Enfermedad Veno-oclusiva Hepática/Síndrome de Obstrucción Sinusoidal: actualización de los aspectos fisiopatológicos, criterios diagnósticos y opciones terapéuticas.

Venous-Occlusive Hepatic Disease / Sinusoidal Obstruction Syndrome: update of the pathophysiological aspects, diagnostic criteria and therapeutic options.

*Correspondencia:

raifgnn@gmail.com

Teléfono [593] 0988 347 429

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 181

Recibido: 5 Julio 2017

Aceptado: 20 Noviembre 2017

Publicado: 30 Diciembre 2017

Membrete bibliográfico:

Nasre R, Correa M, Colmenares N, Sánchez M, Quevedo M. Enfermedad Veno-oclusiva Hepática/Síndrome de Obstrucción Sinusoidal: actualización de los aspectos fisiopatológicos, criterios diagnósticos y opciones terapéuticas. Rev. Oncol. Ecu 2017;27(3):168-188.

DOI: <https://doi.org/10.33821/277>

Raif Nasre Nasser^{1*}, **Magdalena Correa Vega²**, **Norlis Colmenares Álvarez³**, **Mariener Sánchez Dugarte⁴**, **Martí Quevedo Pinos⁵**.

1. Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Reproducción, Quito – Ecuador.
2. Hospital Marco Macuada, Tocopilla – Chile, servicio de pediatría.
3. Hospital Materno Infantil “Samuel Darío Maldonado”, Barinas – Venezuela, servicio de pediatría.
4. Hospital Regional de Talca, Talca – Chile. Servicio de Terapia Intensiva pediátrica.
5. Asociación Plurinacional de Estudiantes y Graduados en Cuba “Eloy Alfaro”, Quito – Ecuador.

Resumen

La enfermedad veno-oclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal se caracteriza clínicamente por presentar hepatomegalia dolorosa, ictericia, ascitis, edema, aumento de peso y/o trombocitopenia refractaria, que generalmente ocurre como una complicación del trasplante de médula ósea y la quimioterapia en algunos tumores sólidos. La fisiopatología es compleja y se relaciona con daño endotelial en los sinusoides hepáticos que condiciona un estado proinflamatorio, protrombótico e hipofibrinolítico. El tratamiento varía de acuerdo a la severidad de cada caso, cuando son cuadros leves a moderados se presenta una resolución espontánea requiriendo medidas de soporte y tratamiento sintomático; mientras que en los casos severos o muy severos se requiere adicionar tratamiento específico debido a la alta mortalidad que presentan estos pacientes. Considerando la alta mortalidad y las escasas opciones terapéuticas aprobadas actualmente, la

Copyright Nasre, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

identificación de factores de riesgo sigue siendo la principal estrategia para disminuir la incidencia de esta enfermedad, de ahí la importancia de esta revisión.

Palabras Claves: ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA/SÍNDROME DE LA OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL, FISIOPATOLOGÍA, QUIMIOTERAPIA, TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.

DOI: 10.33821/277

Abstract

Hepatic veno-occlusive disease or sinusoidal obstruction syndrome is clinically characterized by painful hepatomegaly, jaundice, ascites, edema, weight gain and / or refractory thrombocytopenia, which usually occurs as a complication of bone marrow transplantation and chemotherapy in some solid tumors. The pathophysiology is complex and is related to endothelial damage in the hepatic sinusoids that conditions a proinflammatory, prothrombotic and hypofibrinolytic state. The treatment depends on the severity of each case, when there are mild to moderate cases a spontaneous resolution is presented requiring support measures and symptomatic treatment; while in severe or very severe cases it is necessary to add specific treatment due to the high mortality that these patients present. Considering the high mortality and the scarce therapeutic options currently approved, the identification of risk factors remains the main strategy to reduce the incidence of this disease.

Keywords: HEPATIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE/SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME, PHYSIOPATHOLOGY, CHEMOTHERAPY, BONE MARROW TRANSPLANTATION.

DOI: 10.33821/277

Introducción

El cuadro clínico producido por la hipertensión portal secundaria a la obliteración de los sinusoides hepáticos con o sin compromiso de las venas centrolobulillares del hígado, se denomina Enfermedad Veno-oclusiva Hepática (EVOH) o Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS). Los primeros reportes de esta enfermedad solo se relacionaban con la ingesta de alcaloides pirrolizados contenidos en plantas de los géneros *Senecio*, *Crotalia*, *Heliotropium* y *Symphytum*; los cuales eran ingeridos en infusiones de hierbas usadas con fines medicinales o alimentos contaminados con las semillas de estas plantas [1]. Posteriormente, también se asoció con el uso de distintos agentes quimioterápicos, especialmente con la terapia mieloablativa utilizada en los trasplantes de precursores hematopoyéticos autólogos o alogénicos [2].

En la actualidad, el mayor número de pacientes que desarrolla EVOH/SOS se encuentra estrechamente relacionado con la administración de quimioterapia durante el tratamiento del tumor de Wilms, del rhabdomyosarcoma y de la leucemia linfóide aguda, en adición a aquellos casos que se presentan como complicación del trasplante de médula ósea [3].

En aras del fortalecimiento y actualización de los conocimientos de los profesionales de la salud, esta revisión resume las evidencias existentes hasta la fecha en materia de nuevos enfoques sobre la fisiopatología, criterios diagnósticos y de severidad, así como de terapias específicas efectivas para el manejo de esta enfermedad.

Nomenclatura

Fue descrita por primera vez en humanos como “enfermedad del senecio” en 1920, cuando se reportó que pobladores de Sudáfrica se intoxicaron posterior al consumo reiterado de panes hechos de cosechas de trigo contaminadas con semillas de *Senecio ilisifolius* y *Senecio burchelli* [4]. Luego, en 1945 se reportó en Jamaica una serie de casos de hepatomegalia y ascitis en niños que ingirieron infusiones medicinales [5], provenientes de plantas posteriormente identificadas del género *Senecio* y *Crotalia* [6]. En 1951, se propuso el término “hepatosis serosa” para describir a esta entidad [7]. No obstante, desde 1954 se ha utilizado la denominación EVOH para describir a la endoflebitis fibrosa obliterante de las pequeñas vénulas hepáticas [8]. En 2002 se propuso redefinir el término como SOS [1] al considerar que la lesión inicial en los sinusoides hepáticos podría generar las manifestaciones clínicas sin haber afectación de las vénulas hepáticas [9, 10]. Hasta la fecha ambos términos siguen siendo utilizados en la literatura internacional.

Incidencia y factores de riesgo

La incidencia de la EVOH/SOS relacionada con el trasplante de medula ósea oscila entre 0–40 %, pudiendo elevarse hasta un 60 % en pacientes con factores de riesgo; presentando una media del 17.3 % para la población de todas las edades y 25 % en población pediátrica [11, 12]. Cabe mencionar que existe un mayor porcentaje de pacientes afectados con EVOH/SOS cuando reciben trasplantes de médula ósea alogénicos (12.9 %) en comparación con aquellos que reciben trasplantes autólogos (8.7 %) [11]; lo cual podría explicarse por el uso de régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, la administración de Busulfán endovenoso, la utilización de tipificación de alta resolución en donantes no relacionados y las mejores medidas de soporte [13]. De igual modo, se ha documentado la manifestación de EVOH/SOS en otras circunstancias, como: la quimioterapia a dosis altas en pacientes con neuroblastomas, la quimioterapia a dosis convencional en pacientes con tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma y tumores cerebrales (especialmente al recibir actinomicina D), síndromes congénitos de activación de macrófagos, talasemias, anemia de células falciformes y osteopetrosis; con una incidencia global que varía entre 22–30 %, siendo dos o tres veces mayor en niños que en adultos por la edad de presentación de estas enfermedades y la inmadurez en el metabolismo hepático en pacientes menores de un año [14].

En la **tabla 1**, se resumen los principales factores de riesgo descritos en asociación con la EVOH/SOS considerando el grupo etario y el riesgo relativo o razón de momios. Algunos factores de riesgo se han asociado a casos graves con mayores tasas de mortalidad a los 100 días del trasplante de médula ósea; en particular cuando se presentan tres o más de los siguientes: enfermedad de injerto contra huésped, trasplantes que no sean autólogos o provenientes de hermanos, ganancia de peso mayor al 9 %, derrame pleural, incremento en los niveles de bilirrubina y necesidad de cuidados intensivos [15, 16].

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con EVOH/SOS.

Factor de riesgo		OR	Población
Edad [†]		5.2-9.5	--
Aumento de las transaminasas		2.4-4.6	A y N
Bilirrubina >26µmol/L previo al trasplante de médula ósea		23.5	A y N
Ferritina sérica mayor a 1000ng/ml		3.1	Niños
Genotipo nulo <i>GSTM1</i>		4.1	A y N
Enfermedad hepática preexistente		3.4	A y N
● Hepatitis viral		2.0	
● Serología positiva para citomegalovirus		3.0	
Infecciones	Sepsis	4.1	Niños
	Vancomicina durante terapia citorreductiva	2.4	
	Aciclovir previo al trasplante de médula ósea	4.8	
Enfermedad subyacente/cáncer avanzado	Mielodisplasia	1.5	A y N
	Errores congénitos del metabolismo	1.8	
	Leucemias	2.2	
	▪ Leucemia mieloide crónica	3.0	
	Inmunodeficiencias	3.3	
	Talasemias	4.0	
Fiebre, diarrea, nutrición parenteral, 30 días pre-trasplante		≈3	Niños
Deterioro de la función pulmonar		2.4	Adultos
Índice de Karnofsky menor a 90 %		2.7	A y N
Trasplante de médula ósea anterior		1.9	--
Irradiación abdominal previa		2.9	Adultos
Tratamiento previo con gemtuzumab ozogamicina		19.8	A y N
Tratamiento previo con noretisterona		10.1	Adultos
Intervalo >12 meses entre el diagnóstico y trasplante		2.3	Niños
Trasplante de médula ósea alogénico versus autólogo		2.8	A y N
● Hermanos		2.8	
● Padres		4.6	
Trasplante de donador no relacionado		1.4	A y N
Terapia mieloablative/dosis altas		2.3-7.9	A y N
● Régimen con busulfán versus otros		2.6-4.5	
● Busulfán + ciclofosfamida		3.9-5.1	
● Fludarabina		4.0	
● Carmustina + ciclofosfamida + etopósido		2.8	
Inmuno-supresión	Sirolimus + metotrexate + tacrolimus	≈3	A y N
	Metotrexate + ciclofosfamida	3.3	
	Ciclofosfamida	4.2	
Enf. de injerto contra huésped (hepática o intestinal)		≈2	Niños
Irradiación total a dosis altas (> 12 Gy) + ciclofosfamida		2.8	A y N
Trasplante de progenitores de células hematopoyéticas en sangre periférica versus trasplante de médula ósea		1.3	--

Gy: gray. OR: odds Ratio. AyN: Adultos y Niños. † Más frecuente en niños que en adultos, especialmente cuando son menores de un año y/o presentan un problema congénito del metabolismo hepático. **Modificado de:** Dalle, JH., Giral, SA., 2016 [65].

Fisiopatología

La EVOH/SOS se caracteriza por presentar un estado proinflamatorio y protrombótico local que ocasiona hipertensión portal y fibrosis del parénquima hepático. Se presume que el evento desencadenante de todas las modificaciones celulares y bioquímicas que se presentan en la EVOH/SOS es la lesión endotelial de los sinusoides hepáticos [17], como consecuencia de los efectos deletéreos (directos o indirectos) de las terapias o de condiciones hepáticas preexistentes [18]. En este sentido, la fisiopatología podría describirse en las siguientes etapas: i) daño y activación de las Células Endoteliales de los Sinusoides hepáticos (CES), ii) cambios morfológicos, y iii) obliteración de los vasos sanguíneos.

- i) *Daño y activación de las células endoteliales:* Las terapias citotóxicas como radiación, quimioterapia y regímenes inmunosupresivos, ocasionan un daño en las CES de forma directa (mediante metabolitos tóxicos) o indirecta (a través del estrés oxidativo o la activación de la inflamación), especialmente en la zona 3 de los acinos hepáticos o zona centrolobulillar [19]. Esta zona presenta una función metabólica aumentada y concentraciones de glutatión disminuidas, las cuales condicionan una desinhibición de las Metaloproteinasas de la Matriz extracelular (MMP), que favorecen el daño celular [20, 21]. Consecuentemente, se produce un incremento del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α) y la Interleukina uno Beta (IL-1 β), que estimulan: a) la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria en la superficie de las células endoteliales (E-selectina, VCAM-1, ICAM-1), que podría ser la razón del reclutamiento de monocitos evidenciado en modelos animales [22], b) el aumento en la síntesis y actividad de las MMP-9 (gelatinasa B^{1§}), y c) incremento de las heparinasas [23].
- ii) *Cambios morfológicos:* El incremento del TNF- α e IL-1 β , desencadenan un aumento de la despolimerización de la actina filamentosa de las uniones intercelulares del endotelio vascular de los sinusoides hepáticos, condicionando una activación de las MMP-9 que producen los siguientes cambios morfológicos: esferización de las CES, disminución en el número de fenestraciones y aparición de brechas en la barrera endotelial [24].
- iii) *Obliteración de los vasos sanguíneos:* La aparición de brechas en la barrera endotelial de los sinusoides hepáticos favorece la extravasación de los elementos formes de la sangre al espacio subendotelial, produciendo un engrosamiento de la pared vascular con apoptosis de las CES y descamaciones de las células del revestimiento vascular que acentúan la disminución del lumen [25]. Seguidamente, se produce un descenso en los niveles de óxido nítrico que van de forma paralela con la lesión de las células de Küpffer y que genera un incremento reflejo de la endotelina-1, la cual ocasiona una vasoconstricción mediada por los receptores ETR_{B2} y ETR_A de las células estrelladas y del músculo liso [26]. Por su parte, el estado de hipercoagulabilidad local es producto del efecto procoagulante de las citoquinas liberadas con la activación de las CES y las células de Küpffer (disminución de los factores VII y X, disminución de las proteínas C y S, aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1 o PAI-1 a nivel plasmático) [27-30]. Adicionalmente, las citoquinas y el factor de von

^{1§} La gelatinasa B tiene como sustrato: gelatina, elastinas, proteoglicanos, agregano, versicano, osteonectina y colágeno (IV, V, VII, X, y XIV)⁹².

Willebrand estimulan la agregación plaquetaria; favoreciendo el estado de hipercoagulabilidad local y la trombocitopenia en ocasiones refractaria a transfusiones [30-32].

Ulteriormente, la obstrucción de la circulación se acentúa por los depósitos de fibrina en la luz de los sinusoides y vénulas hepáticas, así como de fibrinógeno, factor VIII y factor de von Willebrand en el espacio subendotelial y adventicia de los vasos afectados [33-35]; de este modo, se afecta progresivamente la estructura del parénquima hepático, lo cual se agrava con los procesos de reparación que involucran depósitos de colágeno en las paredes vasculares [31].

En la **Figura 1**, se resumen todos los cambios celulares y bioquímicos que condicionan el estado proinflamatorio, protrombótico e hipofibrinolítico de la compleja patogénesis de la EVOH/SOS; la cual sigue en constante estudio con la intención comprender el rol de otros cambios bioquímicos e identificar nuevos blancos terapéuticos para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Por otro lado, se han descrito casos hereditarios de EVOH/SOS con síndrome de inmunodeficiencia, los cuales se caracterizan por presentar una transmisión autosómica recesiva de mutaciones en el gen que codifica la proteína nuclear de leucemia promielocítica *Sp110* con la consecuente afectación combinada de la inmunidad mediada por linfocitos T y B [36]. El mecanismo fisiopatológico de la EVOH/SOS en estos pacientes sigue siendo desconocido; sin embargo, se sostiene que las infecciones virales concurrentes podrían ser una de las causas del daño endotelial [37].

Figura 1. Fisiopatología de la EVOH/SOS.

CES: células endoteliales sinusoidales. GSH: glutatión. IL-1β: interleukina uno beta. MMP: metaloproteinasas de la matriz extracelular. ON: óxido nítrico. PAI: inhibidor del activador del plasminógeno-1. TGF-β: factor de crecimiento transformante beta. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. t-PA: activador tisular del plasminógeno. vW: von Willebrand.

Fuente: Coppel, Brown y Perry, 2003 [30]. DeLeve, 2011 [24]. Richardson, Ho, Cutler, Glotzbecker, Antin, Soiffer, 2013 [19]. Elaboración propia.

Cuadro clínico

La EVOH/SOS se manifiesta generalmente dentro de los primeros 30 días posteriores al trasplante de médula ósea o a la administración de uno o más fármacos de alto riesgo (detallados en la tabla 1), presentando un pico entre el día 10 y 14 tanto en adultos como en niños; mientras que las manifestaciones después del día 30 son más frecuentes en niños que en adultos, con 15-20% de casos en el primer grupo etario [14, 16, 38]. Dentro del contexto del trasplante de médula ósea se han descrito los criterios diagnósticos de Baltimore [39], de Seattle modificado [40, 41] y de la Sociedad Europea de Sangre y Trasplante de Médula [14, 42]; no obstante, estos criterios también podrían ser utilizados para diagnosticar una EVOH/SOS posterior a la exposición a fármacos (**Tabla 2**).

Los estudios imagenológicos que se pueden utilizar de manera complementaria al cuadro clínico y exámenes de laboratorio, son: el ultrasonido Doppler, la tomografía computarizada y la resonancia magnética [16]. Entre los hallazgos ultrasonográficos se encuentran: aumento de la ecogenicidad de la región periportal; cambios morfológicos como hepatomegalia, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y esplenomegalia; cambios en el flujo sanguíneo dado por inversión del flujo portal y aumento de la resistencia de la arteria hepática; así como ascitis [43-45]. Por su parte, en la tomografía contrastada se evidencia: áreas de baja densidad o hipoatenuación heterogénea, mejora no homogénea o en parche del parénquima hepático, edema periportal, hepatomegalia, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, estenosis de la vena hepática, ascitis y derrame pleural [46, 47]. De manera similar, se ha descrito un parénquima heterogéneo en la resonancia magnética (con predominio hipointenso en T1 e hiperintenso en T2), hepatomegalia, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, edema periportal, ascitis y aumento de la resistencia al flujo linfático y de la vena porta [48, 49].

La biopsia hepática es un método altamente específico, siendo de gran utilidad para hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden cursar con un cuadro clínico similar; no obstante, debido al riesgo de sangrado y otras complicaciones propias del procedimiento, no se recomienda como método diagnóstico de rutina [50-52]. Cuando se realiza la biopsia por vía transyugular, se mide el gradiente de presión de las venas hepáticas, considerando que un valor mayor 10 mm se asocia con un valor predictivo positivo de 86 % [16].

Con respecto a la clasificación de severidad de la EVOH/SOS, se consideran las siguientes categorías: leve, moderada, severa y muy severa [14]. Para categorizar a los adultos se utilizan criterios como aumento de las bilirrubinas, función hepática, función renal, porcentaje de aumento de peso y tiempo de presentación con respecto a los signos y síntomas iniciales [42, 53, 54]; mientras que, para los niños se consideran criterios como: pruebas de función hepática, aumento de las bilirrubinas y cinética, persistencia de trombocitopenia, coagulación, ascitis, afectación del Sistema Nervioso Central, función renal y pulmonar [14]. En los casos síndrome de falla orgánica múltiple, se caracteriza por falla hepática y/o disfunción pulmonar y/o insuficiencia renal y/o encefalopatía [11, 55]; cualquier combinación de éstas se considera como un cuadro muy severo [14] (**Tabla 3**).

Tabla 2. Comparativo de los criterios diagnósticos de la EVOH/SOS en el contexto del trasplante de médula ósea.

Seattle modificado ^{40,41}	Baltimore ³⁹	Sociedad Europea de Sangre y Trasplante de Médula	
		Adultos ^{42†}	Niños ¹⁴
<p>Presencia de dos o más de los siguientes, dentro de los primeros 20 días posterior al trasplante de médula ósea:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bilirrubina >2 mg/dl. ● Hepatomegalia o dolor en cuadrante abdominal superior derecho. ● Ganancia de peso (>2% del peso corporal basal).* 	<p>Presencia de bilirrubina >2 mg/dl[†] con dos o más de los siguientes, dentro de los 21 días posterior al trasplante de médula ósea:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hepatomegalia dolorosa. ● Ascitis. ● Ganancia de peso (>5% del peso corporal basal). 	<p>Diagnóstico con criterios de Baltimore dentro de los primeros 21 días postrasplante ó Evidencia histopatológica de EVOH/SOS ó Presencia de dos o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bilirrubina >2 mg/dl. ● Hepatomegalia dolorosa. ● Ganancia de peso (>5% del peso corporal basal) ● Ascitis <p>Y, evidencias ultrasonográficas y/o hemodinámicas de EVOH/SOS</p>	<p>Dos o más de los siguientes criterios, sin límite de tiempo de presentación y luego de haber descartado posibles diagnósticos diferenciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Trombocitopenia sin causa aparente y refractaria a transfusiones (≥ 1 sustitución plaquetaria ajustada al peso por día). ● Hepatomegalia.[§] ● Ascitis.[§] ● Elevación de las bilirrubinas por encima del valor de referencia en tres días consecutivos o bilirrubina > 2 mg/dl en las primeras 72 horas.

* La ganancia del 2 % de peso es inespecífico en niños debido a la imprecisión en la medición, por lo que el punto de corte propuesto es 5% [14, 69].

† La elevación de las bilirrubinas no puede ser considerada un criterio indispensable para el diagnóstico de EVOH/SOS debido al reporte de 30% de pacientes con cuadros anictéricos [69,90, 91].

‡ Incluyen dos categorías para los adultos: la EVOH/SOS clásico (criterios de Baltimore dentro de los 21 días posterior al trasplante), y la EVOH/SOS de instauración tardía (manifestaciones descritas en la tabla 2 se presentan luego de los 21 días del trasplante de médula ósea).

§ La Sociedad Europea de Sangre y Trasplante de Médula recomiendan que la hepatomegalia y la ascitis sean evaluadas de preferencia a través de estudios de imágenes como ultrasonografía, tomografía computarizada o resonancia magnética, con la sugerencia de realizar un estudio previo al trasplante de médula ósea para determinar los valores de referencia [14].

Tabla 3. Clasificación de severidad de EVOH/SOS de la Sociedad Europea de Sangre y Trasplante de Médula.

		Adultos ⁴²				Niños ¹⁴			
		L	M	S	MS	L	M	S	MS
Tiempo de presentación de la clínica		>7 días	5-7 días	≤4 días	Cualquier momento	--	--	--	--
Pruebas de función hepática ^{a§}		≤2 n	>2 y ≤5 n	>5 y ≤8 n	>8 n	≤2 n	>2 y ≤5 n	>5 n	
Bilirrubina ^{a§}	mg/dl	≥2 y <3	≥3 y <5	≥5 y <8	≥8	<2		≥2	
	μmol/L	≥34 y <51	≥51 y <85	≥85 y <136	≥136	<34		≥34	
Cinética de las bilirrubinas		--	--	↑ 2 n, en 48 horas	--	--	--	--	↑ 2 n, en 48 horas
Persistencia de trombocitopenia refractaria [§]		--	--	--	--	<3 días	3-7 días	>7 días	
Coagulación ^c		--	--	--	--	N	N	Alterada	Alterada
Aumento de peso		<5%	≥5% y <10%		≥10%	--	--	--	
Ascitis [§]		--	--	--	--	L	M	Requiere paracentesis	
Función renal		<1.2 de creatinina basal	≥1.2 y <1.5 de creatinina basal	≥1.5 y <2 de creatinina basal	≥2 de creatinina basal u otros signos de falla multiorgánica	TFG: 89-60 ml/min	TFG: 59-30 ml/min	TFG: 29-15 ml/min	TFG: <15 ml/min (falla renal)
Necesidad de oxígeno		--	--	--	--	<2 L/min	>2 L/min	Ventilación pulmonar invasiva (incluyendo CPAP)	
Sistema Nervioso Central		--	--	--	--	N	N	N	Alteración cognitiva

^aALT y AST en adultos, ALT, AST y GLDH en niños. ^bExcluyendo hiperbilirrubinemia preexistente. ^cLa necesidad de administrar factores de la coagulación implica un consumo de los mismos asociado a falla hepática. [§]Ante la presencia de dos o más de estos criterios en pacientes pediátricos, se debe clasificar como muy severo.

ALT: alanina aminotransferasa. AST: aspartato aminotransferasa. CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias, por sus siglas en inglés. GLDH: glutamato deshidrogenasa. TFG: tasa de filtración glomerular.

Tratamiento

Los pacientes con EVOH/SOS leve a moderada solo requieren tratamiento sintomático y/o de soporte, ya que la resolución del cuadro clínico es espontánea con una mortalidad de 9 % y 23 % respectivamente [16, 41]; mientras que los casos severos y muy severos ameritan tratamiento específico además de las medidas de soporte y se asocian con un 80-98 % de mortalidad [14, 41, 55].

Terapias de soporte

Con el objetivo de reducir el daño hepático y la rápida progresión de la EVOH/SOS, las terapias de soporte tienen un papel crucial en el manejo de estos pacientes [36]. En este sentido, las medidas de soporte a contemplarse durante el tratamiento son:

- Dieta de protección hepática, hiponatrémica con restricción hídrica [31, 54].
- Se debe evitar el uso de fármacos hepatotóxicos y nefrotóxicos [31, 54].
- Monitoreo de la función respiratoria, hepática y renal [31].
- Mantener el volumen intravascular y un flujo sanguíneo renal adecuado mediante la administración de albúmina, expansores de volumen (coloides) y transfusiones de eritrocitos (para conservar el hematocrito por encima de 30%) [54].
- En casos de sobrecarga de volumen o retención hídrica están indicados los diuréticos como la espironolactona o la furosemida a dosis bajas [31, 54]. Cabe indicar que estos medicamentos deben ser administrados con precaución para evitar una depleción de volumen que pueda condicionar una insuficiencia renal o un síndrome hepato-renal (en especial cuando se utiliza la furosemida) [53, 54].
- Cuando la presencia ascitis y/o derrame pleural causan dolor, malestar o distrés respiratorio, se debe administrar analgesia, oxigenoterapia y considerar la realización de drenaje (paracentesis o toracocentesis dependiendo del caso) [54]. En la paracentesis no se debe exceder de un litro de líquido drenado por día, ya que podría afectar la perfusión renal [53, 54].
- La insuficiencia renal con retención hídrica puede ameritar hemodiálisis cuando no responda a otro tratamiento [31, 54].
- Los pacientes con EVOH/SOS también pueden requerir transfusiones de plaquetas y/o corrección de coagulopatías [31].
- En los cuadros clínicos severos y muy severos será necesario el ingreso a una unidad de cuidados intermedios o cuidados intensivos [56].

Terapias específicas

Se han realizado un sin número de estudios para evaluar la efectividad y seguridad de medicamentos en el tratamiento específico de la EVOH/SOS; sin embargo, pocos han

tenido resultados satisfactorios para el manejo de esta entidad. A continuación se describen los más importantes:

- a) Defibrotide: Es un agonista de los receptores de adenosina compuesto por una mezcla de oligodesoxirribonucleótidos monocatenarios (90 %) y bicatenarios (10 %), con actividad antitrombótica local y otras propiedades pleiotrópicas que disminuyen el daño endotelial [12, 57]. En múltiples estudios heterogéneos se ha evidenciado que 36-74 % de pacientes con EVOH/SOS responden al tratamiento con defibrotide, presentando una sobrevida global a los 100 días del trasplante, quimioterapia o radioterapia de 32-64 %; cifras que eran mayores en pacientes pediátricos o en aquellos con cuadros clínicos no severos [55, 58-68]. Es un medicamento bien tolerado; los efectos adversos más frecuentes son las hemorragias (pulmonar, gastrointestinal, epistaxis) e hipotensión [23, 55, 69, 70]. Actualmente el defibrotide se encuentra aprobado para EVOH/SOS únicamente en pacientes pediátricos con casos severos o muy severos, a una dosis de 6.25 mg/kg de peso cada 6 horas [71, 72].
- b) Metilprednisolona: Se ha demostrado que alrededor del 60 % de los pacientes que reciben metilprednisolona a dosis altas, responden al tratamiento con una reducción del 50 % o más de los niveles de bilirrubina a los 10 días de haber iniciado la terapia [73, 74]. A pesar de que se requieren más estudios que sustenten el uso de este medicamento a dosis altas, se podría considerar su administración con precaución, tomando en cuenta posibles complicaciones infecciosas [54, 56].
- c) Activador tisular de plasminógeno (rt-PA): La mayoría de los estudios del rt-PA – administrado solo o con anticoagulante–, han sido realizados en pequeñas muestras [75-78]. No obstante, se ha reportado que en pacientes tratados con rt-PA y heparina existe 29 % de respuesta a la terapia y un alto riesgo hemorragias [79], estas últimas se presentan con mayor frecuencia en casos severos o muy severos [80]. Actualmente, debido al elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas el rt-PA no es recomendado para el tratamiento de esta enfermedad [54, 56].
- d) N-acetil-cisteína: Hasta la fecha no se ha reportado evidencia que justifique el uso de este medicamento en el tratamiento de la EVOH/SOS [81, 82].

Además, se han evaluado otras opciones terapéuticas como la Derivación Portosistémica Intrahepática Transyugular (DPIT) y el trasplante hepático. La DPIT mejora inicialmente y de forma transitoria la ascitis en algunos pacientes con EVOH/SOS, mientras que en otros puede llegar a acentuar el cuadro o no modificarlo [83-85]. Por otro lado, el trasplante hepático se ha reportado como opción terapéutica para aquellos pacientes con insuficiencia hepática severa producto de la EVOH/SOS [36, 54], presentando una supervivencia del 50% a los 100 días del trasplante de médula ósea [86]. Los aspectos que se deben considerar para realizar un trasplante hepático son: ausencia de enfermedad de base o infección que amenace la vida del paciente y no evidenciar falla de más de dos órganos o sistemas [86]; cabe indicar que está contraindicado en caso de cáncer debido a las altas tasas de recurrencia [16, 36].

Prevención

Una de las principales estrategias de prevención -en el contexto del trasplante de células hematopoyéticas-, es identificar pacientes de alto riesgo antes de la terapia citorreductora y utilizar los regímenes de bajo riesgo cuando sea posible [36].

En relación al uso de medicamentos para prevenir la aparición de EVOH/SOS, se ha evidenciado que el ácido ursodeoxicólico (ursodiol) podría reducir la incidencia y mortalidad por EVOH/SOS, así como también de la mortalidad general en pacientes que reciben trasplante de médula ósea [87]. Mientras que el uso preventivo del defibrotide reduce la incidencia de esta enfermedad, mas no incrementa la sobrevida de los pacientes [87, 88].

Sin embargo, en la literatura médica internacional existe controversia sobre el uso de estos medicamentos u otros como la heparina (de alto y bajo peso molecular), el plasma fresco congelado, la glutamina, la antitrombina III y la prostaglandina E1, con fines profilácticos para pacientes con alto riesgo de presentar EVOH/SOS considerando que se requieren más estudios prospectivos de alta calidad para determinar la eficacia y seguridad de los mismos [38, 87, 89].

Conclusiones

La EVOH/SOS usualmente es producto de una serie de eventos desencadenados por el daño endotelial en los sinusoides de la zona centrolobulillar hepática, relacionado con una noxa directa o indirecta ocasionada por medicamentos utilizados en la quimioterapia a dosis convencional o altas en el tratamiento de pacientes con neoplasias sanguíneas o algunos tumores sólidos. Por ende, es de vital importancia la identificación de factores de riesgo previa a la instauración de la quimioterapia de modo que se consideren opciones terapéuticas con menor riesgo de producir esta enfermedad o en caso no haberlas, diagnosticar tempranamente para realizar las intervenciones necesarias y disminuir así la mortalidad particularmente, elevada en los casos severos o con falla multiorgánica.

Agradecimientos

Reconocemos a las personas que ayudaron a la compilación bibliográfica de los artículos en la presente revisión, en especial al personal de la biblioteca de Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo de la Universidad Tecnológica Equinoccial.

Información adicional

[Abreviaturas](#)

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

ALT: alanina aminotransferasa.

AST: aspartato aminotransferasa.

CES: células endoteliales sinusoidales.

CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias, por sus siglas en inglés.

EVOH: Enfermedad Venó-oclusiva Hepática,

GLDH: glutamato deshidrogenasa.

GSH: glutatión.

SOS: Síndrome de Obstrucción Sinusoidal.

IL-1 β : interleukina uno beta.

MMP: metaloproteinasas de la matriz extracelular.

ON: óxido nítrico.

PAI: inhibidor del activador del plasminógeno-1.

TFG: tasa de filtración glomerular.

TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

t-PA: activador tisular del plasminógeno.

vW: von Willebrand.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de los artículos consultados en la presente revisión.

Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron por igual en la concepción de la idea de revisión, recolección de artículos, escritura del artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

No aplica a un artículo de revisión.

Consentimiento para publicación

No aplica.

Referencias

Abreviaturas en la referencias

DOI: Digital Object

Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

1. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic Injury to Hepatic Sinusoids: Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-Occlusive Disease). *Semin Liver Dis* 2002 ;22(1):027–42. DOI: 10.1055/s-2002-23204
2. MacQuillan G, Mutimer D. Fulminant liver failure due to severe veno-occlusive disease after haematopoietic cell transplantation: a depressing experience. *Q J Med [Internet]*. 2004 ;97(9):581–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/qjmed/article/97/9/581/1594850>
3. Kotecha R, Buckland A, Phillips MB, Cole CH, Gottardo NG. Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome During Chemotherapy for Childhood Medulloblastoma: Report of a Case and Review of the Literature. *Clin Lab Obs [Internet]*. 2014;36(1):76–80. PMID: 3872829
4. Willmot F, Robertson G. Senecio disease, or cirrhosis of the liver due to senecio poisoning. *Lancet [Internet]*. octubre de 1920;196(5069):848–9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673601000204>
5. McFarlane AL, Branday WJ. Enlarged Liver with Ascites in Children. *BMJ [Internet]*. 1945 ;1(4406):838–40. DOI: 10.1136/bmj.1.4406.838
6. Bras G, Berry D, György P. Plants as etiological factor in veno-occlusive disease of the liver. *Lancet [Internet]*. 1957 ;1(6976):960–2. PMID: 13417654
7. Hill K, Rhodes K, Stafford J, Aub R. Serous hepatitis: a pathogenesis of hepatic fibrosis in Jamaica children. *Br Med J [Internet]*. 1953 ;1(119):4802–10. PMID: 2015287
8. Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Veno-occlusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. *AMA Arch Pathol* 1954 ;57(4):285–300. PMID: 13147641
9. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19(5):1171–81. PMID: 8175139
10. DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, Hu L, McCuskey MK, Epstein RB, et al. Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology [Internet]*. 1999 ;29(6):1779–91. DOI:10.1002/hep.510290615
11. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(2):157–68. PMID: 19766729
12. Corbacioglu S, Kernan N, Lehmann L, Brochstein J, Revta C, Grupp S, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* 2012;5(3):291–302. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ehm.12.18>
13. Tsigotis PD, Resnick IB, Avni B, Grisariu S, Stepensky P, Or R, et al. Incidence and risk factors for moderate-to-severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic stem cell transplantation using a reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(11):1389–92. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/bmt2014168>

14. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle J, 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. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(2):138–45. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2017.161>
15. Cheuk DKL, Wang P, Lee TL, Chiang AKS, Ha SY, Lau YL, et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(10):935–44. **PMID:** 17768390
16. Dalle J-H, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(3):400–9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879115006497>
17. Kumar S, Deleve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic Veno-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003;78(5):589–98. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611619290>
18. Vion A, Rautou P, Durand F, Boulanger C, Valla D. Interplay of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Bone Marrow Transplantation: Focus on Hepatic Veno-Occlusive Disease. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(6):629–43. **DOI:** 10.1055/s-0035-1556728
19. Richardson PG, Ho VT, Cutler C, Glotzbecker B, Antin JH, Soiffer R. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Novel Insights to Pathogenesis, Current Status of Treatment, and Future Directions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):S88–90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879112004521>
20. Mouelhi M El, Kauffman FC. Sublobular distribution of transferases and hydrolases associated with glucuronide, sulfate and glutathione conjugation in human liver. *Hepatology* 1986;6(3):450–6. **DOI:** 10.1002/hep.1840060322
21. Kera Y, Penttilä KE, Lindros KO. Glutathione replenishment capacity is lower in isolated perivenous than in periportal hepatocytes. *Biochem J* 1988;254(2):411–7. **PMID:** 1135093
22. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995;9(10):899–909. **PMID:** 7542214
23. Richardson PG, Corbacioglu S, Ho VT-V, Kernan NA, Lehmann L, Maguire C, et al. Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(1):123–36. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2012.749855>
24. DeLeve L. Vascular Liver Disease: Mechanisms and Management. Springer Science; 2011. p. 25–40.
25. DeLeve LD, Ito Y, Machen NW, McCuskey MK, Wang X, McCuskey RS. Embolization by sinusoidal lining cells causes the congestion of hepatic venoocclusive disease. *Gastroenterology* 2000;118(4):A1003. **DOI:** 10.1016/S0016-5085(00)86165-X
26. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2012;32(2):199–213.
27. Bauer K, ten Cate H, Barzegar S, Spriggs D, Sherman M, Rosenberg R. Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. *Blood* 1989;74(1). Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/74/1/165?sso-checked=true>
28. Nawroth PP, Handley DA, Esmon CT, Stern DM. Interleukin 1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell-surface anticoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(10):3460–4. **PMID:** 3486418

29. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986;163(3):740–5. **PMID:** 3753996
30. Coppell JA, Brown SA, Perry DJ. Veno-occlusive disease: Cytokines, genetics, and haemostasis. *Blood Rev.* 2003;17(2):63–70.
31. Cefalo MG, Maurizi P, Arlotta A, Scalzone M, Attina G, Ruggiero A, et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease. 2010;12(5):277–84.
32. Collins PW, Gutteridge CN, O'Driscoll A, Blair S, Jones L, Aitchison R, et al. von Willebrand factor as a marker of endothelial cell activation following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1992;10(6):499–506. **PMID:** 1490199
33. Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, Doney KC, Kopecky KJ, Gauvreau JM, et al. An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1980;79(6):1178–91. **PMID:** 7002704
34. Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. *Am J Pathol* 1987 2017;127(3):549–58. **PMID:**2438942
35. Fajardo LF, Colby T V. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104(11):584–8. **PMID:** 6893535
36. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):332–46. **DOI:** 10.1016/j.jceh.2014.10.002
37. Valla DC, Cazals-Hatem D. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(4):378–85. **DOI:** 10.1016/j.clinre.2016.01.006
38. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: Current situation and perspectives - A position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant [Internet].* 2015;50(6):781–9. **DOI:** 10.1038/bmt.2015.52
39. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44(6):778–83. **PMID:** 3321587
40. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4(1):116–22. **PMID:** 6363247
41. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118(4):255–67. **PMID:** 8420443
42. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: A new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(7):906–12. **DOI:** 10.1038/bmt.2016.130
43. Matsumoto Y, Horiike S, Sakagami J, Fujimoto Y, Taniguchi K, Shimizu D, et al. Early Ultrasonographic Diagnosis and Clinical Follow-up of Hepatic Veno-Occlusive Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Intern Med* 2009;48(10):831–5. Disponible en: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/internalmedicine/48.1404?from=CrossRef>

44. Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, Shapira MY, Pappo O, Bloom AI. Radiologic Imaging and Intervention for Gastrointestinal and Hepatic Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Radiology* 2011;258(3):660–71. **PMID:** 21339345
45. Lassau N, Auperin A, Leclere J, Bennaceur A, Valteau-Couanet D, Hartmann O. Prognostic value of doppler-ultrasonography in hepatic veno-occlusive disease. *Transplantation* 2002;74(1):60–6. **PMID:** 12134100
46. Kan X, Ye J, Rong X, Lu Z, Li X, Wang Y, et al. Diagnostic performance of Contrast-enhanced CT in Pyrrolizidine Alkaloids-induced Hepatic Sinusoidal Obstructive Syndrome. *Sci Rep.* 2016;6(August):1–8. **DOI:** 10.1038/srep37998
47. Erturk SM, Mortelé KJ, Binkert CA, Glickman JN, Oliva M-R, Ros PR, et al. CT Features of Hepatic Venooclusive Disease and Hepatic Graft-Versus-Host Disease in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Roentgenol* 2006;186(6):1497–501. **DOI:** 10.2214/AJR.05.0539
48. Mortelé KJ, Van Vlierberghe H, Wiesner W, Ros PR. Hepatic veno-occlusive disease: MRI findings. *Abdom Imaging.* 2002;27(5):523–6.
49. van den Bosch MAAJ, van Hoe L. MR imaging findings in two patients with hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Eur Radiol* 2000;10(8):1290–3. **PMID:** 10939493
50. Carreras E, Grañena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11(1):21–6. **PMID:** 8431707
51. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995;59(7):1015–22. **PMID:** 7709437
52. Oshrine B, Lehmann LE, Duncan CN. Safety and Utility of Liver Biopsy After Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(3):e92–7. **PMID:** 21317809
53. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood.* 2014;123(26):4023–6.
54. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2015;168(4):481–91.
55. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood* 2016;127(13):1656–65. **PMID:** 26825712
56. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;163(4):444–57. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12558>
57. Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, Ferrero ME. Defibrotide: Properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol* 2013;59(1–2):1–10. **DOI:** 10.1016/j.vph.2013.05.001
58. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, et al. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* 1998;92(3):737–44. **PMID:** 9680339
59. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* 2000;111(4):1122–9. **PMID:** 11167751

60. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: Response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood*. 2002;100(13):4337–43.
61. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulfraat N, Laws HJ, Dilloo D, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(2):189–95. **PMID:** 14661036
62. Sucak GT, Aki ZS, Yagci M, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Haznedar R. Treatment of sinusoidal obstruction syndrome with defibrotide: a single-center experience. *Transplant Proc* 2007;39(5):1558–63. **PMID:** 17580188
63. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the Treatment of Severe Hepatic Veno-Occlusive Disease and Multiorgan Failure after Stem Cell Transplantation: A Multicenter, Randomized, Dose-Finding Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):1005–17. **DOI:** 10.1016/j.bbmt.2010.02.009
64. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Boelens JJ, Damaj G, et al. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(10):1874–82. **DOI:** 10.1016/j.bbmt.2016.07.001
65. Strouse C, Richardson P, Prentice G, Korman S, Hume R, Nejadnik B, et al. Defibrotide for Treatment of Severe Veno-Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016;22(7):1306–12. **DOI:** 10.1016/j.bbmt.2016.04.011
66. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Nancy A, Grupp SA, Joseph H, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease / sinusoidal obstruction syndrome improves Day + 100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. 2017;1–7.
67. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, et al. Defibrotide for Patients with Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome: Interim Results from a Treatment IND Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(6):997–1004. **DOI:** 10.1016/j.bbmt.2017.03.008
68. Kızılcak H, Dikme G, Özdemir N, Kuruçoğlu S, Adaletli İ, Erkan T, et al. Sinusoidal Obstruction Syndrome During Chemotherapy of Pediatric Cancers and its Successful Management With Defibrotide. *Clin Lab Obs* 2017;39(7):373–6. **PMID:** 28859028
69. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: An open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9823):1301–9. **DOI:** 10.1016/S0140-6736(11)61938-7.
70. Richardson PG, Triplett BM, Ho VT, Chao N, Dignan FL, Maglio M, et al. Defibrotide sodium for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;0(0):1–12. **PMID:** 29301447
71. European Medicines Agency. Defitelio (defibrotide) [Internet]. Science Medicine Health. 2013. p. Authorisation details. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002393/human_med_001646.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
72. Food and Drug Administration. Defitelio (defibrotide sodium) [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research; 2016. p. Approved Drugs. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm493278.htm>

73. Al Beihany A, Al Omar H, Sahovic E, Chaudhri N, Al Mohareb F, Al Sharif F, et al. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(3):287–91.
74. Myers K, Lawrence J, Marsh R, Davies S, Jodele S. High-Dose Methylprednisolone for Venous Occlusive Disease of the Liver in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2013;19(3):500–3.
75. Leahey AM, Bunin NJ. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(6):1101–4. **PMID:** 8807121
76. Yoshimi A, Kato K, Maeda N, Matsuyama T, Kojima S. [Treatment of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation with recombinant human tissue plasminogen activator (rh-tPA)]. *Rinsho Ketsueki [Internet].* febrero de 2000 [citado el 18 de enero de 2018];41(2):103–8. **PMID:** 10723238
77. Litzow MR, Repoussis PD, Schroeder G, Schembri-Wismayer D, Batts KP, Anderson PM, et al. Venous occlusive disease of the liver after blood and marrow transplantation: analysis of pre- and post-transplant risk factors associated with severity and results of therapy with tissue plasminogen activator. *Leuk Lymphoma* 2002;43(11):2099–107. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12533034
78. Bajwa RPS, Cant AJ, Abinun M, Flood T, Hodges S, Hale JP, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for treatment of hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation in children: effectiveness and a scoring system for initiating treatment. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(7):591–7.
79. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, McDonald GB, Bearman BSI, Lee JL, et al. Treatment of Hepatic Venocclusive Disease With Recombinant Human. *Blood.* 1997;89(5):1501–6.
80. Yoon JH, Min WS, Kim HJ, Kim JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Experiences of t-PA use in moderate-to-severe hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic SCT: Is it still reasonable to use t-PA? *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(12):1562–8.
81. Ringdén O, Remberger M, Lehmann S, Hentschke P, Mattsson J, Klaesson S, et al. N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(9):993–6. **PMID:** 10800069
82. Barkholt L, Remberger M, Hassan Z, Fransson K, Omazic B, Svahn B-M, et al. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(9):785–90. **PMID:** 18176610
83. Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, Hargreaves G, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(9):987–92. **PMID:** 10800068
84. Zenz T, Rössle M, Bertz H, Siegerstetter V, Ochs A, Finke J. Severe veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow or peripheral stem cell transplantation-role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Liver* 2001;21(1):31–6. **PMID:** 11169070
85. Rajvanshi P, McDonald GB. Expanding the use of transjugular intrahepatic portosystemic shunts for veno-occlusive disease. *Liver Transplant* 2001;7(2):154–7. **PMID:** 11172402

86. Koenecke C, Kleine M, Schrem H, Krug U, Nashan B, Neipp M, et al. Sinusoidal Obstruction Syndrome of the Liver after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Decision Making for Orthotopic Liver Transplantation. *Int J Hematol* 2006;83(3):271–4. **PMID:** 16720562
87. Cheuk D, Chiang A, Ha S, Chan G. Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing haematopoietic stem cell transplantation (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):1–112.
88. Corbacioglu S, Richardson PG. Defibrotide for children and adults with hepatic veno-occlusive disease post hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(10):885–98.
89. Hopps SA, Borders EB, Hagemann TM. Prophylaxis and treatment recommendations for sinusoidal obstruction syndrome in adult and pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplant: a review of the literature. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2016;22(3):496–510. **DOI:** 10.1177/1078155215591387
90. Naples JC, Skeens MA, Auletta J, Rangarajan H, Abu-Arja R, Horwitz E, et al. Anicteric veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. el 14 de enero de 2016 [citado el 13 de enero de 2018];51(1):135–7. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/bmt2015208>
91. Myers KC, Dandoy C, El-Bietar J, Davies SM, Jodele S. Veno-Occlusive Disease of the Liver in the Absence of Elevation in Bilirubin in Pediatric Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. febrero de 2015 [citado el 13 de enero de 2018];21(2):379–81. **PMID:** 25300869
92. Palladini G, Ferrigno A, Richelmi P, Perlini S, Vairetti M. Role of matrix metalloproteinases in cholestasis and hepatic ischemia/reperfusion injury: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12114–24.