

Hipertensión portal

Guillermo Silva P.⁽¹⁾

PORTAL HYPERTENSION

Portal hypertension (PH) defined as an increase of hydrostatic pressure in the portal vessels is a relevant clinical condition. Pathogenesis of PH, and classification according to anatomical level of increased resistance, as well as the different etiological conditions are analyzed. Mechanisms involved in the development and rupture of gastro-esophageal varices and the consequent variceal hemorrhage are reviewed. The different choice of treatment available in the prevention of variceal bleed or when hemorrhage occurs are discussed.

Key words: Portal hypertension, esophageal varices, hemorrhage.

Definición

La hipertensión portal (HP) se define como el aumento sostenido de la presión hidrostática en el sistema venoso portal, con lo cual el gradiente de presión que se genera entre la vena porta y la vena cava inferior, sobrepasa los 5 mmHg, considerado el valor límite de lo normal. A consecuencia de ello, se desarrolla una extensa circulación colateral, la que deriva una parte importante del flujo portal a la circulación sistémica¹.

Aspectos fisiopatológicos

En todo sistema vascular, el gradiente de presión entre los dos extremos de un vaso sanguíneo, depende directamente del flujo que lo atraviesa y de las resistencias que se oponen a dicho flujo. En la circulación portal, la resistencia resulta de la sumatoria de las resistencias parciales ejercidas por la vena porta, vénulas portales intrahepáticas, sinusoides, venas centrolobulillares y suprahepáticas. De esta

forma el aumento de gradiente de presión portal (GPP), puede deberse tanto a un incremento del flujo portal como de resistencias en el sistema venoso hepático. Son excepcionales las situaciones en que sólo el aumento del flujo portal provoca HP (Ej.: fistulas arterio-portales). En la mayoría, el aumento de la *resistencia* que puede ocurrir a nivel pre-hepático, intra o post-hepático, constituiría el mecanismo iniciador de la HP. Consecutivo a ello, *el incremento del flujo portal* contribuiría al desarrollo y perpetuación de la HP. Este último fenómeno se produciría secundariamente a una marcada vasodilatación esplácnica, a consecuencia de la liberación excesiva de sustancias vasodilatadoras endógenas, principalmente de origen endotelial, neuronal y humoral². El factor endotelial más relevante sería el óxido nítrico (NO)³. Secundario a la vasodilatación esplácnica y sistémica, se desarrollaría una respuesta neurohumoral compensatoria, mediada por hipersecreción de angiotensina, hormona anti-diurética y norepinefrina, cuyos principales efectos serían vasoconstricción y retención de

⁽¹⁾ Clínica Las Condes.

Recibido: 8/9/2009

Aceptado: 16/10/2009

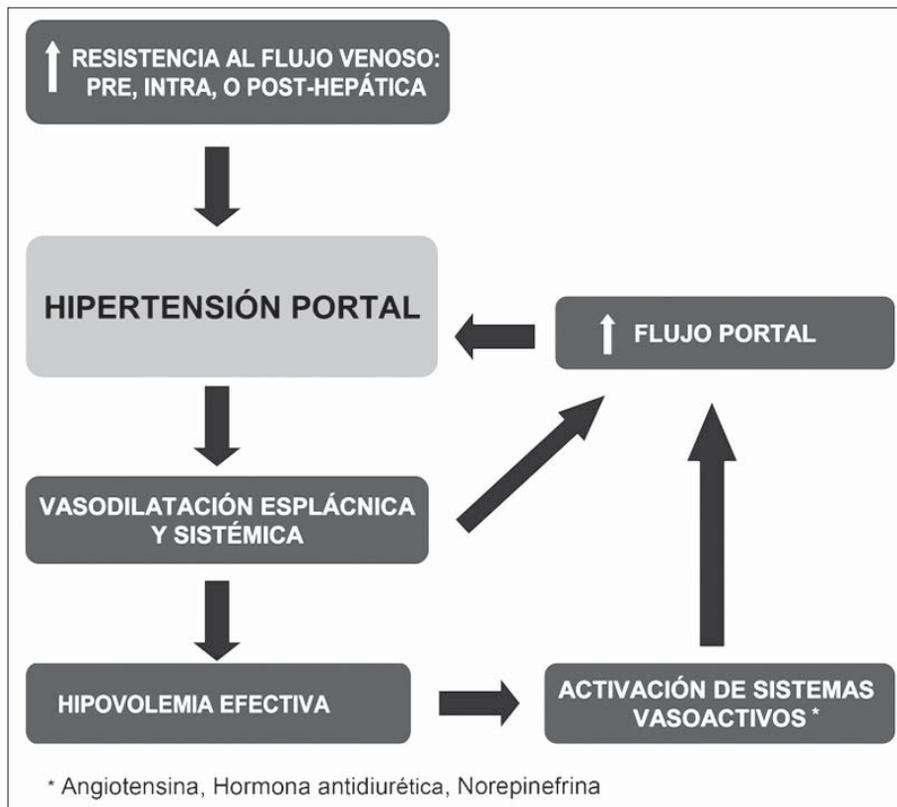


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico de la hipertensión portal.

sodio y agua. De esta forma, se constituye la hipervolemia que ocasiona el aumento en el gasto cardíaco y de flujos sanguíneos regionales, contribuyendo al incremento del flujo venoso portal y por ende de la presión portal (Figura 1).

Resistencias intrahepáticas. En pacientes cirróticos, el aumento de las resistencias vasculares no serían sólo consecuencia de la distorsión de la arquitectura hepática, sino también existiría un componente dinámico, susceptible de modificar con fármacos. Los responsables de ello, serían la activación de células con capacidad contráctil, presentes en la microcirculación hepática (células estrelladas y miofibroblastos portales, septales y de vénulas portales). Las primeras corresponden a los pericitos de sinusoides, los que ejercerían su papel al transformarse en miofibroblastos capaces de contraer los sinusoides⁴. Finalmente, el aumento dinámico de las resistencias intrahepáticas, se

produciría por un desequilibrio entre estímulos vasoconstrictores y vasodilatadores. Vasoconstrictores endógenos como endotelina, estimulación alfa-adrenérgica, leucotrienos, tromboxano A₂ y angiotensina II, presentarían una actividad aumentada⁵, mientras que la producción de NO estaría disminuida. Esta última alteración se produciría por disfunción endotelial en la microcirculación hepática (Tabla 1).

Clasificación de la HP según el lugar donde ocurre el aumento de resistencias

La HP puede clasificarse anatómicamente en *prehepática*, *intrahepática* o *posthepática*, dependiendo del lugar donde ocurre el aumento de resistencia; igualmente puede clasificarse desde el punto de vista hemodinámico, en función de donde ocurre el incremento de la resistencia respecto al sinusoides⁶ (Figura 2).

En la HP *prehepática*, el obstáculo al flujo esplácnico se produce en el sistema venoso portal antes del hilio hepático. Las causas más frecuentes son las malformaciones portales y la trombosis esplenoportales. Por definición, en estos casos el incremento de la resistencia es presinusoidal. En la HP *intrahepática*, el aumento en la resistencia puede localizarse a

Tabla 1. Sustancias con capacidad de modificar las resistencias intrahepáticas

Agente	Contracción	Relajación
Endotelina-1	++++	
Trombina	++++	
Agiotensina-II	+++	
Sustancia P	+++	
Adenosina	+++	
Tromboxano	+++	
Vasopresina	++++	
Adrenomedulina		++
Óxido nítrico		++
Activador plaquetario	+	
Agentes AMPc intracelulares		+++
Lipo PGE ₁		++

nivel presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal. En las primeras, la alteración se produce en las ramificaciones de la vena porta, sin alterar el sinusoides; ejemplos de ella: esquistosomiasis, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis y etapas precoces de la cirrosis biliar primaria), e HP idiopática. Las sinusoidales son las más frecuentes; éstas se observan en la cirrosis alcohólica, hepatitis alcohólica, hepatitis agudas graves y daños hepáticos por fármacos. En las postsinusoidales, la alteración se produce en las vénulas hepáticas terminales, como ocurre en la enfermedad venooclusiva. En la HP *posthepática*, existe una obstrucción a la salida de la sangre del hígado, con congestión pasiva del mismo. Las causas más comunes son: insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis constrictiva y síndrome de Budd-Chiari.

Importancia de la HP en la cirrosis hepática

En cirróticos el diagnóstico de HP tiene consecuencias importantes tanto pronósticas como terapéuticas. A semejanza de lo que ocurre en la hipertensión arterial, la definición de HP se basa en la medición cuantitativa de la misma. Como se ha señalado, valores sobre 5 mmHg, se consideran diagnósticas. Sin embargo, la

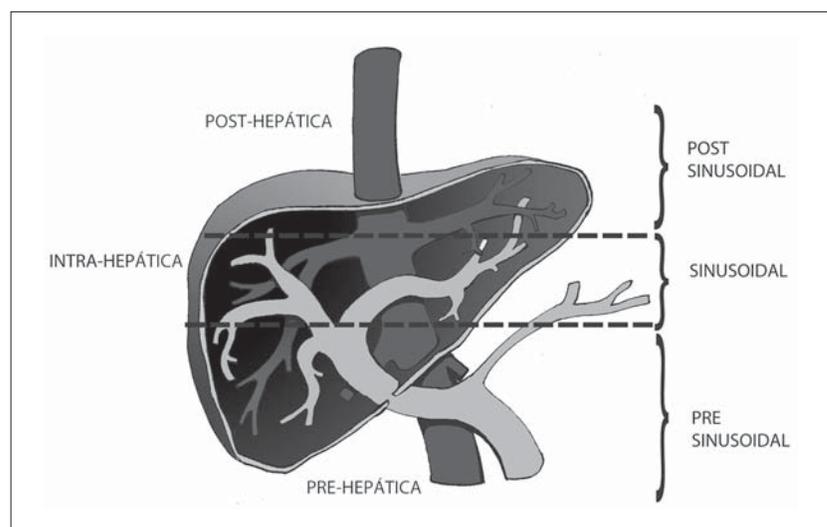


Figura 2. Clasificación de la hipertensión portal según lugar donde ocurre el aumento de las resistencias.

medición de la HP se efectúa sólo en algunos centros. Por ello la mayor parte del conocimiento de esta entidad, se fundamenta en la información que deriva del desarrollo de sus complicaciones. No existe unanimidad de cuándo considerar la HP como clínicamente significativa. Este concepto consideraría el nivel de presión portal por sobre el cual existiría alto riesgo de desarrollar complicaciones y en el cual debería plantearse tratamiento profiláctico. Se ha considerado, para tales efectos, un aumento de presión portal (PP) por sobre 10 mmHg⁷; también la presencia de várices esófago-gástricas, el antecedente de hemorragia variceal y/o ascitis.

¿Cuándo evaluar?

Para definir el momento en que los pacientes deben ser evaluados por primera vez, es preciso conocer algunos aspectos de la historia natural de la HP en cirróticos. Por ejemplo, se estima que la prevalencia de várices esofágicas es del orden del 60% y más frecuente en cirróticos descompensados. De los estudios no invasivos, se han analizado: recuento plaquetario, esplenomegalia, dilatación de la vena porta por ecografía, velocidad del flujo portal (eco-doppler) y circulación colateral. Ninguna de estas variables ha podido reemplazar a la evaluación endoscópica⁸. Por lo anterior, se considera que la primera evaluación debe incluir una endoscopia digestiva alta, la que debe efectuarse al momento del diagnóstico inicial de la cirrosis.

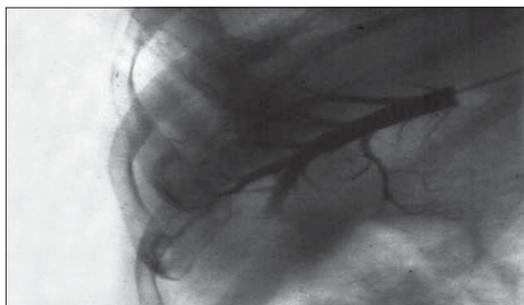


Figura 3a. Catéter-balón ocluyendo vena suprahepática.

¿Cómo evaluar?

Medición de la presión portal (PP)

Se mide con técnicas indirectas, mediante la colocación de un catéter provisto de balón en venas suprahepáticas; de esta forma se resta la presión hepática libre (equivalente a la presión en vena cava inferior), a la observada al enclavar el catéter en vena suprahepática; de la diferencia de ambas se obtiene la gradiente de presión portal (GPP) (Figura 3). Esta técnica es segura y reproducible (coeficiente de variación del 2,6%)⁷. También permite mediciones sucesivas sin movilizar el catéter, lo que es de utilidad en la evaluación de fármacos vasoactivos. En pacientes con cirrosis alcohólica, la presión enclavada es igual a la presión sinusoidal. También en cirróticos por virus C, la GPP es equivalente a la medición directa en la vena porta.

Relación entre GPP y várices esofágicas: Diferentes estudios han sugerido que se requieren GPP mayores a 10 mmHg para desarrollar várices, mientras que cerca del 40% de pacientes sin várices, tienen GPP menor a 12 mmHg. La PP tiende a ser mayor en sujetos con várices grandes *versus* con aquellos con várices pequeñas. También se ha comunicado una disminución en el tamaño variceal, en quienes la PP baja de 12 mmHg o con caídas mayores al 15% de ésta⁹.

Relación entre PP y hemorragia variceal: La medición de la GPP constituiría una variable predictiva independiente de sangramiento

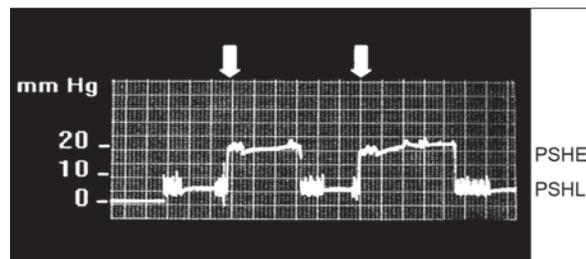


Figura 3b. Presión portal expresada como gradiente: PSHE-PSHL. PSHE: Presión suprahepática enclavada. PSHL: Presión suprahepática libre.

variceal. GPP mayores a 12 mmHg se asociarían con esta complicación. Esta observación inicial se ha corroborado en estudios posteriores, evaluando la recurrencia de hemorragia por várices esofágicas, en sujetos sometidos a derivaciones porto-sistémicas intrahepáticas. Reducciones en la GPP espontáneas > a 15% o farmacológicas (> a 20%), reducen significativamente el riesgo de sangramiento aún con persistencia de várices en la endoscopia⁸.

Valor pronóstico de la GPP: Esta variable ha demostrado ser predictiva de sobrevida a largo plazo, en pacientes cirróticos; también de mortalidad en pacientes con sangramiento variceal reciente (> 20 mmHg).

Evaluación endoscópica de várices

Como predictor de hemorragia variceal: Tanto la presencia como el tamaño variceal, son predictivas de riesgo de sangramiento; este riesgo es mayor en aquellos pacientes con várices de mayor tamaño¹⁰.

Como valor pronóstico: En análisis de regresión múltiple, la presencia de várices esofágicas constituiría una variable predictiva independiente de mortalidad por cirrosis.

Variabilidad en la evaluación endoscópica de várices: Se han evaluado la variabilidad de distintas variables endoscópicas, entre diferentes observadores, en cirróticos. Los hallazgos endoscópicos en los que hay mayor conformidad son la presencia de signos rojos en várices esofágicas y el tamaño de las mismas; las menos, la presencia de várices esofágicas (especialmente en las de pequeño tamaño) y el tamaño de várices gástricas. La concordancia en la estimación de estas variables, no depende necesariamente de la experiencia del observador⁸.

Variables no invasivas en el diagnóstico de várices esofágicas

Variables clínicas: El diagnóstico no invasivo de várices esofágicas, ha sido evaluado principalmente en cirróticos. Las variables, en orden decreciente de importancia con valor

independiente serían: recuento plaquetario, protrombina y arañas vasculares. En algunos estudios, recuentos plaquetarios < 160.000, serían predictivos de várices esofágicas grandes. Estas últimas serían altamente improbables con plaquetas > 260.000 (valor predictivo negativo > 91%)¹⁰. En otros, sin embargo, recuentos < 140.000 se asociarían a várices medianas y grandes sólo en el 8% de los casos.

Variables ecográficas: Incrementos en el diámetro de la vena porta > 14 mm, o de las venas esplénica y mesentérica superior (> 10 mm), tendrían una especificidad del 95% y sensibilidad del 50% en el diagnóstico de HP. Un diámetro de la vena porta > 13 mm, asociado a variaciones en el diámetro de venas esplénica y mesentérica superior < 50% con movimientos respiratorios, tendrían una sensibilidad del 50% y especificidad del 92% en detectar pacientes cirróticos con várices grandes¹¹. La visualización de venas colaterales ectásicas en cirróticos (venas umbilical/paraumbilical, gástrica izquierda, gástricas cortas, anastomosis espleno-renales), tendrían un 80% de sensibilidad y 100% de especificidad en detectar pacientes con GPP > 10 mmHg. La inversión del flujo portal o de una de sus ramas (observada en el 8% de los casos), mediante ecografía-doppler, se relacionaría a la presencia de várices esofágicas. Sin embargo, no hay datos sobre sensibilidad ni especificidad. Lo mismo ocurriría con las mediciones de la velocidad media del flujo portal (que disminuiría en cirróticos con hipertensión portal), el índice de congestión hepática (relación entre área de sección de la vena porta y velocidad de flujo portal) y la reducción de la hiperemia post-prandial. Por otra parte, la fiabilidad de los parámetros estudiados mediante ecografía-doppler, están muy relacionados con la experiencia del operador. Si bien la variabilidad entre diferentes observadores y equipos es < 10% en la medición del calibre y de la dirección del flujo portal, ésta es poco reproducible en la medición de la velocidad del flujo portal¹².

Otras evaluaciones

Presión variceal: Estudios previos, han sugerido que la tensión de la pared de las várices

es un factor determinante en la hemorragia variceal. De acuerdo a la modificación hecha por Frank de la ley de Laplace, dicha tensión es directamente proporcional a la presión transmural (la gradiente entre presión variceal e intraesofágica), el radio de las várices e inversamente proporcional al grosor de su pared (análisis en detalle más adelante). La medición de la presión variceal se correlacionaría con el riesgo de sangramiento, de recidiva hemorrágica y con la evolución del episodio agudo. Sin embargo, esta medición tiene una aplicabilidad reducida, principalmente por limitaciones técnicas. Las mediciones generalmente no son posibles en várices pequeñas o medianas; además los movimientos peristálticos del esófago limitarían una correcta evaluación⁷. La presión variceal no sería equivalente a la PP; la diferencia entre ambas podría deberse a distintos grados de resistencia de los vasos colaterales. Finalmente, la presión variceal puede ser mayor que la PP, cuando la HP tiene su origen a nivel prehepático o presinusoidal. Por lo tanto, esta técnica no reemplaza a la medición de la GPP⁸.

Ultrasonografía endoscópica: Permitiría evaluar la presencia de várices esofágicas y gástricas, de venas colaterales peri-esofágicas y peri-gástricas; también de vénulas gástricas submucosas. Su única utilidad clínica, sería la detección de várices gástricas fúndicas. Esta técnica también se ha utilizado en la evaluación del diámetro y grosor de la pared de las várices esofágicas, variables de las que depende la tensión variceal⁸.

¿Cómo se forman las várices esofágicas?

Las várices esófago-gástricas son la consecuencia de diversos factores, entre ellos hemodinámicos (incremento de la PP), que ocasionará el desarrollo de circulación colateral porto-sistémica (colaterales ascendentes), por la reperfusión de vasos sanguíneos preexistentes que comunican la circulación sistémica y portal. La mantención del flujo a través de estos vasos colaterales, determinará la progresión del tamaño variceal¹³. La circulación

colateral gastro-esofágica, se desarrollará a partir de conexiones entre las venas gástrica izquierda y gástricas cortas con las venas esofágicas, azygos e intercostales y adoptará una disposición de variz justo en la unión gastro-esofágica; esto ocurre dado que la circulación venosa del esófago confluye y sigue a través de la submucosa. La formación de várices a este nivel se facilita por la presión negativa intratorácica, ausencia de tejido de sostén, el efecto de succión durante la inspiración y la presencia de venas perforantes, que comunican la submucosa con plexos venosos peri-esofágicos, todo esto permitirá que algunas de estas colaterales evolucionen a várices (factor anatómico)¹⁴. Por otra parte, existirían fenómenos de angiogénesis, que contribuirían al desarrollo de circulación colateral. Evidencias experimentales, en modelos animales con HP, sugieren un incremento en la expresión intestinal del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG); al bloquear su expresión, el desarrollo de circulación colateral se reduciría drásticamente. También la producción de NAD (P) H oxidasa en el territorio esplácnico, sería responsable en parte de la mayor expresión de VEFG^{15,16}.

Otros vasos colaterales

El desarrollo de otros vasos sanguíneos colaterales incluyen: *recanalización de la vena umbilical*, comunicada con el plexo paraumbilical en la pared abdominal. *Retroperitoneales*: frecuentemente comunicadas con la vena renal izquierda. *En lugares de cirugías previas o traumas abdominales*, por ejemplo estomas de colostomías. *Otros lugares del tracto gastrointestinal* incluyen duodeno, íleon, ciego, y recto. *Hemoperitoneo* puede ocurrir de manera espontánea en forma excepcional; más frecuente como complicación de una paracentesis abdominal¹⁷.

Hemorragia variceal: Mecanismo

La hemorragia por várices esófago-gástricas (HV), es la principal complicación de la HP. Inicialmente se pensaba que esto ocurría como

consecuencia de traumatismos o erosiones sobre la pared de las várices. Lo que actualmente se acepta como explicación, se conoce como teoría de la explosión, en donde el principal factor determinante de la HV sería el incremento de la tensión a la cual está sometida la pared de las várices (T), una vez superada su capacidad de elasticidad. Dicha tensión se define de acuerdo a la modificación hecha por Frank de la ley de Laplace, según la ecuación:

$$T = (P_i - P_e) \times r/G$$

En donde P_i es la presión intravariceal, P_e corresponde a la presión en el lumen esofágico, r es el radio de la variz y G el grosor de la pared. De todas estas, la más relevante es la presión intravariceal; es ésta quien determina la dilatación de las várices, en forma progresiva, para luego producir un adelgazamiento de la pared; ambas variables contribuirán a incrementar la tensión de la pared variceal⁷. Esta fórmula también explica porqué las várices esofágicas sangran más que otros vasos colaterales, en la medida de que la presión en el lumen esofágico es negativa en inspiración y de que las várices carecen de estructura de sostén que atenúe la menor elasticidad de la pared de estos vasos sanguíneos. La presión variceal dependerá de la PP. A favor de esta observación están el hecho de que se requieren presiones portales mayores a 12 mmHg para que las várices sangren y también disminuciones mayores a un 20% o a cifras menores de los 12 mmHg, para reducir significativamente el riesgo de HV¹⁸. Finalmente, las várices de gran tamaño con paredes delgadas, pueden estar sometidas a mayor tensión de su pared incluso a menor presión variceal.

Historia natural de la hemorragia variceal

Se estima que la prevalencia de várices esofágicas al momento del diagnóstico de la cirrosis hepática sería de un 40%, con una incidencia anual del 4,4%. La progresión en el tamaño variceal oscila entre el 5 y 30% (dentro de los dos años de seguimiento), mientras que la frecuencia del primer episodio de sangramiento varía entre el 5 y 50% anual, dependiendo de

su tamaño^{19,20}. Nuestra experiencia, publicada recientemente, señala que la frecuencia de várices esofágicas es del 60% al momento de ingresar el paciente a una unidad de hepatología, de los cuales el 20% lo hace por sangramiento variceal activo. Aproximadamente las 2/3 partes presentan várices de pequeño tamaño (menores a 5 mm y que desaparecen con la insuflación). En el primer año de seguimiento experimentaron el primer episodio de HV el 8% de los casos y hay progresión en el tamaño variceal en el 30% de los pacientes, dentro de los dos siguientes años de seguimiento²¹, (Figura 4).

Tratamiento

Profilaxis primaria de la hemorragia variceal (HV)

Farmacológico: Tanto en la profilaxis de la HV como en el tratamiento electivo de la recurrencia del sangrado, se han utilizado con mayor frecuencia los beta-bloqueadores (*Propranolol* y *Nadolol*), fármacos, capaces de reducir la presión portal al disminuir tanto el gasto cardíaco como el flujo esplácnico²². También se han utilizado los nitratos como el *5-mononitrato de isosorbide (5-MNI)*, que actuaría reduciendo la presión portal al disminuir las resistencias hepáticas²³ y *Espironolactona* asociada a restricción de sodio en la dieta, lo que reduciría la presión portal en cirróticos compensados, al reducir el aumento en el volumen plasmático y esplácnico²⁴. Se ha investigado el efecto de los beta-bloqueadores en el desarrollo y progresión de las várices esofágicas. Sin embargo, con estos últimos no hay evidencias que avalen su uso en la prevención del desarrollo de várices. Los beta-bloqueadores podrían considerarse en pacientes con várices pequeñas, para eventualmente prevenir la progresión en el tamaño de las mismas; sin embargo, se requieren más estudios para que esta observación sea aceptada como recomendación²⁵. En la prevención del primer episodio de HV, en sujetos con várices medianas y grandes, la administración continua de *Propranolol* o *Nadolol* reduce el riesgo de sangrado de un 25% al 15% en un seguimiento a dos años, comparado con un grupo control sin tratamiento,

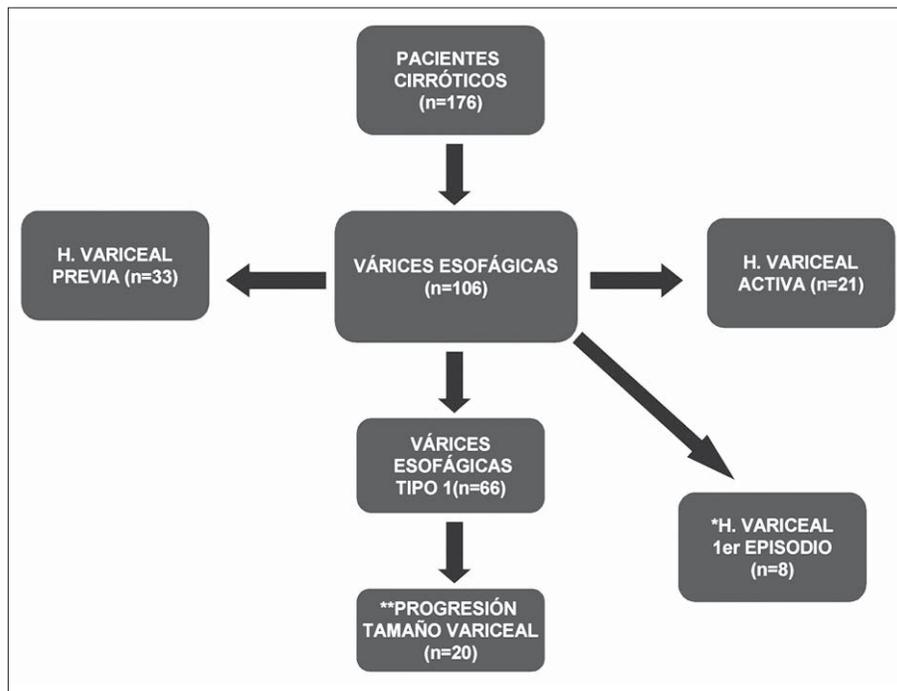


Figura 4. Várices esofágicas y hemorragia variceal en cirróticos. Seguimiento clínico y endoscópico (n =): número de pacientes. *Primer episodio de hemorragia variceal en el seguimiento. **Seguimiento a 2 años.

mientras que la mortalidad no se reduce significativamente²⁶. Sin embargo, entre 20 y 30% de pacientes cirróticos pueden tener contraindicación o intolerancia al fármaco²⁷. El 5-MNI es inefectivo cuando se administra sólo en la prevención de la HV y podría aumentar la morbilidad en cirróticos descompensados²⁸; experiencias efectuadas por nuestro grupo, no avalan este hecho en cirróticos compensados²⁹. La asociación de beta-bloqueadores con 5-MNI potencia la caída de la PP con los beta-bloqueadores, sin que esto se traduzca en un efecto beneficioso en la prevención primaria de la HV³⁰. Tampoco la asociación de *Nadolol* con *Espironolactona*, mejora la eficacia clínica del *Nadolol* solo³¹.

Endoscópico: La utilización de bandas elásticas, como alternativa más segura y efectiva que la esclerosis en várices esofágicas, ha permitido su uso en la profilaxis del primer episodio de HV³². Múltiples estudios, la mayoría como resúmenes y con inclusión de un número insuficiente de pacientes, comparan la ligadura con los beta-bloqueadores. En estas condiciones, la ligadura podría ser superior a los beta-bloqueadores en la profilaxis primaria de la HV, pero sin mejorar la mortalidad³³⁻³⁵. Si

bien el número de efectos adversos con beta-bloqueadores es mayor (hipotensión, astenia, disnea, insomnio, etc), éstos son de fácil manejo; no así los asociados a la ligadura, que son más severos (perforación esofágica y sangramiento)³⁵.

Tratamiento combinado: La asociación de ambas terapias, no mejoraría los resultados obtenidos con la ligadura sola, y presentarían mayores efectos colaterales³⁶.

Por ahora los beta-bloqueadores constituirían la terapia de elección en la profilaxis primaria de la HV, debiendo reservarse la ligadura sólo en casos de várices medianas y grandes en pacientes con contraindicación o intolerancia a los beta-bloqueadores³⁷.

Tratamiento de la hemorragia variceal

Las *medidas generales* deben incluir la admisión de estos enfermos a unidades de cuidados intensivos, especialmente en los casos severos. La reposición de volumen debe ser cuidadosa, dado que la sobre-expansión del volumen sanguíneo puede incrementar tanto PP

como el riesgo de sangramiento. Lo habitual es transfundir glóbulos rojos, para conseguir un hematocrito entre 25% y 30%³⁰. Los pacientes con compromiso de conciencia, deben ser sometidos a intubación endotraqueal. Tampoco es recomendable la aspiración de contenido gástrico. Los pacientes deben ser sometidos a endoscopia precoz (dentro de las 12 horas de ingresados) para clarificar el origen del sangrado. Esto dado que alrededor de un 30% lo hacen por otras causas tales como úlcera péptica, y gastropatía hipertensiva portal³⁸. A su vez, cerca del 40%, sangrará activamente por várices, otro 40% mostrará signos de sangrado reciente, y ausencia de signos de sangramiento se observará entre el 12 y 28% de los casos^{38,39}.

Las *medidas específicas* van dirigidas no sólo al control del sangrado agudo, sino también a la prevención del resangramiento variceal (RV)⁴⁰. La racionalidad del uso de *fármacos* se fundamenta en el hecho de que la HV se puede prevenir y detener al disminuir la presión y el flujo sanguíneo a través de las várices esofágicas⁴¹. Las drogas utilizadas para estos efectos incluyen a la *Vasopresina* y su derivado sintético *Terlipresina* (o *Glipresina*) y a la *Somatostatina* y sus análogos sintéticos (*Octreotide*, *Vapreotide*, *Lanreotide*).

La *Vasopresina* (administrada como infusión intravenosa continua de 0,4 U/min por 48 hrs) fue la primera droga utilizada por su potente efecto vasoconstrictor esplácnico, capaz de reducir tanto la presión portal como variceal al reducir el flujo porto-colateral⁴². Dada la alta frecuencia de efectos colaterales sistémicos severos (aproximadamente 25%), incluidos isquemia intestinal, infarto al miocardio y arritmias, su uso clínico ha sido abandonado. La asociación de *Vasopresina* a *Nitroglicerina percutánea* permitiría una mayor caída de la presión portal, disminuyendo la frecuencia de efectos adversos sistémicos⁴³. La asociación de ambas es superior a la *Vasopresina* sola, tanto en el control de la hemorragia, como en la frecuencia de complicaciones⁴⁴.

La *Terlipresina* análogo sintético de la *Vasopresina*, con mayor duración en su efecto biológico y menor frecuencia de efectos adversos, es capaz de controlar tanto la HV como

de reducir la mortalidad significativamente. La dosis recomendada es de 2 mg/4 hrs por 24-48 hrs; luego 1 mg/4 hrs hasta completar 2-5 días⁴⁵.

La *Somatostatina* produciría vasoconstricción esplácnica, probablemente inhibiendo la liberación de péptidos vasodilatadores esplácnicos (principalmente glucagón)⁴⁶. Sin embargo, los estudios arrojan resultados heterogéneos comparados con droga placebo⁴⁷; no obstante, estos serían similares a *Vasopresina*, pero con menos efectos colaterales en otros estudios⁴⁸; también similares a *Terlipresina* y escleroterapia, con menos efectos adversos que esta última⁴⁹. La dosis utilizada es de 250-500 µg/hora, precedida de bolus de 250 µg, por 2-5 días.

El *Octreotide*, *Vapreotide* y *Lanreotide* son análogos sintéticos de la *Somatostatina*, con mayor vida media que esta última⁵⁰. El *Octreotide* reduciría la presión portal sólo administrada como bolus intravenoso y su efecto sería transitorio, por una rápida desensibilización⁵¹. Su administración continua, previene el incremento de la PP tras la restitución de volumen o después de comidas⁵².

Terapias endoscópicas: Tanto la escleroterapia, la ligadura elástica y el uso de adhesivos, han sido utilizados en el tratamiento de la HV activa. Cuando se han comparado las dos primeras alternativas, no se han encontrado diferencias significativas en el control del sangrado ni en la mortalidad, excepto en un estudio a favor de la ligadura^{53,54}. Esta última podría dificultarse técnicamente en la hemorragia activa, al reducirse la visión endoscópica.

En los últimos años, se han publicado múltiples estudios, comparando la asociación de terapia endoscópica con fármacos vasoactivos *versus* terapia endoscópica sola. Se ha demostrado que la asociación de ambas terapias, sería superior a la endoscópica sola en controlar la HV y prevenir el resangrado variceal (RV) dentro de los primeros 5 días, sin observarse diferencias en la mortalidad⁵⁵. Experiencias nuestras con *Octreotide* no fueron categóricas en demostrar diferencias en el control del sangrado activo y dentro de los primeros 5 días de seguimiento⁵⁶.

En los pacientes que no logran controlar el sangrado variceal con terapia combinada, la colocación de un shunt intrahepático portosistémico (TIPS), constituiría una medida de rescate; los shunts quirúrgicos podrían reservarse para pacientes de bajo riesgo quirúrgico, mientras que el trasplante hepático podría considerarse en sujetos en falla hepática severa⁵⁷.

Otras terapias complementarias: Dado que la administración de *factor VII recombinante activado* normalizaría el tiempo de protrombina en pacientes cirróticos, su potencial uso ha sido evaluado en los últimos años en hemorragia variceal. Podría ser de utilidad en cirróticos más deteriorados (Child Pugh B y C)⁵⁸.

Las infecciones son una complicación frecuente en cirróticos, particularmente en aquellos más deteriorados y que sangran por várices⁵⁹. La flora bacteriana entérica es la responsable de la mayoría de los casos, siendo la *Escherichia coli* el germen más frecuente. Esta complicación se observa en un 30% de los sujetos que sangran y se ha relacionado a falla en el control de la hemorragia, lo que podría explicarse por la interacción entre infección y coagulación^{59,60}. Por lo tanto, el uso profiláctico de antibióticos, constituiría parte del manejo de estos pacientes. Particularmente la *Ceftriaxona* sería la droga más efectiva, reduciendo la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea y bacteriemias⁶¹.

Profilaxis secundaria de la hemorragia variceal

En la actualidad, la mayoría de los pacientes se tratan con fármacos o terapias endoscópicas. En particular los beta-bloqueadores son más efectivos que el placebo tanto en reducir el riesgo de RV como de muerte (21% y 7% respectivamente)²⁶. También lo es la escleroterapia, comparada con tratamiento conservador (14% de reducción en el RV y de 10% en mortalidad)⁶². Al comparar esclerosis con beta-bloqueadores, hay cierta diferencia a favor de la esclerosis sólo en RV. Sin embargo, los resultados deben ser analizados con precaución, dado que los estudios son heterogéneos⁶². Existe meta-análisis que comparan

ligadura con esclerosis, siendo la ligadura más efectiva en reducir el RV (13%)⁶². De estos resultados se deduciría que la ligadura sería la terapia endoscópica más recomendada. La asociación de beta-bloqueadores y 5-MNI se han comparado con esclerosis y ligadura, siendo superior la combinación de fármacos a esclerosis⁶³. Contra ligadura, los resultados son dispares; analizados en su globalidad, no muestran diferencias significativas en la prevención del RV ni en mortalidad^{64,65}. Ante la ausencia de diferencias, deberían considerarse variables como costo, tolerancia y calidad de vida en la elección de la terapia. Existe escasa experiencia que compare la asociación de beta-bloqueadores y 5-MNI con la ligadura elástica sola; estudios recientes no han mostrado beneficios⁶⁶.

Los TIPS han sido confrontados con el tratamiento endoscópico. Los primeros reducen significativamente el RV, pero también aumentan el riesgo de encefalopatía, sin que ambas medidas terapéuticas modifiquen la mortalidad⁶⁷. De tal forma que el TIPS sólo se reserva para aquellos pacientes en que fracasa el tratamiento farmacológico y/o endoscópico, y como medida de rescate en sujetos con alto riesgo de mortalidad; en estos casos también debería considerarse el trasplante hepático³⁰. En los pacientes con bajo riesgo, puede plantearse el shunt porto-cavo con injerto en H de pequeño diámetro³⁰ (Figura 5).

Resumen

La hipertensión portal (HP) definida como un aumento de la presión hidrostática en el sistema venoso portal es una condición clínica muy relevante. La fisiopatología de la HP y la clasificación de acuerdo al nivel de las estructuras anatómicas donde se genera el aumento de resistencia así como las diferentes etiologías relacionadas, son analizadas. Se revisan los mecanismos que intervienen en el desarrollo y rupturas de las várices gastroesofágicas y de la consecuente hemorragia variceal. Se discuten los diferentes tratamientos incluyendo la prevención de la hemorragia variceal.

Palabras clave: Hipertensión portal, várices esofágicas, hemorragia.

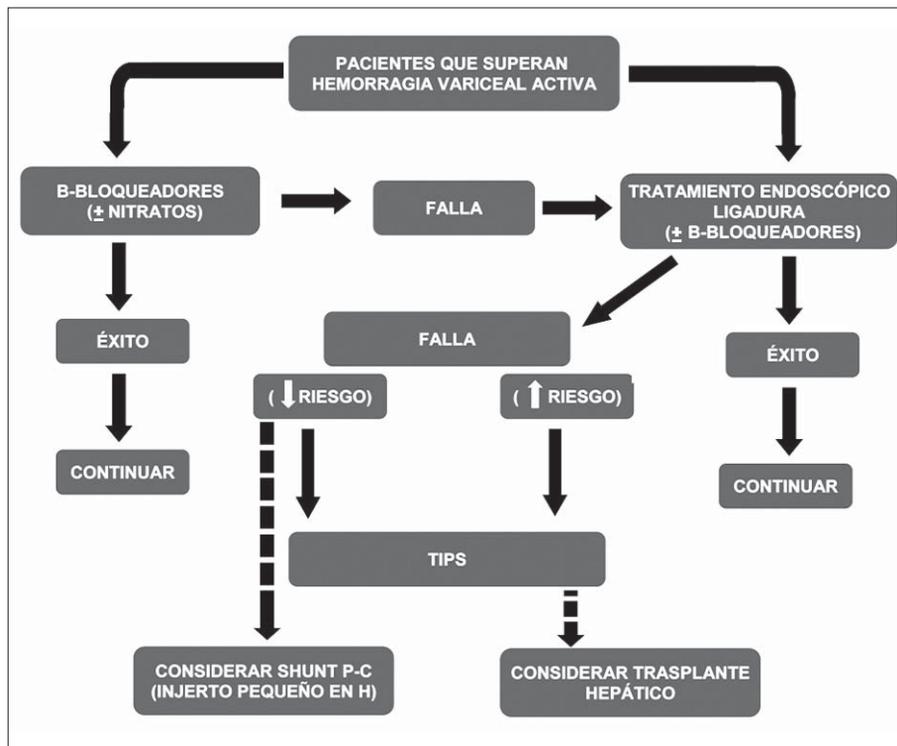


Figura 5. Algoritmo para la prevención de la recurrencia del sangramiento variceal en pacientes cirróticos. TIPS: Shunt intrahepático portosistémico; PC: Porto-cava.

Bibliografías

- 1.- Bosch J. Hipertensión portal. En Rozman C (ed). Medicina Interna. Madrid: Harcourt 2000: 354-369.
- 2.- Albillos A, Colombato L A, Lee F Y, et al. Chronic octreotide treatment ameliorates peripheral vasodilation and prevents sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993; 104: 568-572.
- 3.- Gupta T K, Toruner M, Chung M K, et al. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28: 926-931.
- 4.- Wiest R, Groszmann R J. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478-491.
- 5.- Arroyo V, Planas R, Gaya J, et al. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 271-278.
- 6.- Groszmann R J, Atterbury C E. Portal hypertension: classification and pathogenesis. *Semin Liver Dis* 1982; 2: 177-186.
- 7.- Bosch J, García-Pagán J C. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl 1): 141-156.
- 8.- D'Amico G, García-Tsao G, Cales P, et al. Diagnosis of portal hypertension: How and When. En De Franchis R (ed). *Portal hypertension III*. London: Blackwell Science, 2001: 36-63.
- 9.- Groszmann R J, Bosch J, Grace N D, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-1407.
- 10.- Pilette C, Oberta F, Aubé C, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1999; 31: 867-873.
- 11.- Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982; 142: 167-172.
- 12.- Sabbà C, Merkel C, Zoli M, et al. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler exami-

- nation of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatology* 1995; 21: 428-433.
- 13.- Polio J, Groszmann R J. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 318-331.
 - 14.- Bosch J, Navasa M, García-Pagán JC, et al. Portal hypertension. *Med Clin North Am* 1989; 73: 931-953.
 - 15.- Fernández M, Mejías M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43: 98-103.
 - 16.- Angermayr B, Fernández M, Mejías M, et al. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut* 2006; 56: 560-564.
 - 17.- Cappell M S, Price J B. Characterization of the syndrome of small and large intestinal variceal bleeding. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 442-447.
 - 18.- Feu F, García-Pagan J C, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-1059.
 - 19.- D'Amico G, Luca A. Portal hipertension. Natural history. Clinical-hemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1997; 11: 243-256.
 - 20.- Cales P, Desmorat H, Vinel JP. Incidence of large esophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 31: 1298-1302.
 - 21.- Silva G, Fluxá F, Brahm J, et al. Aspectos evolutivos de la hipertensión portal en pacientes cirróticos. *Gastr Latinoam* 2002; 13: 263-269.
 - 22.- Bernard B, Lebreil D, Mathurin P, et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a metaanalysis. *Hepatology* 1997; 25: 63-70.
 - 23.- Silva G, Fluxá F, Ruiz M, et al. Efectos hemodinámicos y funcionales hepáticos del 5-Mononitrato de Isosorbide en cirróticos con hipertensión portal. *Rev Méd Chile* 1993; 121: 889-896.
 - 24.- García-Pagan JC, Salmeron JM, Feu F, et al. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1095-1099.
 - 25.- Merkel C, Marín R, Angeli P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 476-484.
 - 26.- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hipertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
 - 27.- García-Pagan J C, Morillas R M, Bañares R, et al. Propranolol plus placebo vs propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of the first variceal bleed. A Double Blind RCT. *Hepatology* 2003; 37: 1260-1266.
 - 28.- García-Pagan J C, Villanueva C, Vila M C, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleeding in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001; 121: 908-914.
 - 29.- Silva G, Segovia R, Ponce R, et al. Effects of 5-Isosorbide Mononitrate and Propranolol on subclinical hepatic encephalopathy and renal function in patients with liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1357-1362.
 - 30.- de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-176.
 - 31.- Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, et al. Nadolol plus spironolactone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: a preliminary study. *Hepatology* 2003; 37: 359-365.
 - 32.- Imperiale T F, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 280-287.
 - 33.- Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 65-72.
 - 34.- Lay C S, Tsai Y T, Lee F Y, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 413-419.
 - 35.- Khuroo M S, Khuroo N S, Farahat K L, et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-361.
 - 36.- Sarin S K, Wadhawan M, Agarwal S R, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 797-804.
 - 37.- Silva G. Profilaxis primaria de la hemorragia variceal

- en pacientes cirróticos. *Gastr Latinoam* 2007; 18 (1): 77-80.
- 38.- D'Amico G, de Franchis R, and a cooperative study group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
 - 39.- de Franchis R, Pascal J P, Ancona E, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop (Baveno). *J Hepatol* 1992; 15: 256-261.
 - 40.- Ben-Ari Z, Cardin F, McCormick PA, et al. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal hemorrhage. *J Hepatol* 1999; 31: 443-450.
 - 41.- McCormick PA, Greenslade L, Matheson LA, et al. Vasoconstrictors in the management of bleeding from oesophageal varices. A clinicoeconomical appraisal in the UK. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 377-383.
 - 42.- Moreau R, Cailmail S, Lebrec D. Effects of vasopressin on haemodynamics in portal hypertensive rats receiving clonidine. *Liver* 1994; 14: 45-49.
 - 43.- Groszmann R, Kravetz D, Bosch J, et al. Nitroglycerine improves the haemodynamic response to vasopressin in portal hypertension. *Hepatology* 1982; 2: 757-762.
 - 44.- Gimson A E, Westaby D, Hegarty J, et al. A randomized trial of vasopressin and vasopressin plus nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1986; 10: 410-413.
 - 45.- Ioannou G, Doust J, Rockey D C. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002147.
 - 46.- Bosch J, Kravetz D, Rodés J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981; 80: 518-525.
 - 47.- Imperiale T F, Teran J C, McCullough A J. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1995; 109: 1289-1294.
 - 48.- Saari A, Klvilaakso E, Inberg M, et al. Comparison of somatostatin and vasopressin in bleeding esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 804-807.
 - 49.- Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, et al. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomized trial. *Lancet* 1997; 350: 1495-1499.
 - 50.- Cales P, Masliah C, Bernard B, et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. French Club for the Study of Portal Hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 23-28.
 - 51.- Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120: 161-169.
 - 52.- Moller S, Brinch K, Henriksen J H, et al. Effect of octreotide on systemic, central, and splanchnic haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1026-1033.
 - 53.- Stiegmann G V, Goff J S, Michaletz-Onody P A, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992; 326: 1527-1532.
 - 54.- Lo G H, Lai K H, Cheng J S, et al. Emergency banding ligation vs sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1101-1104.
 - 55.- Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment *versus* endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609-615.
 - 56.- Silva G, Quera R, Fluxá F, et al. Octreotido, tratamiento endoscópico o ambos en la hemorragia variceal activa en pacientes cirróticos: estudio multicéntrico. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 285-294.
 - 57.- Vangeli M, Match D, Burroughs A.K. Salvage TIPS for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 2002; 37: 703-704.
 - 58.- Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1123-1230.
 - 59.- Bernard B, Cadranet J F, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-1834.
 - 60.- Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox D J, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002; 37: 463-470.
 - 61.- Fernández J, Ruiz del Árbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131: 1049-1056.
 - 62.- de Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 439-455.

- 63.- Villanueva C, Balanzo J, Novella MT, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 1996; 334: 1624-1629.
- 64.- Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al. Endoscopy ligation compared with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2002; 345: 647-655.
- 65.- Romero G, Kravetz D, Argonz J, et al. Comparative study between nadolol and 5-isosorbide mononitrate vs. endoscopic band ligation plus sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 601-611.
- 66.- Lo G H, Lai KH, Cheng J S, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461-465.
- 67.- Papatheodoridis G V, Goulis J, Leandro G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30: 612-622.

Correspondencia a:
Dr. Guillermo Silva Peralta
E-mail: gsilvaperalta@gmail.com