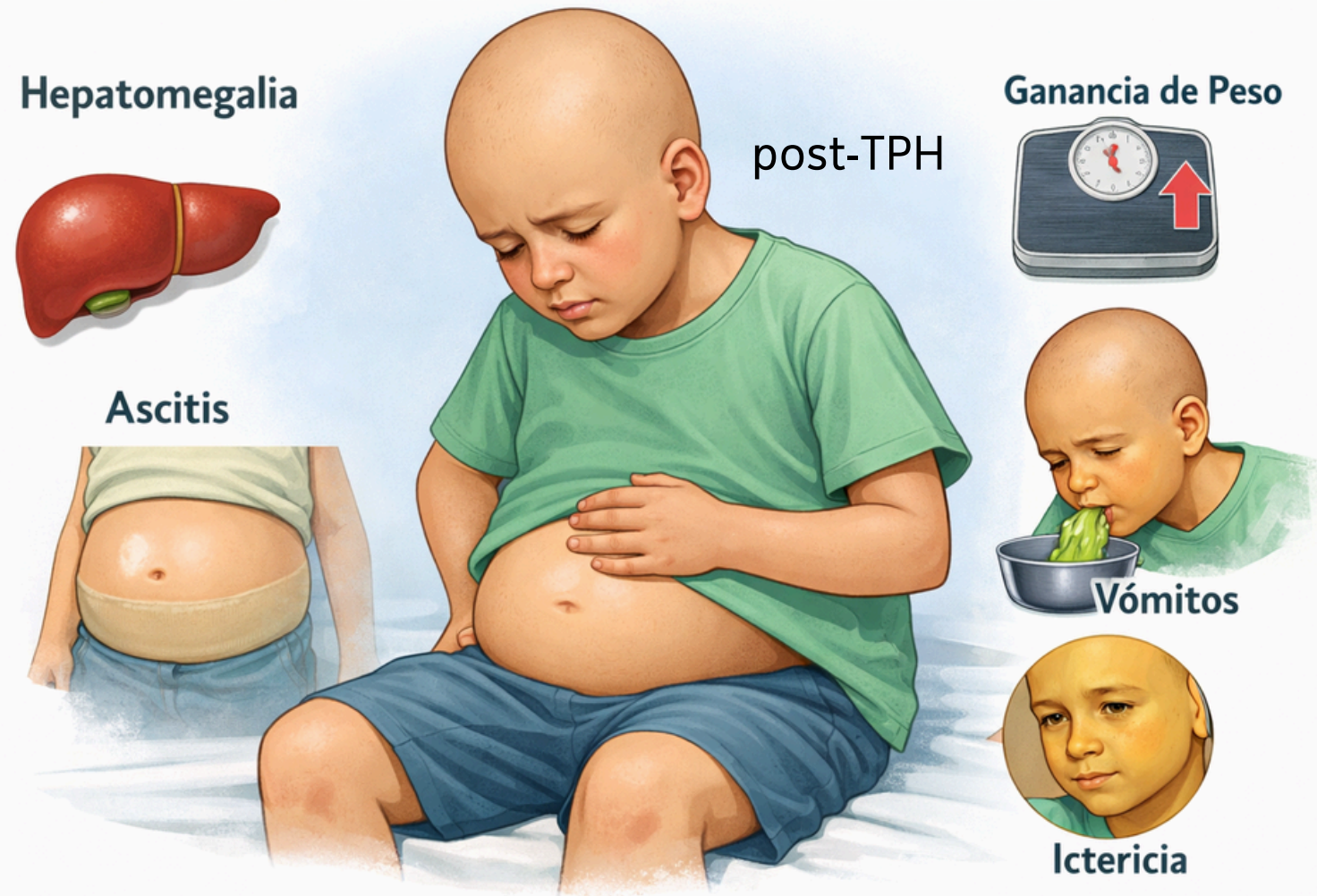
Defibrotide

Material y métodos: serie de casos de 6 niños (2025) en Alemania con LLA que desarrollaron EVOH grave mientras recibían el tratamiento estándar del protocolo AIEOP-BFM

Resultados/conclusiones: todos los pacientes respondieron rápidamente al tratamiento con defibrotide y mostraron resultados clínicos favorables

Pronóstico

Enfermedad Veno-Oclusiva Hepática



Mortalidad

- Leve-moderada: <10-20%
- Grave (con FMO): >80% sin tratamiento

La detección y el inicio de tratamiento precoz condicionan la respuesta

CASOS CLÍNICOS



• Criterios EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)



- Ganancia de peso
- Hepatomegalia
- Trombopenia refractaria
- Ascitis

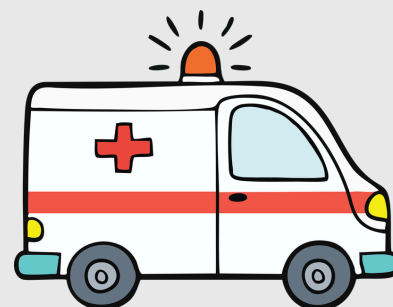
- Hepatomegalia
- Trombopenia refractaria



CASOS CLÍNICOS

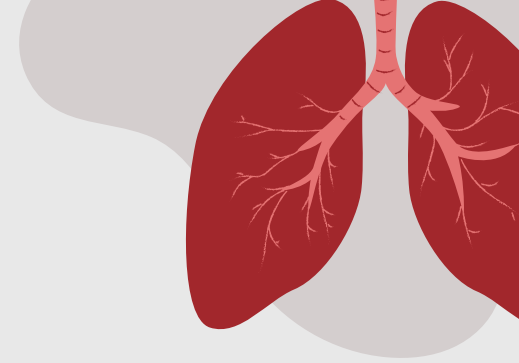


- Criterios clínicos y ecográficos compatibles con EVOH
- No criterios de UCIP



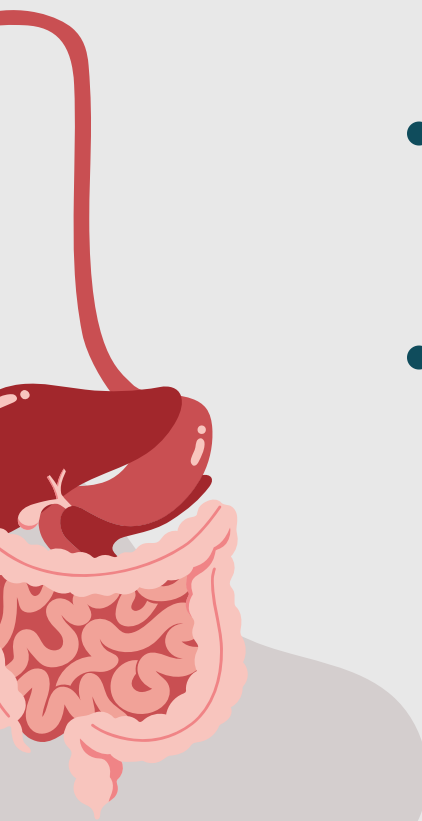
- Necesidades trasfusionales
- Fluidoterapia
- Furosemida en perfusión continua
- Defibrotide 25 mg/kg/día durante 21 días

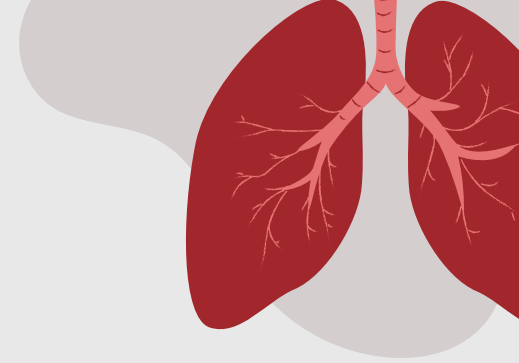
Hospital La Fe de Valencia



Conclusiones

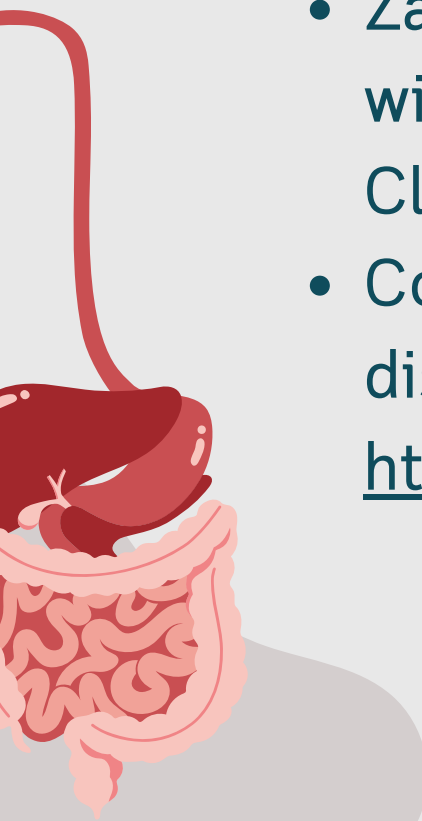
- La EVOH es una emergencia en Oncología Pediátrica que requiere una detección y atención temprana
- El factor de riesgo principal es el TPH, aunque puede aparecer asociada a otros factores como quimioterapia hepatotóxica
- La implementación de los criterios EBMT 2017 en población pediátrica permite un diagnóstico más precoz, no requieren hiperbilirrubinemia obligatoria e incluyen signos precoces como trombocitopenia refractaria y ganancia de peso
- La elastografía está cobrando importancia en el diagnóstico por detectar cambios en la rigidez hepática antes de que aparezca la clínica
- La mortalidad de EVOH grave depende más de la sobrecarga hídrica y fallo renal que del daño hepático aislado
- El defibrotide es el único tratamiento específico aprobado para EVOH grave post-TPH y el inicio precoz del mismo se asocia a mayor supervivencia

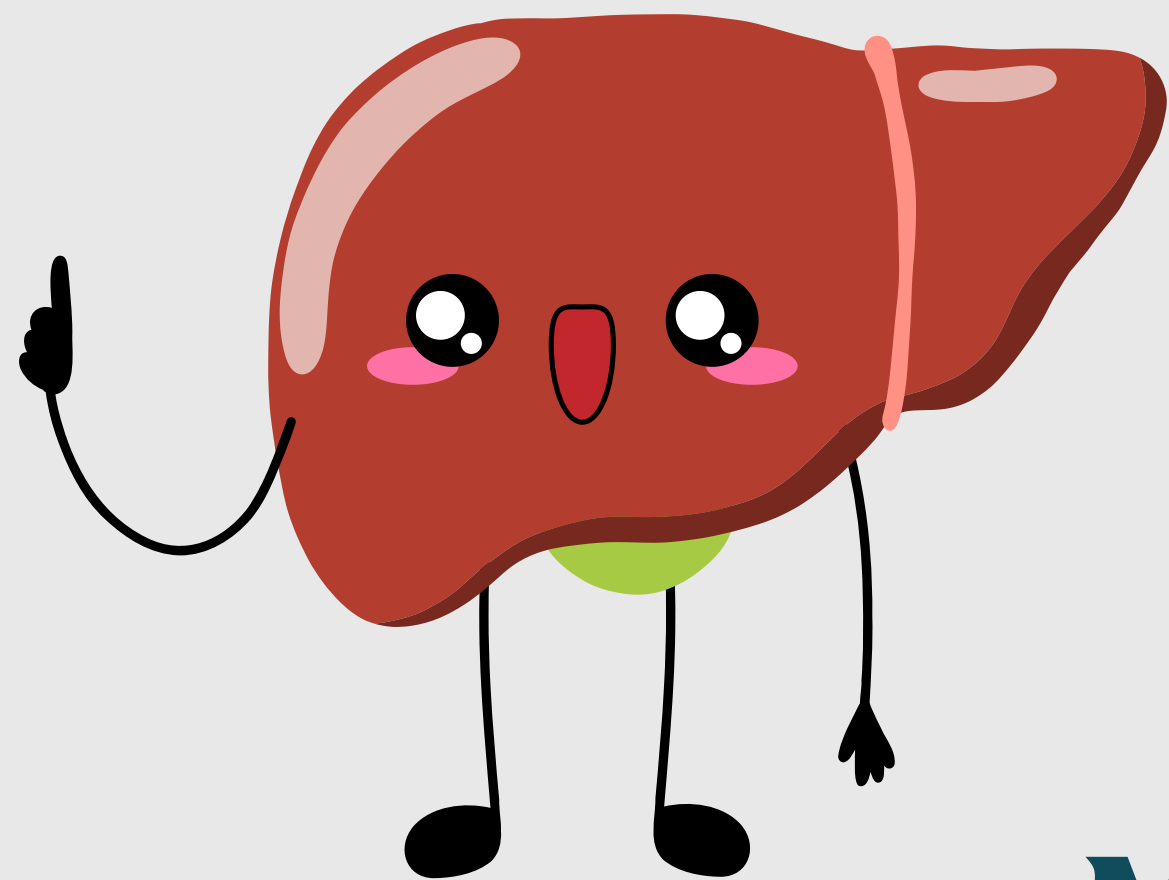




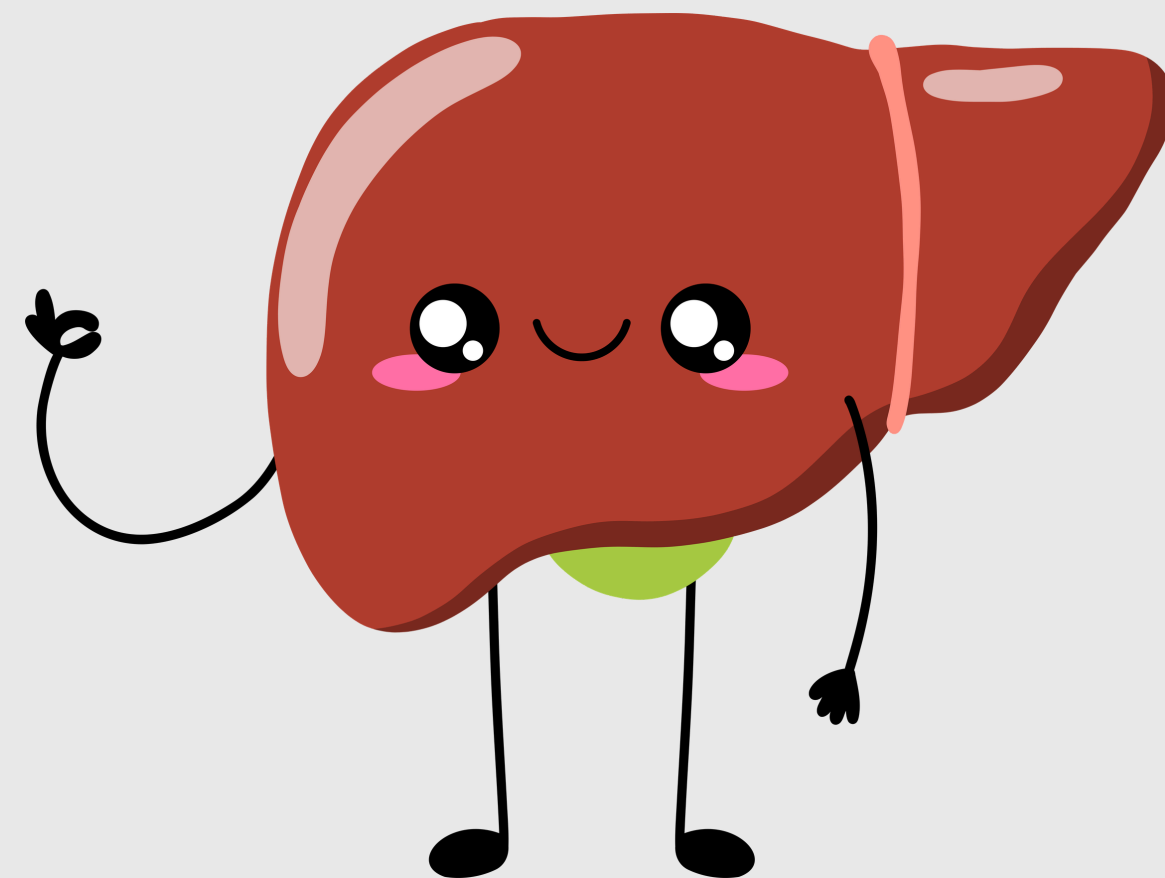
Bibliografía

- Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Boelens JJ, Damaj G, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2018;53(2):138-45
- Hospital Universitario Virgen del Rocío. Urgencias oncológicas digestivas. Manual Clínico de Urgencias de Pediatría [Internet] [consultado: 15 Mar 2026]. Disponible en: <https://manualclinico.hospitaluvrocio.es/urgencias-de-pediatria/oncologia-urgencias-de-pediatria/urgencias-oncologicas-digestivas/>
- Füssiová M, Švec P, Horáková J, Sedláček P, Rohoň P, Celec P, et al. The importance of new EBMT criteria on the diagnosis of veno-occlusive liver disease in children. J Clin Med. 2023;12:826
- Zaidman I, Barsoum N, Even-Or E, Daher M, Avniel Aran A, Stepensky P, et al. Prognostic factors associated with increased mortality in pediatric veno-occlusive disease following hematopoietic cell transplantation. Clin Transplant. 2024;38:e70037
- Corbacioglu S, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease. Bone Marrow Transplant. [Internet] [consultado: 14 Mar 2026]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bmt2017161>

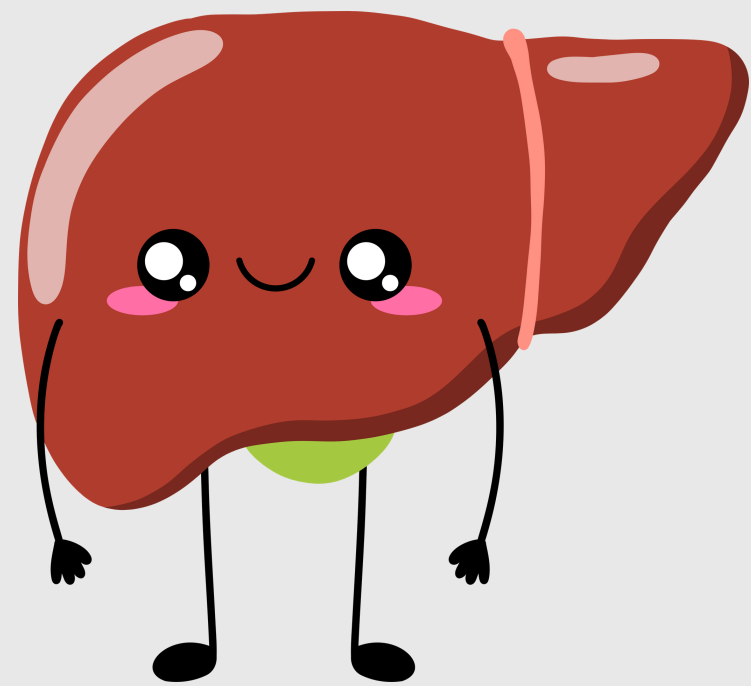




**MUCHAS
GRACIAS**



Enfermedad Venooclusiva Hepática en el paciente oncológico pediátrico



ascen.cutillas@gmail.com