

# 1.2.14

## HIPERTENSIÓN PORTAL

J.M. Herrerías Gutiérrez; M. Jiménez Sáenz; R. Romero Castro

## HIPERTENSIÓN PORTAL

La vena porta lleva al hígado la sangre procedente del intestino delgado y grueso, bazo, páncreas y estómago, con un flujo aproximado de 1.500 ml/min., a una presión de 5-10 mm Hg. Una vez en el hígado, la vena porta se ramifica hasta formar los radicales portales y su sangre se mezcla con la aportada por la arteria hepática (en una relación de 2/3 y 1/3, respectivamente), en los sinusoides hepáticos, desde donde llega a las venas centrolobulillares que formarán las venas suprahepáticas, que drenarán en la vena cava superior y en la aurícula derecha.

La hipertensión portal (HP) es un síndrome clínico frecuente que se puede producir por aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal o, más raramente, por un aumento del flujo sanguíneo esplácnico. La HP aparece cuando existe un incremento patológico de la presión en uno o más puntos en el circuito venoso anteriormente descrito, desde la vena esplénica a las suprahepáticas. Dependiendo de la localización de la obstrucción al flujo, se puede definir la HP cuando la presión en la vena porta es superior a 12 mm Hg, si se produce un gradiente de presiones superior a 5 mm Hg entre la vena porta o la presión venosa enclavada hepática y la presión en la vena cava o, si existe una presión en la vena esplénica superior a 12 mm Hg.

La presión portal está determinada por el flujo sanguíneo esplácnico y la resistencia vascular que se opone a dicho flujo, que viene representada matemáticamente por la ley de Ohm:  $\Delta P = Q \times R$ . Donde  $\Delta P$  representa el gradiente de presiones entre dos puntos del sistema vascular, Q el flujo y R la resistencia que oponen los vasos al flujo. Por otra parte, R se obtiene a partir de la ley de Poiseuille por la siguiente ecuación:

$R = 8\eta l / \pi r^4$ , donde  $\eta$  es el coeficiente de viscosidad, l la longitud del vaso y r su radio. Por lo que queda de manifiesto que pequeños cambios en el radio de los vasos puede ocasionar desproporcionados aumentos de la resistencia.

### Fisiopatología

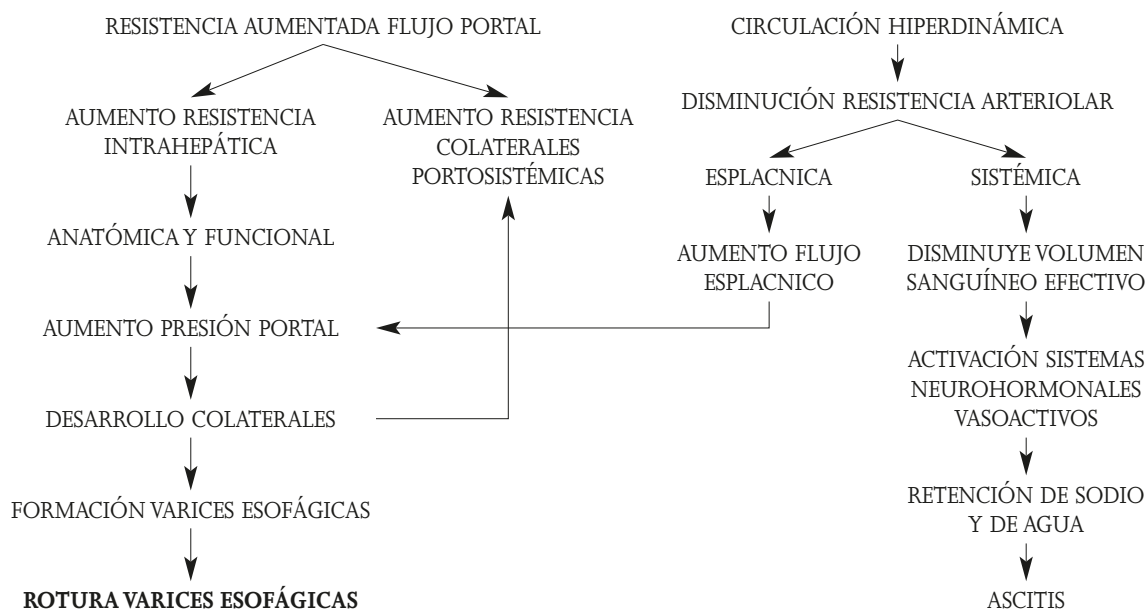
En la aparición y perpetuación de la HP están implicados distintos mecanismos fisiopatológicos que enumeraremos a continuación (Algoritmo 1), los cuáles, podrán desencadenar las dos principales complicaciones clínicas de la HP, la hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas y la ascitis.

#### Resistencia vascular aumentada

– Resistencia vascular intrahepática:

La principal causa de HP en Occidente es la cirrosis. En ella se produce la distorsión de la arquitectura hepática por fibrosis, nódulos de regeneración o trombos, que determinan una alteración anatómica irreversible que produce un aumento de la resistencia por disminución de la distensibilidad hepática al flujo sanguíneo que le llega. La localización anatómica lesionada responsable del aumento de resistencia puede variar dependiendo de la causa etiológica de la HP, así como de la propia evolución de la enfermedad responsable. No obstante, se cree que el principal factor responsable de esta resistencia intrahepática aumentada se localiza en el sinusoides, causado por la colagenización del espacio de Disse, que produce la capilarización del sinusoides y balonización de los hepatocitos. Otras alteraciones anatómicas posibles son la fibrosis de las vénulas hepáticas, la compresión por nódulos de regeneración y la trombosis en pequeñas arterias y venas hepáticas. Estas alteraciones estructurales son el factor principal en la resistencia intrahepática aumentada.

Algoritmo 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipertensión portal.



Añadido al componente morfológico, existe otro componente dinámico que también contribuye al aumento de la resistencia, y que es susceptible de ser modificado terapéuticamente. Así, se ha demostrado la presencia de células musculares que rodean las vénulas portales y de células estrelladas localizadas en el sinusoides, siendo la contracción de las primeras la responsable del incremento tono vascular y, por tanto, del componente dinámico de la resistencia intrahepática, similar a lo que sucede en la hipertensión arterial. Estas células musculares corresponderían a la transformación fenotípica de las células estrelladas hepáticas o células de Ito, en respuesta a diversos estímulos.

Los agentes que actuarían sobre estos elementos contráctiles responsables del tono vascular aumentado en la cirrosis, serían diversos agentes vasoconstrictores y vasodilatadores. El balance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, sintetizadas por las células endoteliales del sinusoides hepático, sería el responsable del delicado equilibrio entre el flujo sinusal y la resistencia hepática al mismo. Estas sustancias actúan de forma paracrina sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos, siendo las responsables del mantenimiento de un determinado tono vascular.

En la cirrosis está incrementada la liberación de vasoconstrictores endógenos, especialmente del sistema adrenérgico como la adrenalina y la noradrenalina. La noradrenalina parece desempeñar un papel importante, aumentando la presión de perfusión del hígado cirrótico. La endotelina-1 también se encuentra aumentada en la cirrosis, aunque su papel real en la fisiopatología de la HP no está aclarado, ya que cuando se bloquean sus receptores crónicamente, no se modifican la presión portal ni la circulación hiperdinámica.

Sin embargo, probablemente, sea la síntesis reducida de sustancias vasodilatadoras la principal causa del incremento de la resistencia hepática en la cirrosis. La principal sustancia vasodilatadora es el óxido nítrico, liberado por las células sinusoidales. El bloqueo del óxido nítrico origina un aumento de la presión de perfusión, ya sea basal como en respuesta a la noradrenalina, tanto en hígados sanos como en cirróticos.

cos. Con la alteración en la arquitectura del sinusoides en la cirrosis, se produce una disminución en la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales, tanto en respuesta al estrés del flujo sinusoidal como al aumento de los vasoconstrictores. Otras sustancias vasodilatadoras son las prostaciclina.

– Resistencia vascular de las colaterales portosistémicas:

La formación de la circulación colateral portosistémica (CCPS) es una consecuencia de la resistencia aumentada al flujo venoso portal que ocurre cuando la HP alcanza un valor crítico. La sangre procedente del territorio esplácnico alcanza la circulación sistémica a través de estas colaterales, evitando su paso hepático, principalmente a través de la recanalización de canales vasculares previamente formados, aunque puede depender en parte de la formación de nuevos canales vasculares.

En el ser humano, estos sistemas de circulación portosistémica puede establecerse por diferentes circuitos vasculares. El principal es el que se establece entre la venas gástricas cortas, la vena coronaria, el plexo venoso esofágico, la vena ázygos y las venas intercostales. Otros circuitos son el de las venas hemorroidales superior, media e inferior; el plexo venoso paraumbilical y el de los órganos abdominales con el retroperitoneo y la pared abdominal y; el de la vena renal izquierda. También pueden aparecer formaciones varicosas en localizaciones atípicas como el duodeno (Figuras 1 y 2), colon, etc.

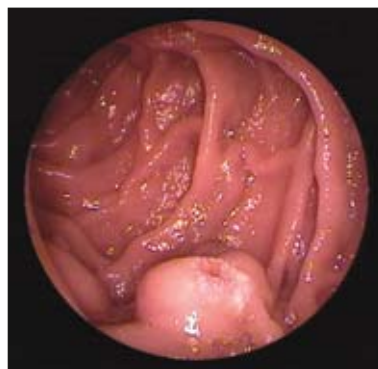


Figura 1. Imagen endoscópica de una variz duodenal.

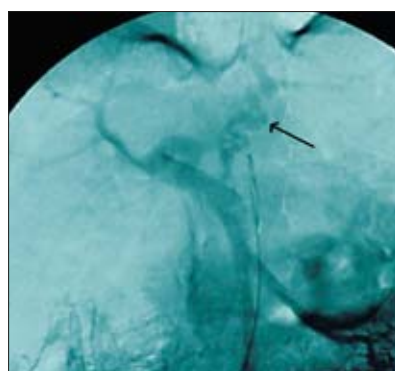


Figura 2. Imagen arteriográfica de la variz duodenal (flecha) representada en la Figura 1 (cortesía del Dr. Francisco Marco).

La aparición de la CCPS es el evento fisiopatológico clave que conduce al desarrollo de las varices esofágicas y su posibilidad de rotura, así como a la encefalopatía hepática.

La exacta naturaleza del estímulo fisiológico responsable de la formación de la CCPS no está suficientemente aclarada, aunque los vasos se desarrollan en respuesta a dos factores, independientes, aunque relacionados, que son la presión y el flujo portal. Un hecho muy importante es que la formación de la CCPS no permite descomprimir el sistema portal, sino que se constituye como un factor que agrava aún más la HP. Esto es debido a que la CCPS aporta un mayor flujo sanguíneo a la porta, al producirse concomitantemente una vasodilatación arteriolar esplácnica y un estado circulatorio hiperdinámico.

Por otra parte, la CCPS presenta también resistencia al flujo sanguíneo, generada por la importante presencia de musculatura lisa en sus vasos. Esta resistencia es menor que la intrahepática en la cirrosis, pero mayor que la del hígado normal, por lo que la HP persiste.

La evidencia aportada por estudios en ratas con HP sugiere que la actividad aumentada de óxido nítrico es la responsable de la dilatación progresiva de las colaterales, lo que también conduciría a la formación de una mayor superficie endotelial productora de óxido nítrico, el cual atenúa la respuesta vascular a vasoconstrictores como la endotelina-1. Otras sustancias que actúan sobre la CCPS son la noradrenalina, la 5-hidroxitriptamina, isoproterenol y acetilcolina, existiendo receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos y para la 5-hidroxitriptamina.

### **Circulación hiperdinámica**

El aumento del flujo sanguíneo esplácnico en la HP es consecuencia de una alteración circulatoria hiperdinámica más generalizada, que afecta también a la circulación sistémica, y cuyas características distintivas son un gasto cardíaco aumentado, una presión arterial reducida y una disminución de las resistencias vasculares periféricas.

La HP produce una vasodilatación generalizada que induce un descenso de las resistencias vasculares, disminución de la volemia efectiva y de la presión arterial media. Ello conduce a la activación de los sistemas vasoactivos endógenos que producen una expansión de la volemia con un aumento del gasto cardíaco y del flujo esplácnico.

#### **Vasodilatación sistémica**

Se creen involucrados en la vasodilatación periférica al menos a tres mecanismos: aumento en la concentración de vasodilatadores circulantes, incremento en la producción local por el endotelio vascular de vasodilatadores de acción local, y una respuesta vascular disminuida a los vasoconstrictores endógenos y exógenos.

Los mecanismos responsables de la vasodilatación esplácnica son probablemente múltiples, incluyendo factores neurogénicos, humorales y a nivel local (paracrinos). Se cree que en la cirrosis hepática, diversas sustancias vasodilatadoras de origen esplácnico se acumularían al no experimentar paso hepático, originando una vasodilatación arteriolar esplácnica. El glucagón es el principal vasodilatador humoral, estimándose como la sustancia responsable del 30-40% de la vasodilatación esplácnica de la HP. El papel de otros vasodilatadores sistémicos como neuropéptidos, ácidos biliares, y la adenosina no está tan bien documentado.

Por otra parte, otras sustancias responsables de esta vasodilatación actúan a nivel paracrino, local, siendo las principales el óxido nítrico y las prostaglandinas, sintetizadas por el endotelio vascular esplácnico. El óxido nítrico es un potente vasodilatador producido en diversos tejidos por una sintetasa endotelial vascular constitutiva y por una sintetasa inducible. Se ha demostrado en estudios experimentales y en

pacientes con HP una concentración plasmática aumentada del óxido nítrico y sus metabolitos, una respuesta acentuada de la circulación sistémica a vasodilatadores dependientes del óxido nítrico y una expresión aumentada de la enzima sintetizadora del óxido nítrico en el endotelio vascular. Este aumento de producción de óxido nítrico se traduce en un gradiente de concentraciones de sus metabolitos en la vena porta y en la circulación sistémica. También estimulan la sintasa del óxido nítrico la endotoxina (mediada por el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) y la citocinas proinflamatorias. Tanto la inhibición del óxido nítrico como la de las prostaglandinas, disminuyen la hiperemia esplácnica y sistémica con disminución de la circulación hiperdinámica.

Otro mecanismo responsable de la vasodilatación, de acuerdo con los datos obtenidos en estudios experimentales, es la respuesta disminuida a vasoconstrictores endógenos y exógenos, mediada por el óxido nítrico.

La inhibición de alguna de las sustancias vasodilatadoras citadas no es suficiente para normalizar la circulación hiperdinámica esplácnica en la HP, probablemente porque el déficit de alguna de ellas es compensado por las otras, manteniéndose la vasodilatación esplácnica.

#### **Volemia aumentada**

La vasodilatación que genera la HP no es suficiente para explicar la circulación hiperdinámica de la HP. El aumento de la volemia es el otro factor necesario. Según los datos obtenidos en estudios sobre vasodilatación y expansión del volumen plasmático, explican la patogénesis de la circulación hiperdinámica, según la hipótesis de la vasodilatación periférica. Según esta hipótesis, la HP comienza por producir una vasodilatación esplácnica y sistémica inducida por mediadores humorales y paracrinos del endotelio vascular. Esta vasodilatación generalizada conduce a una hipovolemia relativa a nivel sistémico que desencadena la activación de los sistemas vasoactivos endógenos: mediante la activación del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina y la liberación de vasopresina. Los mediadores de estos sistemas conducen a la retención de sodio y agua por los riñones, resultando en una expansión de la volemia. Todo ello conduce a un aumento del gasto cardiaco, disminución de las resistencias vasculares periféricas y a un descenso de la presión arterial, con lo que los sistemas vasoactivos endógenos se mantendrán constantemente activados, perpetuándose las causas que originan este estado circulatorio hiperdinámico.

La severidad de las alteraciones circulatorias hiperkinéticas se correlacionan, cuando la causa de la HP es la cirrosis, con la severidad de la disfunción hepática. Además, este estado hiperdinámico, puede afectar a otros sistemas, como el riñón, el cerebro y los pulmones, donde pueden producir el síndrome hepatopulmonar (se produce una hipoxemia arterial por una mala relación perfusión/difusión, ocasionada por una vasodilatación a nivel del lecho pulmonar).

Sin embargo, la consecuencia clínica más relevante de la activación de los sistemas vasoactivos endógenos con la retención de sodio y agua, que aparece en estos estados hiperdinámicos, asociados al grado de disfunción hepatocelular, es la aparición de la ascitis.

#### **Diagnóstico diferencial**

Siempre que sea posible, en el estudio de un paciente con HP se deben estudiar dos aspectos. El lugar de bloqueo de la circulación portal donde se produce la máxima resistencia al flujo, y su causa etiológica.

En la inmensa mayoría de casos, la HP se produce por un aumento de la resistencia al flujo portal, localizada en los sinusoides hepáticos, cuya causa más frecuente en los países occidentales es la cirrosis secundaria a alcohol o a hepatitis crónicas víricas. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de las posibles

causas de HP es muy amplio, por lo que el diagnóstico de la HP no debe sólo centrarse en detectar la localización del punto del circuito de la circulación portal donde está más elevada la presión, sino que debería identificar la enfermedad responsable.

Por otra parte, los estudios hemodinámicos del punto de bloqueo que origina la HP tienen interés fisiopatológico, aunque no implican conocer la causa etiológica del mismo, ya que el tipo de HP puede variar con la evolución de la enfermedad de base o existir diferentes tipos de bloqueo en una misma enfermedad.

A pesar de estas limitaciones, la HP puede clasificarse hemodinámicamente, dependiendo del lugar de obstrucción al flujo portal en relación al sinusoides, como presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal. Según la localización anatómica de la obstrucción la HP podrá ser prehepática, intrahepática o posthepática. La combinación de la información clínica, determinaciones de laboratorio, de los distintos métodos de imagen y de la biopsia hepática podrán determinar el diagnóstico final etiológico y topográfico en la mayoría de los casos (Tabla 1).

### PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

La existencia de HP puede sospecharse ante la presencia de evidencias clínicas, hallazgos en la exploración física, datos de laboratorio o los aportados por determinadas pruebas diagnósticas como la ecografía o la endoscopia.

Una vez establecida la sospecha clínica de HP, siempre que sea posible, deben demostrarse el lugar de máxima resistencia al flujo, la entidad nosológica responsable, así como la detección de posibles complicaciones derivadas de la HP. Para ello, se disponen de diversos medios diagnósticos, invasivos y no invasivos, que a continuación se enumeran. La información proporcionada por estos medios diagnósticos debe servir para programar un manejo adecuado del paciente, tratando las posibles complicaciones clínicas derivadas de la HP, o estableciendo programas de prevención de las mismas (como en la profilaxis primaria o secundaria de la rotura de varices esofágicas).

#### Historia clínica

La HP no se manifiesta por ningún síntoma o signo patognómico. La presentación clínica suele ocurrir en forma de alguna complicación, como la hemorragia digestiva por rotura de varices o la ascitis. Sin embargo, la historia clínica nos puede orientar hacia la causa etiológica de la HP o incluso hacia el punto de máxima resistencia al flujo. Así, las causas más frecuentes de cirrosis hepática en adultos en los países occidentales, son el alcohol y las hepatitis víricas. En los niños, la trombosis portal es la causa más frecuente de HP. Si el paciente tiene una HP y no presenta signos de hepatopatía crónica, probablemente se tratará de una HP prehepática (trombosis portal) o presinusoidal (esclerosis hepatoportal, esquistosomiasis, etc.). Si el paciente presenta signos o síntomas de insuficiencia hepatocelular, como ascitis, encefalopatía hepática, ictericia, ginecomastia, déficit nutricionales, arañas vasculares o trastornos de la coagulación; la causa de la HP puede ser la cirrosis hepática o algunas entidades que cursan con HP postsinusoidal (algunas formas evolutivas de síndrome de Budd-Chiari).

TABLA 1. CAUSAS DE HIPERTENSIÓN PORTAL Y SU CLASIFICACIÓN HEMODINÁMICA.

**PRESINUSOIDAL****PREHEPÁTICA**

Obstrucción del eje esplenoportal  
 Malformaciones congénitas vasculares y aneurismas  
 Fístulas arteriovenosas

**INTRAHEPÁTICA**

Cirrosis no alcohólica  
 Fibrosis hepática congénita  
 Esclerosis hepatoportal  
 Fibrosis portal por tóxicos  
 Sarcoidosis  
 Síndromes mieloproliferativos  
 Hiperplasia nodular regenerativa  
 Esquistosomiasis

**SINUSOIDAL**

Hepatitis alcohólica  
 Hepatitis aguda  
 Hepatitis crónica activa  
 Cirrosis alcohólica  
 Cirrosis por hepatitis víricas  
 Fibrosis sinusoidal por fármacos  
 Hiperplasia nodular regenerativa  
 Esclerosis hepatoportal  
 Esquistosomiasis  
 Hemocromatosis  
 Amiloidosis  
 Sarcoidosis  
 Insuficiencia hepática aguda grave  
 Peliosis hepática  
 Infiltración hepática tumoral  
 Telangiectasia hemorrágica hereditaria

**POSTSINUSOIDAL****INTRAHEPÁTICA**

Enfermedad veno-oclusiva  
 Hepatopatía alcohólica

**SUPRAHEPÁTICA**

Síndrome de Budd-Chiari  
 Insuficiencia cardíaca congestiva  
 Pericarditis constrictiva

**Datos de laboratorio**

Son necesarios para determinar el grado de afectación de la función hepática, el compromiso de otros sistemas (como el renal), y en algunas enfermedades permitirán un diagnóstico etiológico.

Las determinaciones de laboratorio solicitadas habitualmente incluirán las de glucemia, iones, creatinina, urea, proteínas totales, albúmina, calcio, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina,

## 1.2.14

J.M. Herrerías Gutiérrez; M. Jiménez Sáenz; R. Romero Castro

LDH y bilirrubina. Los parámetros de hematimetría incluirán un estudio de las tres series sanguíneas, blanca, roja y plaquetaria; y deberán determinarse el estado de la coagulación mediante los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina. La valoración conjunta de parámetros de laboratorio (bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina) junto a clínicos (ascitis y encefalopatía), mediante un sistema de puntuación, según la clasificación modificada de Child-Pugh (Tabla 2), ha permitido una clasificación extraordinariamente útil en la práctica clínica, tanto para valorar el grado de insuficiencia hepatocelular como el pronóstico individual del paciente.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN MODIFICADA DE CHILD-PUGH.

	Puntuación		
	1	2	3
Bilirrubina (mg/dl)	1-2	2-3	> 3
Albúmina (g/l)	> 35	28-35	< 28
Tiempo de Protrombina (segundos sobre valor normal)	< 3"	3-10"	> 10"
(actividad protrombina en %)	> 50%	30-50%	< 30%
Asciti	Ausente	Ligera	Moderada a severa
Encefalopatía (grados)	Ausente	I-II	III-IV

Grado A = 5-6 puntos. Grado B = 7-9 puntos. Grado C = 10-15 puntos.

Determinados valores de laboratorio pueden ser útiles en el diagnóstico nosológico de la causa de HP. Entre ellos disponemos de la serología de virus B y C, incluyendo la cuantificación del DNA viral del virus B y la PCR del virus C; la alfa-1-antitripsina, la ferritina y el índice de saturación de transferrina, anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, anti-LKM, antimitocondriales, ceruloplasmina, porfirinas, estudios específicos de los síndromes de hipercoagulabilidad, etc.

### Ultrasonografía

La ultrasonografía (US) es por su nula invasividad, sencillez, economía y rendimiento diagnóstico, el primer método complementario a emplear en el estudio de la HP. La US puede aportar datos morfológicos y dinámicos mediante la aplicación del Doppler, confirmatorios de la HP y de la localización topográfica del punto de máxima resistencia al flujo.

La US permite estudiar la morfología del hígado y bazo, evidenciar signos sugestivos de cirrosis, como alteraciones en la ecogenicidad hepática, bordes nodulares, presencia de ascitis y lesiones focales intrahepáticas, esplenomegalia o lesiones abdominales que pueden producir HP. Además, puede estudiar la morfología de la vena porta, la vena mesentérica superior y la vena esplénica, evidenciando lesiones trombóticas en las mismas. También se puede estudiar la porción hepática de la vena cava inferior y el drenaje en la misma de las tres venas suprahepáticas, de notable interés en el estudio del síndrome de Budd-Chiari (Figura 3). Otras anomalías vasculares sugestivas de HP son la recanalización de las venas paraumbilicales y dilatación de la vena coronaria estomáquica.

Por otra parte, la US con Doppler pulsado aporta datos importantes sobre la dinámica de la circulación hepatoportal en la HP: a) La combinación del Doppler pulsado y color, asociado al estudio morfológico

gico del vaso en tiempo real, posee una certeza diagnóstica similar a la de la arteriografía para confirmar o descartar la existencia de trombosis total o parcial de la vena porta. b) Determina la dirección del flujo hepatoportal, el cuál es hepatófugo en menos del 10% de los pacientes, los cuáles presentan menor riesgo de sangrado por varices esofágicas, aunque al tener una menor perfusión hepática, tienen mayor riesgo de disfunción hepatocelular más acentuada. c) Seguimiento de los pacientes a los que se ha tratado con una derivación portosistémica, quirúrgica, aunque especialmente mediante prótesis intrahepática, para comprobar la permeabilidad de las mismas. d) Medición del flujo portal, mediante el producto de su velocidad media por el área portal. Puede ser de utilidad en la evaluación de la respuesta terapéutica a determinados fármacos. Sin embargo, la medida del flujo portal presenta problemas técnicos derivados de la dificultad en medir correctamente el área de la porta y en el cálculo de la velocidad, dependientes del observador y de la calibración de los distintos equipos de ecógrafos.



Figura 3. Imagen ecográfica en caso de síndrome de Budd-Chiari producido por una membrana en la unión de las venas suprahepáticas con la vena cava. Se observan unas venas suprahepáticas dilatadas y la señal Doppler muestra un registro plano sin las oscilaciones causadas por el ciclo cardíaco de sístole y diástole.

### Endoscopia digestiva

La endoscopia digestiva, por su aportación diagnóstica y terapéutica, constituye un método complementario crucial en el manejo de la HP.

#### Diagnóstico de varices esofágicas y/o gástricas

Debe indicarse en todos los casos de sospecha de HP, para descartar o confirmar la presencia de lesiones secundarias a la misma, como son las varices esofágicas, gástricas o la gastropatía congestiva. También nos indica el riesgo de rotura de las varices esofágicas, dependiendo del tamaño de las mismas y de la presencia de determinados signos endoscópicos de riesgo de rotura como las manchas rojo cereza, los hematoquistes y las telangiectasias (Figura 4). Ello tiene tanta importancia, que la detección de gruesas varices y la presencia de algunos de estos signos de riesgo, obliga a realizar un tratamiento profiláctico de prevención primaria de rotura de varices, farmacológico o endoscópico (Algoritmo 2).

Por otra parte, la endoscopia es vital en el manejo del paciente con HP que se presenta con su complicación más grave, la hemorragia digestiva, ya que permite el diagnóstico de la lesión responsable del sangrado, las varices esofágicas (60-80%), varices gástricas (Figura 5) (7%), gastropatía congestiva (Figura 6) (5-20%), siendo el resto ocasionadas por otras causas como úlceras, síndrome de Mallory-Weiss,

## 1.2.14

J.M. Herrerías Gutiérrez; M. Jiménez Sáenz; R. Romero Castro

etc. Una vez identificada la lesión responsable de la hemorragia, podrá establecerse el tratamiento adecuado apropiado a la lesión específica (Tabla 3).



Figura 4. Estigmas endoscópicos (telangiectasias y puntos rojos) indicativos de alto riesgo de sangrado por las varices esofágicas.

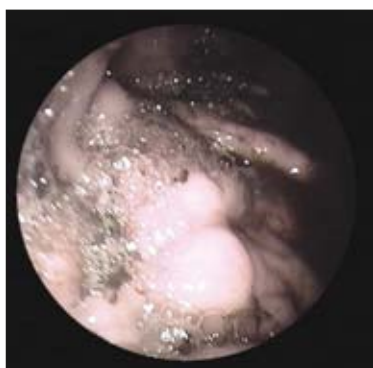


Figura 5. Varices gástricas fúndicas aisladas en un paciente con trombosis de la vena esplénica.

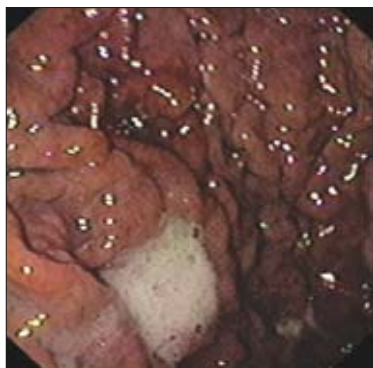
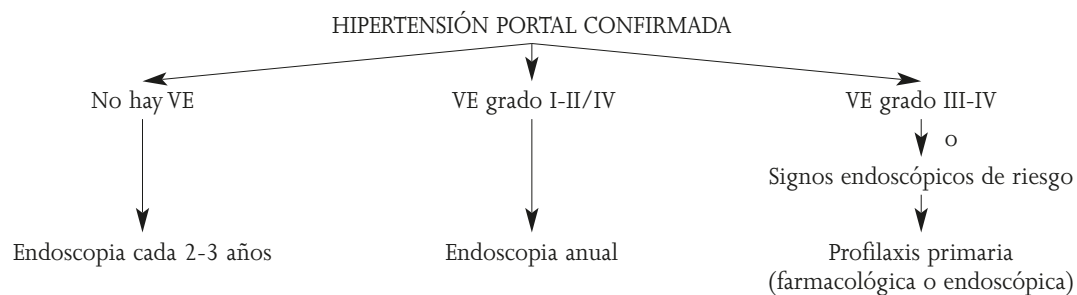


Figura 6. Gastropatía congestiva en un paciente con hipertensión portal por cirrosis por virus C y en protocolo de profilaxis secundaria endoscópica. Se observan unos pliegues fúndicos discretamente engrosados con resalte de las áreas gástricas y lesiones petequiales.

Algoritmo 2. Algoritmo de indicaciones de la endoscopia digestiva en la HP.



VE: Varices esofágicas.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS QUE REDUCEN LA PRESIÓN PORTAL POR SU EFECTO COMO VASOCONSTRICTORES O VASODILATADORES.

**VASODILATADORES**

Donantes de Óxido Nítrico  
 Nitroglicerina  
 Nitroprusiato  
 Dinitrato de isosorbide  
 5-mononitrato de isosorbide  
 Bloqueantes-Adrenérgicos  
 Ketanserina  
 Clonidina  
 Prazosin  
 Bloqueantes Angiotensina  
 Captopril  
 Irbesartan  
 Losartan

**VASOCONSTRICTORES**

Vasopresina  
 Glipresina  
 Somatostatina y análogos  
 Bloqueantes-Adrenérgicos  
 Propranolol, Nadolol, Timolol

En ciertos casos de duda entre pliegues engrosados y varices gástricas, la ecoendoscopia identificará correctamente de qué lesión se trata (Figura 7).

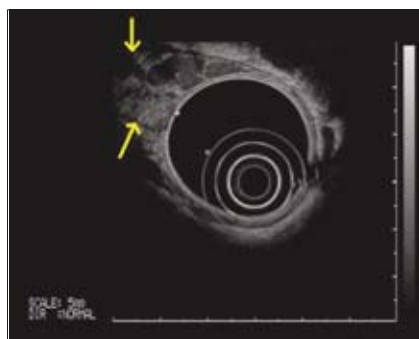


Figura 7. En la endoscopia realizada con frecuencia de 20 MHz se observan las varices gástricas en el cuadrante superior izquierdo, formando unas estructuras saculares (flechas).

### Medida de presiones variceales

Es un método limitado en la actualidad a la investigación. Consiste en la toma de presiones de la variz endoscópicamente. Puede realizarse de forma invasiva, mediante la punción de una aguja conectada a un transductor de presión, o bien, de manera no invasiva, apoyando sobre la variz una pequeña cápsula cubierta por una membrana y perfundida con nitrógeno. Los dos métodos obtienen resultados superponibles, observándose que los pacientes que han sangrado previamente por varices presentan una presión de las mismas más altas que los no sangrantes y que existe una marcada correlación entre el descenso del flujo en la vena ázygos y la tensión variceal.

### Determinación del flujo de la vena ázygos y de la circulación colateral periesofágica

En la mayoría de los pacientes con HP, las colaterales portosistémicas se forman a través del pedículo portocava superior. Así, la sangre que no pasa por el hígado pasa por las venas gástricas cortas y la vena coronaria estomáquica, forma las varices esofágicas, las cuáles drenan en la vena ázygos y ésta a su vez en la vena cava superior. Por tanto, el flujo venoso de la vena ázygos representa el flujo de la circulación colateral portosistémica y de las varices esofágicas, está significativamente aumentado en los pacientes con HP y se normaliza después de anastomosis portosistémicas o esplenorreñales, así como después del tratamiento farmacológico.

La técnica patrón oro para la medición del flujo de la vena ázygos es la termodilución, que consiste en una técnica de cateterismo, posicionando en la vena ázygos un catéter introducido a través de una vena periférica. Los valores normales del flujo de la ázygos con esta técnica son de 100-250 ml/min., mientras que en la HP alcanzan hasta los 650-700 ml. La principal utilidad de esta técnica es la monitorización de los efectos terapéuticos de los fármacos empleados en el tratamiento de la HP, como los betabloqueantes. Sin embargo, esta técnica tiene las limitaciones de su invasividad y la necesidad de disponer de un equipo radiológico.



Figura 8. Visualización de la vena ázygos mediante ecoendoscopia de tipo sectorial con Doppler color. La zona azul representa la sangre que drena en la vena cava y se aleja del transductor. La zona roja es la sangre que se acerca al transductor. La aplicación del registro Doppler pulsado permite la determinación de la velocidad de la sangre a este nivel. Las flechas señalan la columna vertebral.

Recientemente, se ha comunicado por distintos equipos de endoscopistas como el flujo de la vena ázygos puede medirse mediante ecoendoscopia sectorial con Doppler (Figura 8). Se ha observado la diferencia de flujo entre sujetos controles y pacientes con HP, como disminuye el flujo después del tratamiento farmacológico, comunicándose unos datos superponibles a los obtenidos mediante termodilución. Si estos estudios se confirman, podrían representar un avance en el seguimiento de los pacientes en proto-

colo de profilaxis primaria y secundaria, ya que al ser un método menos invasivo, podría generalizarse su empleo y monitorizar más adecuadamente a estos pacientes. También, podrían detectarse aquel subgrupo de pacientes que no responden al tratamiento farmacológico y emplear un tratamiento endoscópico más efectivo.

Por otra parte, la ecoendoscopia permite visualizar la presencia de colaterales periesofágicas y de venas perforantes, lo que permite identificar aquéllos pacientes en riesgo de que vuelvan a recidivar las varices esofágicas, en caso de que hubiesen sido erradicadas mediante terapéutica endoscópica. Así como visualizar los efectos de la terapéutica endoscópica en la pared esofágica, con la formación de trombos y desaparición de las estructuras vasculares (Figura 8).

#### Terapéutica endoscópica

Las diversas técnicas terapéuticas endoscópicas pueden emplearse en diferentes situaciones clínicas en los pacientes con HP.

**Profilaxis primaria.**- Se refiere a la prevención del primer episodio de sangrado por rotura de varices esofágicas. Está indicado en pacientes con varices esofágicas de grado III-IV y/o con signos endoscópicos de riesgo, tal como se expuso anteriormente. Actualmente, el tratamiento de elección sería el farmacológico. Sólo en caso de intolerancia, ineficacia o aparición de efectos adversos importantes, se debe plantear la profilaxis primaria con endoscopia. Por su menor tasa de complicaciones, debe emplearse la ligadura endoscópica de las varices con bandas elásticas preferiblemente a la esclerosis de varices.

**Sangrado activo.**- La endoscopia debe realizarse lo antes posible, una vez reanimado el paciente, con fines diagnósticos y terapéuticos. En la literatura se han comunicado los mismos resultados hemostáticos empleando la esclerosis (Figura 9) y la ligadura de varices (Figura 10), teniendo menor tasa de complicaciones ésta última. Sin embargo, en algunas situaciones difíciles con gran cuantía de sangrado, que dificulta la visión endoscópica, puede ser más útil la esclerosis.

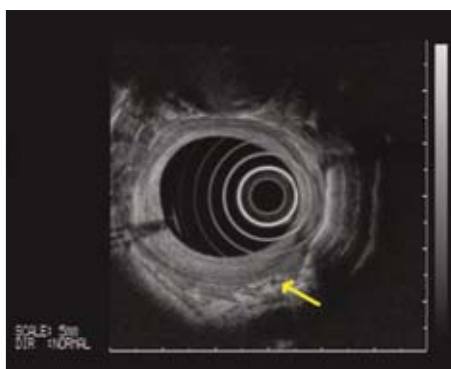


Figura 9. La ecoendoscopia (frecuencia de 20 MHz) muestra una pared esofágica engrosada, con desaparición de las estructuras vasculares, sustituidas por trombos, en un paciente al que se realizó esclerosis de varices esofágicas. Se observa también la trombosis a nivel de la entrada de una vena perforante (flecha).

**Profilaxis secundaria.**- Una vez que el paciente supera la fase aguda de la hemorragia, debe plantearse un programa de profilaxis secundaria para evitar la recidiva hemorrágica por las varices esofágicas. El tratamiento puede ser farmacológico o endoscópico. Si se emplea el tratamiento endoscópico, en la actualidad debe utilizarse la ligadura, debido a su menor tasa de complicaciones y de sesiones necesarias para

## 1.2.14

J.M. Herrerías Gutiérrez; M. Jiménez Sáenz; R. Romero Castro

la erradicación de las varices. Sin embargo, la recidiva de las varices es superior cuando se emplea ligadura en comparación a la esclerosis.

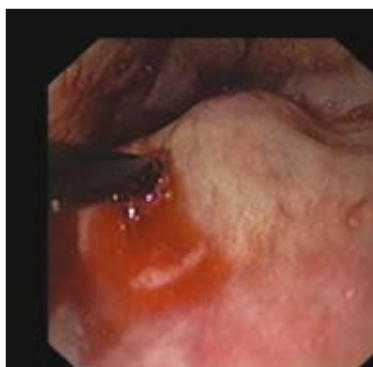


Figura 10. Técnica intravariceal de esclerosis de varices. La sustancia esclerosante es inyectada en la variz. La técnica paravariceal consiste en inyectar el esclerosante en la pared esofágica adyacente a la variz.

**Varices gástricas.**- El sangrado por varices gástricas es una situación clínica aún más dramática si cabe, debido a la magnitud del sangrado, la falta de respuesta al tratamiento médico y la dificultad en el tratamiento endoscópico. Debido al extenso plexo submucoso existente, la esclerosis o la ligadura endoscópica no consiguen la trombosis total de la variz. Además, estas técnicas pueden ocasionar una hemorragia masiva al desprenderse las escaras en los días siguientes. Un tratamiento endoscópico hemostático eficaz es la inyección de cianoacrilato, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de embolización a distancia de este material.

### Flebografía y toma de presiones

La determinación topográfica de los lugares donde mayor resistencia ofrecen al flujo sanguíneo esplenoportal origina la clasificación de la HP en presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal.

En la práctica clínica cotidiana no se emplean de forma generalizada los estudios hemodinámicos, al estar ocasionados el 90% de los casos de HP en adultos de nuestro medio por cirrosis hepática, que se manifiesta por una hipertensión portal sinusoidal. Estas técnicas se reservan para estudios fisiopatológicos y para valorar la respuesta a fármacos y técnicas derivativas. Sí deben estudiarse con estos métodos hemodinámicos aquellos pacientes con un diagnóstico etiológico de la HP no filiado o si presentan una evolución clínica que haga sospechar una variación en el punto máximo de resistencia (como puede ser una trombosis esplénica asociada).

La medición de las presiones a diferentes niveles topográficos en la HP puede determinarse por técnicas directas o indirectas. Con estas técnicas se pueden estudiar la presión portal (PP), la presión suprahepática libre (PSHL), equivalente a la presión de la vena cava inferior (PVCI), la presión suprahepática enclavada (PSHE) y el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), entre la PSHL y la PSHE,

#### Técnicas directas

Miden la PP al colocar el catéter directamente en la vena porta a través de distintas vías de abordaje. La técnica que puede emplearse actualmente consiste en medir la PP a través de la punción transhepática.

Presenta mayores riesgos que las técnicas de medición indirectas, y para medir la PVCI debe realizarse otra punción más en una vena suprahepática. Sin embargo, posee las ventajas de ofrecer un aspecto terapéutico como la embolización de colaterales, además de permitir medir con exactitud la presión presinusoidal y dar un diagnóstico de certeza en los casos de HP presinusoidal. Otras técnicas como la punción quirúrgica de la vena porta o la recanalización de la vena umbilical se han abandonado por sus elevados riesgos.

TABLA 4. TRATAMIENTO DE LAS VARICES ESOFÁGICAS.

OBJETIVOS	TERAPÉUTICA DE 1ª LINEA	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
PROFILAXIS PRIMARIA	Beta-Bloqueantes	LVE
SANGRADO ACTIVO POR VARICES ESOFÁGICAS	Endoscopia Terapéutica (LVE o EVE) y/o Tratamiento Farmacológico	DPPI o Cirugía Derivativa Taponamiento Esofágico (mientras se disponen las anteriores) (Somatostatina o glipresina)
PROFILAXIS SECUNDARIA	LVE Aislada o Combinada con Tratamiento Médico ( $\alpha$ -Bloqueantes $\pm$ Nitratos)	TIPS o Cirugía Derivativa

LVE: Ligadura de Varices Esofágicas. • EVE: Esclerosis Varices Esofágicas. • DPPI: Derivación Percutánea Portosistémica Intrahepática.

#### Técnicas indirectas

El cateterismo selectivo de las venas suprahepáticas es la técnica más empleada actualmente en el estudio de la HP y con ella se puede medir el GPVH. Ofrece la ventaja de una mayor seguridad, tolerancia y sencillez, por lo que pueden realizarse mediciones repetidas y monitorizar los efectos de la terapia farmacológica o de alguna técnica derivativa, por debajo del umbral de hemorragia de los 12 mm Hg. El catéter con un balón, introducido por una vía venosa periférica se posiciona con control radiológico en una vena suprahepática, donde se enclava (o se infla el balón) y se obtiene la PSHE, al retirarlo en la vena suprahepática se mide la PSHL. De esta forma se obtiene el GPVH, asumiendo que la PSHE es la misma que la PP, aunque lo que en realidad es medido es la presión de entrada de la sangre en el sinusoides. Sin embargo, esto no es así, en las formas de HP presinusoidal y en las cirrosis no alcohólica con predominio del componente macronodular, donde existe asociado otro componente presinusoidal.

La determinación del GPVH depara una valiosa información clínica, al poder definir un grupo de riesgo de mala evolución clínica en los pacientes que ingresan por sangrado por varices esofágicas, cuando el GPVH es superior a 20 mm Hg. Así, los pacientes con GPVH superior a 20 mm Hg, presentaron de manera estadísticamente significativa una mayor estancia en UCI, hospitalaria, mayores requerimientos transfusionales y una menor supervivencia al año.

Esta técnica posee también una faceta terapéutica, permitiendo la colocación de derivaciones portosistémicas intrahepáticas (DPPI) u otras maniobras terapéuticas, como la dilatación de membranas en el síndrome de Budd-Chiari (Figuras 11 y 12).

## 1.2.14

J.M. Herrerías Gutiérrez; M. Jiménez Sáenz; R. Romero Castro



Figura 11. Se observa un pseudopólipo secundario a la colocación de una banda elástica en una variz esofágica.



Figura 12. Paciente con síndrome de Budd-Chiari secundario a la formación de una membrana. Se observa unas suprahepáticas rellenas de contraste y cómo éste no pasa a la vena cava (cortesía del Dr. Francisco Marcos).

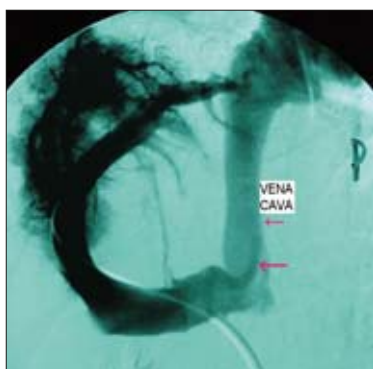


Figura 13. El mismo paciente de la figura anterior, después de realizarse la dilatación de la membrana mediante un balón neumático, se observa el paso de contraste (flechas) a la vena cava (cortesía del Dr. Francisco Marcos).

Otra técnica indirecta es la flebografía por retorno venoso. En ella se obtienen imágenes de la vena porta y de la esplénica al cateterizar selectivamente la arteria mesentérica superior y la arteria esplénica, respectivamente, observándose el retorno venoso posterior (Figura 13). En ocasiones no puede visualizarse la vena porta, debido a un fenómeno de robo de flujo por las colaterales portosistémicas, obteniéndose una falsa imagen de trombosis portal.

### **Biopsia hepática**

La biopsia hepática debe indicarse siempre que la información obtenida con la misma pueda suponer un cambio en el manejo diagnóstico y/o terapéutico del paciente. Algunas de sus indicaciones cuando no se conoce la causa etiológica o se quiere confirmar o descartar la presencia de una cirrosis establecida. También en la HP postsinusoidal sin anomalías en las venas suprahepáticas. Además del estudio histológico convencional, se realizarán sobre el tejido hepático obtenidas aquellas técnicas necesarias para obtener el diagnóstico etiológico (microscopía electrónica, cuantificación del cobre, etc.).

En el contexto de la HP, la biopsia hepática debería realizarse por vía transyugular con el objeto de obtener también un estudio morfológico y manométrico simultáneos.

## **PRINCIPIOS BÁSICOS DE TRATAMIENTO**

El enfoque terapéutico de la HP tiene dos objetivos: el tratamiento etiológico de la causa responsable de la HP y el tratamiento de las complicaciones clínicas de la HP.

Por otra parte, deberán adoptarse las medidas preventivas que eviten un empeoramiento de la HP (como los aportes excesivos de líquidos en caso de hemorragia, etc). También deberán evitarse aquellos fármacos hepatotóxicos y especialmente los antiinflamatorios no esteroideos, para evitar el deterioro de la función renal.

### **Tratamiento etiológico**

Su objetivo sería suprimir la causa nosológica responsable de la HP o bien, atenuar o demorar la progresión de la enfermedad a estadios más avanzados con un consecuente agravamiento de la HP.

Desafortunadamente, en la mayoría de los casos, en los países occidentales los pacientes son diagnosticados al presentar una complicación de la HP secundaria a una cirrosis hepática, con un componente anatómico responsable del aumento de resistencia intrahepática no modificable, en la actualidad. Sin embargo, sí es importante suprimir la causa de la misma, siempre que sea posible, por ejemplo, el alcoholismo, al objeto de evitar una mayor progresión de la enfermedad o, incluso de mejorar parcialmente la HP, como ocurre al abandonar el hábito alcohólico. Además, aunque no se ha documentado una regresión de la cirrosis, sí se ha observado una reducción progresiva de la fibrosis cuando se ha tratado la enfermedad causante, como en la hepatitis crónica por virus C, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, hemocromatosis y el alcoholismo.

No obstante, y aunque mucho más infrecuentes en nuestro medio, hay una serie de causas de HP (Tabla 1) que sí son potencialmente tratables. Así, tenemos entre otras, el síndrome de Budd-Chiari, en el que no sólo deberá tratarse el problema mecánico que produce al flujo sanguíneo la obstrucción de las suprahepáticas, causante de la HP, sino que deberá investigarse su causa etiológica, probablemente una discrasia sanguínea subyacente.

### Tratamiento de las complicaciones clínicas

Las complicaciones clínicas más frecuentes y graves de la HP son la rotura de varices esofágicas y la ascitis. El tratamiento debe basarse en los mecanismos fisiopatológicos responsables de la aparición de estas complicaciones.

El fármaco ideal sería un agente con propiedades antifibróticas, que relajara las células estrelladas hepáticas y disminuyera el flujo sanguíneo portal.

La fibrosis es el principal factor responsable de la resistencia hepática aumentada en la HP y junto al establecimiento de la cirrosis, está asociada a un incremento significativo de la morbilidad y mortalidad.

Los intentos de tratamiento de la fibrosis en la cirrosis hepática con fármacos como la colchicina no han demostrado su eficacia en prolongar la supervivencia de los pacientes cirróticos ni en reducir la fibrosis a los 24 meses.

Los datos obtenidos en experimentación animal apuntan hacia un papel primordial de las células estrelladas hepáticas en la fibrosis del espacio extracelular hepático, produciendo una variedad de proteínas del tipo colágeno (especialmente del tipo I) y otras no colágenas, que se depositan en la matriz extracelular. Si no se suprime el agente nosológico, las células hepáticas estrelladas seguirán activas y produciendo estas sustancias, la fibrosis seguirá incrementándose hasta ocasionar la desestructuración de la arquitectura vascular y la formación de los nódulos cirróticos. La fibrosis podría ser reversible al desaparecer el agente etiológico responsable del daño hepático y la estimulación de las células estrelladas hepáticas, así como al producirse agentes que degraden la matriz extracelular (especialmente el colágeno de tipo I), como las metaloproteasas de la matriz, sintetizadas por las células estrelladas y las células de Kupffer. Por todo lo anterior, un objetivo terapéutico para revertir la fibrosis, sería la eliminación o la desactivación de las células estrelladas activadas, desarrollando agentes antifibróticos que potencien o remedien la capacidad hepática de reversibilidad de la fibrosis con resolución de la misma y normalización de la arquitectura hepática.

Cada vez está adquiriendo más importancia el conocimiento de las propiedades de las células estrelladas hepáticas o de Ito como responsables del incremento de la resistencia intrahepática, en diversas hepatopatías, como consecuencia de su actividad contráctil, al producirse una transformación fenotípica, en respuesta a diversos agentes, transformándose en miofibroblastos (alfa-actina positivos). Los objetivos de la investigación son encontrar agentes que actúen sobre las células estrelladas revirtiendo su capacidad contráctil. El bloqueo de los receptores Endotelina-1A produciría un bloqueo en la capacidad de contracción y proliferación de las células estrelladas. Otra área de investigación es la de administrar sustancias donantes de óxido nítrico que actúen sobre las células estrelladas hepáticas activadas, produciendo relajación de las mismas y disminución en su producción de sustancias profibróticas. En este sentido, la administración de adenovirus recombinantes portadores del gen óxido nítrico sintetasa ha mostrado una reducción significativa en la resistencia intrahepática y en la presión portal en diversos modelos experimentales, lo que abre el campo a la terapia génica.

Estos datos obtenidos en estudios *in vitro* y en experimentación animal, acerca de los efectos vasomotores y antifibróticos sobre las células estrelladas hepáticas deberán continuarse con estudios clínicos y abren la puerta a la terapia génica de la HP.

En el momento actual, los fármacos disponibles en la práctica clínica que reducen la presión portal son los fármacos con un efecto vasoconstrictor o vasodilatador (Tabla 3).

En la HP están aumentados la resistencia hepática al flujo por la fibrosis, así como el flujo sanguíneo esplácnico. La resistencia vascular tiene un componente estructural no modificable y otro dinámico (aumento del tono vascular), sobre el que sí se puede actuar terapéuticamente, estimándose que supone un 20-30% de la resistencia intrahepática total. La reducción de la presión portal puede conseguirse reduciendo la resistencia intrahepática y/o disminuyendo el aflujo sanguíneo a la porta. Los fármacos empleados pueden ser vasoconstrictores o vasodilatadores. Los fármacos vasoconstrictores reducen el flujo sanguíneo esplácnico, mientras que los vasodilatadores disminuirán las resistencias vasculares intrahepáticas y la de las colaterales portosistémicas.

### **Reducción de la resistencia intrahepática aumentada**

La disminución del óxido nítrico en el sinusoides hepático y la hipersensibilidad a los agentes adrenérgicos (como las catecolaminas y la angiotensina), son los principales responsables del aumento de la resistencia vascular intrahepática de carácter funcional, no morfológico, sobre los que se puede actuar en la práctica clínica. Los fármacos que liberan óxido nítrico, los bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos y los bloqueantes de la angiotensina producirán una vasodilatación en el lecho sinusoidal hepático y una disminución de la resistencia intrahepática que se traduce en un descenso del GPVH en una media del 17%. Los vasodilatadores reducen la presión de perfusión del hígado cirrótico en un 15-20% y no ejercen efecto alguno en el hígado sano. Además, teóricamente, estos fármacos poseerían la ventaja de mejorar la función hepática al actuar sobre la microcirculación del hígado.

Sin embargo, los vasodilatadores tienen una serie de efectos indeseables dado que su mecanismo de acción no se limita al local del lecho hepático. Estos fármacos actúan a nivel sistémico, produciendo una vasodilatación en el territorio esplácnico (con una vasoconstricción refleja) y sistémico (con una hipotensión clínicamente significativa, activación de los sistemas adrenérgicos neurohormonales, retención de sodio y agua e hipervolemia).

### **Reducción del hiperflujo portal**

Esta acción se consigue con los fármacos vasoconstrictores con acción preferencial a nivel esplácnico. Sus efectos beneficiosos son la disminución del flujo sanguíneo portal y del flujo a través de las colaterales portosistémicas, disminuyendo la presión portal y el GPVH.

Debido a su modo de administración parenteral, la vasopresina, la glipresina y la somatostatina se emplean en la fase aguda de la hemorragia por varices esofágicas. Debido a sus severos efectos indeseables, la vasopresina no está indicada actualmente. En cambio, la somatostatina y sus análogos poseen un buen perfil de seguridad lo que permite su administración en pacientes inestables y por períodos prolongados de tiempo. Se cree que la somatostatina actúa inhibiendo la liberación de péptidos vasoactivos, especialmente el glucagón.

Por otra parte, al poderse administrar por vía oral, los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos no selectivos son los fármacos utilizados de forma crónica para disminuir el GPVH (en una media del 15%). Reducen el flujo sanguíneo portal mediante dos mecanismos: la reducción del gasto cardíaco y la vasoconstricción esplácnica. Sin embargo, la presión portal es reducida en una menor proporción a la del flujo portal debido a que se produce un aumento de la resistencia en las colaterales debido a una reducción del radio de estos vasos al llegarles un menor flujo sanguíneo. Esto tiene como consecuencia beneficiosa una reducción del flujo en las colaterales que alimentan las varices esofágicas, reduciendo el riesgo de su rotura.

No obstante, los  $\beta$ -bloqueantes tienen una serie de importantes efectos indeseables.

A nivel sistémico producen un aumento de la presión arterial, una disminución del gasto cardíaco y del flujo en las coronarias. Por otra parte, al disminuir el flujo sanguíneo hepático producen un empeoramiento de la función hepática. Esto explica la mala tolerancia a estos fármacos de los pacientes con una función hepática comprometida. Además, aunque el 60-70% de los pacientes tratados con propranolol reducen su presión portal, sólo un 10-30% de los tratados la reducen en un porcentaje superior al 20%, por lo que antes de su empleo debería realizarse un estudio hemodinámico con toma de presiones, así como determinaciones posteriores para monitorizar si esta terapéutica es efectiva para reducir de forma significativa el GPVH.

### Terapia combinada

La actuación conjunta sobre la resistencia vascular y el hiperflujo se consigue con el empleo combinado de fármacos vasodilatadores y vasoconstrictores. Su base racional es la de potenciar sus acciones beneficiosas, así como minimizar los efectos indeseables, descritos anteriormente para ambos tipos de fármacos.

La terapia combinada de propranolol más nitratos reduce el GPVH aproximadamente en un 20%. Una reducción del 24% en el GPVH se consigue con la combinación de propranolol más prazosín, aunque también aparecen mayores efectos secundarios, como hipotensión y retención hídrica.

El carvedilol es un beta-bloqueante no selectivo con propiedades anti-adrenérgicas  $\alpha$ -1, pero que presenta importantes efectos secundarios que precluden su uso en la clínica.

En el momento actual, ante la falta del fármaco ideal, el tratamiento de la HP deberá basarse en la administración combinada de los diversos fármacos disponibles, al objeto de producir una reducción significativa de la presión portal, que sea objetivada, y esté bien tolerado por el paciente.

## TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN SITUACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

En este apartado nos referiremos exclusivamente al tratamiento de la hemorragia por rotura de varices esofágicas. Las otras complicaciones clínicas de la HP son abordadas en otros capítulos de esta obra.

Uno de los criterios hemodinámicos que definen la HP es que el GPVH supera su valor normal de 5 mm Hg. Sin embargo, se afirma que cuando el GPVH supera los 10 mm Hg, la HP es clínicamente significativa, ya que cuando se supera este umbral de presiones, se desarrollan las colaterales portosistémicas y las varices esofágicas, así como puede aparecer la ascitis. Por otra parte, un descenso del GPVH por debajo del umbral de los 12 mm Hg o una reducción del 20% del valor del GPVH, protegen del riesgo de hemorragia varicosa y alarga la supervivencia.

La hemorragia por varices es la complicación más grave de la HP y a pesar de la mejoría en su pronóstico observada en las últimas cuatro décadas, continúa teniendo una mortalidad aproximada del 50% en su primer episodio y una mortalidad añadida del 30% en cada episodio de recidiva hemorrágica. Por ello, el tratamiento de esta complicación de la HP debe ser preventivo. Se intentará evitar el primer episodio de sangrado (profilaxis primaria), si se produce, se deberá obtener la hemostasia lo más rápida y eficazmente posible, y por último, prevenir la recidiva hemorrágica (profilaxis secundaria).

A continuación se exponen las medidas terapéuticas aconsejables para cada situación clínica, recomendadas en función del grado de evidencia científica aportado por los ensayos clínicos randomizados, los metaanálisis y la última conferencia de consenso de Baveno sobre HP.

### Prevención del primer episodio de sangrado por varices esofágicas

Una vez que se detectan varices esofágicas en un paciente con cirrosis hepática, el riesgo de hemorragia por las mismas es del 25-35% en los siguientes 2-3 años. El riesgo de sangrado depende del tamaño de las varices y la tensión de la misma (la cual es exponente del grado de presión portal), de determinados signos pronósticos endoscópicos de rotura de la variz (manchas rojas, varices sobre varices, hematoquistes) y del grado de deterioro de la función hepática. Los pacientes que deben incluirse en un programa de profilaxis primaria serán los que tengan varices grandes (grado IV) y con los signos endoscópicos de mal pronóstico.

Los beta-bloqueantes se han mostrado efectivos en diferentes estudios controlados en la profilaxis primaria y tienen una relación coste efectividad, mientras que la terapéutica endoscópica y la cirugía derivativa no la presentan. Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de hemorragia al 15-18%. El uso de nitratos como monoterapia no está admitido al mostrar el seguimiento de estos pacientes una mayor tasa de mortalidad. El empleo combinado de beta-bloqueantes y nitratos está en evaluación para determinar su eficacia y seguridad a largo plazo. En los pacientes que no responden a los beta-bloqueantes, que desarrollan efectos adversos severos o con mala función hepática, la LVE es el tratamiento recomendado.

### Tratamiento del episodio agudo de sangrado por varices

La hemorragia por varices esofágicas constituye una situación de emergencia vital, por la repercusión hemodinámica que supone la pérdida de sangre, así como por las complicaciones que la hipovolemia puede deparar en otros sistemas del organismo, como puede ser el deterioro de la función hepática.

La actuación ante un paciente con sospecha de hemorragia por varices debe orientarse al soporte vital del paciente, el diagnóstico de certeza del origen de la lesión y su tratamiento específico. La primera medida es estabilizar hemodinámicamente al paciente, evitar la aspiración pulmonar y mediante la monitorización de la presión venosa central, evitar una sobrecarga de la volemia y el subsecuente agravamiento de la HP. También se debe administrar un tratamiento antibiótico sistémico, especialmente en pacientes con ascitis, para evitar la contaminación bacteriana.

Una vez que el paciente está hemodinámicamente estabilizado, la endoscopia debe realizarse lo más precozmente posible para confirmar el diagnóstico, ya que los pacientes con cirrosis pueden sangrar por lesiones distintas como la úlcera péptica, o bien, detectar determinadas lesiones o estigmas endoscópicos que denotan el origen de la hemorragia, pero que desaparecen en pocas horas, como pueden ser los tapones de fibrina. Por otra parte, la endoscopia puede conllevar asociado un acto terapéutico, mediante esclerosis o ligadura de las varices, obteniéndose la hemostasia en un 90%.

Sin embargo, el tratamiento farmacológico posee las ventajas de poder administrarse tan pronto como aparezca la hemorragia, no requiere de la cualificación técnica de la endoscopia y para aquellos fármacos con un buen perfil de seguridad, puede asumirse el administrarlos aunque el origen de la lesión se demuestre posteriormente que no correspondía a una complicación de la HP. En el momento actual, los fármacos a emplear en la fase aguda de la hemorragia por varices son la vasopresina y sus derivados y la glipresina. Un tratamiento prometedor es la asociación de una técnica terapéutica endoscópica y de un fármaco, somatostatina u octreótido, durante al menos 5 días.

Un nuevo enfoque terapéutico basado en la corrección de la hemostasia alterada en los pacientes cirróticos, sería la administración intravenosa del factor VII recombinante. En la actualidad existe un estudio controlado cuyos resultados no se han comunicado aún.

## 1.2.14

J.M. Herrerías Gutiérrez; M. Jiménez Sáenz; R. Romero Castro

A pesar del tratamiento endoscópico y farmacológico, en un 10-20% de los pacientes no se controla el sangrado o presentan una recidiva hemorrágica precoz. Ello supone un agravamiento del pronóstico y la adopción de medidas terapéuticas alternativas, como el taponamiento esofágico, la implantación de una DPPI, la cirugía derivativa o el trasplante hepático. Debido a la elevada tasa de complicaciones, el taponamiento esofágico sólo debe emplearse como medida puente mientras están disponibles otras como la cirugía o la DPPI. Las técnicas derivativas, tanto la DPPI como la cirugía son altamente eficaces en obtener la hemostasia, sin embargo, tienen una elevada tasa de complicaciones, con una mortalidad al mes cercana al 100% en pacientes con función hepática severamente deteriorada, que son los que mayor riesgo tienen de presentar una hemorragia no controlable. También, estas técnicas requieren un alto grado de cualificación y tienen un elevado coste económico. Por otra parte, debido a la escasez de injertos disponibles, el trasplante hepático no es una terapéutica accesible a la mayoría de estos pacientes.

Por tanto, en la actualidad, todavía hay un grupo de pacientes en los que el tratamiento hemostático de la fase aguda es problemático. Nuestro grupo ha comunicado recientemente la eficacia en obtener la hemostasia, con la administración intravenosa de factor VII recombinante activado, tanto en un caso de varices gástricas sangrantes, como en pacientes con varices esofágicas sangrantes (Figuras 14, 15 y 16) refractarias al tratamiento de primera línea, farmacológico y endoscópico, según los criterios de la conferencia de Baveno III. En espera de estudios controlados que evalúen su eficacia, seguridad y dosificación, en el contexto de la hemorragia activa y refractaria, este fármaco puede representar un agente terapéutico de extrema utilidad en estos casos de extrema dificultad terapéutica.



Figura 14. Se observan la vena porta y la vena mesentérica superior (VMS), aunque no la vena esplénica, que presentaba una trombosis (cortesía del Dr. Francisco Marcos).

### Prevención de la recidiva hemorrágica varicosa

Dado que los pacientes que han sangrado por varices esofágicas tienen un riesgo de recidiva hemorrágica del 80% en los dos años siguientes, se debe instaurar un programa de prevención de la recidiva, o profilaxis secundaria. Un metaanálisis de 10 estudios que comparan el tratamiento con propranolol o con escleroterapia en la prevención de la recidiva hemorrágica ha mostrado una tasa similar de resangrado y de supervivencia y un mayor índice de complicaciones con la escleroterapia (Figuras 17 y 18). Sin embargo, la ligadura endoscópica de varices presenta una significativa menor tasa de complicaciones y de sesiones necesarias para obliterar las varices. La elección del tratamiento profiláctico endoscópico o farmacológico dependerá del grado de cualificación en la técnica endoscópica, tolerancia, eficacia, cumplimiento y elección del paciente.

El tratamiento combinado con ligadura más una terapéutica farmacológica es una alternativa racional y debería plantearse en caso de recidiva hemorrágica en un paciente tratado previamente con fármacos o endoscopia.

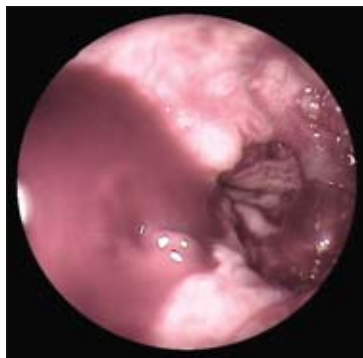


Figura 15. Sangrado a chorro por variz esofágica en paciente esclerosado 48 horas antes y en tratamiento con somatostatina.

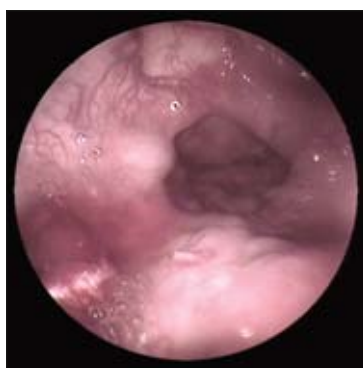


Figura 16. Tras la administración de factor VII recombinante activado por vía intravenosa, se observa la hemostasia inmediata con la formación de un tapón hemostático en el lugar de la rotura de la variz esofágica.

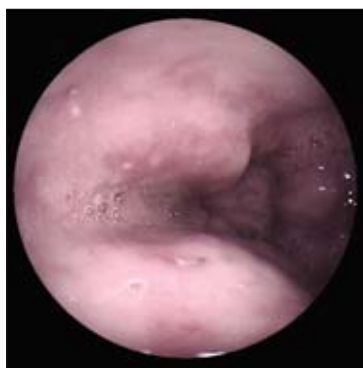


Figura 17. Tres días más tarde el clavo hemostático persiste.



Figura 18. Estenosis esofágica en un paciente tratado previamente con esclerosis de varices. Se observa un cordón de varices por encima de la estenosis.



Figura 19. Orificio de una formación pseudodiverticular secundario a esclerosis de varices esofágicas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Caletti GC, Fusaroli P. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2001; 33: 158-66.  
*Revisión del papel actual y de las futuras aplicaciones prácticas de la ecoendoscopia en la hipertensión portal.*
- D'Amico G, Criscuoli V, Fili D, Mocciaro F, Pagliaro L. Meta-analysis of trials for variceal bleeding. *Hepatology* 2002; 36: 1023-4.  
*Reciente metaanálisis sobre los diferentes estudios realizados en la hemorragia por varices esofágicas.*
- De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-52.  
*Importante revisión que establece en la última reunión de Baveno, las definiciones consensuadas sobre los principales eventos que acontecen en la historia natural de la hipertensión portal.*
- García-Tsao G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120:726-748.  
*Revisión exhaustiva sobre las dos principales complicaciones de la hipertensión portal.*
- Jiménez M, Rebollo J, Herrerías JM. Entidades clínicas asociadas a hipertensión portal. Aproximación al diagnóstico y al tratamiento. En: *Tratado de Hepatología, tomo II* (Herrerías JM, Díaz A, Jiménez M, eds.). Universidad de Sevilla. Secretariado de Publicaciones. Sevilla 1996: 749-800.  
*Se revisan especialmente los aspectos diferenciales de las principales entidades clínicas asociadas a la hipertensión portal.*

- Piscaglia F, Donati G, Serra C, et al. Value of splanchnic Doppler ultrasound in the diagnosis of portal hypertension. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27:893-9.  
Se pormenorizan las aportaciones de la ecografía en el estudio de la hipertensión portal, por uno de los grupos con más experiencia a nivel mundial.
- Reynaert H, Thompson MG, Geerts A. Hepatic stellate cells: Role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50: 571-81.  
Revisión sobre el papel de las células estrelladas en la fisiopatología de la hipertensión portal.
- Romero R, Jiménez M, Pellicer F, Caunedo A, Barroso N, García J, Herrerías JM. A case of bleeding gastric varices treated with recombinant factor VII. *Rev Esp Enferm Digest* 2001; 93: 675-6.  
Se describe el primer caso de hemorragia digestiva alta por varices gástricas en el que un tratamiento médico obtiene hemostasia tras la administración de factor VII recombinante.
- Romero R, Pellicer F, Jiménez M, et al. Recombinant activated factor VII in the treatment of four cases of severe hemorrhage from portal hypertension (PH). *Gastroenterology* 2002; 122: A-79.  
Se aportan los primeros cuatro casos de hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal tratados por nuestro grupo y comunicados en ponencia oral en la reunión de la *Digestive Disease and Week* del año 2002, celebrada en San Francisco.
- Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669-80.  
Otra revisión sobre la principal complicación de la hipertensión portal, con referencia a los distintas estrategias de manejo de estos pacientes y a las implicaciones económicas que las distintas alternativas terapéuticas posibles presentan.