UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

SEDE REGIONAL ROSARIO

FACULTAD DE MEDICINA

EVALUACIÓN HEMODINÁMICA DEL PROPANOL EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL

Alumno: Jessica M. J. Storani

Tutor: Dr. Pedro Ruiz

Agosto, 2003

1. RESUMEN

Los efectos hemodinámicos de la administración oral de propanolol se evaluaron en 25 pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Luego de analizar en cada paciente la edad, sexo, etiología de cirrosis, parámetros del score de Child-Pugh (albúmina, bilirrubina, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía), y hallazgos endoscópicos, fueron estudiados mediante cateterismo de las venas suprahepáticas para determinar la presión suprahepática oclusiva y presión suprahepática libre. Luego se administraron dosis diarias de propanolol, con el fin de obtener el betabloqueo de éstos pacientes, y al cabo de 30 días volvieron a ser estudiados mismos parámetros con igual técnica.

Los resultados de éste estudio demuestran que la administración de propanolol, luego de 30 días, induce una reducción significativa de la presión portal en pacientes con cirrosis. En este efecto se observó una mayor reducción media del grado de hipertensión portal en los pacientes que presentaron grado B de enfermedad hepática, mientras que en los pacientes que presentaron grado A y C la disminución fue menor. No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres, ni tampoco se encontraron diferencias en cuanto a las distintas dosis de propanolol administradas. El efecto benéfico del propanolol se observó en todos los pacientes, independientemente de la etiología de cirrosis.

El propanolol reduce la presión portal y el flujo sanguíneo colateral (esto es el flujo que alimenta las várices esofágicas y gástricas), a través del bloqueo de los receptores Beta-cardíacos y Beta-esplácnicos. Esto último se acompaña de una liberación del tono alfa adrenérgico que se traduce en vasoconstricción arteriolar esplácnica.

De ésta manera el propanol resulta útil no sólo en la reducción de la presión portal, sino también en la prevención primaria del sangrado por várices esofágicas.

2. INTRODUCCIÓN

La obstrucción del flujo portal en la cirrosis hepática era un concepto bien elaborado hacia fines del siglo XIX, y el término *hipertensión portal* fue introducido por Gilbert y Carnot en 1902 (1).

La hipertensión portal es un síndrome clínico que afecta a un alto porcentaje de pacientes con cirrosis (aproximadamente el 80%). Se define como el incremento de la presión hidrostática en el interior del sistema venoso portal. Este incremento determina que el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava se eleve por encima del rango normal (2-5 mmHg). El aumento sostenido de la presión portal ocasiona el desarrollo de circulación colateral, que deriva una parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica sin pasar por el hígado ("*shunt portosistémico"*)(2). La trascendencia de éste síndrome está determinada por sus graves consecuencias: hemorragia digestiva por rotura de várices esofágicas y por gastropatía hipertensiva portal, ascitis, encefalopatía hepática, trastornos en el metabolismo de los fármacos y sustancias endógenas normalmente depuradas por el hígado, esplenomegalia e hiperesplenismo. Dichas complicaciones plantean desafíos difíciles en el manejo de éstos pacientes y son causa de morbilidad y mortalidad significativa.(1)

1.Fisiopatología de la Hipertensión Portal

La patogenia de la hipertensión portal involucra la relación entre el flujo sanguíneo venoso portal y la resistencia a este flujo sanguíneo dentro del hígado (*resistencia portohepática*) y de los vasos sanguíneos colaterales portosistémicos (*resistencia portocolateral*) que se forman durante la evolución de éste trastorno (1). Esta relación es definida por la ley de Ohm:

$$GP = Q \times R$$

donde, GP representa el gradiente de presión portal, Q es el flujo sanguíneo venoso portal y R es la resistencia vascular al flujo portal ejercida por la vena porta, las vénulas portales intrahepáticas, las sinusoides, las vénulas hepáticas terminales y las venas suprahepáticas.(2)

Está establecido que en la cirrosis el factor primario en la hipertensión portal es el incremento de la resistencia (3). En condiciones normales, el hígado es el principal sitio de resistencia al flujo portal, y la circulación hepática tiene una elevada distensibilidad (o complianza), por lo que amplios cambios en el flujo sanguíneo sólo ocasionan pequeñas variaciones en el gradiente de presión. Por ello, en la mayoría de las situaciones clínicas el factor inicial que provoca la aparición de hipertensión portal es un aumento de la resistencia vascular. Según el lugar donde asiente tal aumento de la resistencia vascular, se distinguen hipertensiones portales de origen prehepático, intrahepático o posthepático.

La resistencia vascular en un sistema hemodinámico no es mensurable en forma directa, pero puede calcularse a partir de la medición simultánea del flujo sanguíneo y del gradiente de presión (R= GP/Q). Diversos factores influyen en la resistencia vascular. Estos se expresan a partir de la ley de Poiseuille:

$$R = \frac{8.\text{coeficiente de viscosidad de la sangre. Longitud del vaso}}{\pi \text{Radio}^4}$$

Dado que la longitud de los vasos y la viscosidad de la sangre se mantienen relativamente constantes, el factor que más influye en la resistencia vascular es el radio del vaso. Una pequeña disminución del calibre de los vasos puede provocar un aumento acusado de la resistencia vascular y del gradiente de presión si no se acompaña de una reducción simultánea del flujo sanguíneo.

En la patogenia de la cirrosis, el aumento de la resistencia vascular hepática se pensaba como un mecanismo fijo e irreversible del trastorno de la estructura vascular

del hígado, consecuencia de una distorsión de la arquitectura de la microcirculación hepática, causada por fibrosis, distorsión vascular y formación de nódulos; sin embargo, se ha demostrado que junto a éste, existe un *componente dinámico*, reversible, capaz de regular el tono vascular y susceptible de ser modulado farmacológicamente, a través de la contracción activa de *miofibroblastos*. Estos se desarrollan a partir de células estrelladas activadas o células de Ito, las cuáles tienen una localización estratégica, emitiendo prolongaciones perisinusoidales y entre hepatocitos. Contienen filamentos de actina que confiere propiedades contráctiles, y tiene la capacidad de desdiferenciarse en miofibroblastos, los que se distribuyen en septos fibrosos, entre sinusoides y venas terminales, de tal manera que juegan un papel importante en la regulación de la resistencia vascular intrahepática. Esta última podría aumentar en cirróticos ante una deficiencia de sustancias vasodilatadoras, por ejemplo óxido nitrico, por el aumento de sustancias vasoconstrictoras (como la endotelina, cuyos niveles se hallan aumentados en la sangre y el tejido hepático de los pacientes con cirrosis) o por la coexistencia de ambos fenómenos simultáneos. La aparición de miofibroblastos en el hígado cirrótico puede explicar que la infusión de vasodilatadores en un hígado normal no se asocie con un cambio del tono vascular, mientras que en el hígado cirrótico una infusión similar causa una disminución de la presión. Por lo tanto, en la cirrosis la presión portal puede cambiar en forma activa; esto depende de elementos contráctiles intrahepáticos y de la acción de compuestos vasoactivos en la sangre (4).

Este aumento del tono vascular intrahepático es modulado por la actividad incrementada de vasocontrictores endógenos, como las endotelinas, leucotrienos, tromboxano A2, angiotensina II, estimulos alfa-adrenérgicos, etc., y por una reducción de sustancias vasodilatadoras, como oxido nitrico, prostanglandinas, glucagón, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo y el péptido relacionado con la calcitonina. (Fig.1) .

El glucagón presenta un rol significativo como vasodilatador humoral en la promoción de hiperemia esplécnica. Trabajos experimentales y clínicos han demostrado la asociación de hiperglucagonemia con hipertensión portal e hiperdinamia circulatoria. Este aumento de los niveles plasmáticos de glucagón en la cirrosis resulta, en parte, de un descenso del clearence hepático de glucagón, pero más importante, de un aumento en la secreción de glucagón por las células pancreáticas (3).

El óxido nitrico (NO) es un vasodilatador intrahepático cuya producción está disminuida. Esta deficiencia en la producción de NO es el resultado de una disfunción endotelial en la microvasculatura hepática, y puede tener significancia mas allá del tono vascular, promoviendo trombosis local y fibrogénesis. El NO, o factor relajante del endotelio se origina en las celulas endoteliales a partir de la L-arginina por la acción de enzimas oxido-nitrico sintetasas. Su difusión al músculo liso convierte el ATP en AMP-cíclico, que es el verdadero factor vasodilatador. Éste actúa no sólo como vasodilatador, sino que parece intervenir en las alteraciones de la reactividad vascular detectadas en la hipertensión portal. No se conocen todavía los mecanismos que determinan el aumento de la síntesis de NO en la hipertensión portal, pero entre las hipótesis se postula una inducción de las enzimas óxido nitrico-sintetasas por la acción de endotoxinas o citoquinas circulantes (5 – 6).

Un segundo factor que contribuye a la hipertensión portal es el aumento del flujo sanguíneo a través del sistema venoso portal, debido a una vasodilatación arteriolar esplácnica, el cuál es causado por una excesiva liberación de sustancias vasodilatadoras endógenas (endoteliales, neurales y humorales). Esto contribuye a agravar el aumento de la presión portal y explica porque la hipertensión portal persiste a pesar del establecimiento de una extensa red de colaterales portosistémicas que podría desviar cerca del 80% de la corriente sanguínea portal. Esto es uno de los fundamentos para la

corrección farmacológica a través de vasoconstrictores esplácnicos, como los beta bloqueantes no selectivos.(3-2)

El desvío de sangre portal a través de una circulación colateral permite el aumento en la circulación sistémica de sustancias vasodilatadoras que no son inactivadas por los hepatocitos. La vasodilatación esplácnica acompañada de una vasodilatación sistemica, que incrementa la retención de agua y sodio, provoca expansión del volumen minuto cardíaco, y junto a la hipervolemia, representan un *síndrome circulatorio hiperdinámico*. Este cuadro de hiperdinamia circulatorio cierra el circulo, al provocar un mayor influjo arterial en el territorio portal con aumento de la presión (8).

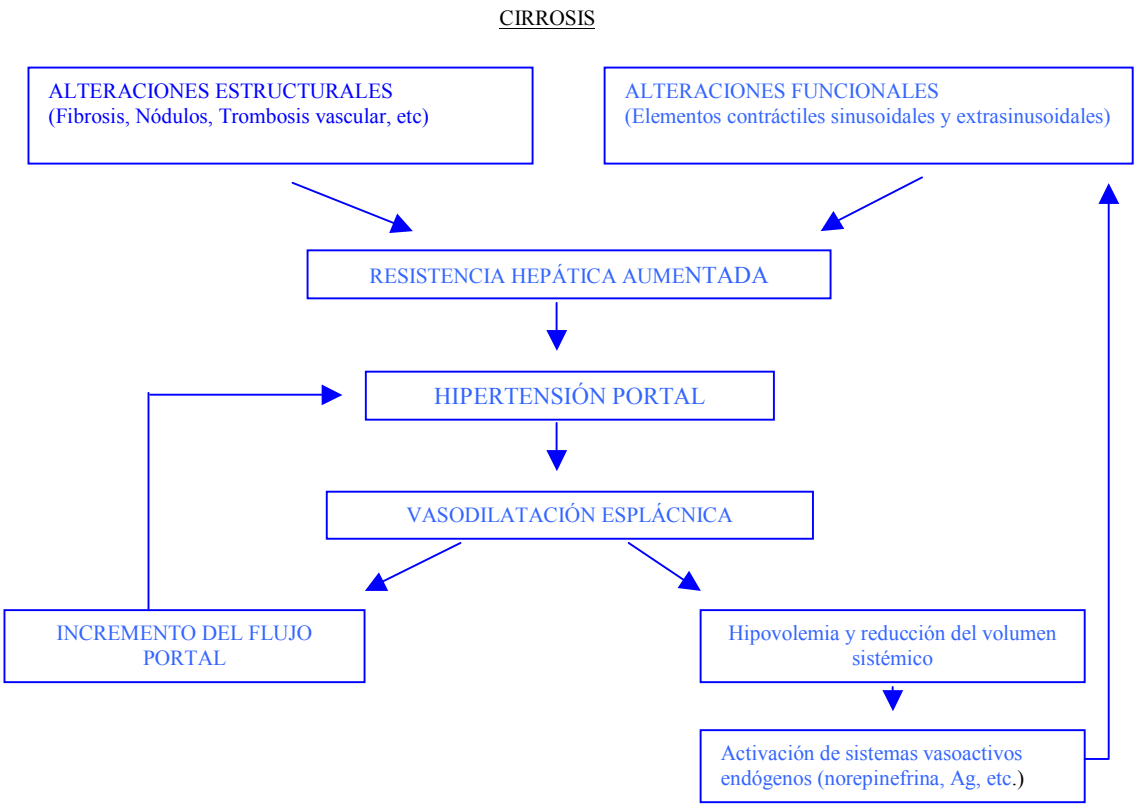


Fig 1. Principales mecanismos involucrados en la fisiopatología de la hipertensión portal.

2.Anatomía del sistema venoso portal

El flujo sanguíneo hepático, en condiciones normales, es de alrededor de 1.500 mL/min (o el 25% del gasto cardiaco). La arteria hepática, procedente del tronco celiaco, aporta aproximadamente el 30% del flujo sanguíneo hepático y el 50% del oxigeno utilizable por el hígado; el resto lo suministra la vena porta.

La vena porta se forma por la confluencia de la vena mesentérica superior y la vena esplénica. Esta recibe a su vez la vena mesentérica inferior, que en ocasiones desemboca en la confluencia mesentérico-esplécnica. De este modo, la vena porta conduce hacia el hígado todo el drenaje venoso esplenopancreático e intestinal. El sistema portal tiene conexiones anatómicas normales con la circulación cava en dos regiones bien definidas: el área esofagogástrica y el recto. La vía de comunicación con la vena cava superior se establece mediante las venas coronaria, pilórica, gastroepiploica y vasos cortos. La circulación intramural y perivisceral del techo gástrico y esófago drena por su parte en la vena ácigos y ésta en la vena cava superior. La comunicación del territorio portal con la vena cava inferior se efectúa a través de la vena mesentérica inferior, los plexos hemorroidales superior y medio y los vasos iliacos. En los pacientes con vena umbilical permeable existe otra vía de conexión entre ambos territorios venosos mediante los vasos epigástricos y mamarios internos.

El aumento de la presión portal promueve la formación de una circulación colateral portosistémica, por la dilatación de comunicaciones preexistentes pero funcionalmente cerradas. Los sistemas anastomóticos más importantes entre el territorio portal y el de la vena cava son : *a)* el pedículo portocava superior, colaterales ascendentes que a partir de la vena coronaria estomáquica y venas gástricas cortas originan las varices esofágicas y drenan en su mayoría en la vena ácigos; *b)* el pedículo portocava inferior, colaterales descendentes que, a través de la vena mesentérica inferior y el plexo hemorroidal, drenan en la vena cava inferior, y *c)* el pedículo posterior o sistema de Retzius,

colaterales posteriores que, a través de venas retroperitoneales, drenan en las venas renales y cava inferior. Otro sistema colateral importante es del derivado de los remanentes de la circulación fetal (venas umbilicales y paraumbilicales, canal de Arancio) que comunican la rama izquierda de la porta con el sistema de la vena cava inferior. Estas colaterales sólo se dilatan en la hipertensión portal intrahepática. Por último, las venas portas accesorias o venas de Sappey pueden conducir sangre portal al hígado cuando existe un bloqueo mecánico en el tronco de la vena porta (colaterales hepatópetas)(2,6).

3.Cateterismo de las venas suprahepáticas. Clasificación hemodinámica de la Hipertensión Portal(2)

El cateterismo de las venas suprahepáticas es la técnica más simple y con menor riesgo en la evaluación hemodinámica de la hipertensión portal, y es el método que se utiliza para clasificar la hipertensión portal.

Consiste en la cateterización bajo control fluoroscópico de una vena suprahepática. La vía de abordaje más utilizada es la punción de la vena femoral o de la vena yugular interna. Con la punta del catéter en el interior de la vena suprahepática –sin ocluirla- se registra la *presión suprahepática libre* (PSL). A continuación se avanza el catéter a fondo en la vena suprahepática hasta "enclavarlo", es decir, hasta ocluir con el catéter la luz de la vena suprahepática, y se resgitra la *pesión suprahepática enclavada u ocluida* (PSO). Generalmente, la PSO se mide por medio de catéteres provistos de un balón en su extremo distal, lo que permite ocluir la vena suprahepática y medir la PSO al insuflar el balón. Al desinflarlo, se registra la PSL; la diferencia entre ambas representa el *gradiente de presión portal*.

La PSE refleja la presión en los sinusoides hepáticos. Ello se debe a que, al ocluir con el catéter la vena suprahepática, se detiene el flujo sanguíneo en este segmento y la

columna de sangre inmovilizada recoge la presión existente en el territorio vascular inmediatamente anterior, los sinusoides hepáticos. Por este motivo, a la PSE se la denomina también *presión sinusoidal*. En condiciones normales, la presión sinusoidal es ligeramente inferior (alrededor de 1 mmHg) a la presión portal. Cuando existen procesos que distorsionan la microcirculación hepática, aumentado la resistencia vascular en los sinusoides y en las venas hepáticas, la presión sinusoidal se eleva, y como consecuencia, aumenta la presión portal, que es idéntica a la PSE (*hipertensión portal intrahepática sinusoidal*). Sin embargo, si la alteración de la arquitectura hepática afecta de forma predominante las pequeñas ramas de la vena porta, como ocurre en la esquistosomiasis, la presión sinusoidal no se eleva, a pesar de que la presión portal esté aumentada (*hipertensión portal intrahepática presinusoidal*).

En los individuos sanos, dicho gradiente es de 2-5 mmHg. Valores superiores a 5 mmHg indican la existencia de hipertensión portal. Un gradiente superior a 12 mmHg indica una hipertensión portal clínicamente significativa (asociada a la formación de colaterales y a hemorragia por rotura de varices esofágicas).

La determinación del gradiente de hipertensión portal es de gran utilidad clínica, no sólo en el diagnóstico de la hipertensión portal, sino también en el seguimiento del tratamiento médico y como marcador del pronóstico de estos pacientes.

Numerosas enfermedades pueden causar hipertensión portal (Tabla 1). Esta se clasifica de acuerdo con la localización de la lesión que la origina y con los resultados del cateterismo de las venas suprahepáticas (Tabla 2). Se denomina hipertensión portal *presinusoidal* a la que cursa con una PSE (presión suprahepática enclavada) normal. En este caso se distinguen dos subgrupos, *prehepática* cuando la lesión asienta en el eje esplenoportal, antes del higado, y *hepática* (o *intrahepática*) cuando la origina una enfermedad del higado.

Las causas más frecuentes de hipertensión portal prehepática son las malformaciones portales (cavernomatosis de la vena porta, hipoplasia portal) y la trombosis esplenoportal (secundaria en la mayoría de los casos en el adulto a procesos hematológicos que cursan con hipercoaguabilidad sanguínea y cuadros inflamatorios intraabdominales que ocasionen pileflebitis, con menor frecuencia a pancreatitis, neoplasias pancreáticas y de otros órganos intraabdominales). En la hipertensión portal prehepática, la presión está aumentada en el bazo y en el segmento de la vena porta anterior a la lesión. Cuando sólo se halla afecta la vena esplécnica se origina una hipertensión portal *segmentaria*, cuyo reconocimiento es importante pues en estos casos la esplenectomía es curativa.

En la hipertensión portal presinusoidal intrahepática se origina por enfermedades hepáticas que afectan las ramificaciones intrahepáticas de la vena porta (en el interior del espacio portal), sin distorsionar la circulación por los sinusoides. El paradigma de esta lesión lo constituye la esquistosomiasis hepática, en la que el huevo del parásito emboliza en las ramas portales intrahepáticas, formándose un granuloma con intensa fibrosis portal; es frecuente en Africa y en Sudamérica. Otros tipos de granulomatosis hepática son la sarcoidosis, la tuberculosis y la cirrosis biliar primaria en estadios iniciales.

La *hipertensión portal idiopática o esencial*, probablemente la causa mas frecuente de este tipo de hipertensión portal en Europa, consiste en la existencia de hipertensión portal sin obstáculo aparente en la circulación portal y con histología hepática prácticamente normal, exceptuando pequeños cambios en los espacios porta, los cuáles muestran con frecuencia una ligera fibrosis (esclerosis hepatoportal). Esta lesión y la oclusión de pequeñas ramas de la vena porta intrahepática explican que, en fases iniciales, la enfermedad se ajuste a un patrón hemodinámico puramente presinusoidal. Sin embargo, el cateterismo de las venas suprahepáticas puede revelar una alteración

muy característica consistente en la existencia de múltiples comunicaciones entre las venas suprahepáticas a través del parénquima. Clínicamente, estos pacientes cursan con esplenomegalia acusada (constituye el síndrome de Banti) y episodios repetidos de hemorragia por rotura de varices esofágicas, que son relativamente bien tolerados y permiten una supervivencia prolongada. Con el paso de los años, la lesión desborda el ámbito del espacio portal y aparece una colagenización difusa de los sinusoides. En este momento la PSE se eleva y no es infrecuente la aparición de ascitis y de signos de insuficiencia hepatocelular. La etiología es desconocida y, probablemente, multifactorial. La enfermedad coexiste con trombosis portal, y se ha sugerido que esta asociación no es casual, sino que ambas enfermedades pueden representar los dos extremos de una alteración trombótica, que daría lugar a hipertensión portal idiopática cuando se afectan sólo las pequeñas ramas intrahepáticas de la vena porta o a trombosis portal cuando se afecta el tronco principal.

La hipertensión portal sinusoidal es siempre de origen intrahepático y cursa con una PSE elevada y una PSL normal, de forma que el gradiente de hipertensión portal es superior a 5 mmHg. La presión portal es casi idéntica a la PSE. Este tipo de hipertensión portal es el más frecuente, puesto que es el que se observa en la *cirrosis hepática,* sobre todo en la de etiología alcohólica. Otras enfermedades hepáticas –sin cirrosis- que la originan son: hepatitis alcohólica, hepatitis agudas graves y algunas hepatopatias por fármacos (intoxicación por vitamina A, metotrexato, etc). Habitualmente la lesión afecta no sólo los sinusoides, que están distorsionados por depósitos de colágeno, sino también las venas eferentes, que pueden estar englobadas en la fibrosis y comprimidas por los nódulos de regeneración. Por tanto, en la cirrosis, la lesión no es sólo sinusoidal, sino también postsinusoidal.

Las enfermedades que causan obliteración por fibrosis subendotelial de las vénulas hepáticas terminales (venas centrolobulillares), como la enfermedad venooclusiva y la

hepatotoxicidad por irradiación, cursan con un patrón hemodinámico de hipertensión portal sinusoidal, aunque la lesión sea primariamente postsinusoidal. Estas enfermedades se observan como resultado del uso de irradiación corporal total y agentes anquilantes en el transplante de medula ósea.

La hipertensión portal postsinusoidal se reserva para los casos en que el aumento de la presión portal se debe a una obstrucción a la salida de sangre al hígado. En estos casos, la PSL está elevada, al igual que la PSE y la presión portal, y todos ellos cursan con un cuadro histológico de congestión pasiva del hígado. Según la localización del obstáculo puede ser intrahepática, cuyo paradigma es la trombosis de las venas suprahepáticas (Síndrome de Budd-Chiari) o posthepática, cuyo paradigma lo constituyen la pericarditis constrictiva y los casos de malformaciones congénitas y de trombosis de la vena cava inferior en su segmento torácico. Estos dos tipos de hipertensión portal postsinusoidal (intrahepática y posthepática) cursan con una presión sinusoidal elevada, y producen una ascitis importante.

Tabla 1. Causas de hipertensión portal

1) *Prehepáticas*
   - Trombosis de la vena esplécnica
   - Trombosis portal
   - Cavernomatosis de la vena porta
2) *Intrahepáticas*
   - Transformación nodular parcial
   - Hiperplasia nodular regenerativa
   - Fibrosis hepática congénita
   - Peliosis hepática
   - Poliquistosis hepática
   - Esquistosomiasis
   - Hipertensión Portal Idiopática
   - Hipervitaminosis A
   - Intoxicación por arsénico, sulfato de cobre, etc.
   - Sarcoidosis
   - Enfermedades hematológicas
   - Tuberculosis
   - Cirrosis Biliar Primaria
   - Amiloidosis
   - Mastocitosis
   - Enfermedad de Rendu-Osler-Weber
   - Enfermedades hematológicas
   - Esteatosis hepática del embarazo
   - Hepatitis vírica grave

Hepatitis crónica activa
Cirrosis no alcohólica
Cirrosis hepática alcohólica
Hepatitis alcohólica
Enfermedad venoclusiva
Carcinoma hepatocelular
Tumores metastásicos

3) Posthepáticas

Síndrome de Budd-Chiari
Malformaciones congénitas y trombosis de la vena cava inferior
Pericarditis constrictiva
Estenosis e insuficiencia tricúspides

4) Otras causas

Fístulas arteriovenosas esplénicas, aortoportales y de la arteria hepática

Tabla 2. Clasificación de la Hipertensión Portal

Tipo de Hipertensión portal	Causas más frecuentes	Datos hemodinámicos	Diagnóstico etiológico	Principal manifestación clinica
Presinusoidal Prehepática	Trombosis y malformaciones esplenoportales	PSE y PSL normales PP y PE elevadas	Ecografia Angiografía	HDA (várices esofágicas)
Intrahepáticas	Granulomatosis hepáticas, Hipertensión Portal Idiopática	PSE y PSL normales PP y PE elevadas	Biopsia hepática	HDA (várices esofágicas)
Mixta (sinusoidal y presinusoidal, siempre intrahepática)	10% cirrosis no alcohólicas Fases avanzadas de HP presinusoidales intrahepáticas	PSL normal Aumento de PSE, PP y PE PSE < PP	Biopsia hepática	HDA, ascitis
Sinusoidal (Intrahepática)	Hepatitis alcohólica Cirrosis alcohólica, otras cirrosis	PSL normal PSE elevada PSE = PP	Biopsia hepática	HDA, ascitis, encefalopatia
Postsinusoidal Intrahepática	Trombosis de las venas suprahepáticas	PVCI normal Aumento de PSL,PSE,PP PE	Cateterismo	Ascitis
Posthepática	Trombosis y malformaciones de la vena cava	Elevación de PVCI,PSL,PSE, PP y PE	Cateterismo	Ascitis

HDA: hemorragia digestiva alta; HP: hipertensión portal; PE: presión esplécnica; PP: presión portal; PSE: presión suprahepática enclavada; PSL: presión suprahepática libre; PVCI: presión vena cava inferior; VE: varices esofágicas.

4.Consecuencias de la Hipertensión Portal:

a). **Varices esofágicas y hemorragia digestiva**

La existencia de hipertensión portal promueve la apertura de vasos que comunican el sistema porta con las venas cavas superior e inferior. Esta incluye las varices esofagogástricas. Al momento del diagnóstico de la cirrosis las varices esofágicas están

presentes en el 40% de los pacientes compensados y en el 60% de los pacientes con ascitis(4).

Las colaterales ascendentes adoptan una disposición varicosa en la unión gastroesofágica, pues en este punto la circulación venosa del esófago confluye y sigue un trayecto submucoso. La formación de varices en esta zona es favorecida por varios factores: la ausencia de tejido de sostén, la presión negativa intratorácica, el efecto de succión durante la inspiración, que crea un flujo turbulento, y la existencia de venas perforantes que comunican las varices con las colaterales periesofágicas y que actúan en forma similar a las venas comunicantes en la formación de varices en las extremidades.

Una vez formadas las varices, éstas crecen por dos factores: por el aumento de la presión en su interior y por el mantenimiento de un elevado flujo sanguíneo portocolateral. Así, se ha comprobado una relación directa del tamaño y la presión de las varices con el aumento del flujo de la vena ácigos.

Numerosos estudios han demostrado la importancia de la dilatación de las varices como principal factor predictivo del riesgo de hemorragia: éste aumenta directamente con el tamaño de las varices: del 10-15% anual en los pacientes con varices pequeñas (menor a 5 mm), y 20-30% en los que presentan varices voluminosas.

Como mecanismo de rotura de las varices se han propuesto diversas hipótesis; una de ellas, la *teoría de la erosión* sostiene que las várices se rompen por la erosión de su frágil pared promovida por la existencia de reflujo gastroesofágico y por el traumatismo mecánico que acompaña la deglución de alimentos sólidos, pero ningún estudio ha aportado pruebas que sustenten esa explicación. Una hipótesis alternativa, o *teoría de la explosión*, plantea que la rotura de las várices se produce como consecuencia de una excesiva presión hidrostática en su interior. Múltiples estudios han demostrado que el gradiente de hipertensión portal debe elevarse por encima de 12 mmHg para que se produzca la hemorragia; por debajo de este gradiente umbral de presión portal ello no

sucede. Esto es de suma importancia, porque marca un objetivo claro en la terapéutica farmacológica: disminuir la presión portal por debajo de 12 mmHg y así eliminar el riesgo de hemorragia por varices, además de prevenir también otras consecuencias de la hipertensión portal, como la ascitis, etc.

Por otra parte, la presión de las varices se halla mas elevada en los pacientes con hemorragia que sin ella. En esta teoría el factor más importante no es el aumento de la varice per se, sino la tensión excesiva a la que halla sometida su pared: la mayoría de los investigadores coincide en que las varices se rompen cuando la tensión que ejercen sus paredes sobrepasa un punto crítico, o punto de rotura. De acuerdo con la ley de Laplace, la tensión de la pared de las várices se expresa por la siguiente ecuación:

$$\text{Tensión} = \frac{\text{Gradiente de presión transmural x Radio}}{\text{Grosor de la pared}}$$

Esta ecuación destaca un hecho importante: el aumento de tamaño de las varices y el adelgazamiento de su pared multiplican el efecto nocivo del incremento de la presión de la varice acercando la tensión de la pared al punto de rotura. Ello explica que las varices grandes se rompan con mayor frecuencia que las pequeñas y de que la presencia en la pared de signos endoscópicos que traducen un menor grosor de aquella, llamados "signos rojos", se acompañan de un mayor riesgo de hemorragia. (Fig 3)(2).

Los signos endoscópicos de hemorragia activa, infección bacteriana y un gradiente de hipertensión portal superior a 20 mmHg son indicadores de un mal pronóstico: más del 80% de estos pacientes presentan hemorragias refractarias al tratamiento médico o recidiva hemorrágica precoz (5).

Es importante enfatizar que la hemorragia por varices esofágicas cesa espontáneamente en el 40-50% de los pacientes. Esto es probablemente influenciado por el hecho de que la hipovolemia produciría una vasoconstricción esplácnica con descenso de la presión portal y del flujo sanguíneo.

El grado de insuficiencia hepatocelular, valorado por la clasificación de Child-Pugh, se correlaciona también con el riesgo de hemorragia. Es probable que esto se deba a que los pacientes con mayor grado de insuficiencia hepática suelen presentar mayor tiempo de evolución, una elevación superior de la presión portal y del flujo sanguíneo de la vena ácigos y un mayor déficit de la hemostasia.

Los pacientes que sobreviven al primer episodio de hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas tienen un elevado riesgo de resangrado y muerte. Entre el 5to. y 10mo. día el riesgo de recidiva es tan alto que hoy se habla de un período hemorrágico mas que de un episodio. La incidencia del resangrado es del 30-40% en las primeras 6 semanas, y en cada hemorragia la mortalidad es cercana al 35% Las varices gástricas sangrantes, hemorragia activa en la endoscopía, carcinoma hepatocelular, niveles disminuidos de albúmina, falla renal y un gradiente de hipertensión portal superior a 20 mmHg serían indicadores significativos del riesgo de resangrado temprano. De estos factores el resangrado temprano y la falla renal son probablemente los factores pronósticos más importantes de mortalidad durante las 6 primeras semanas. Por tal motivo, es prioritario que todos los pacientes que sobreviven el primer episodio de hemorragia deben ser tratados para la prevención del resangrado.(4)

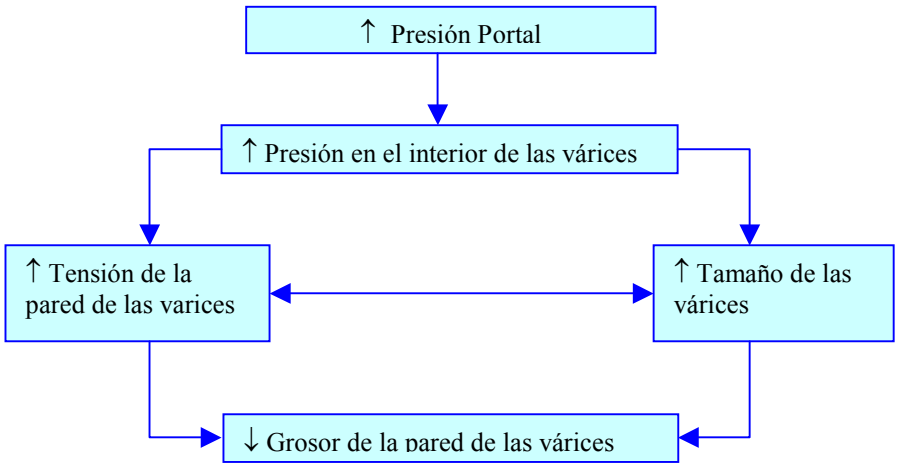


Fig. 3. Interacción de los distintos factores que determinan la tensión a que está sometida la pared de las várices esofágicas.

b) **Ascitis**

La hipertensión portal es un factor *sine qua non* para la formación de ascitis. Sin embargo sólo aparece ascitis cuando la hipertensión portal es de origen intrahepático o posthepático.(2)

El desarrollo de ascitis en el transcurso de una enfermedad hepática crónica es un símbolo de mal pronóstico. La probabilidad de sobrevida al año es del 50% y a los cinco años 20% (6).

c) **Derivación portosistémica**

La derivación de la sangre portal a la circulación sistémica (cortocircuito portosistémico) tiene importantes consecuencias fisiológicas y hemodinámicas. La deprivación de flujo portal al hígado determina la atrofia hepática. Por otra parte, a través de este cortocircuito pasan a la circulación general numerosas sustancias normalmente metabolizadas por el hígado. Esto es de suma importancia en la fisiopatología de la circulación hipercinética y de la encefalopatía hepática, así como en la aparición de bacteriemia.

La derivación portosistémica es responsable del aumento de la concentración en sangre periférica de insulina, hormonas esteroedeas y de fármacos administrados por vía oral.(2)

d) **Alteraciones de la hemodinamia sistémica**

La hipertensión portal avanzada se asocia a un trastorno característico de la hemodinamia sistémica. Este consiste en un aumento del gasto cardíaco y una disminución de la presión arterial, con una reducción muy acentuada de la resistencia vascular sistémica e hipervolemia. Estos pacientes presentan, por tanto, una circulación hiperdinámica, con una intensa vasodilatación arteriolar, responsables de algunas

manifestaciones clínicas de la hipertensión portal avanzada, como el pulso saltón, la piel caliente y la taquicardia.

Esta alteración circulatoria desencadena una serie de respuestas neurohumorales dirigidas a mantener la presión arterial en niveles normales, como la activación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ADH y endotelinas, implicados en la fisiopatología de la ascitis y de los trastornos de la función renal en la cirrosis hepática.(2)

e) **Esplenomegalia e Hiperesplenismo**

El aumento de la presión portal determina con mucha frecuencia la esplenomegalia. Esta se asocia a menudo a trastornos hematológicos, como trombocitopenia y leucopenia. Rara vez la gravedad de estas alteraciones requiere practicar una esplenectomía o una embolización de la arteria esplécnica.(2)

f) **Circulación colateral abdominal**

La formación de colaterales se puede formar también por la pared anterior del abdomen, a través de venas subcutáneas dilatadas que constituyen la denominada circulación colateral abdominal. En la mayoría de los casos, la circulación colateral es de tipo porto-cava superior, es decir, que, partiendo de la zona paraumbilical, se extiende en dirección ascendente por hemiabdomen superior y la base del tórax. Esta circulación colateral ascendente puede dar lugar a voluminosas varices periumbilicales, con aspecto de "cabeza de medusa", en ocasiones con frémito y soplo (síndrome de Cruveilhier-Baumgarten). Estos vasos pueden ulcerarse y causar hemorragias copiosas. En el tipo porto-cava inferior, las dilataciones venosas ocupan el hemiabdomen inferior, desde donde, partiendo también desde la zona paraumbilical, se dirigen de arriba abajo, hacia el territorio de las safenas. Ambos tipos de circulación coexisten con frecuencia.

En las obstrucciones prehepáticas, la circulación colateral abdominal puede limitarse al flanco izquierdo, en dirección ascendente hacia la axila.(2)

5. Clasificación de Child-Pugh

Es el score más utilizado para clasificar a los pacientes cirróticos, según la *reserva funcional hepática*, definida sobre la base de parámetros clínicos y bioquímicos:

PARÁMETROS	A (1)	B (2)	C (3)
Albúmina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirrubina (mg/dl) Para enfermedad colestásica:	1-2 <4	2-3 4-10	>3 >10
TP (prolongación en segundos) * o RIN	1-4 <1,7	4-6 1,7-2,3	>6 >2,3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	Ausente	Leve	Grave

* Se puede utilizar el tiempo de protrombina (TP) o la relación internacional normalizada (RIN) para la clasificación

De acuerdo a ésta clasificación aquellos pacientes que presenten un total de 5 a 6 puntos equivale a la clase A, aquellos que sumen 7 a 9 puntos equivale a la clase B, y quienes tengan un total de 10 a 15 puntos equivale a la clase C.

A = reserva funcional buena; C = reserva funcional mala; y B = intermedia entre A y C.

Su utilidad se basa en la predicción de la mortalidad luego de los episodios hemorrágicos o intervenciones quirúrgicas, así como la supervivencia después de diferentes opciones terapéuticas. Mientras que en los pacientes de clase A la mortalidad es inferior al 15%, en los de clase C supera el 60%. El grupo B tiene un pronóstico intermedio (10-30%).

Luego de presentar los principales aspectos, fisiológicos, patológicos, anatómicos y clínicos; que involucran a éste gran síndrome denominado Hipertensión Portal, el objetivo de este trabajo es demostrar mediante datos estadísticos la eficacia del tratamiento farmacológico con **propanolol** para reducir la presión portal que se halla anormalmente elevada en pacientes con enfermedad hepática crónica, y, de ésta manera, prevenir la complicación mas letal y frecuente de éste síndrome que es la hemorragia digestiva por ruptura de las várices esofágicas, así como también prevenir las demás manifestaciones sistémicas de éste síndrome.

3. MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en el Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Provincial del Centenario, de la ciudad de Rosario, entre los meses de Julio del año 2001 a Abril del año 2003.

Fueron seleccionados 25 pacientes, de los cuáles 18 son hombres y 7 mujeres. La edad de los pacientes se encuentra entre 22 y 73 años (con una edad promedio de 53 años). Los criterios de inclusión en el estudio fueron: 1) pacientes que presentan diagnóstico de cirrosis hepática, 2) presencia de várices esofágicas, diagnosticadas por endoscopía (con o sin antecedentes de sangrado), 3) ausencia de contraindicaciones para la administración de propanolol. Fueron excluidos aquellos pacientes que presentaron Insuficiencia Renal Aguda, Insuficiencia Cardiaca Congestiva e Insuficiencia hepática terminal.

La etiología de cirrosis que presentaron los pacientes fueron: cirrosis alcoholica (19 pacientes), hepatitis crónica a virus C (3 pacientes), Cirrosis Biliar Primaria (2) y criptogenética (1 paciente). Éste término se utiliza para designar a pacientes con etiología desconocida o sin diagnóstico confirmado.

La severidad de la enfermedad hepática fue registrado de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh: 7 pacientes presentaron clase A, 17 pacientes presentaron clase B y 1 paciente presentó clase C. *(Ver tabla en anexos).* Se utilizó la clasificación endoscópica japonesa de várices esofagogastricas.

Se realizó un estudio basal, con el fin de medir la Presión Suprahepática Ocluida (PSO) y la Presión Suprahepática Libre (PSL), la diferencia entre ambas se expresa como Gradiente Porto Sistémico. Para la medición de las presiones se utilizó el estudio Manometría Portal y Suprahepática, el cuál consiste en la punción percutánea de la vena femoral derecha con aguja 18G a través de la cuál se avanza un guia alambre de 0,035 p y se coloca un introductor con válvula 8 French. Posteriormente se avanza catéter balón oclusor estándar y se realizaron mediciones de presión suprahepática libre y de enclavamiento registrándose el gradiente entre ambas. El procedimiento fue bien tolerado en todos los casos, no habiendo complicaciones durante el mismo. Se retiró la vaina del introductor de la vena femoral realizando compresión manual sobre el sitio de la punción. En el mismo procedimiento se realizó la medición de frecuencia cardiaca y de la presión arterial mediante esfingomanometría.

Dicho estudio se realizó en la sala de Hemodinamia del Hospital Centenario. No se registraron complicaciones en ningún paciente referente al estudio hemodinámico.

Luego éstos pacientes fueron tratados con Propanolol vía oral durante 30 días. Las dosis diarias se calcularon en base a criterios cardiológicos, tomándose en cuenta la historia clínica de cada paciente y los hallazgos electrocardiográficos. 3 pacientes fueron medicados con dosis bajas (40–60 mg), 19 pacientes se medicaron con dosis moderada (80-120 mg) y 3 pacientes recibieron altas dosis (140-160 mg). El betabloqueo efectivo se establece cuando se logra una frecuencia cardiaca por debajo del 25% de la frecuencia cardiaca basal, sin que exceda valores menores a 55 latidos por

minuto, o entre el 55-60% posterior al esfuerzo físico. La presión arterial sistólica no debe disminuir por debajo de 90 mmHg.

Al cabo de 30 días, se realizó un reestudio donde se utilizó la misma técnica y se midieron mismas presiones.

Para el análisis de los resultados de este estudio se utilizaron distintas medidas descriptivas: media, mediana, desvío estándar, valores mínimos y máximos, frecuencia de casos y porcentajes; teniendo siempre presente el tipo de variable estudiada.

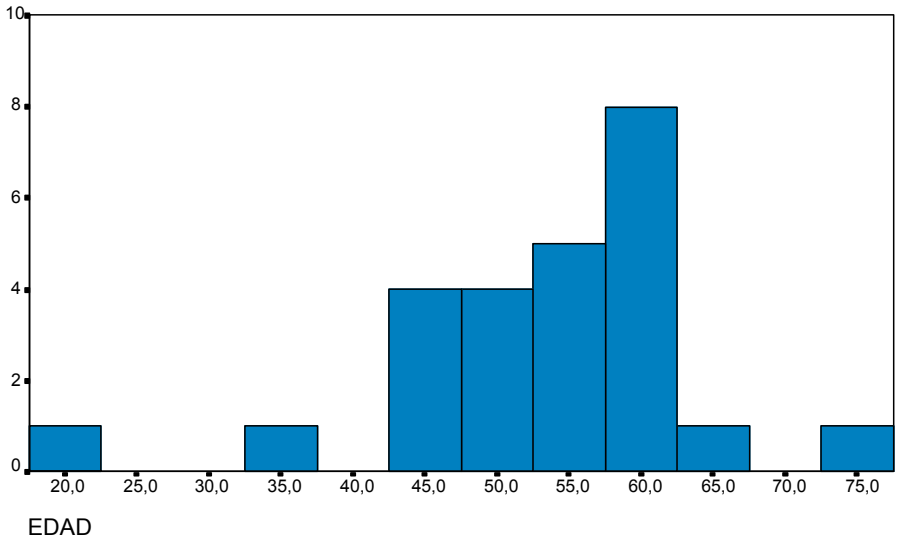
Se realizaron los siguientes Test de hipótesis:

- Test t – Student
- Test de los Rangos señalados de Wilcoxon
- Test de Kruskall-Wallis

En todos estos test el nivel de significación que se utilizó fue del 5%

4. RESULTADOS

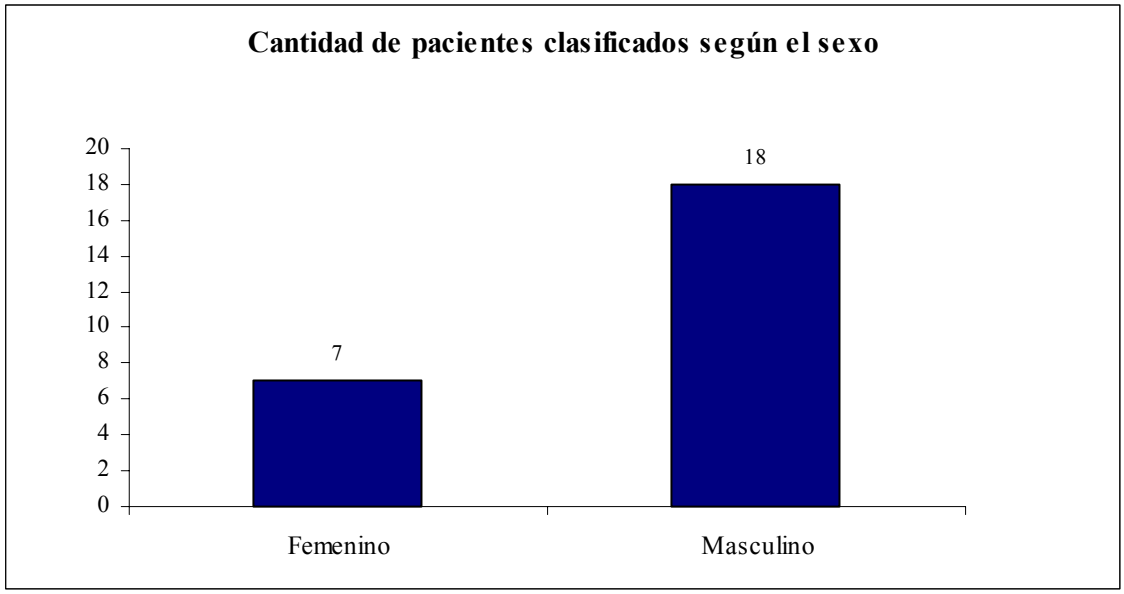
A) Distribución de la edad y sexo de los pacientes analizados



Media = 53 años. Desvío estándar = 10.45 años

La edad de los pacientes que participaron de este estudio se encuentra entre los 22 y 73años.

Se observa que la mayoría tiene entre 45 y 65 años, siendo 60 años la edad más frecuente. La edad promedio de estos pacientes es de 53 años con un desvío estándar de 10.45 años.



De los 25 pacientes estudiados 18 son hombres y 7 mujeres.

Comparación de la edad media entre los sexos

Sexo	Edad media	Desvío estándar
Femenino	53.86	12.27
Masculino	52.67	10.03

Prueba t - Student: t = 0.25 p=0.8

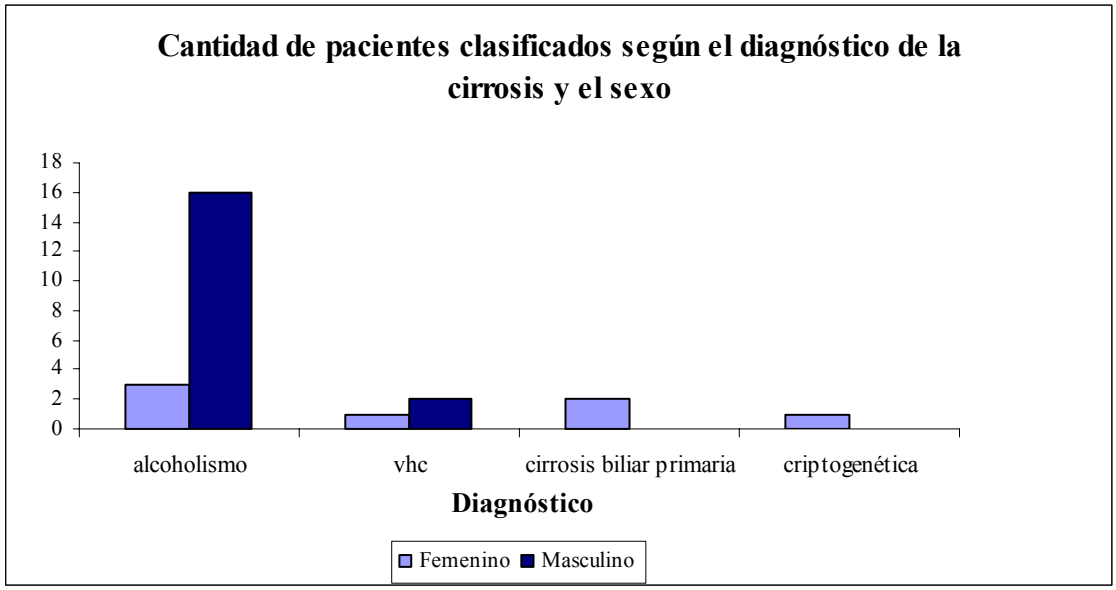
No se observan diferencias significativas entre la edad media para ambos sexos.

B) Cantidad y porcentaje de pacientes clasificados según el índice de masa corporal (BMI)

BMI	Cantidad	Porcentaje
Normal [0 - 25)	16	64%
Sobrepeso [25 - 30)	7	28%
Obesidad [30 - 40)	2	18%
Obesidad mórbida 40 o más	0	0%

La mayoría de los pacientes (64%) se encuentran un estado normal, el 28% presenta sobrepeso y el 18% obesidad.

C). Distribución de los pacientes según etiología de cirrosis y sexo

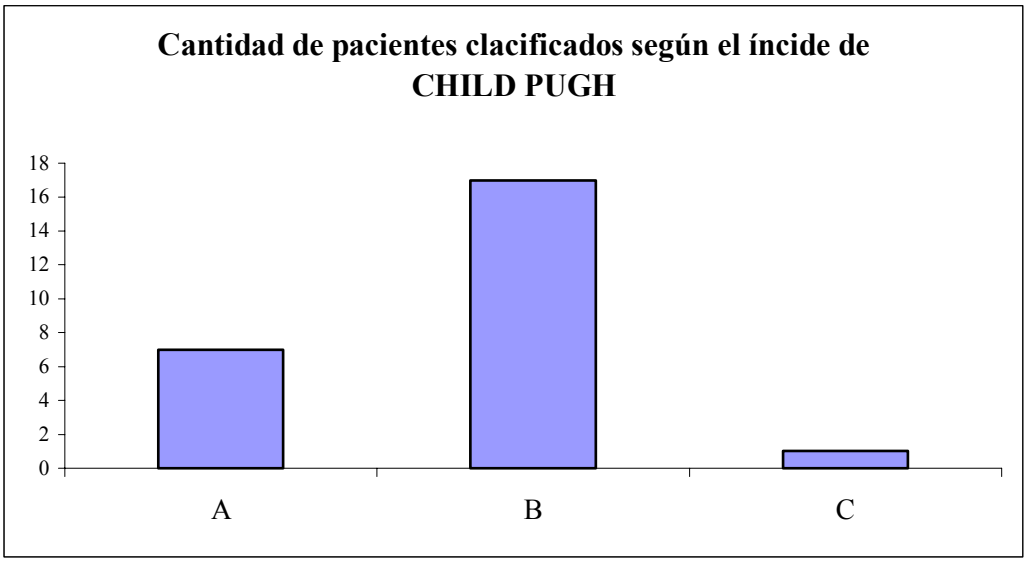


Se observa que la etiología de cirrosis más frecuente es el alcoholismo, siendo mayor para los hombres (16) que para las mujeres (3).

Los diagnósticos de cirrosis biliar primaria y criptogenética se presentaron sólo en las mujeres (2 y 1 respectivamente).

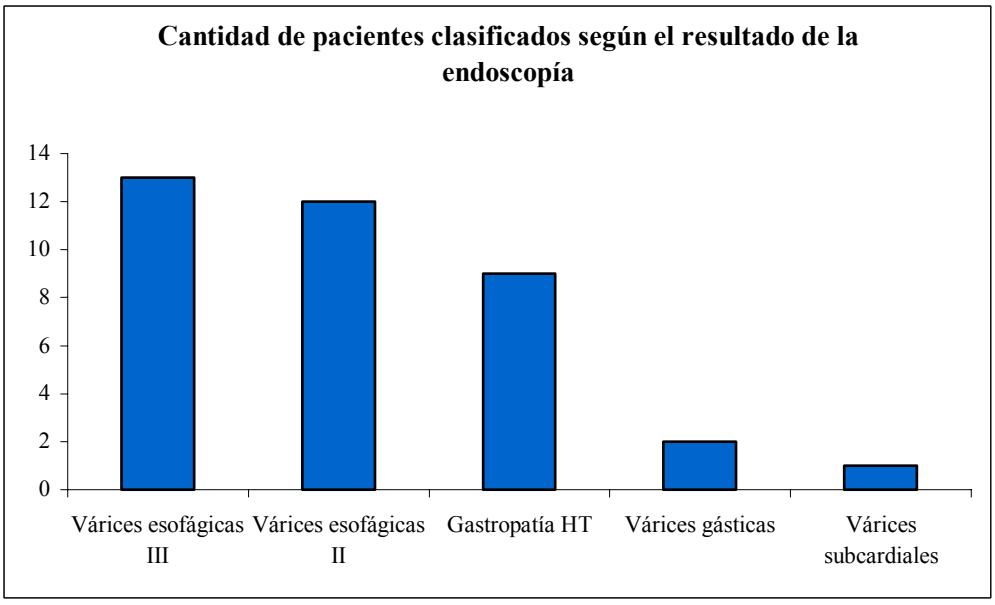
El Virus de la Hepatitis C (VHC) se diagnosticó en ambos sexos con una muy baja frecuencia (2 hombres y 1 mujer).

D). Relación entre número de pacientes y score de Child-Pugh



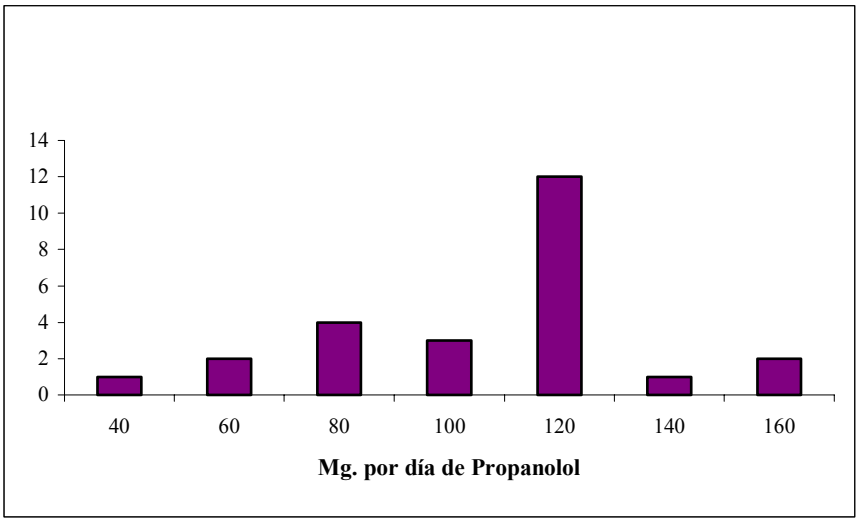
Se observa que del total de los pacientes de la muestra, la mayor parte de éstos presentan grado B (17 pacientes), mientras que 7 pacientes presentan grado A y sólo 1 paciente grado C.

D) Resultados endoscópicos encontrados en la muestra



Várices esofágicas de grado II y III fueron los resultados endoscópicos que presentaron una mayor frecuencia. 13 pacientes presentaron VE III, 12 pacientes VE II, 9 pacientes gastropatía por hipertensión portal, 2 presentaron varices gástricas y sólo 1 paciente varices subcardiales.

E) Dosis de propanolol administradas



Se administraron distintas dosis vía oral de propanolol, que se mantuvieron a lo largo del estudio. La mayoría de los pacientes recibieron dosis moderadas de propanolol (120 mg).*(ver apéndice)*

F) ***Análisis de los datos hemodinámicos, previo y posterior a la dosis de propanolol***

- Presión suprahepática oclusiva (PSO) (en mmHg)

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvío estándar
Antes	25,32	26	15	37	4,63
Después	23,64	24	13	35	5,44

- Presión suprahepática libre (PSL) (en mmHg)

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvío estándar
Antes	6,56	7	0	10	3,94
Después	7,64	8	1	13	3,94

- Gradiente de hiperstensión portal en mmHg (Gradiente = PSO – PSL)

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvío estándar
Antes	18,76	18	15	30	3,53
Después	16	16	9	24	4,13

Tests de los Rangos de Wilcoxon: $z = -3.17$ $p = 0.0015 < 0.05$

Por lo tanto, se concluye que la disminución del grado medio de hipertensión portal luego de un mes del comienzo de la administración oral diaria con Propanolol es significativa.

- Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvío estándar
Antes	79,08	80	64	90	6,97
Después	58,44	60	48	65	5,03

- Tensión arterial máxima (mmHg)

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvío estándar
Antes	123,6	130	90	160	17,83
Después	114,8	120	80	160	18,4

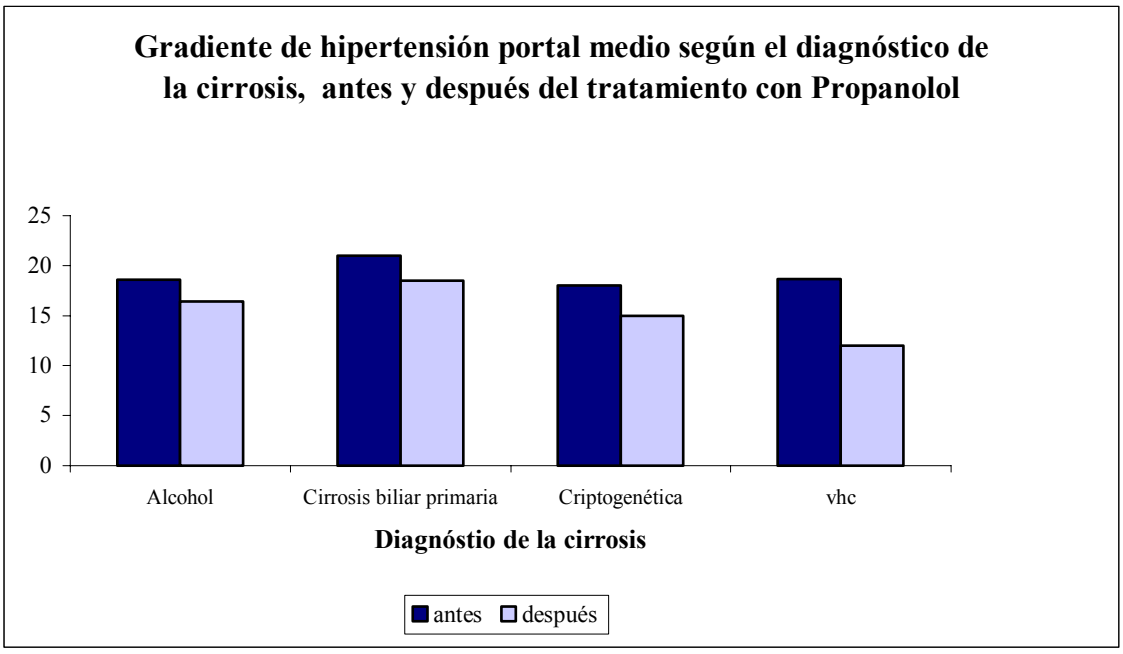
- Tensión arterial mínima (mmHg)

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvío estándar
Antes	78,24	80	60	95	10,88
Después	70,6	70	50	100	13,18

La frecuencia cardiaca disminuyó por debajo del 25% del valor basal .Dichos valores demuestran el betabloqueo efectivo logrado en éstos pacientes. En ningún caso la tensión arterial sistólica disminuyó por debajo de 90 mmHg.

Para cada uno de los estudios basales (PSO, PSL, tensión arterial máxima y mínima y frecuencia cardíaca) se compararon los niveles medios entre las mujeres y los hombres y no se observaron diferencias significativas. Este análisis se realizó antes y después del tratamiento con propanolol. *(ver apéndice)*

G) Relación entre el gradiente de hipertensión portal medio y los diagnósticos de cirrosis, antes y después de la administración de propanolol.



A partir de este gráfico se observa que el gradiente de hipertensión portal medio se redujo luego del tratamiento con Propanolol para los cuatro tipos de cirrosis.

La cirrosis biliar primaria presenta el grado medio de hipertensión portal mayor, y esto se mantiene antes y después del tratamiento. Mientras que la cirrosis criptogenética

presenta el grado medio menor antes del tratamiento y el Virus de la Hepatitis C (vhc) presenta el grado medio menor después del tratamiento.

H) Análisis de la reducción media del grado de hipertensión portal para las distintas dosis de Propanolol.

Las dosis se agruparon de la siguiente manera:

Baja: 40mg-60 mg

Moderada: 80mg, 100mg, 120mg

Alta: 140mg, 160mg

Dosis	Reducción		
	Media	Desvío estándar	N°
Baja	3,67	2,08	3
Moderada	2,63	4,22	19
Alta	2,67	1,15	3

Test de Kruskal-Wallis $k = 3.73$ $p = 0.71$

No se observaron diferencias significativas en la reducción media del grado de hipertensión portal entre las distintas dosis.

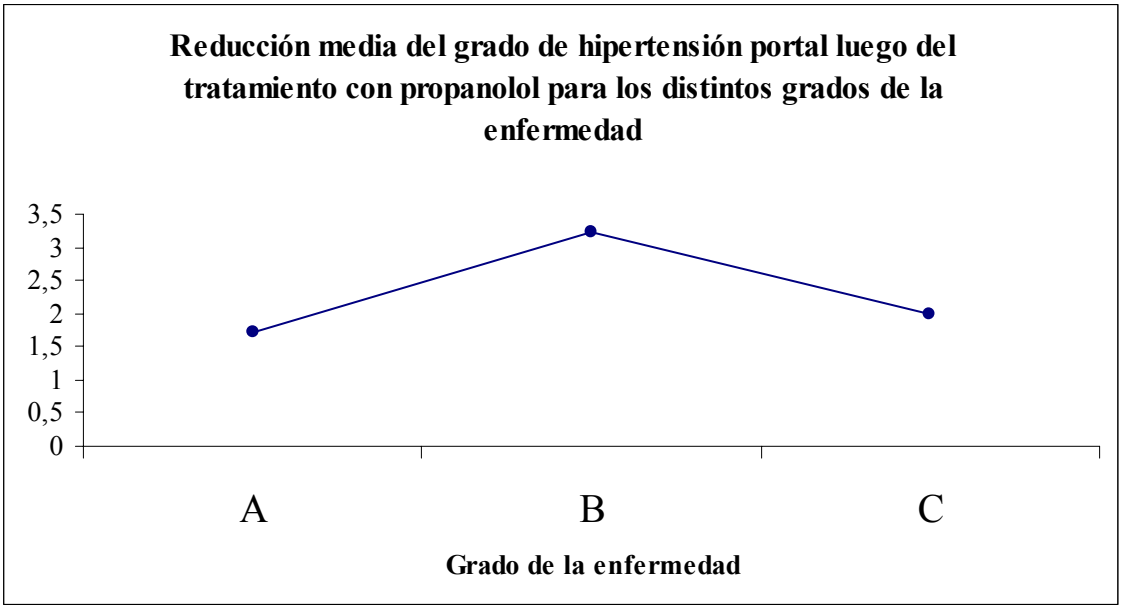
I) Análisis de la reducción media del grado de hipertensión portal para los pacientes que presentaron várices esofágicas de orden III y II

	Reducción		
	Media	Desvío estándar	N°
Várices esofágicas III	1,62	3,89	13
Várices esofágicas II	4	3,27	12

Prueba t -Student: $t = 1.65$ $p = 0.11$

La reducción media del grado de hipertensión portal no difiere en forma significativa entre los pacientes que presentaron várices esofágicas de orden II y III.

J) Análisis del grado de reducción media de la hipertensión portal luego de la administración de propanolol en pacientes con grado A, B y C de enfermedad hepática



Se observa que la reducción media del grado de hipertensión portal mayor se da en los pacientes que presentaron grado B de la enfermedad, mientras que en los pacientes que presentaron grado A y C la disminución es menor.

5. APENDICE

En ésta sección se expondrán los datos más significativos realizados en éste estudio, contenidos en tablas que resumen los resultados encontrados.

Sexo	**N°**	**%**
Femenino	7	28%
Masculino	18	72%
total	25	100%

Diagnóstico de cirrosis	**Sexo**	
	Femenino	Masculino
Alcoholismo	3	16
VHC	1	2
Cirrosis biliar primaria	2	0
Criptogenética	1	0

Índice de Child Pugh	**Números de pacientes**
A	7
B	17
C	1

Resultado de la endoscopía	**Femenino**	**Masculino**	**total**
Várices esofágicas III	4	9	13
Várices esofágicas II	3	9	12
Gastropatía HT	2	7	9
Várices gásticas	1	1	2
Várices subcardiales	0	1	1

Dosis Propanolol (mg)	Clasificación	Número de pacientes
40	BAJA	1
60		2
80	MODERADA	4
100		3
120		12
140	ALTA	1
160		2

Análisis de parámetros hemodinámicos por sexo del estudio basal, previo a la dosis de propanolol

- Presión suprahepática oclusiva (PSO) (en mmHg)

Sexo	**Media**	**Desvío estándar**
Femenino	26.71	**3.25**
Masculino	24.78	**5.05**
	25.32	4.63

Prueba t – Student: t = 0.94 p = 0.36

La presión suprahepática oclusiva media no difiere en forma significativa para ambos sexos

- Presión suprahepática libre (PSL) (en mmHg)

Sexo	**Media**	Desvío estándar
Femenino	7.71	**2.87**
Masculino	6.11	**2.32**
	6.56	2.53

Prueba t – Student: t = 1.45 p = 0.16

La presión suprahepática oclusiva libre media no difiere en forma significativa para ambos sexos

- Gradiente de hiperstensión portal (en mmHg)

Sexo	**Media**	Desvío estándar
Femenino	19	**2**
Masculino	18.67	**4.01**

	18.76	3.53

Prueba t – Student: t = 0.21 p = 0.84

No se observan diferencias significativas en el grado medio de hipertensión portal entre ambos sexos.

Análisis de parámetros hemodinámicos por sexo del reestudio, posterior a la dosis de propanolol

- Presión suprahepática oclusiva (PSO) (en mmHg)

Sexo	**Media**	Desvío estándar
Femenino	26.43	**4.61**
Masculino	22.56	**5.46**
	23.04	5.44

Prueba t – Student: t = 1.86 p = 0.11

La presión suprahepática oclusiva media medida no difiere en forma significativa para ambos sexos.

- Presión suprahepática libre (PSL) (en mmHg)

Sexo	**Media**	Desvío estándar
Femenino	8.86	**3.29**
Masculino	7.16	**4.15**
	7.64	3.94

Prueba t – Student: t = 0.96 p = 0.35

La presión suprahepática oclusiva libre media difiere en forma significativa para ambos sexos.

- **Gradiente de hipertensión portal (en mmhg) = PSO – PSL**

Sexo	**Media**	Desvío estándar
Femenino	17.57	**2.82**
Masculino	15.39	**4.46**
	16	4.13

Prueba t – Student: t = 1.20 p = 0.24

No se observan diferencias significativas en el grado medio de hipertensión portal entre ambos sexos.

Diagnóstico de la cirrosis	**GRADIENTE DE HIPERTENSIÓN PORTAL (en mmHg)**	
	Antes	Después
Alcohol	18,58	16,42
Cirrosis biliar primaria	21	18,5
Criptogenética	18	15
Vhc	18,66	12

Score Child-Pugh	**Reducción media**
A	1,71
B	3,24
C	2

6. CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados hallados en éste estudio se concluye:

- El gradiente de hipertensión portal medio disminuyó en forma significativa (18,76 mmHg +/- 3,53 a 16 +/-4,13 p=0.0015<0.05) luego de 30 días de la administración oral diaria de propanolol.
- Luego de comparar este efecto entre ambos sexos, no se observaron diferencias significativas.
- Tampoco se hallaron diferencias significativas al comparar el grado de reducción entre las distintas dosis administradas.
- La eficacia del propanolol se observó en todos los pacientes con cirrosis e hipertensión portal, independientemente de la etiología que presentaron los pacientes incluidos en éste estudio.
- El descenso del gradiente de hipertensión portal medio fue mayor en aquellos pacientes con grado B de enfermedad hepática (score de Child-Pugh), mientras que éste reducción fue menor en pacientes con grado A y grado C. Algunos investigadores han planteado la posibilidad de que la severidad de enfermedad hepática pueda afectar la respuesta hemodinámica de la terapia farmacológica (12); mientras que para otros autores, el propanolol actúa sólo parcialmente dentro de la gran gama de factores implicados en la fisiopatología que se producen en la hipertensión portal.
- No se registraron efectos adversos a causa de la administración oral de propanolol, ni descensos de la frecuencia cardiaca ni de la tensión arterial por debajo de valores no deseados.

7. DISCUSIÓN

Numerosos estudios han demostrado la elevada eficacia del propanolol en la reducción de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, y en la actualidad es el único tratamiento aprobado para reducir la hipertensión portal en pacientes con cirrosis.(2)

El propanolol es un bloqueante β-adrenérgico no selectivo, que actúa sobre el sistema venoso portal a través de dos mecanismos: bloqueo de receptores adrenérgicos β1 a nivel cardiaco y bloqueo de receptores adrenérgicos β2 en la vasculatura esplácnica. El bloqueo

β1 reduce la frecuencia cardiaca y el volumen minuto en un 25% y el bloqueo β2 determina una vasoconstricción arteriolar esplácnica. Ambos fenómenos producen una disminución del influjo arterial en el territorio portal con reducción del flujo y la presión en la vena porta.(6) Este doble efecto explica porque los betabloqueantes cardioselectivos tienen menor efecto sobre la reducción de la presión portal que los betabloqueantes no selectivos(2).

El efecto favorable sobre la presión portal es acompañado de una reducción significativa de la presión de las várices esofágicas y del flujo sanguíneo de la vena ácigos, y del índice del flujo sanguíneo a través de las colaterales gastroesofágicas y de las varices esofágicas (9). Bosch et al. (10) investigó el efecto de ésta droga sobre colaterales portosistémicas en pacientes con cirrosis y reportó que el descenso en el flujo de la vena ácigos fue significativamente más elevado comparado con el descenso del gasto cardiaco, gradiente de presión venoso hepático y el flujo sanguíneo hepático total. Esto sugiere un efecto directo del propanolol sobre la circulación portocolateral, aunque esto requiere una mayor investigación.(12)

Por otro lado, Kroeger y Groszmann (13) observaron en un modelo de hipertensión portal, que el propanolol produce una notable reducción del flujo portal, pero solo un moderado descenso de la presión portal. Esto es debido a un concomitante aumento en la resistencia portal, el cuál impide un descenso mayor en la presión venosa portal. Este incremento de la resistencia sería a través de un descenso en el área de los vasos colaterales que ocurre como consecuencia de un descenso en la presión transmural secundariamente a la reducción del flujo portal y de la presión portal inducida por el propanolol. En consecuencia, al menos teóricamente, este incremento inducido por el propanolol, proporcional a la disminución del flujo venoso no produzca ningún cambio en la presión portal, y esto explique la causa de la falta de respuesta al propanolol en algunos pacientes.

Por otra parte, la reducción del flujo en la circulación colateral por la acción del propanolol tiene un efecto beneficioso que va más allá de las modificaciones de la presión portal. La caída del flujo en las várices produce una reducción del radio y calibre de estos vasos, con la consiguiente disminución de la tensión parietal y riesgo de ruptura espontánea.

Se ha demostrado también que los β-bloqueantes neutralizan el efecto de la hiperemia pospandrial sobre la presión portal. La disminución del flujo portal basal en pacientes tratados con propanolol permite que en el período pospandrial el aumento fisiológico del

flujo, de hasta 100-150%, eleve menos la presión que en cirróticos controles. Este en un mecanismo importante en la protección de la hemorragia por varices.(6)

El propanolol interactúa con igual afinidad con los receptores $\beta 1$ y $\beta 2$, carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no bloquea a los receptores α. Presenta una biodisponibilidad oral del 25% y una vida media en plasma de 3-5 horas, aunque la duración de su efecto es más prolongada (11). Se administra por vía oral, y el ajuste de las dosis se realiza "en forma escalonada", observando cuidadosamente la tolerancia clínica, frecuencia cardiaca y presión arterial. En general, la dosis se incrementa cada 2 días hasta que la frecuencia cardiaca de reposo disminuye aproximadamente un 25% del valor basal, sin que exceda la caída en menos de 55 latidos por minuto. También la presión arterial sistólica no debe caer por debajo de 90 mmHg.(2)

El nadolol también es un antagonista de acción prolongada con igual afinidad por los receptores $\beta 1$ y $\beta 2$– adrenérgicos. Una característica distintiva del nadolol es su vida media relativamente larga, lo que permite la administración oral de una dosis diaria única (2-11).

Alrededor del 10% de los pacientes cirróticos presentan contraindicaciones absolutas o relativas a los betabloqueantes y un 15-20% no los tolera satisfactoriamente. Estas contraindicaciones son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psicosis, bloqueo A-V, enfermedad valvular aórtica y diabetes mellitus insulinodependiente. Efectos secundarios severos (ejemplo: broncoespasmo) son infrecuentes. Las molestias más frecuentes son fatiga, diseña (asociada a una marcada bradicardia), apatía y desórdenes del sueño, que en ningún estudio han dado lugar a mortalidad. Algunos de estos efectos desaparecen con el tiempo o luego de reducir las dosis del betabloqueante. Se ha sugerido que la interrupción brusca del tratamiento puede favorecer la aparición de hemorragia por un fenómeno de "rebote", aunque esto no se ha demostrado con certeza, es importante que el paciente comprenda la necesidad de tomar regularmente la medicación y de disminuir en forma gradual la dosis (o la frecuencia de administración) en caso de que sea necesario interrumpir el tratamiento.(2)

La respuesta de la presión portal al propanolol no es uniforme en todos los enfermos, algunos responden a bajas dosis, otros responden parcialmente y su repuesta mejora aumentando la dosis, y un 20-40% no responde. Esta falta de respuesta puede deberse a un aumento reflejo de la resistencia venosa colateral, ya que el flujo medido en la vena ácigos disminuye significativamente en éstos enfermos. Se sabe además que el bloqueo β cardiaco

no es sinónimo de bloqueo esplácnico β, por lo cuál existen pacientes con reducción de la frecuencia cardiaca (<25%) sin efecto significativo sobre la presión portal. En la actualidad, los parámetros clínicos, bioquímicos, hemodinámicos y otras pruebas, como la infusión de isoproterenol o el dosaje plasmático de propanolol, son insuficientes para detectar los enfermos que van a responder o no a ésta medicación.(6-13).

El único dato que permite predecir la eficacia del tratamiento es la medición del gradiente de hipertensión portal: ninguno de los pacientes cuyo gradiente se había reducido a cifras de 12 mmHg o inferiores presentaron hemorragia; asimismo se comprobó una disminución significativa del tamaño de las varices esofágicas y una prolongación de la supervivencia en dichos pacientes (4). Se ha sugerido útil iniciar precozmente con el tratamiento, evitando así la recurrencia precoz del sangrado.

8. REFERENCIAS

1. Sleisenger & Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 6ta. ed. Panamericana; 2000.
2. Farreras, Rozman. Medicina Interna. Decimocuarta ed. Madrid: Harcourt; 2000.
3. Bosch J, García Pagán JC. Complications of cirrosis. Portal hypertension. Journal of hepatology 2000; 32 :141-156.
4. Bosch J, Abraldes J, Groszmann R. Current management of portal hypertension. Journal of hepatology 2003; 38: S54-S68.
5. Bosch J, Groszmann R. Current management of portal hypertension. Journal of hepatology 2003; 38: S54-S68.
6. Pizcueta MP, Piqué JM, Bosch J, Whittle BJR. Modulation of the hyperdinamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. Gastroenterelogy 1992; 103: 1909-15.
7. Pedro Ferraina, Alejandro Oría. Cirugía de Michans. 5ta. ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2000.
8. Guillermo Silva. Hipertensión portal: bases fisiopatológicas y tratamiento farmacológico. Revista Medica Clínica Los Condes (revista en línea) 1999 Jul; 10: (6 pantallas). Disponible desde: www.medscape.com

9. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, y García Pagán JC. Pathophysiology of portal hypertension. Gastroenterology 1992; 21: 1-14.
10. Lebrec D et al. The effect of propanolol on Portal Hipertensión in patients with cirrhosis: a hemodinamic study. Hepatology 1982; 2 (5): 523-527.
11. García-Tsao G, Grace N, Groszmann J, Conn H, Bermann M, Patrick M, Morse S, and Alberts J. Short-term effects of propanolol on portal venous pressure. Hepatology 1986; 6 (1): 101-106.
12. Goodman & Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. 9na. ed. McGraw-Hill Interamericana; 1986
13. Stefano Gaiani et al. Effect of propanolol on portosystemic collateral circulation in patients with cirrosis. Gastroenterology 1990; 14(5): 824-829.
14. Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the admninistration of B-adrenergic blocking agents in a portal hypertensive model. Hepatology 1985; 5: 97-101.
15. Feu F. et al. Double-blind investigation of the effects of propanolol and placebo on the pressure of esophageal varices in patients with portal hypertension. Hepatology 1990; 13 (5): 917-922

9. **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco infinitamente al Dr. Claudio Guerrina por su apoyo, como así también al Servicio de Gastroenterología del Hospital Provincial del Centenario, por su desinteresada colaboración para con éste trabajo.

También agradezco al Dr. Pedro Ruiz, guía profesional y espiritual para con mi persona.

10. **INDICE**

1. Resumen.....pág. 1
2. Introducción.....pág. 2
    1. Fisiopatología de la hipertensión portal.....pág. 2
    2. Anatomía del sistema venoso portal.....pág. 7
    3. Cateterismo de las venas suprahepáticas. Clasificación.....pág. 8
    4. Consecuencias de la hipertensión portal.....pág.13
    5. Clasificación Child-Pugh.....pág.15
3. Material y Métodos.....pág. 20
4. Resultados.....pág. 22
5. Apéndice.....pág. 30
6. Conclusiones.....pág. 35
7. Discusión.....pág.35
8. Referencias.....pág. 38
9. Agradecimientos.....pág. 39
10. Indice.....pág. 40