



DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT

FACULTAT DE MEDICINA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

**UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS HEMODINÁMICAS EN EL  
DIAGNOSTICO Y EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN  
PORTAL: NUEVAS APORTACIONES**

Memoria presentada por

ANTONIA PERELLÓ JUAN

para optar al grado de

DOCTOR EN MEDICINA

**Directores:** Dr. Jaume Bosch i Genover / Dr. Juan Carlos García Pagán

---

	Página
Abreviaturas	4
<b>INTRODUCCIÓN</b>	5
1. Concepto de hipertensión portal	6
2. Sistema venoso portal y formación de colaterales portosistémicas	6
3. Fisiopatología de la hipertensión portal	8
3.1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipertensión portal	8
3.2. Clasificación fisiopatológica de la hipertensión portal según la localización de las resistencias	10
3.3. Componente dinámico del incremento de resistencia intrahepática	13
4. Consecuencias de la hipertensión portal	14
5. Hemorragia por rotura de varices esófago-gástricas	15
6. Métodos de exploración de la hipertensión portal	18
6.1. Ecografía	18
6.2. Endoscopia digestiva y ecografía endoscópica	19
6.3. Medición de la presión de las varices esofágicas	20
6.4. Medición de la presión portal. Técnicas hemodinámicas	21
6.4.1. Concepto de hipertensión portal clínicamente significativa	21
6.4.2. Medición directa de presión portal	22
6.4.3. Medición indirecta de presión portal	23
7. Hepatopatía crónica por VHC	26
8. Síndrome de Budd-Chiari	28
8.1. Concepto	28
8.2. Etiología	28

---

8.3. Patogenia	31
8.4. Manifestaciones clínicas	32
8.5. Diagnóstico	33
8.6. Pronóstico	37
9. Tratamiento farmacológico de la hipertensión portal. Papel de las técnicas hemodinámicas	38
10. Tratamiento derivativo intrahepático mediante técnicas hemodinámicas intervencionistas	41
11. Tratamiento específico del síndrome de Budd-Chiari	43
<b>JUSTIFICACION Y OBJETIVOS</b>	48
<b>RESULTADOS</b>	53
<b>ESTUDIO 1</b>	
La presión suprahepática enclavada refleja adecuadamente la presión portal en la hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C	54
<b>ESTUDIO 2</b>	
La derivación portal mediante DPPI es un tratamiento útil a largo plazo en el síndrome de Budd-Chiari no controlado mediante tratamiento médico	60
<b>DISCUSIÓN</b>	69
<b>CONCLUSIONES</b>	81
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	84
<b>Otras publicaciones relacionadas con el tema de tesis aparecidas durante la realización de la misma</b>	108
<b>Otras actividades académicas desarrolladas durante la realización de la tesis</b>	108

**ABREVIATURAS**

DPPI:	Derivación portosistémica percutánea intrahepática
GPVH:	Gradiente de presión venosa hepática
NO:	Oxido nítrico
GPP:	Gradiente de presión portal
PSE:	Presión suprahepática enclavada
PSL:	Presión suprahepática libre
SBC:	Síndrome de Budd-Chiari
VCI:	Vena cava inferior



---

## **1. Concepto de hipertensión portal**

La hipertensión portal 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, es decir, el gradiente de presión portal (GPP), se eleve por encima del intervalo normal (2 - 5 mmHg.) (Bosch-Genover, 2000).

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. Se configura así un síndrome clínico cuyas complicaciones (hemorragia digestiva por varices esofágicas, encefalopatía hepática, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea e insuficiencia renal) causan una elevada mortalidad.

## **2. Sistema venoso portal y formación de colaterales portosistémicas**

El hígado es el único órgano de la cavidad abdominal que cuenta con dos sistemas de irrigación: la arteria hepática y la vena porta. La sangre procedente de ambos sistemas se mezcla libremente en los sinusoides hepáticos (Campra, 1988). En condiciones fisiológicas el flujo sanguíneo del hígado es de alrededor de 1.500 mL/min, lo que supone aproximadamente el 25% del gasto cardíaco; la arteria hepática aporta 500 mL/min y la vena porta los restantes 1000 mL/min.

La arteria hepática procede del tronco celíaco. En el interior del hígado sufre ramificaciones sucesivas; las ramificaciones terciarias transcurren por los tractos portales, dando lugar a un plexo capilar, que irriga los ductos biliares, y termina en pequeñas ramas que conducen la sangre arterial a los sinusoides.

La vena porta, cuya saturación de oxígeno es superior a la de otros sistemas venosos, se forma a partir de la unión de la vena esplénica y de la vena

---

mesentérica. La vena porta conduce hacia el hígado la sangre proveniente del bazo, el páncreas, el estómago, el duodeno, el intestino y el mesenterio; 4/5 partes del flujo sanguíneo de la vena porta se originan en el intestino y en el estómago (Okudaira, 1991). Una vez dentro del hígado, la vena porta se divide en dos ramas que van a irrigar los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo. Estos dos grandes troncos dan lugar a ramificaciones menores que circulan por el tracto portal junto con las ramas de la arteria hepática y los conductos biliares. Desde ahí, estas ramas van a irrigar los sinusoides (Jones, 1990).

Los sinusoides (Brouwer, 1988) son capilares formados por una capa discontinua, fenestrada, de células endoteliales y células de Kupffer, separados de los hepatocitos por el espacio de Disse, donde se efectúan los intercambios metabólicos. Los sinusoides, por sus características morfológicas, presentan una permeabilidad elevada, incluso para sustancias de elevado peso molecular (Gannon, 1989).

La sangre sinusoidal, tras perfundir a los hepatocitos, se dirige hacia las venas hepáticas terminales o venas centrolobulillares; éstas confluyen en las venas suprahepáticas, que a su vez desembocan en la vena cava inferior (VCI), cerca del diafragma (Campra, 1988; Okudaira, 1991). Habitualmente se distinguen tres venas suprahepáticas principales (derecha, media e izquierda).

Cuando existe hipertensión portal, una proporción sustancial del flujo portal no llega al hígado puesto que se deriva a la circulación sistémica a través de una extensa red de colaterales. La circulación colateral se forma fundamentalmente por la dilatación de comunicaciones portosistémicas preexistentes (canales embrionarios), que funcionalmente están cerradas (Spence, 1984). Si bien existen evidencias recientes que sugieren un papel importante de los mecanismos de angiogénesis (Sieber, 2001).

Los sistemas anastomóticos entre el territorio portal y el de la vena cava son esencialmente cuatro (Bosch, 1989; Okuda, 1991): a) el pedículo portocava superior, formado por colaterales ascendentes que a partir de la vena coronaria estomáquica y de las venas gástricas cortas originan las varices esofágicas y drenan mayoritariamente en la vena ácigos; b) el pedículo portocava inferior, formado por colaterales descendentes que, a través de la vena mesentérica inferior y del plexo hemorroidal, drenan en la VCI; c) el pedículo posterior, también denominado sistema de Retzius, formado por colaterales posteriores que, a través de venas retroperitoneales drenan en las venas renales y en la VCI; y d) el derivado de los remanentes de la circulación fetal (venas umbilicales y paraumbilicales, canal de Arancio), que comunican la rama izquierda de la vena porta con el sistema de la VCI. La aparición de un tipo u otro de circulación colateral depende básicamente de factores constitucionales.

### **3. Fisiopatología de la hipertensión portal.**

En todo sistema vascular, el gradiente de presión ( $\Delta P$ ) entre los dos extremos de un vaso depende de la magnitud del flujo ( $Q$ ) que lo atraviesa y de la resistencia ( $R$ ) que opone a su paso (Guyton, 1986); su valor se puede calcular mediante el producto de estos dos valores (Ley de Ohm):

$$\Delta P = Q \times R$$

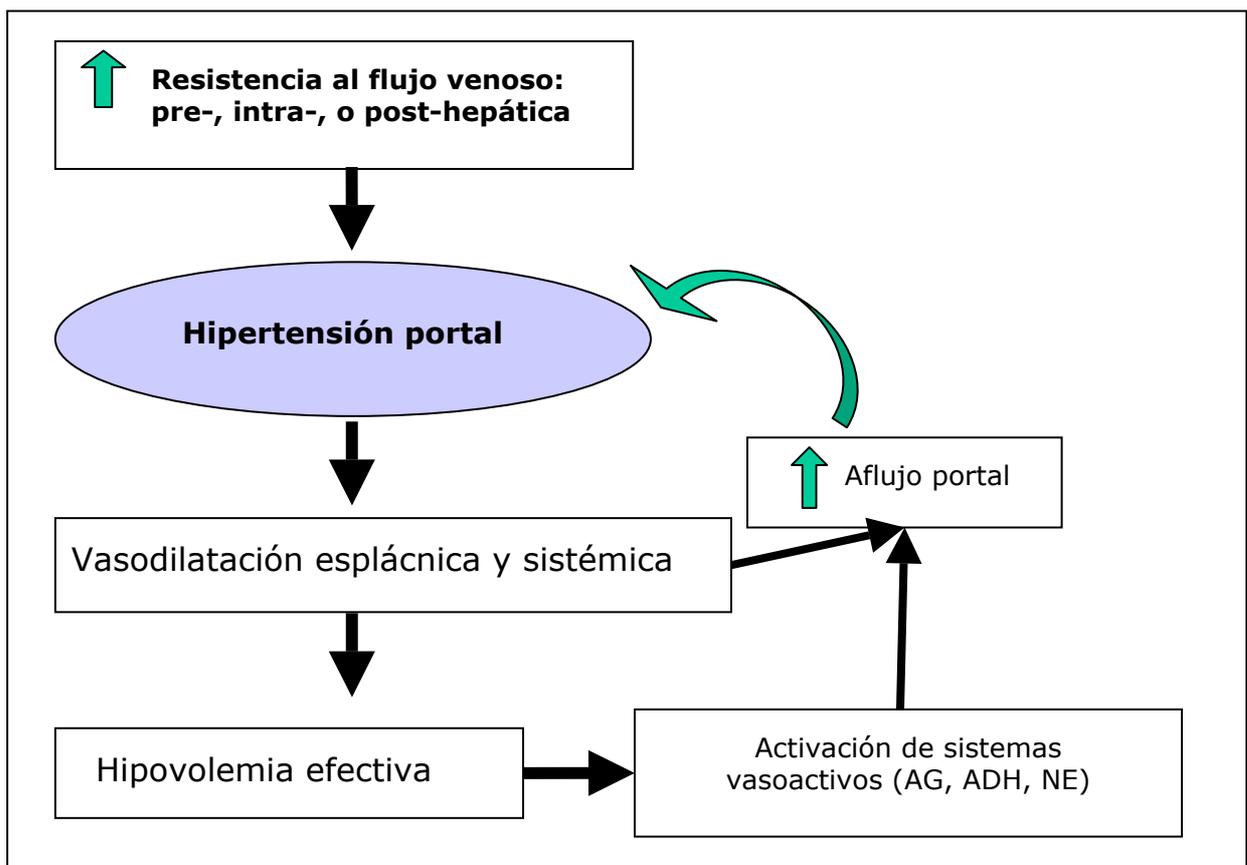
En la circulación portal el gradiente de presión se establece entre la vena porta y la VCI,  $Q$  es el flujo sanguíneo portal y  $R$  la suma de la resistencia ejercida por la vena porta, las vénulas portales intrahepáticas, los sinusoides, las venas centrolobulillares y las venas suprahepáticas.

#### **3.1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipertensión portal**

Teniendo en cuenta la ley de Ohm, el incremento del GPP se puede originar tanto por un aumento del aflujo sanguíneo portal como por un aumento de resistencias

en el sistema venoso hepático. Sin embargo, el hígado sano tiene una gran capacidad para acomodar el aumento de flujo y se ha comprobado como grandes cambios en el aflujo hepático ocasionan mínimas variaciones del GPP. Son excepcionales, por tanto, las situaciones en que un aumento aislado del flujo (como ocurre cuando existe una fístula arterio-portal) provoca hipertensión portal.

En la gran mayoría de casos, el aumento de resistencia constituye el fenómeno fisiopatológico primario de la hipertensión portal. Este incremento, que puede tener un origen prehepático, intrahepático o posthepático, se sigue de un aumento del aflujo portal que contribuye en gran medida al desarrollo y al mantenimiento de la hipertensión portal (figura 1).



**Figura 1: Mecanismos fisiopatológicos que originan la hipertensión portal.** AG: angiotensina; ADH: hormona antidiurética, NE: noradrenalina.

El aumento del aflujo es secundario a una marcada vasodilatación esplácnica, debida a una liberación excesiva de vasodilatadores endógenos principalmente de origen endotelial, pero también neuronal y humoral (Pizcueta, 1992a; Pizcueta, 1992b; Fernández, 1996; Bendsten, 1991; Albillos, 1993). Se ha identificado al óxido nítrico (NO) como el factor endotelial más determinante en este fenómeno (Wiest, 2002; Gupta, 1998), aunque también se ha comprobado que es posible observar una vasodilatación arteriolar en animales de experimentación genéticamente modificados para abolir la síntesis de NO (Iwakiri, 2002).

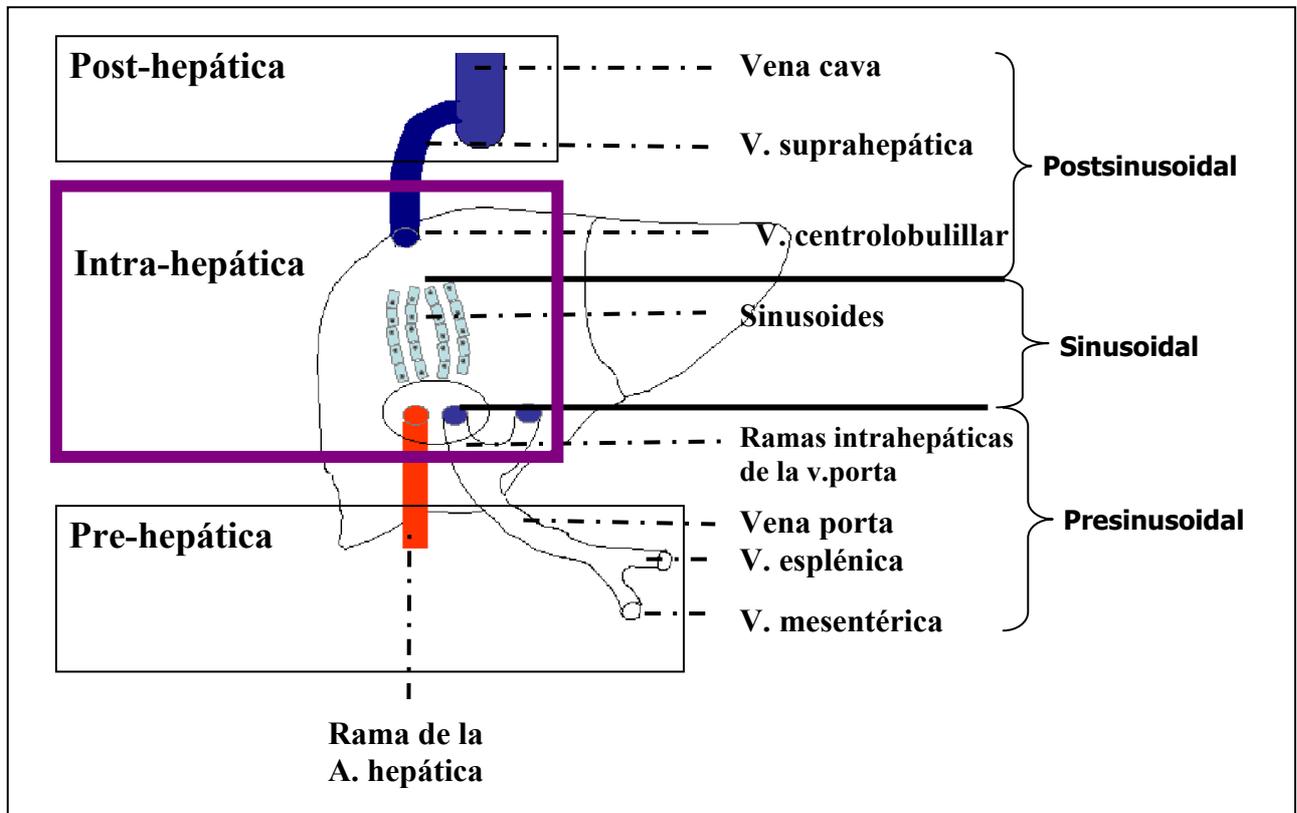
Finalmente, cabe considerar que en el síndrome de hipertensión portal plenamente establecido existe una respuesta neurohumoral compensatoria a la vasodilatación esplácnica y sistémica, consistente en la hipersecreción de angiotensina, hormona antidiurética y norepinefrina, cuyos efectos principales son la vasoconstricción y la retención hidrosalina. De esta forma, se establece una situación de hipervolemia (Genecin, 1990; Albillos, 1992), que conduce al aumento del gasto cardíaco y de los flujos sanguíneos regionales y que contribuye al incremento de la presión portal aumentando el aflujo venoso.

El pleno desarrollo de esta circulación hiperdinámica explica como la hipertensión portal persiste, por el incremento del flujo esplácnico, a pesar del desarrollo de una extensa red de vasos colaterales que pueden llegar a derivar el 80 % de la sangre que llega al territorio portal.

### **3.2. Clasificación fisiopatológica de la hipertensión portal en relación a la localización del incremento de la resistencia.**

Desde un punto de vista anatómico la hipertensión portal se puede clasificar (Groszman, 1982) en prehepática, intrahepática o posthepática en función de la localización del aumento de resistencia respecto al hígado. Y también se puede

clasificar desde el punto de vista hemodinámico en función de la localización del aumento de resistencia respecto al sinusoides hepático (Figura 2).



**Figura 2: Clasificación fisiopatológica de la hipertensión portal, según la localización del incremento de resistencia al flujo portal.**

En la hipertensión portal pre-hepática las condiciones que suponen un obstáculo al flujo esplácnico se localizan en el sistema venoso portal antes de su entrada en el hilio hepático. Por tanto, en todos los casos se trata de un aumento de resistencia presinusoidal. Sus causas más frecuentes son las malformaciones portales y la trombosis esplenoportal, fundamentalmente secundaria a enfermedades hematológicas que cursan con hipercoagulabilidad sanguínea o a procesos inflamatorios intrabdominales.

---

En la hipertensión portal intra-hepática, que tiene una especial complejidad, el aumento de la resistencia puede tener una localización presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal.

a) Hipertensión portal presinusoidal. Se origina por enfermedades que afectan a las ramificaciones de la vena porta (vénulas portales), sin causar distorsión de la circulación de los sinusoides. El paradigma de este tipo de hipertensión portal es la esquistosomiasis, una enfermedad prácticamente inexistente en Europa aunque globalmente sea una de las principales causas de hipertensión portal. También pueden ocasionar hipertensión portal presinusoidal las enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis y cirrosis biliar primaria en estadio precoz). En nuestro medio el proceso más habitual es la denominada hipertensión portal idiopática o esencial. Esta enfermedad se caracteriza por la existencia de hipertensión portal sin obstáculo en la circulación portal y sin patología parenquimatosa hepática; el estudio anatómo-patológico únicamente pone de manifiesto pequeños cambios en los espacios porta, en los cuales se observa, con frecuencia, una ligera fibrosis, circunstancia que justifica el nombre de esclerosis hepatoportal con que también se designa a esta enfermedad.

b) Hipertensión portal sinusoidal. Es la forma más frecuente de hipertensión portal, puesto que se observa en la cirrosis hepática alcohólica. Otras enfermedades hepáticas, que no cursan con cirrosis, también pueden determinarla: hepatitis alcohólicas, hepatitis agudas graves, y algunas hepatopatías inducidas por fármacos, como la intoxicación por vitamina A.

c) Hipertensión portal postsinusoidal. Se origina cuando la lesión se localiza en las vénulas hepáticas terminales, como en la enfermedad venooclusiva, (obliteración por fibrosis subendotelial de la vena centrolobulillar). Esta enfermedad se observa cada vez con mayor frecuencia como resultado de la

utilización de irradiación corporal total y de agentes alquilantes en el trasplante de médula ósea.

En la hipertensión portal post-hepática el aumento de la presión portal se debe a una obstrucción a la salida de la sangre del hígado, produciéndose un cuadro histológico de congestión pasiva. Las causas más frecuentes son la insuficiencia cardiaca congestiva, la pericarditis constrictiva y el síndrome de Budd-Chiari (SBC).

### **3.3. Componente dinámico del incremento de la resistencia intrahepática**

Cabe considerar que en la cirrosis hepática, que constituye la causa del 90 % de los casos de hipertensión portal en nuestro medio, el aumento de resistencia vascular no se debe únicamente a un componente mecánico, secundario a la distorsión de la arquitectura hepática, sino que en su génesis también interviene un componente dinámico, activo, y por tanto, variable en el tiempo y modificable farmacológicamente. Este aumento dinámico de la resistencia se produce por la activación de las células con capacidad contráctil que componen la microcirculación hepática: células estrelladas, miofibroblastos portales y septales y vénulas portales. Las células estrelladas, que son los pericitos de los sinusoides hepáticos, ejercen un papel especialmente importante ya que se transforman en miofibroblastos con capacidad para vasoconstruir a los sinusoides hepáticos (Wiest, 2002).

El aumento dinámico de la resistencia intrahepática se produce por un desequilibrio entre los estímulos vasoconstrictores y vasodilatadores, dado que éstos son incapaces de contrarrestar la influencia de los primeros. Se ha demostrado que los vasoconstrictores endógenos como la endotelina, el estímulo alfa-adrenérgico, los leucotrienos, el tromboxano A<sub>2</sub> y la angiotensina II,

presentan una actividad aumentada (Moller, 1995; Bosch, 1980; Arroyo, 1983; Titos, 2000), mientras que está disminuida la producción del vasodilatador endotelial, el NO (Wiest, 2002; Gupta, 1998; Rockey, 1998). Esta disminución en la producción de NO es el resultado de una disfunción endotelial en la microvasculatura hepática (Gupta, 1998; Rockey, 1998) y podría tener además otras implicaciones en la patogenia de las enfermedades crónicas del parénquima hepático ya que se ha observado que participa en los fenómenos de fibrogénesis y trombosis local (Wiest, 2002). Por otra parte, el papel del NO en la patogenia de la hipertensión portal se ha reforzado tras los resultados obtenidos por una novedosa área de investigación terapéutica que tiene como objetivo aumentar el NO intrahepático actuando de forma exclusivamente local. En la actualidad se pueden identificar dos líneas experimentales que han conseguido resultados positivos: la primera consiste en la utilización de fármacos donantes de NO específicos para su acción local exclusiva en el hígado (*liver-specific NO donors*) (Moal, 2001), la segunda se dirige a aumentar la expresión y actividad de la enzima NO-sintasa intrahepática mediante su transferencia con técnicas de terapia génica (Van de Casteele, 2002), o bien mediante su modificación post-transduccional (Zafra C, 2004).

#### **4. Consecuencias de la hipertensión portal.**

La trascendencia del síndrome de hipertensión portal radica en sus graves consecuencias: hemorragia digestiva por rotura de varices esófago-gástricas o por gastropatía, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y síndrome hepatopulmonar. La aparición de alguna de estas complicaciones supone la principal causa de muerte y de trasplante hepático en los pacientes con cirrosis.

---

## **5. Hemorragia por rotura de varices esófago-gástricas.**

La hemorragia por varices esófago-gástricas es la principal consecuencia de la hipertensión portal. La historia natural de esta complicación en la cirrosis hepática, se conoce con detalle ya que se han realizado diversos estudios prospectivos (Siringo, 1994; de Franchis, 2001).

La prevalencia de varices esofágicas en el momento del diagnóstico de cirrosis hepática es muy elevada; el 40 % de pacientes no descompensados y el 60 % de los afectos de ascitis presentan varices. El desarrollo de varices en pacientes que previamente no las presentaban se produce con una incidencia anual del 5%. Una vez diagnosticada la presencia de varices, la incidencia global de hemorragia en pacientes no seleccionados se sitúa alrededor del 25% a los dos años. Los factores clínicos asociados a un mayor riesgo de hemorragia son el tamaño de las varices, la presencia de signos rojos sobre la pared de la variz y el grado de disfunción hepática expresado mediante la puntuación de Child-Pugh (Siringo, 1994; Bosch, 2003). Así, se ha observado que el riesgo de hemorragia a los dos años es del 7% en los pacientes con varices pequeñas (menores de 5 mm.) y que esta cifra aumenta hasta un 30 % en pacientes con varices de mayor tamaño (de Franchis, 2001).

En estudios recientes, la mortalidad inmediata derivada del episodio hemorrágico oscila entre un 5% y un 8% y la mortalidad a las 6 semanas se sitúa en el 20% (D'Amico, 1997; de Franchis, 2001). El riesgo de mortalidad durante las 6 semanas siguientes al episodio de hemorragia se relaciona directamente con la recidiva hemorrágica precoz que ocurre entre un 30% y un 40% de los casos.

La hemorragia es el evento final de una serie de alteraciones fisiopatológicas que se inician con el aumento de la presión portal, continúan con la formación y la progresiva dilatación de las varices esofágicas y concluyen con su rotura. Cuando se incrementa la presión portal, las colaterales ascendentes del pedículo

---

portocava superior, adoptan una disposición varicosa en la unión gastroesofágica dado que en este punto la circulación venosa del esófago confluye y sigue un trayecto submucoso. La formación de varices en esa zona se ve favorecida por varios factores (Bosch Genover, 2000): la presión negativa intratorácica, la ausencia de tejido de sostén, el efecto de succión durante la inspiración y la existencia de venas perforantes que comunican las varices con las colaterales periesofágicas y que actúan de manera 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. Se ha comprobado fehacientemente que existe una relación directa entre el tamaño de las varices y el riesgo de sangrado. En un importante número de trabajos (García-Tsao, 1985; Rigau, 1989; Siringo, 1994) se ha puesto de manifiesto que los pacientes que han presentado una hemorragia tienen varices de mayor tamaño que los que no han sufrido esta complicación. En estudios prospectivos (Zoli 1996; Kim, 1997) se ha podido probar que los enfermos con varices de tamaño grande (superior a 5 mm. de diámetro) presentan un riesgo aumentado de desarrollar hemorragia por varices esofágicas durante su seguimiento clínico respecto a los pacientes con varices de tamaño pequeño (inferior a 5 mm. de diámetro). No obstante, entre el 14% y el 28% de los pacientes que sufren una hemorragia por rotura de varices esofágicas tienen varices de tamaño pequeño, lo que indica que el tamaño de las varices por si solo no es un buen factor discriminante del riesgo de hemorragia (Lebrec, 1980; García-Tsao, 1985). Cabe considerar que la endoscopia, la técnica utilizada habitualmente en práctica clínica para estimar el tamaño de las varices, es poco objetiva y tiene una reproductibilidad escasa; la ecografía endoscópica presenta un rendimiento muy superior (Miller, 1996).

La hipótesis que actualmente explica la rotura de las varices esofágicas sostiene (Bosch, 1984; Polio, 1986) que el principal factor involucrado en la misma es el aumento progresivo de la presión hidrostática en el interior de la variz que aumenta la presión transmural a la que está sometida la pared de la variz. Además la tensión de la pared varicial también se ve determinada por el tamaño de la variz y el grosor de su pared, de acuerdo con la Ley de Laplace, que se expresa por la ecuación:

$$\text{Tensión} = \frac{\text{Gradiente de presión transmural} \times \text{radio de la variz}}{\text{Grosor de la pared de la variz}}$$

Esta ecuación (Polio, 1986) destaca un hecho relevante: el aumento de tamaño de las varices y el adelgazamiento de su pared, multiplican el efecto nocivo del incremento de la presión de la variz, acercando la tensión de la pared al punto de rotura. Este concepto fisiopatológico liga con la observación clínica de que una mayor presión de la variz, un mayor tamaño y la presencia de signos rojos en la pared, que traducen un menor grosor de ésta, se acompaña de un mayor riesgo de hemorragia.

---

## **6. Métodos de exploración de la hipertensión portal.**

Para establecer el diagnóstico sindrómico y etiológico de la hipertensión portal, se precisa de una combinación de técnicas de imagen, endoscópicas y hemodinámicas. Además, tanto las técnicas diagnósticas habituales (ecografía, endoscopia) como las especiales (medición de la presión portal, ecoendoscopia, medición de la presión varicial o medida del flujo de la vena ácidos) han posibilitado el progresivo conocimiento de los cambios hemodinámicos asociados a la hipertensión portal, de los mecanismos de la hemorragia y de los efectos de los diferentes tratamientos sobre la hipertensión portal.

### **6.1. Ecografía.**

La ecografía, sobre todo asociada a técnicas de dúplex-Doppler que permiten objetivar la dirección y velocidad del flujo sanguíneo de los vasos esplácnicos, es una herramienta muy útil en la valoración de la hipertensión portal. Por su nula invasividad y por la relevancia de los datos que aporta, constituye la primera técnica a utilizar en el estudio del paciente con hipertensión portal (Hill, 1985; Schapiro, 1998; Fevery, 2000).

La ecografía aporta información acerca de la presencia de hipertensión portal y de su posible etiología, tanto en la hipertensión portal intrahepática, y prehepática como en la posthepática, mediante la evaluación del sistema venoso portal, de las venas suprahepáticas y de la morfología del hígado. Así, permite:

- a) objetivar signos de hipertensión portal (Bolondi, 1982) como la existencia de un diámetro portal superior a 12 mm, la ausencia de variaciones respiratorias en el flujo portal y la presencia de colaterales y de ascitis;
- b) detectar la presencia de malformaciones o trombosis en el eje esplenoportal, en la hipertensión portal prehepática;
- c) analizar la morfología y el flujo de las venas suprahepáticas, en

la hipertensión portal posthepática; y d) poner de manifiesto signos de enfermedad hepática en la hipertensión portal intrahepática (alteraciones en la estructura del hígado, presencia de lesiones nodulares, hipertrofia del lóbulo caudado).

Además, se requiere de la ecografía para dirigir la punción portal en dos procedimientos clínicos: en el cateterismo percutáneo de la vena porta y durante la colocación de una prótesis intrahepática mediante hemodinámica intervencionista (colocación de DPPI) (Abbit, 2002).

Cabe considerar que, aunque mediante eco-Doppler es posible cuantificar los flujos regionales, y en particular el flujo de la arteria mesentérica, origen principal del aumento del flujo esplácnico, la información cuantitativa aportada por la ecografía no ha resultado de gran utilidad. Se ha sugerido (Merckel, 1998) que la cuantificación de la respuesta al tratamiento con beta-bloqueantes mediante la constatación de los cambios que se producen en el flujo portal y de la arteria mesentérica superior, sería un buen índice de la respuesta hemodinámica, es decir de la reducción de la presión portal. Sin embargo, estos resultados no se han podido confirmar en otros estudios probablemente porque las mediciones por Doppler tienen una variabilidad interobservador e incluso intraobservador muy importantes (Bosch, 2000).

## **6.2. Endoscopia digestiva y ecografía endoscópica.**

La endoscopia del tracto digestivo superior permite visualizar las varices que protuyen en la mucosa esófago-gástrico-duodenal. Esta técnica permite estimar el tamaño y las características de las varices esofágicas que, tal como se ha expuesto anteriormente, son datos muy importantes por sus implicaciones pronósticas.

La endoscopia también puede poner de manifiesto la presencia de la gastropatía de la hipertensión portal; sin embargo, es menos eficaz en la visualización de varices en el fundus gástrico (Boustière, 1993).

La ecoendoscopia utiliza un transductor ecográfico acoplado a un endoscopio y tiene un mayor rendimiento para la detección de varices fúndicas que la endoscopia. Colocando el transductor sobre la mucosa gástrica, se visualizan las varices como una estructura anecogénica localizada en el tejido submucoso gástrico (Caletti, 1990; Boustière, 1993).

Por otra parte, la ecografía endoscópica se ha utilizado para obtener imágenes transversales del esófago y poder así medir de forma precisa, objetiva y reproducible el diámetro de las varices esofágicas y evaluar el grosor de su pared que también es una variable que determina la tensión a la que está sometida la pared varicosa (Miller, 1996, Schiano, 1996; Escorsell, 1997).

### **6.3 Medición de la presión de las varices esofágicas.**

Añadiendo al endoscopio una cápsula cubierta por una membrana fina y elástica perfundida con nitrógeno, es posible medir la presión transmural a la que está sometida la variz (Escorsell, 1997). La medida de la presión varicial tiene interés clínico ya que su aumento es un factor pronóstico independiente de la evolución del episodio agudo de hemorragia, de la aparición del primer episodio de hemorragia y del riesgo de recidiva en pacientes que siguen tratamiento farmacológico (Nevens, 1996; Escorsell, 1998). En el estudio realizado por Escorsell y colaboradores (Escorsell, 2000) un descenso superior al 20 % en la presión varicial durante el tratamiento crónico con beta-bloqueantes, se asoció a un riesgo muy bajo de recidiva hemorrágica durante el seguimiento.

Sin embargo, la medición de la presión varicial tiene una aplicabilidad reducida, principalmente por las limitaciones de la técnica. La medición generalmente no es

---

posible en varices pequeñas o medianas; además, los artefactos debidos a la peristalsis esofágica dificultan o impiden en muchos casos una evaluación satisfactoria ( Bosch, 2000).

#### **6.4. Medición de la presión portal. Técnicas hemodinámicas.**

La medición de la presión portal es el método diagnóstico de referencia para conocer si existe hipertensión portal y establecer con exactitud el valor del GPP. Este valor no se modifica por cambios en la presión intraabdominal, como ocurre en la ascitis tensa o tras la paracentesis de un gran volumen de líquido. Otras técnicas no invasivas, como la medición de flujos regionales espláncnicos mediante eco-Doppler, aportan una información complementaria pero no sustituyen a la medición de la presión portal ya que presentan una menor fiabilidad y reproducibilidad (Bosch, 2000).

Mediante la medición sistemática del GPP se ha podido establecer su valor normal y como se ve alterado en la hipertensión portal.

##### **6.4.1 Concepto de hipertensión portal clínicamente significativa.**

El GPP normal se sitúa entre 2 y 5 mmHg. Es necesario que este gradiente sea superior a 10 mmHg para que la hipertensión portal sea clínicamente significativa, ya que por encima de este valor se pueden formar las varices esofágicas (García-Tsao, 1985). La hemorragia por varices esofágicas sólo ocurre cuando este gradiente es superior o igual a 12 mmHg (Groszmann, 1990). Además, cuando el valor del gradiente desciende por debajo de 12 mmHg, ya sea de forma espontánea, por la administración de fármacos o mediante la aplicación de un tratamiento derivativo, se consigue una protección total frente a la hemorragia por varices (Groszmann, 1990).

---

La presión portal se puede medir de forma directa, mediante punción de algún vaso del territorio portal o de forma indirecta, cateterizando las venas que recogen el flujo de salida del territorio portal, las venas suprahepáticas.

#### **6.4.2. Medición directa de la presión portal**

La medición directa de la presión se puede realizar mediante punción en cualquier punto del territorio portal. No obstante, son técnicas poco utilizadas por su gran invasividad.

Así, mediante la punción percutánea del bazo es posible medir la presión en los sinusoides esplénicos que se encuentra elevada en todas las formas de hipertensión portal. Es una técnica que apenas se utiliza por el riesgo de rotura esplénica. Tampoco se utiliza la cateterización de la vena porta a través de la canalización de la vena paraumbilical ya que esta técnica precisa de una incisión abdominal.

Actualmente, la técnica directa más utilizada para medir la presión portal consiste en el acceso a una rama intrahepática de la vena porta. Ello puede realizarse por dos vías: mediante un abordaje transhepático por vía yugular o mediante una punción transhepática percutánea.

El acceso por vía yugular se realiza con una aguja similar a la que se utiliza en la punción-biopsia hepática transyugular. Bajo visualización fluoroscópica se avanza la aguja hasta una vena suprahepática y bajo control ecográfico se punciona una rama portal intrahepática, generalmente la rama derecha, donde se mide la presión portal. El valor de la presión de la VCI, necesario para calcular el GPP, se obtiene directamente mediante la cateterización previa de la misma. Este método es el que se utiliza para la implantación de una DPPI. Este acceso directo al tronco portal vía intrahepática también se ha utilizado para obtener portografías

---

de calidad y para practicar a través de la DPPI una embolización selectiva de las colaterales portosistémicas.

La punción transhepática percutánea se realiza con una aguja de Chiba 21 G que, bajo control ecográfico, se dirige hacia la rama portal derecha; una vez conseguido el acceso venoso y tras comprobar la posición intravascular con la aspiración de una jeringa se conecta al transductor de presión. Una vez obtenido el valor absoluto de la presión portal se precisa de otro procedimiento para obtener la presión de referencia (Gibson, 1993) en las venas suprahepáticas o la VCI y poder así calcular el GPP.

Esta técnica, que se describió por primera vez en 1977 (Boyer, 1977) y que también se usa para, tras inyectar una pequeña cantidad de contraste, dibujar el árbol portal, se ha utilizado durante muchos años como técnica de referencia o patrón-oro para el diagnóstico de hipertensión portal intrahepática, ya que el valor de GPP se encuentra elevado en todas sus formas (Rector, 1984; Pomier-Layrargues, 1985; Valla, 1984; Rector, 1985; Iwao, 1994; Lin, 1989; Gibson, 1993).

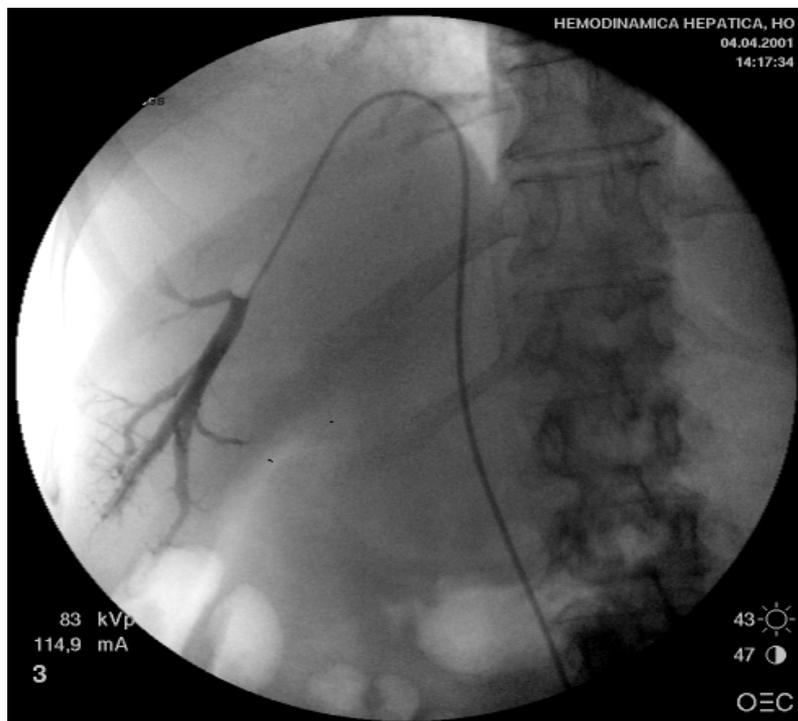
#### **6.4.3 Medición indirecta de la presión portal**

El cateterismo de las venas suprahepáticas permite, sin necesidad de punción portal, medir de forma indirecta el gradiente de presión entre el sistema portal y las venas suprahepáticas. Por su simplicidad y reproducibilidad, por estar prácticamente ausente de riesgo y por la información que proporciona, se considera actualmente la técnica de elección en el estudio del paciente con hipertensión portal (Bosch, 2000).

Consiste en la cateterización bajo control fluoroscópico de una vena suprahepática principal (generalmente la derecha). La vía de abordaje más utilizada es la punción de la vena femoral o de la vena yugular interna derechas. Con la punta del catéter en el interior de la vena suprahepática, en posición libre,

sin ocluirlo, se registra la presión suprahepática libre (PSL); que equivale a la presión en la VCI. 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 registra la presión suprahepática enclavada (PSE) (Groszmann, 1979; Bosch, 1986). Habitualmente, la PSE se mide por medio de catéteres provistos de un balón en su extremo distal, lo que permite ocluir la vena suprahepática y medir la PSE al insuflar el balón (figura 3). El catéter-balón de oclusión ha demostrado la misma validez que el enclavado manual y ofrece varias ventajas, como una mayor reproducibilidad, permitir el abordaje femoral y posibilitar la medición de un segmento hepático mayor y por tanto más representativo (Groszmann, 1979). La diferencia entre ambas presiones representa el gradiente de presión de las venas suprahepáticas (GPVH):

$$\text{GPVH} = \text{PSE} - \text{PSL}$$



**Figura 3: Catéter balón colocado en la vena suprahepática para la medición de la PSE.**

La PSE no es la presión portal en sí misma sino que refleja la presión en los sinusoides hepáticos (Boyer, 1996). 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 le denomina también presión sinusoidal. Esta medida indirecta es equiparable a la presión portal en la hipertensión portal sinusoidal (cuando el aumento de resistencias intrahepáticas se localiza en el sinusoide hepático). Sin embargo, en las formas de hipertensión portal presinusoidal como en la hipertensión portal idiopática, la esquistosomiasis o la cirrosis biliar primaria, la PSE subestima la presión portal y no se puede utilizar para el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión portal en estas situaciones (Pomier-Layrargues, 1985; Groszmann, 1982).

Desde el inicio de la aplicación de la medición de la presión portal mediante cateterismo de venas suprahepáticas, se pudo comprobar que en la hepatopatía crónica alcohólica la PSE se correspondía con la presión portal, por ello se clasificó como hipertensión portal sinusoidal. Sin embargo, mediante estudios de diseño similar se puso de manifiesto que en un porcentaje importante de pacientes con cirrosis hepática de etiología no alcohólica (Pomier-Layrargues, 1985; Valla, 1984) la PSE podía subestimar la presión venosa portal. Podemos suponer que la mayoría de estos pacientes estaban afectados de una hepatopatía por VHB y, especialmente, por VHC, una enfermedad que no podía diagnosticarse específicamente y que en la actualidad constituye la principal causa de cirrosis y de hipertensión portal no alcohólica en los países occidentales. No ha sido hasta los años noventa cuando se ha publicado el único estudio hemodinámico específicamente realizado en pacientes con cirrosis hepática por VHC y sus resultados son limitados por realizar las medidas de la PP y PSE en días

diferentes (Deplano, 1999). En la hepatopatía crónica por VHC, se desconoce, pues, si la PSE equivale a la presión venosa portal y por tanto el valor real de la medición del GPVH en el manejo clínico del paciente con enfermedad hepática por VHC.

Por último, cuando se realiza el cateterismo en los casos de hipertensión portal post-hepática, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva, tanto la PSE como la PSL se encuentran elevadas y el GPVH es normal.

## **7. Hepatopatía crónica por VHC**

La hepatitis por virus C es un problema de salud pública mundial. Alrededor del 3% de la población mundial presenta infección por VHC aunque existen marcadas diferencias de seroprevalencia para el virus según las zonas geográficas que van desde el 0,4-1,1 % en Norteamérica hasta el 13,6 % en el norte de África (Wasley, 2000). En los países occidentales la infección por VHC se ha convertido en la causa más frecuente, tras la hepatopatía alcohólica, de hipertensión portal, cirrosis y hepatocarcinoma (García-Torres, 2003); en Estados Unidos constituye la primera causa de trasplante hepático (NIH, 2002). Aproximadamente el 2 % de la población española está infectada por este virus cuya caracterización no se logró hasta el año 1989.

El VHC es un virus RNA hepatotropo que se replica con elevado "turnover" en el hepatocito y cuya característica principal consiste en su capacidad para inducir una infección persistente en el 85% de las personas contagiadas a pesar de la expresión de una buena respuesta inmunitaria humoral y celular. La transmisión del virus se produce con mayor frecuencia por vía percutánea (transfusión sanguínea o punción intravenosa) aunque también con menor frecuencia por contacto sexual o exposición perinatal.

---

Tras la infección por VHC se produce una hepatitis aguda generalmente asintomática que sólo se resuelve con la desaparición del virus en un 15% de casos. En el resto de casos el virus permanece aunque el resultado de esta situación es muy variable. En un porcentaje importante de pacientes la historia natural de la infección por VHC puede ser muy benigna, sin influencia alguna en su morbi-mortalidad; en cambio, en un número de enfermos no determinado, se desarrolla una hepatitis crónica activa que en un tiempo prolongado (aproximadamente dos décadas) desemboca en una cirrosis hepática (Alter, 2001).

La hepatitis crónica por VHC cursa con escasas manifestaciones clínicas; las transaminasas están elevadas, aunque suelen adoptar un curso fluctuante que determina que temporalmente los valores sean normales. Cuando la cirrosis hepática se ha establecido las manifestaciones clínicas son las propias de la cirrosis. En los pacientes cirróticos aparece, con frecuencia, un carcinoma primitivo de hígado.

El diagnóstico se realiza mediante las pruebas serológicas que determinan la presencia de anticuerpos IgG contra el VHC. También es posible detectar en suero el RNA específico del VHC como expresión de la multiplicación continuada del virus en el hígado, aunque su concentración no guarda relación con la gravedad de la enfermedad hepática.

Para el diagnóstico certero del estadio de la hepatopatía es imprescindible el estudio anatomopatológico del tejido hepático (NIH, 2002), excepto cuando es evidente la presencia de cirrosis hepática por las manifestaciones clínicas, los estudios analíticos y las técnicas de imagen.

*Es frecuente que se asocien la infección por VHC y la ingesta excesiva de alcohol; de hecho el abuso crónico de alcohol se ha reconocido como un factor de riesgo para la infección por VHC (Rosman, 1996; Parés, 1990). Los pacientes alcohólicos*

---

*con infección por VHC presentan en el tejido hepático lesiones específicas de infección viral que no presentan los pacientes enólicos sin VHC; no obstante, el desarrollo de cirrosis se correlaciona más con la cantidad de alcohol consumida que con la presencia de VHC (Anderson, 2001).*

## **8. Síndrome de Budd-Chiari.**

### **8.1. Concepto**

Bajo el término general de SBC se engloban distintos procesos etiológicos que presentan una patogenia común: la obstrucción, parcial o completa, del flujo venoso hepático desde las vénulas hepáticas hasta la aurícula derecha (Valla, 2002; Janssen, 2003).

### **8.2. Etiología**

El SBC se considera primario cuando se debe a una lesión endoluminal, que puede ser una trombosis, una membrana o un proceso de flebitis; el SBC se considera secundario cuando se origina por una lesión externa al sistema venoso como un tumor, un absceso o un quiste que invade o comprime la luz venosa (Janssen, 2003).

En los países occidentales la causa de la obstrucción radica, habitualmente, en una trombosis, parcial o total, de las venas suprahepáticas. En cambio, en los países orientales y en el subcontinente indio la causa más frecuente de obstrucción del flujo venoso hepático es la obliteración de la VCI en su porción hepática, por una membrana que antes se atribuía a una malformación congénita y que en la actualidad se considera que es consecuencia de un proceso trombótico previo (Okuda, 2002).

---

El SBC secundario es infrecuente y se produce por la obstrucción al flujo venoso hepático debido a lesiones ocupantes de espacio de naturaleza tumoral o infecciosa y traumatismos (Tabla 1).

**Tabla 1.**

---

**Procesos que pueden causar SBC secundario**

---

***Neoplasias***

Hepatocarcinoma  
Carcinoma de células renales  
Angiosarcoma  
Rabdomiosarcoma  
Quistes hepáticos simples masivos

**Enfermedades infecciosas**

Filariasis  
Hidatidosis  
Aspergilosis

**Traumatismos**

Estenosis de la VCI post-traumatismo  
Herniación hepática post-traumatismo  
Laceración de la VCI  
Hematoma hepático con compresión

---

En el SBC primario la trombosis de las venas suprahepáticas es el principal factor etiopatogénico y ello se produce como consecuencia de la presencia de uno o más de los trastornos protrombóticos que se exponen en la tabla 2. En series históricas de SBC (Mitchell, 1982; Hemming, 1996; Ringe, 1995) no se identificaba ningún trastorno protrombótico en entre el 30 y el 50% de los casos que, por tanto, se consideraban idiopáticos. Sin embargo, como consecuencia de los avances que se han producido en el diagnóstico de los síndromes mieloproliferativos (Murphy, 1997; Pearson, 1996) y de los trastornos

trombofílicos (Janssen, 2000), en la actualidad únicamente quedan sin filiar etiológicamente menos del 10% de los casos.

**Tabla 2.**

---

**Trastornos protrombóticos asociados al SBC**

---

**Enfermedades mieloproliferativas**

Policitemia rubra vera  
Trombocitemia esencial  
Mielofibrosis  
Leucemia mieloide crónica

**Hemoglobinuria paroxística nocturna**

**Trastornos trombofílicos**

Síndrome antifosfolípido  
Déficit de proteínas antitrombóticas (antitrombina III y proteína C y S)  
Mutación Factor V (= factor V Leiden o resistencia a proteína C activada)  
Hipoplasminogenemia  
Déficit del activador tisular del plasminógeno o aumento de su inhibidor  
Mutación del gen de la protrombina (mutación G20210 A)  
Hiperhomocisteinemia

**Otras situaciones protrombóticas**

Embarazo y post-parto  
Anticonceptivos orales  
Enfermedad de Behçet  
Colitis ulcerosa  
Enfermedades sistémicas autoinmunes

---

Los síndromes mieloproliferativos, en especial la policitemia vera y la trombocitemia esencial, constituyen la causa más frecuente de SBC (Valla, 1985; Valla, 2002). El síndrome mieloproliferativo subyacente puede haber sido diagnosticado con anterioridad o bien puede ponerse de manifiesto de forma simultánea con el SBC; no obstante, en ocasiones, se trata de una forma latente que precisa de un estudio completo hematológico mediante aspirado, biopsia medular y cultivo de precursores eritroides en sangre periférica (De Stefano, 1997).

Un número relativamente importante de pacientes con SBC están afectados de una hemoglobinuria paroxística nocturna (Valla, 1987; Kumar, 2000) o de un síndrome antifosfolípido primario (Pelletier, 1994; Espinosa, 2001). Con menor frecuencia, el SBC aparece como consecuencia de un estado trombofílico bien por déficit de antitrombina III (Das, 1985), de proteína S, o de proteína C (Bourlière, 1990) o bien por una mutación del factor V tipo Leiden (Oner, 1999; Denninger, 1997; Deltenre, 2001). Se han comunicado casos esporádicos de SBC asociado a la enfermedad de Behçet (Corbella, 1991; Orloff LA, 1999) y a la enfermedad inflamatoria intestinal (Chesner, 1986; Praderio, 2000) y casos en los que coexistían varios factores trombofílicos (Praderio, 2000; Deltenre, 2001; Brancaccio, 2002).

Los anticonceptivos orales, parecen jugar un papel, cuanto menos como agentes coadyuvantes, en el desarrollo de la trombosis de las venas suprahepáticas (Valla, 1988; Minnema, 2000); esta circunstancia puede explicar, al menos en parte, el predominio femenino (2:1) de la enfermedad. El embarazo y periodo post-parto pueden ser circunstancias favorecedoras de la aparición de SBC (Grant, 2003).

### **8.3 Patogenia**

La obstrucción venosa determina un aumento de la presión hidrostática en los sinusoides hepáticos que, si es lo suficientemente intensa, ocasiona una necrosis hepatocitaria hemorrágica alrededor de la vena centrolobulillar. Si el proceso obstructivo persiste, en los focos necróticos aparecen zonas de fibrosis cicatricial, uniendo las venas centrolobulillares entre sí o uniendo la vena centrolobulillar con la vena porta, que pueden llegar a causar una cirrosis (Tanaka, 1998). La aparición de una insuficiencia hepática fulminante, como consecuencia de la existencia de una necrosis extensa, resulta una circunstancia excepcional.

#### **8.4 Manifestaciones clínicas**

La presentación clínica del SBC varía en función de la extensión de la obstrucción venosa y de la rapidez con que ésta se instaura. Pueden distinguirse tres formas de inicio: fulminante, subaguda y crónica.

La forma fulminante es muy infrecuente; se constata en menos del 5 % de los casos. Aparece cuando la obstrucción es rápida y extensa, lo que determina una intensa necrosis hepática (Powell-Jackson, 1986). Las manifestaciones clínicas que la caracterizan son las siguientes: dolor abdominal, vómitos, hepatomegalia dolorosa de instauración brusca, elevación importante de las transaminasas, ictericia, ascitis y signos de insuficiencia hepática aguda grave, con encefalopatía e insuficiencia renal. En casos excepcionales, el cuadro clínico se inicia con dolor abdominal agudo y shock por hemoperitoneo, pudiéndose comprobar la rotura espontánea del hígado. El pronóstico de esta forma fulminante del SBC es infausto a menos que se actúe con extrema rapidez.

La forma de presentación clínica subaguda, también denominada "aguda no fulminante", es la más frecuente. En ella, el cuadro clínico característico consiste en dolor abdominal, desarrollo de ascitis, hepatomegalia, aumento de las transaminasas, hiperbilirrubinemia y descenso del tiempo de protrombina. Se instaura en un periodo de tiempo más prolongado que oscila entre 2 semanas y 6 meses. También pueden presentar otras complicaciones de la hipertensión portal como son la hemorragia por varices esofágicas y el síndrome hepatopulmonar (De BK, 2002). En ocasiones las manifestaciones clínicas pueden ser poco relevantes y el diagnóstico de SBC se establece en el transcurso de un estudio puesto en marcha por el hallazgo de una hepatoesplenomegalia o de alteraciones en la bioquímica hepática (Hadengue, 1994).

En la forma crónica de presentación clínica o de cirrosis, se observan signos y síntomas prácticamente indistinguibles de los que aparecen en otros tipos de

cirrosis con hipertensión portal. Quizás la manifestación más característica sea la existencia de una ascitis rica en proteínas y de difícil manejo. Los enfermos suelen presentar esplenomegalia y varices esofágicas. En esta forma, la biopsia hepática pone de manifiesto un parénquima hepático desestructurado con bandas de fibrosis que unen las venas centrolobulillares entre sí (cirrosis invertida).

Independientemente de la forma de presentación clínica, el SBC se asocia con relativa frecuencia a una trombosis de la VCI. Cuando esto ocurre aparece circulación colateral cava-cava, edema en extremidades inferiores y síndrome nefrótico (Mitchell, 1982; Powell-Jackson, 1986).

### **8.5. Diagnóstico.**

Las alteraciones analíticas no son patognomónicas. En la forma fulminante, los hallazgos son semejantes a los que se observan en otras formas de insuficiencia hepática aguda grave con aumento marcado de las transaminasas y prolongación del tiempo de protrombina. En las formas subagudas, el aumento en las transaminasas es más moderado (50-200 UI/L) y varía en dependencia del grado de necrosis centrolobulillar existente. En las formas crónicas, las alteraciones de laboratorio son similares a las que se observan en cirrosis de otras etiologías. El líquido ascítico de los pacientes con SBC es rico en proteínas (más de 20-30 g/L) y la celularidad es escasa; cuando ésta es elevada se debe sospechar la existencia de una peritonitis bacteriana espontánea. El hallazgo de poliglobulia y una cifra de plaquetas normal o incluso elevada, en el contexto de un paciente con hipertensión portal, deben llevar a considerar la existencia de un síndrome mieloproliferativo subyacente (Mitchell, 1982; Valla, 1985).

En pacientes con un síndrome mieloproliferativo, ante cualquier dolor abdominal, aunque sea inespecífico se debe considerar la posibilidad del desarrollo de SBC.

El diagnóstico de certeza se establece mediante exploraciones complementarias. Las técnicas de imagen permiten establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos (McKusic, 2001). La ecografía abdominal con dúplex-Doppler es la técnica de elección para el despistaje del SBC (Chawla, 1999).

La ecografía abdominal, realizada por un observador experimentado, permite detectar la trombosis parcial o completa de las venas suprahepáticas; la sensibilidad diagnóstica se ve incrementada por el Doppler al objetivar ausencia o anomalías en el patrón de flujo de las venas suprahepáticas. En ocasiones tan sólo se evidencia la presencia de una zona lineal hiperecogénica compatible con la existencia de un tracto fibroso localizado en el lugar donde debería hallarse la vena suprahepática. En fases iniciales la ecografía también permite poner de manifiesto la existencia de pequeñas cantidades de ascitis no detectables aún con la exploración clínica. En casos más evolucionados, la ultrasonografía detecta los vasos colaterales que intentan descomprimir el sistema venoso portal (repermeabilización de la vena umbilical, anastomosis espontánea entre la rama derecha intrahepática portal y la vena cava, presencia de vasos colaterales intrahepáticos) y la existencia de hipertrofia del lóbulo caudado. La ecografía también permite evaluar la permeabilidad portal, dato que puede ser importante en el manejo posterior del paciente (Bolondi, 1991; Ralls, 1992; Chawla, 1999).

Se han descrito las características de las imágenes obtenidas mediante tomografía axial computadorizada (Vogelzang, 1987) o mediante resonancia magnética (Kane, 1995; Noone, 2000). Estas técnicas no presentan ventajas sobre la ecografía y no deben practicarse de forma sistemática.

La sospecha clínica y ultrasonográfica de SBC se debe confirmar mediante el estudio angiográfico con cateterismo de venas suprahepáticas, que permite confirmar la existencia de la lesión trombótica y evaluar su extensión. Cuando el

explorador experimentado no es capaz de cateterizar ninguna vena suprahepática se puede asumir que la trombosis es completa y se extiende hasta el *ostium*. Cuando es posible cateterizar la vena suprahepática, la inyección de contraste pone de manifiesto una o varias de las alteraciones características del SBC: vasos anormales, de disposición aracniforme denominados en tela de araña o *spider-web* (figura 4), dónde la obstrucción es total, estrechamiento irregular por trombosis parcial o estenosis establecidas con dilatación subestenótica. En este último caso el cateterismo permite además demostrar el gradiente de presión generado por la estenosis a lo largo de la vena suprahepática afecta. Estas estenosis focales son probablemente la secuela de trombosis previas parcialmente repermeabilizadas. Su detección adquiere gran importancia, ya que el tratamiento de estos pacientes, con angioplastia en el mismo procedimiento, es habitualmente más sencillo que en pacientes con una trombosis difusa.

El estudio de la VCI mediante cavografía y medición de presiones reviste también una gran utilidad a la hora de plantearse el tratamiento. La extensión de la trombosis a la vena cava o bien su compresión por hipertrofia del lóbulo caudado, pueden provocar una dificultad de drenaje de esta vena que impida o limite el tratamiento derivativo mediante anastomosis portocava latero-lateral o meso-cava (Langnas, 1993; Gaguli, 1998; Kungelmans, 1998).



**Figura 4: Cateterismo de venas suprahepáticas en un paciente con síndrome de Budd-Chiari. La inyección de contraste muestra el típico patrón aracniforme o en *spider-web*.**

Por último, el cateterismo de venas suprahepáticas permite la realización de una biopsia hepática por vía transyugular, con un riesgo menor que la percutánea. No obstante, no se ha podido demostrar que los hallazgos en la biopsia tengan valor pronóstico. Ello podría ser debido a que la afectación del parénquima hepático no es homogéneo y por ello la muestra de tejido obtenido en una biopsia podría no ser representativo del grado real de afectación. Quizás si se realizan biopsias hepáticas separadas de los lóbulos derecho e izquierdo o, como mínimo, se practica la biopsia en la zona cuya vena suprahepática está más afectada podría aportar más información.

Al aplicar las técnicas de imagen que se utilizan en el diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con SBC, se pone de manifiesto, con relativa frecuencia, la existencia de imágenes nodulares en el parénquima hepático. Aunque pueden aparecer en el momento del diagnóstico, habitualmente se

constatan durante el seguimiento. Estas lesiones ocupantes de espacio suelen ser múltiples, de pequeño-mediano tamaño (0.5 a 4 cm.) y con aspecto hipo, iso o hiperecoico en el estudio ultrasonográfico. Son lesiones benignas, similares a la hiperplasia nodular focal o a nódulos de regeneración; los que son mayores de 1 cm. presentan una cicatriz central (Tanaka,1998; Brancatelli, 2002; Maetani, 2002). Se ha propuesto denominarlos "nódulos regenerativos multiacineros" (Vilgrain, 1999).

Se han descrito pacientes afectos de SBC a los que posteriormente se les ha diagnosticado un hepatocarcinoma; estas comunicaciones se han realizado en países orientales, en casos con obstrucción (por trombosis o por membranas) de la VCI (Tanaka, 1998; Kawaguchi, 1999; Okuda, 2002). No obstante, la posibilidad de que el hígado de los enfermos con SBC presente un mayor potencial para desarrollar una neoplasia no se ha evaluado en profundidad. En todo caso, es importante establecer el diagnóstico diferencial entre los nódulos benignos y un posible hepatocarcinoma. En un estudio reciente se describe que los nódulos múltiples, de tamaño menor a 4 cm. y que cursan con unos valores séricos de alfa-fetoproteína normales presentan una alta probabilidad de ser benignos (Vilgrain, 1999).

### **8.6. Pronóstico.**

La trombosis de las venas suprahepáticas es una enfermedad grave, cuya forma fulminante causa la muerte en la práctica totalidad de los pacientes. En la forma subaguda se pueden diferenciar, habitualmente de forma clara, dos comportamientos diferentes. Un grupo de pacientes con pocos síntomas, en los que resulta fácil controlar la ascitis y en los que se constatan leves alteraciones de la función hepática que tienen tendencia a revertir, y un segundo grupo que presenta los síntomas propios de una hepatopatía descompensada de rápida

instauración y que en su evolución sufren un rápido deterioro del estado general que les lleva al fallecimiento; las principales causas de muerte son la insuficiencia hepática, la ascitis con insuficiencia renal funcional, la hemorragia digestiva y las infecciones sobreañadidas.

En la actualidad no se dispone de criterios pronósticos que permitan establecer de forma fehaciente, en el momento del diagnóstico, cuál será la evolución de un paciente determinado. Se ha indicado que el grado de necrosis hepatocitaria, objetivado mediante biopsia, podría tener un valor pronóstico con implicaciones terapéuticas (Millikian, 1985). Sin embargo en un estudio reciente se ha descartado que exista relación entre los hallazgos histológicos -congestión, necrosis, inflamación y fibrosis- en el momento del diagnóstico y la supervivencia (Tang, 2001). Probablemente sea la evolución clínica del paciente, con independencia de los hallazgos de la biopsia, el mejor determinante de la actitud terapéutica a seguir (Tang, 2001).

En un estudio de diseño retrospectivo realizado en 85 pacientes con SBC, se identificó a la edad, la cifra de creatinina, la ascitis y la puntuación de Child-Pugh, como variables relacionadas de forma independiente con la mortalidad (Zeitoun, 1999); no se observó relación con el grado de lesión histológica.

## **9. Tratamiento farmacológico de la hipertensión portal. Papel de las técnicas hemodinámicas.**

De acuerdo con el concepto fisiopatológico de que las complicaciones de la hipertensión portal no aparecen hasta que el GPP supera el valor umbral de 12 mmHg., se desprende que un objetivo terapéutico debe ser mantener el gradiente por debajo de ese valor crítico. La eficacia de esta estrategia se ha podido comprobar con la práctica de medidas seriadas de la presión portal. Así, se ha observado que cuando el GPP se sitúa por debajo de 12 mmHg.,

farmacológicamente o por mejoría de la hepatopatía, se evita completamente la aparición de hemorragia por varices esofágicas e incluso se reduce su tamaño.

Otro hallazgo relevante acerca de la eficacia del tratamiento farmacológico en la prevención de la hemorragia varicial, ha consistido en establecer que una reducción del 20% en el GPVH basal ofrece también un efecto protector, casi absoluto, frente a la hemorragia por varices (Feu, 1995; Groszmann, 1990).

Así pues, los objetivos a alcanzar en el tratamiento farmacológico de la hipertensión portal son esencialmente reducir el GPP un 20% respecto a la situación basal o llevarlo a un valor por debajo de 12 mmHg. Estos objetivos requieren necesariamente de la utilización de técnicas hemodinámicas.

Recientemente se ha comprobado que la consecución de estos objetivos mediante el tratamiento farmacológico comporta también un menor riesgo de desarrollo de otras complicaciones de la hipertensión portal como la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea o la encefalopatía (Abralde, 2003).

La búsqueda de estos objetivos se ha realizado sobre la base racional del conocimiento de las alteraciones fisiopatológicas que acontecen en la hipertensión portal (aumento de resistencias intrahepáticas, vasodilatación arteriolar esplácnica, sistémica y circulación hiperdinámica) y sus posibilidades de corrección.

Los beta bloqueantes no selectivos (con acción antagonista para los receptores beta-1 y beta-2), como el propranolol y el nadolol, son los fármacos más utilizados en el tratamiento crónico de la hipertensión portal porque se ha demostrado su eficacia clínica en la prevención primaria y secundaria de la hemorragia por varices esófago-gástricas. Su acción farmacológica se produce por un bloqueo de los receptores beta-1, con disminución de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco y por el bloqueo de los receptores beta-2 que inducen vasoconstricción y disminución del flujo esplácnico.

---

Los fármacos vasodilatadores se han asociado al tratamiento betabloqueante por su capacidad de disminuir las resistencias del árbol venoso hepático y/o de la red de vasos colaterales; el fármaco más utilizado es el mononitrato de isosorbide, ya que se ha demostrado su capacidad para aumentar el efecto de los betabloqueantes sobre la presión portal (García-Pagán, 1991; Merckel, 1997). Los fármacos vasodilatadores están gravados con una importante limitación ya que pueden empeorar la vasodilatación que presentan los pacientes afectos de hipertensión portal.

Con estos tratamientos la tasa de respuesta hemodinámica que se considera como satisfactoria es reducida (35-40 %). Por ello se continúa la búsqueda de nuevos fármacos, mediante una estrategia de investigación que comporta la medición seriada de la presión portal (Abecasis, 2003; Buerau, 2002; Bañares, 2002; Debernardi, 2003). En la práctica clínica, la valoración de la respuesta del GPP al tratamiento farmacológico mediante cateterismos repetidos puede guiar la toma de decisiones en el ámbito del tratamiento farmacológico (Bureau, 2002).

Otros aspectos importantes en el conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión portal que han aportado las técnicas hemodinámicas, han sido las observaciones de los cambios de presión en relación al periodo del día (García-Pagán, 1994), a la ingesta (Bellis, 2003) y en respuesta al ejercicio físico (Bandi, 1998). Se asume que parte del efecto beneficioso de los fármacos como los betabloqueantes o el mononitrato de isosorbide radica en el control del aumento puntual de la presión portal tras la ingesta o durante el ejercicio físico (Bandi, 1998; Bellis, 2003).

Por último, en pacientes que presentan un episodio de hemorragia aguda, la medición del GPP resulta también útil en la estratificación de su riesgo de recidiva hemorrágica (Patch, 1999; Moitinho, 1999; Merckel, 1992; Pomier-Layrargues, 1987; Villanueva, 2001).

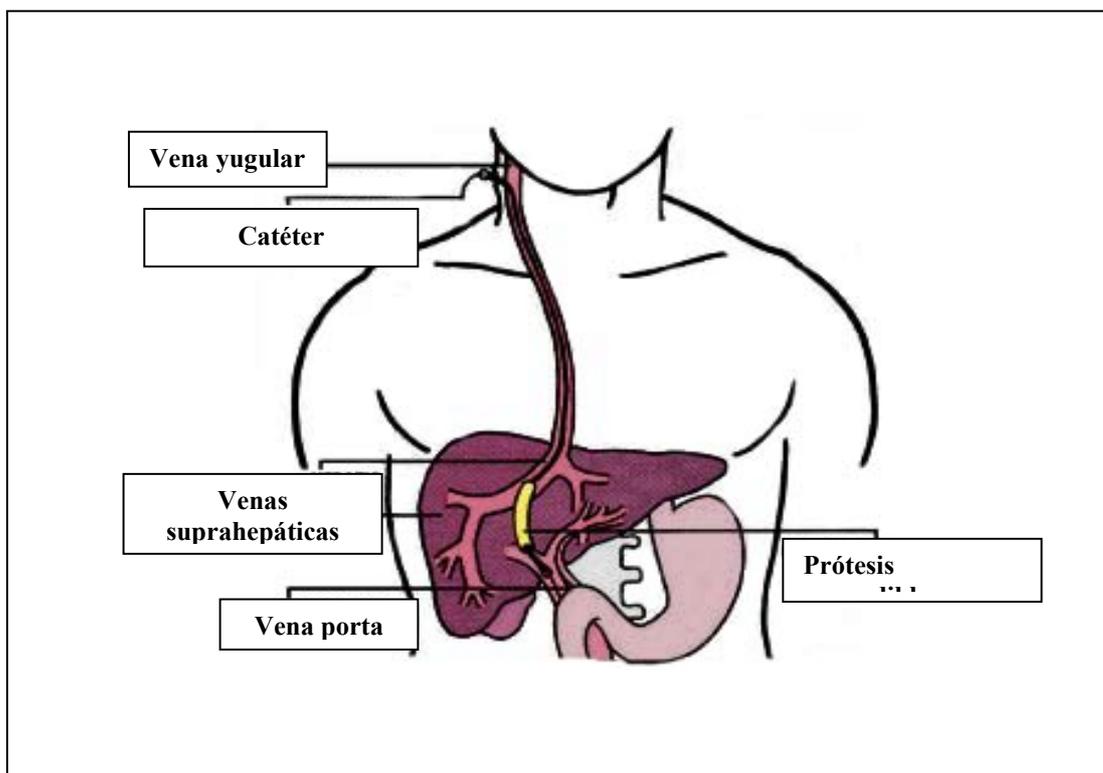
---

## **10. Tratamiento derivativo intrahepático mediante técnicas hemodinámicas intervencionistas**

El desarrollo de la DPPI en los últimos 10 años, ha aportado una nueva opción en la terapéutica de las complicaciones de la hipertensión portal. Este procedimiento ha ampliado las posibilidades del tratamiento derivativo, evitando la elevada morbi-mortalidad que comporta la cirugía derivativa y la anestesia general, especialmente en pacientes con hepatopatía avanzada, clase C de Child.

La DPPI consiste en la creación de una derivación portosistémica intrahepática de diámetro prefijado ("calibrada") utilizando el acceso hepático transyugular. Dado que no requiere de la práctica de una laparotomía, puede realizarse incluso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o avanzada (Burroughs, 1999).

El procedimiento comienza con la cateterización de una vena yugular interna y la colocación de un introductor vascular y con la medición de la presión de la VCI. Luego se cateteriza la vena suprahepática más adecuada, y por medio de un equipo de punción transvenosa, se perfora el parénquima hepático bajo control ecográfico hasta alcanzar una rama portal intrahepática. Una vez cateterizada la vena porta y tras la medición de su presión, se obtiene el GPP basal (antes de la derivación). Con posterioridad se procede a dilatar el tracto parenquimatoso, así como las intersecciones vasculares mediante un balón de angioplastia y, seguidamente, se coloca una prótesis metálica autoexpandible de diámetro variable entre 8 y 12 mm.; ésta constituye un soporte mecánico que evita que se colapse la comunicación portosistémica establecida a través del parénquima hepático (figura 5).



**Figura 5: Acceso y posición final de la DPPI**

Finalmente se mide el nuevo GPP, que en la mayoría de casos se ha situado por debajo del umbral de hemorragia (12 mmHg.). En las primeras 48 horas tras la colocación de la prótesis, la permeabilidad y la buena función de la derivación se pueden comprobar de forma sencilla manteniendo el mismo acceso yugular. Esta maniobra es especialmente importante en los casos en que la indicación de la DPPI sea una hemorragia incoercible o en los que el riesgo de trombosis aguda de la derivación sea considerable porque el paciente presente un trastorno de hipercoagulabilidad como ocurre en el SBC.

La DPPI presenta algunas limitaciones. Una de ellas radica en la alta probabilidad de que aparezcan, con el tiempo, disfunciones, que conlleven un aumento del GPP sobre el umbral deseado. Estas disfunciones se deben a la estenosis progresiva del trayecto parenquimatoso y/o de la vena suprahepática, por la proliferación y fibrosis de la neoíntima que recubre la prótesis; ello obliga a

---

efectuar un estrecho seguimiento ecográfico, hemodinámico y angiográfico, para detectarlas y tratarlas adecuadamente.

Otro inconveniente de la DPPI consiste en la posible aparición de encefalopatía hepática o en el empeoramiento de una encefalopatía previamente existente.

Posiblemente debido a estas limitaciones, se ha observado en los ensayos clínicos comparativos que, a pesar de tratarse de un tratamiento eficaz para evitar la recidiva hemorrágica, la DPPI no supera a los tratamientos comparativos en cuanto a supervivencia. Sólo en dos situaciones se acepta como tratamiento de elección: a) en la hemorragia aguda por varices esófago-gástricas que no ha cesado con tratamiento médico y endoscópico, y b) en la prevención de la recidiva hemorrágica por varices en aquellos pacientes en que han fracasado los tratamientos médicos y endoscópicos a largo plazo y en los que la cirugía derivativa supondría un riesgo excesivo. Por tanto, por el momento, la DPPI se considera una terapia de rescate en pacientes que lo precisen, en espera de resultados de nuevos ensayos clínicos que determinen si puede ser mejor alternativa que otras formas de tratamiento (Boyer, 2003).

Para conocer el alcance real de la técnica en el manejo clínico del paciente con hipertensión portal, es preciso evaluar en profundidad su eficacia en el tratamiento de la ascitis refractaria o recidivante, en el síndrome hepatorenal y en una miscelánea de enfermedades de baja prevalencia, pero de gravedad intensa, como la trombosis de la vena portal o el SBC.

### **11. Tratamiento específico del síndrome de Budd-Chiari.**

En el manejo del SBC la primera medida terapéutica, con independencia de la causa subyacente, debe ser la instauración de la anticoagulación sistémica para prevenir la extensión de las lesiones trombóticas. Además, deben administrarse

---

diuréticos en caso de constatarse ascitis así como un tratamiento específico de la enfermedad hematológica de base si ésta lo requiere (Slakey, 2001).

No obstante, el tratamiento principal se encamina al restablecimiento del retorno venoso. En los casos afortunados, pero anecdóticos, en los que el diagnóstico se efectúa a las pocas horas de la trombosis venosa, puede instaurarse un tratamiento trombolítico mediante perfusión local de activador del plasminógeno tisular, de uroquinasa o de estreptoquinasa (Slakey, 2001; Greenwood, 1983; McMullin, 1994; Kwan, 1992; Frank, 1994). En la práctica ésta es una opción terapéutica que rara vez se puede aplicar ya que los pacientes no se diagnostican tan precozmente (Valla, 1987; Raju, 1996); además debe preverse un procedimiento alternativo en caso de fracaso del tratamiento (Slakey, 2001).

Otra técnica terapéutica local que se ha utilizado en casos aislados, cuando la obstrucción está ocasionada por una o varias estenosis segmentarias (afecta sólo un tramo de las venas suprahepáticas), ha sido la angioplastia por vía transyugular o percutánea transhepática. La limitación de esta técnica viene dada por el desarrollo de reestenosis que obliga a sucesivas angioplastias o a la colocación de una prótesis metálica en un intento de evitar futuras reintervenciones (Witte, 1997; Kohli, 1993; Fisher, 1999). La obstrucción trombotica o membranosa de la VCI, típica forma de SBC en países orientales, es una patología también susceptible de tratamiento mediante angioplastia (Kohli, 1993; Ishiguchi, 1992).

En la gran mayoría de casos los tratamientos locales no son posibles, bien sea por razones técnicas o por la cronicidad o la extensión de las lesiones tromboticas.

Las opciones de que se disponía hasta el advenimiento de la DPPI eran la derivación portosistémica y el trasplante hepático. La aplicación de una u otra se

ha llevado a cabo según las manifestaciones clínicas del caso y de la experiencia del centro con una u otra técnica.

En las formas fulminantes, el tratamiento más aceptado es el trasplante hepático (Hemming, 1996; Ganguli, 1998; Kugelmans, 1998; Srinivasan, 2002).

En las formas subagudas el tratamiento que se ha venido considerado de elección ha sido la derivación portosistémica desde que se demostró que este procedimiento mejoraba la supervivencia en comparación con la terapéutica médica (Ahn, 1987).

En función de la experiencia del grupo quirúrgico se realiza una anastomosis portocava latero-lateral o meso-cava (Slakey, 2001; Emre, 2000).

La compresión de la VCI por la hipertrofia del lóbulo caudado puede dificultar la eficacia descompresiva de la anastomosis. En esta situación, diversos grupos quirúrgicos han aportado soluciones en forma de intervenciones mucho más complejas, que presentan una elevada morbi-mortalidad, como la anastomosis mediante una prótesis entre la vena mesentérica y la aurícula derecha o una derivación meso-atrial (Henderson, 1990; Klein, 1990; Orloff MJ, 1987; Orloff MJ 1992; Panis, 1994; Slakey, 2001).

Otra propuesta ha sido la dilatación y colocación de una prótesis en la zona estenótica de la vena cava antes de la realización de la anastomosis (Oldhafer, 1998; Redmond, 1987; Ceretti, 1997; Pisani-Cereti, 1998; Gillams, 1991; Emre, 2001).

La derivación porto o meso-cava se considera contraindicada cuando la venografía pone de manifiesto una obstrucción de la vena cava igual o mayor al 75 % de su luz o cuando existe un gradiente entre la vena cava infrahepática y la aurícula mayor o igual a 15 mmHg. (Slakey, 2001). Otros autores han expuesto que, a pesar de la compresión y aumento de presión en la vena cava, la única situación que realmente contraindicaría la realización de una anastomosis portocava latero-

lateral o meso-cava sería la existencia de una obstrucción completa de la VCI (Bismuth, 1991).

Otro problema de la cirugía derivativa radica en que un porcentaje no despreciable de pacientes presenta estenosis con recidiva del SBC y por tanto, precisan de una reintervención (quirúrgica o mediante radiología intervencionista) para mantener la permeabilidad del *shunt* (Panis, 1994; Orloff MJ, 2000).

Existe un alto grado de consenso en considerar que en los pacientes con baja reserva funcional hepática se debe ofrecer el trasplante como primera opción. Así, en los casos con SBC fulminante, los pacientes con cirrosis avanzada y los pacientes en que la derivación quirúrgica no ha sido eficaz o ha provocado una insuficiencia hepática, debe indicarse un trasplante. Por otra parte, en los casos en que el defecto trombofílico radique en el parénquima hepático (como en la deficiencia de proteína C o S) el trasplante será potencialmente curativo y por tanto también constituye una indicación.

En cuanto a las posibles contraindicaciones por la enfermedad subyacente, se considera que el síndrome mieloproliferativo sólo influye en el pronóstico vital de los pacientes si existen signos de mielofibrosis o de leucemia aguda o cuando el tiempo de evolución se ha prolongado más de 25 años (Ganguli, 1998).

Teniendo en cuenta las dificultades del tratamiento quirúrgico derivativo y su elevada morbi-mortalidad varios grupos han aplicado como primera opción el trasplante hepático (Hemming, 1996; Ringe, 1995; Malkowski, 2002). La experiencia con el trasplante hepático en pacientes con SBC es creciente y al mismo tiempo la supervivencia se ha prolongado desde un 45 % a los 5 años hasta un 95 % (Halff, 1990; Ringe, 1994; Jamieson, 1991; Shaked, 1992; Srinivasan, 2002). No obstante, no se ha alcanzado un consenso acerca de que el trasplante hepático constituya la primera opción terapéutica en todos los pacientes con SBC (Orloff MJ, 1998; Orloff MJ, 2001).

---

El SBC crónico con cirrosis hepática requiere el mismo tratamiento que la cirrosis de otras etiologías. El tratamiento quirúrgico derivativo comporta una elevada morbi-mortalidad y por tanto se prefiere la opción del trasplante hepático cuando las complicaciones de la hipertensión portal así lo indiquen (Hemming, 1996; Ringe, 1995; Ganguli, 1998; Kungelmans, 1999).

La DPPI ha supuesto una nueva alternativa para la creación de una derivación portosistémica con mínima invasividad y sin los riesgos inherentes a la cirugía. Además una gran ventaja sobre los *shunts* quirúrgicos radica en que la derivación intrahepática drena al tramo suprahepático de la VCI, obviando la obstrucción por la estenosis de este vaso.

A pesar de la trombosis de las venas suprahepáticas, la DPPI se puede colocar en más del 90% de los pacientes, si el procedimiento lo practican grupos experimentados, ya que el acceso hasta la vena porta se puede realizar por punción de la vena cava intrahepática si no es posible hacerlo desde la suprahepática.

Los resultados publicados desde la primera utilización de la DPPI en pacientes con formas subagudas del SBC en 1993, hasta la actualidad, son muy esperanzadores (Ochs, 1993; Blum, 1995; Uhl, 1996; Ganger, 1999). Sin embargo, no existe suficiente información acerca de la evolución a largo plazo de la funcionalidad de la derivación y de la evolución clínica de los pacientes tratados mediante este procedimiento.

Se ha sugerido que la realización de una DPPI, podría ser también una opción adecuada en las formas fulminantes de SBC, que aumentaría las probabilidades de llegar en condiciones aceptables al momento del trasplante hepático. Incluso se ha observado que la rápida descompresión de la congestión hepática en estos pacientes ha permitido una recuperación de la función hepática, evitando la necesidad de trasplante hepático (Kuo, 1996).



El síndrome de hipertensión portal presenta una gran trascendencia, por su incidencia, por la gravedad de sus manifestaciones clínicas y por los elevados costes económicos y sociales que se derivan de su tratamiento.

En los países occidentales, la gran mayoría de los pacientes con hipertensión portal están afectados de una cirrosis hepática, de etiología alcohólica o vírica; en España la cirrosis hepática constituye la octava causa de muerte en varones y la decimotercera en mujeres.

Sentado este hecho, cabe remarcar que el síndrome de hipertensión portal puede aparecer durante el curso clínico de muchas otras enfermedades; de entre ellas, merece destacarse el SBC, un proceso plurietiológico, que afecta a pacientes sin hepatopatía previa, en el que las manifestaciones clínicas aparecen de forma aguda o subaguda y que está gravado con una alta morbimortalidad.

En los últimos años se han producido notables avances en el diagnóstico y en el tratamiento del síndrome de hipertensión portal, que van a aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

En el ámbito del diagnóstico merece destacarse la implementación de las técnicas hemodinámicas que, mediante la cateterización de las venas suprahepáticas permiten evaluar el GPP. Estas técnicas se utilizan cada vez con mayor frecuencia en el manejo clínico del paciente afecto de una hepatopatía inductora de hipertensión portal. Está establecido que estos procedimientos proporcionan una información única en cuanto al grado de hipertensión portal y de la respuesta a tratamiento farmacológico. Todo ello tiene implicaciones pronósticas claras, por lo que las técnicas hemodinámicas son cada vez más útiles en la toma de decisiones.

En el ámbito de la terapéutica, el advenimiento de la DPPI ha marcado un hito. Esta técnica ha desplazado la cirugía derivativa en muchos casos; su utilidad en el

tratamiento y prevención secundaria de hemorragia por varices esofago-gástricas rebelde a la terapéutica farmacológica y endoscópica está probada.

Quedan aún, no obstante, incógnitas por despejar, tanto de índole diagnóstica como de índole terapéutica, acerca de la utilidad clínica de las técnicas hemodinámicas en pacientes con hipertensión portal. Mediante esta tesis, que se enmarca dentro de la línea de investigación sobre hipertensión portal que viene desarrollando el equipo del Laboratorio de Hemodinámica Hepática del Hospital Clínico de Barcelona, se analizan dos aspectos que hasta la actualidad, no se han abordado en profundidad: uno diagnóstico, la concordancia entre el GPP medido de forma directa y el gradiente de presión de las venas suprahepáticas en pacientes con hepatopatía crónica por VHC y en la evaluación de la respuesta a propranolol, y otro terapéutico, el valor de la DPPI en el control a largo plazo del SBC.

Los objetivos generales de esta tesis se estructuran en dos estudios, el primero dirigido a analizar la utilidad de la medición de la presión portal mediante la técnica indirecta del cateterismo de venas suprahepáticas en la hepatopatía por VHC y en la valoración de la respuesta a propranolol; el segundo dirigido a evaluar la utilidad de la DPPI en el tratamiento de la hipertensión portal causada por el SBC.

### **ESTUDIO 1**

Parece demostrado que en la hepatopatía alcohólica, la PSE es equivalente a la presión portal (hipertensión portal sinusoidal); dado que la PSL es equivalente a la presión de la VCI, el gradiente de presión en las venas suprahepáticas equivale al gradiente de presión porto-cava. En cambio, existen indicios de que en los pacientes con cirrosis hepática de etiología no alcohólica o con hepatitis crónica activa, la PSE puede subestimar la presión venosa portal (componente presinusoidal).

En los pacientes afectos de hepatopatía crónica por VHC, se desconoce si la PSE equivale a la presión venosa portal.

Por otra parte, no se conoce si los cambios observados en el GPVH durante el tratamiento con propranolol reflejan adecuadamente los cambios en la presión venosa portal. Dada la importante prevalencia de la hepatopatía por VHC en nuestro medio, y la utilización de propranolol como fármaco de primera elección en el tratamiento de la hipertensión portal, resolver estos interrogantes resulta imprescindible para establecer el valor de la medición del gradiente de presión en las venas suprahepáticas en la práctica asistencial.

**Hipótesis:**

1. La hipertensión portal en la hepatopatía crónica por VHC es de tipo sinusoidal, por tanto el incremento de la PSE es equivalente al incremento de la presión portal al igual que ocurre en la hepatopatía alcohólica.
2. Los cambios que se observan en el GPVH durante la administración de propranolol a pacientes con hipertensión portal sinusoidal concuerdan con los cambios observados en el GPP.

**Objetivos concretos:**

1. Analizar la concordancia entre el valor de la presión portal medida directamente mediante punción y la PSE, obtenida por cateterismo de venas suprahepáticas; en tres grupos de pacientes: pacientes con hepatopatía crónica por VHC, pacientes con hepatopatía alcohólica y pacientes con ambas causas de hepatopatía.
2. Analizar, en un subgrupo de pacientes con hipertensión portal sinusoidal, la concordancia entre los cambios del GPP y el GPVH durante el tratamiento agudo con propranolol.

## **ESTUDIO 2**

La implantación de la DPPI permite la creación de una derivación portosistémica en pacientes con cirrosis muy avanzada, pero tiene algunas limitaciones importantes, especialmente la disfunción y la encefalopatía. Antes de reconocer una nueva indicación para la técnica deben analizarse las ventajas e inconvenientes del procedimiento de forma sistemática .

Entre las indicaciones actualmente sometidas a análisis se encuentra el tratamiento del SBC. La DPPI se utilizó por primera vez como herramienta terapéutica en el SBC en 1993. No obstante, su valor en el manejo clínico de los pacientes afectados de esta patología aún no se ha establecido. En todos los trabajos publicados, el número de enfermos es bajo y el periodo de evaluación corto; estas circunstancias determinan que resulte difícil extraer conclusiones válidas acerca de la eficacia de la técnica, especialmente a largo plazo.

### **Hipótesis:**

1. La DPPI es una técnica útil a largo plazo en el tratamiento de los pacientes con hipertensión portal secundaria a SBC que no responden a la terapéutica farmacológica, y su uso puede evitar intervenciones quirúrgicas gravadas con una considerable morbi-mortalidad.

### **Objetivos concretos:**

1. Analizar los resultados, a largo plazo, de los pacientes afectados de SBC tratados con DPPI como primera alternativa terapéutica derivativa.
2. Analizar los resultados, a largo plazo, de los pacientes afectados de SBC que no han precisado tratamiento derivativo.
3. Establecer cuál es la prevalencia de SBC idiopático, si se aplican los nuevos conceptos diagnósticos en el ámbito de la patología trombofílica, tanto en las enfermedades mieloproliferativas como en los trastornos de coagulación.



**ESTUDIO 1**

**La presión suprahepática enclavada refleja adecuadamente la presión portal en la hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C.**

***Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis***

Antonia Perelló, Angels Escorsell, Concepció Bru, Rosa Gilabert, Eduardo Moitinho, Juan Carlos García-Pagán, Jaume Bosch.

Hepatology 1999; 30: 1393 – 1397.

**Factor de impacto: 10.2**











**ESTUDIO 2**

**La derivación portal mediante DPPI es un tratamiento útil a largo plazo en el síndrome de Budd-Chiari que no se ha podido controlar mediante tratamiento médico.**

***Tips is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy.***

Antonia Perelló, Juan Carlos García-Pagán, Rosa Gilabert, Yanette Suárez, Eduardo Moitinho, Francisco Cervantes, Juan Carlos Reverter, Angels Escorsell, Jaume Bosch, Juan Rodés.

Hepatology 2002; 35: 132 – 139.

**Factor de Impacto: 10.2**



















---

Las complicaciones de la hipertensión portal, como la ascitis y la hemorragia digestiva, constituyen el resultado final de un proceso que comienza, se mantiene y progresa, a medida que al acontecimiento inicial, el incremento de las resistencias, se le añade la vasodilatación esplácnica y periférica, la situación de hipervolemia y el aumento de los flujos regionales.

En la investigación de estos trastornos, las técnicas hemodinámicas, han jugado un papel trascendental. Su desarrollo ha permitido evaluar la presencia y el grado de hipertensión portal; además, el acceso intravascular al parénquima hepático y a la circulación portal ha posibilitado la aparición de técnicas diagnósticas complementarias como la biopsia hepática transyugular y la portografía retrógrada con contraste yodado o con CO<sub>2</sub> y de técnicas terapéuticas como la DPPI.

En el aspecto diagnóstico, se ha demostrado que la medición de la presión portal aporta información relevante acerca del riesgo de hemorragia por varices esofágicas (Villanueva, 1996; Armonis 1997; Ready, 1991), del pronóstico de los pacientes con hemorragia aguda (Patch, 1999; Moitinho, 1999; Merckel, 1992; Pomier-Layrargues, 1987) y de la supervivencia a largo plazo de los enfermos con cirrosis de etiología enólica (Tage-jensen, 1988; Vorobioff, 1996). Además la medida repetida de presiones una vez instaurado el tratamiento farmacológico permite cuantificar de forma objetiva la eficacia del tratamiento para disminuir la presión portal. Este control seriado se practica cada vez con mayor frecuencia ya que de él se deriva información útil para conocer la eficacia a largo plazo del tratamiento farmacológico (Feu, 1995; Escorsell, 2000), para mejorar la supervivencia (Abralde, 2003) y para tomar decisiones terapéuticas (Bureau, 2002). Por otra parte, la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento de la hipertensión portal precisa de la demostración de su acción hipotensora sobre el

---

sistema venoso portal y de que ésta se mantiene en el tiempo (García-Pagan, 2003; Bosch, 2003; Bañares, 2002).

Por su simplicidad, reproducibilidad y práctica ausencia de efectos secundarios incluso en pacientes con cirrosis hepática avanzada, la medición del GPVH mediante cateterismo de las venas suprahepáticas ha sido la técnica más utilizada para la realización de los estudios hemodinámicos. Sin embargo, esta técnica no es útil cuando la patología causante de la hipertensión portal provoca un aumento de resistencias de localización presinusoidal. En esta situación la presión portal evaluada de forma directa es significativamente más elevada que la PSE y puede inducir a un error de medida si se considera al GPVH como el índice de presión portal.

En las fases iniciales del desarrollo de las técnicas de medición indirecta de la presión portal ya se observó que en la hepatopatía alcohólica el GPVH era equivalente al GPP medido de forma directa. Sin embargo, al mismo tiempo, se puso de manifiesto que en un porcentaje elevado de pacientes con cirrosis no alcohólica la PSE subestimaba la presión portal, debido a un componente presinusoidal significativo (Pomier-Layrargues, 1985; Valla, 1984). Si la hepatopatía por VHC también se acompañara de un componente presinusoidal relevante, sería necesario practicar una punción directa de la vena porta para obtener una medida exacta de la presión portal.

Las hepatopatías de naturaleza no alcohólica constituyen un heterogéneo grupo de enfermedades que incluye a la cirrosis biliar primaria, la hepatitis crónica autoinmune, la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis y las hepatopatías de origen viral. Se conocía que en la cirrosis biliar primaria (Boyer, 1977; Navasa, 1987) y en la hepatitis o cirrosis de origen autoinmune (Boyer, 1977; Pomier-Layrargues, 1985), el GPVH subestima, con frecuencia, el grado real de

hipertensión portal que presenta el enfermo. En cambio la información acerca de si la PSE equivale a la presión portal en pacientes afectados de hepatopatía crónica por VHC era muy escasa y con limitaciones metodológicas (Deplano, 1999).

Por otra parte, al cuantificar los cambios producidos tras la administración de fármacos vasoactivos, especialmente propranolol, también se había detectado la existencia de una posible discordancia entre la medida directa de la presión portal y su evaluación indirecta mediante cateterismo de las venas suprahepáticas. Esta discordancia se observó en estudios realizados en grupos pequeños de pacientes afectados de cirrosis de etiología enólica (Valla, 1984).

Dada la importante prevalencia de la hepatopatía por VHC y de la amplia utilización del propranolol en el tratamiento farmacológico de la hipertensión portal, resolver estas incógnitas resultaba imprescindible para establecer el valor real de la medición del GPVH en el manejo clínico del paciente con enfermedad hepática crónica.

El primer estudio de los dos que conforman la presente tesis responde a estas cuestiones con la medición simultánea de la presión portal y de la PSE en tres grupos de enfermos: a) en 32 pacientes con hepatopatía crónica causada exclusivamente por VHC; b) en 25 pacientes con hepatopatía causada exclusivamente por enolismo crónico y c) en 14 pacientes en que coexistían ambas circunstancias. En el grupo de enfermos con hepatopatía por VHC, 26 casos presentaban una cirrosis y 5 una hepatitis crónica activa; en un paciente únicamente se observaban mínimos cambios inflamatorios en la histología hepática. El grupo de enfermos con hepatopatía enólica comprendía 23 pacientes con cirrosis, y dos pacientes con esteatosis. Todos los pacientes enólicos con VHC positivo presentaban cirrosis hepática. En promedio, los pacientes con hepatopatía

por VHC eran de mayor edad, presentaban una hepatopatía menos avanzada y una menor presencia de ascitis que los pacientes con hepatopatía alcohólica.

El resultado más importante de este primer estudio fue comprobar una elevada concordancia entre la presión portal medida de forma directa y la PSE como evaluación indirecta de la presión portal, ya que el coeficiente de correlación intraclase fue del 0,94 para el grupo de pacientes con hepatopatía por VHC. Paralelamente, los coeficientes de correlación intraclase fueron similares para los otros dos grupos (0,93 para el grupo de pacientes con abuso enólico y 0,97 para el grupo de hepatopatía enólica y VHC positivo). Esta elevada concordancia se observó tanto en los pacientes asintomáticos como en aquellos que presentaban una hepatopatía avanzada (cirrosis con Child-Pugh C). Las discrepancias entre la PSE y la presión portal, definidas por una diferencia entre estas dos medidas mayor o igual a 5 mmHg., se analizaron en la serie global de 71 pacientes. La PSE subestimó la presión portal sólo en un paciente (que pertenecía al grupo de hepatopatía por VHC), ello implica que únicamente el 2 % de los pacientes VHC positivos de la serie global presentaba un componente presinusoidal significativo.

En cambio, en un número mayor de casos se observó que la PSE sobreestimó la presión portal real. Esta circunstancia ocurrió en 6 pacientes (8,5 %) (2 con VHC y 4 con hepatopatía alcohólica); en cinco de ellos (83%) el estudio ecográfico y/o hemodinámico puso de manifiesto alguna alteración en el flujo portal hepático (flujo hepatofugal, trombosis portal o derivación portal hacia una vena umbilical dilatada). También se observó alguna de estas alteraciones en el grupo de pacientes que presentaban concordancia entre la PSE y la presión portal, si bien con menor frecuencia (19%). Esta asociación entre la presencia de flujo hepatofugal y una PSE mayor que la presión portal ya se había observado con anterioridad en casos aislados (Boyer, 1977; Rector, 1988; Bauret, 1989). En esta

situación el flujo sinusoidal y la presión hepática sinusoidal no reciben apenas aflujo portal y dependen en gran medida de la perfusión arterial; por tanto, la PSE puede reflejar así la mayor presión del senoide hepático al estar sometido a las influencias de una circulación a mayor presión, como es la arterial, en comparación con el aflujo venoso portal. Aunque no fue posible corroborar el incremento de aflujo arterial en los pacientes con discrepancias, se conoce que la respuesta compensatoria de vasodilatación arterial se mantiene incluso en enfermos con cirrosis hepática avanzada (Zipprich, 2003).

Por otra parte, tal como se ha comentado, se exploró también la posibilidad de que existiera discordancia entre el GPVH y el GPP durante la administración de propranolol independientemente de la causa de la hepatopatía. Tampoco en este caso se observaron discrepancias significativas ya que, en un subgrupo de 9 pacientes, formado con tres enfermos de cada uno de los distintos grupos etiológicos, la concordancia entre los cambios del GPVH y del GPP fue elevada (coeficiente de correlación intraclase del 0,87).

En conclusión, con este primer estudio se demuestra que la técnica indirecta de la cateterización de las venas suprahepáticas resulta adecuada para evaluar el grado de hipertensión portal en la hepatopatía por VHC y también para valorar los cambios que se producen tras la administración de fármacos betabloqueantes no selectivos como el propranolol. En la actualidad, el conocimiento del comportamiento hemodinámico de la hepatopatía crónica por VHC ha llevado a la constatación de que la medida del GPVH es un test dinámico que puede reflejar el estado de progresión de la hepatopatía e incluso servir de marcador de respuesta al tratamiento antiviral (Burroughs, 2002).

En el aspecto terapéutico, el desarrollo de las técnicas hemodinámicas ha permitido incrementar el arsenal disponible frente a la hipertensión portal con una nueva

---

arma como la DPPI. Las principales ventajas de esta técnica terapéutica radican en que constituye una derivación total, no parcial ni selectiva, y en que puede aplicarse a pacientes con riesgo elevado en los que no puede practicarse una intervención quirúrgica. Por ello, su primera y principal indicación ha sido el tratamiento urgente de la hemorragia por varices esofágicas o gástricas en la que han fracasado el tratamiento farmacológico y endoscópico. Con la DPPI se consigue una reducción inmediata del GPP que posibilita el control de la hemorragia.

No obstante, la técnica tiene dos limitaciones relevantes que pueden gravar su influencia en la mejoría de la supervivencia de los pacientes: a) presenta una tasa muy alta de disfunciones por estenosis, circunstancia que implica la reaparición de una hipertensión portal significativa; y b) con su aplicación, una parte de la sangre del territorio portal se deriva sin pasar por el hígado, circunstancia que conlleva un riesgo no despreciable de inducción *de novo* de encefalopatía o de agravamiento de una encefalopatía preexistente. Por otra parte cabe remarcar que apenas existen estudios controlados en los que se compare esta modalidad terapéutica con otras previamente existentes.

De hecho, a pesar de la elevada utilización de la técnica en el tratamiento de la hemorragia por varices (Escorsell, 2002) y de otras complicaciones de la hipertensión portal como la ascitis refractaria (Guevara, 1998), las indicaciones de la DPPI aún no están bien establecidas (Boyer, 2003).

El principal objetivo del segundo estudio de la presente tesis fue analizar una de las indicaciones emergentes de la DPPI, su aplicación en el SBC, una entidad con unas características muy diferentes a la cirrosis hepática, la principal causa de hipertensión portal en nuestro medio.

El SBC es un trastorno primariamente hemodinámico ya que el fenómeno inicial consiste en la obstrucción total o parcial del flujo a través de las venas

suprahepáticas por una lesión endoluminal (trombosis, endoflebitis o membranas), que se instaura sobre un hígado previamente sano. La resolución precoz de la lesión, con el restablecimiento del flujo de salida hepático a través de las venas suprahepáticas, revierte la congestión y así el parénquima hepático recupera su normal estructura y función. Cuando la obstrucción venosa se mantiene, las lesiones congestivas y la hipertensión portal se establecen, y la enfermedad progresa, con un curso potencialmente fatal si no se toman las medidas terapéuticas oportunas. En los últimos 25 años el tratamiento de referencia ha consistido en la derivación quirúrgica porto-sistémica con el objetivo de convertir a la vena porta en la vía de salida del flujo hepático y así evitar la situación de congestión. Aunque con la cirugía se han conseguido en muchas ocasiones la resolución del cuadro a largo plazo, se ha comunicado una elevada tasa de trombosis de la derivación, del orden del 32 %, asociada a una alta morbi-mortalidad (Panis, 1994). La derivación quirúrgica porto-sistémica presenta otras importantes limitaciones derivadas de la aplicación de la técnica y de la necesidad de practicar una laparotomía a pacientes que presentan un riesgo quirúrgico elevado. Además, la dificultad de realizar una derivación quirúrgica se ve incrementada por la oclusión total o la compresión parcial de la VCI por una trombosis asociada o por el lóbulo caudado congestivo que puede ser la causa del fracaso de la derivación porto o meso-cava. La derivación meso-atrial ha sido la modalidad más utilizada para superar este obstáculo aunque se asocia a una importante morbi-mortalidad (Orloff MJ, 2000). Por otra parte es destacable el hecho de que, en un revisión retrospectiva, el tratamiento quirúrgico derivativo no se asoció a un mejor pronóstico (Zeitoun, 1999).

La introducción de la DPPI conduce a un escenario muy diferente del previo. Las bases teóricas que sustentan la preferencia de la DPPI frente la derivación

quirúrgica consisten en que aquella evita el riesgo inherente a la cirugía y en que ésta conduce el flujo hepático de salida hasta el segmento de la VCI proximal a la zona de compresión de esta vena por el hígado congestivo.

Comprobar en la práctica estas ventajas teóricas, fue el ánimo que inspiró la implantación en nuestro centro en 1992 de la DPPI como modalidad derivativa de elección en el tratamiento del SBC. Paralelamente se diseñó un protocolo diagnóstico y terapéutico para que se aplicara uniformemente a todos los pacientes y poder así extraer una conclusiones válidas en el momento en que se procediera a analizar los datos obtenidos.

En el periodo entre 1992 y 1999 se incluyeron 21 pacientes con confirmación diagnóstica de SBC primario. El profundo y extenso protocolo diagnóstico encaminado a demostrar la presencia de una hemopatía o de un trastorno de la coagulación permitió detectar por lo menos un trastorno trombofílico en 20 enfermos; es decir, sólo en un paciente se estableció el diagnóstico de SBC idiopático. La frecuencia de casos idiopáticos fue muy inferior a la que se comunicaba en series de la década de los setenta y de los ochenta. (Mitchell, 1982; Hemming, 1996; Ringe, 1995).

Se observaron todas las formas de presentación clínica del SBC. El espectro comprendió desde un paciente asintomático hasta un enfermo con insuficiencia hepática fulminante; la presentación clínica más frecuente consistió en malestar abdominal y ascitis.

Con tratamiento médico (anticoagulación, diuréticos y control de la patología hematológica subyacente) un total de 8 pacientes presentaron una buena evolución clínica con desaparición de los síntomas y normalización de los parámetros analíticos y de la histología hepática obtenida mediante biopsia transyugular. En uno de estos 8 enfermos, el tratamiento también comprendió la corrección de una

estenosis de la vena suprahepática mediante angioplastia. Como era de esperar, la gravedad de la presentación clínica del SBC en estos pacientes era menor; tenían una menor puntuación de Child-Pugh, una menor frecuencia de ascitis y unos valores de transaminasas inferiores a los pacientes que precisaron un tratamiento derivativo.

Otra diferencia significativa fue la observación de que la mayoría de pacientes a los que se aplicó un tratamiento derivativo presentaban trombosis de las tres venas suprahepáticas principales mientras que esta circunstancia acaeció únicamente en un paciente del grupo que no precisó derivación portosistémica.

La DPPI se indicó en los pacientes que presentaron insuficiencia hepática progresiva o complicaciones de la hipertensión portal a pesar del tratamiento médico. Se practicaron 13 DPPI, en 4 casos por insuficiencia hepática, en 7 por ascitis refractaria, en un caso por hemorragia por varices esofágicas y en otro por peritonitis bacteriana espontánea. En todos los casos fue técnicamente posible, ya que a pesar de que la trombosis afecte a las tres ramas suprahepáticas es posible detectar el punto de salida de estas venas en la VCI y practicar ahí la punción. En 3 casos fue preciso realizar directamente una punción a través de la vena cava intrahepática, sin que se presentaran complicaciones asociadas. Una vez conseguida la cateterización de la porta se reinstauraba la descoagulación sistémica, ya que el trastorno trombofílico subyacente conlleva un riesgo no despreciable de trombosis temprana de la derivación. La trombosis temprana y repetida de la comunicación portosistémica en un caso obligó a la práctica de una derivación quirúrgica. En este caso la evolución posterior, con dilatación segmentaria de la vía biliar planteó la posibilidad de que fuera una sección de esta vía la causante de la trombosis repetida por el drenaje de bilis en la derivación.

En el resto de pacientes, la DPPI tuvo unos resultados excelentes a corto plazo, con mejoría del control de la ascitis, mejoría de la función hepática y disminución de las transaminasas, todo ello asociado en la mayoría de los casos a una reducción de la hipertensión portal hasta valores inferiores a 12 mmHg. Sólo en un caso, que había debutado como fallo hepático fulminante en una paciente de 67 años, la mejoría inicial se siguió de una recidiva del cuadro clínico y del éxitus de la enferma.

El resultado más relevante del estudio ha consistido en objetivar, en el seguimiento de los pacientes, que la mejoría de la enfermedad congestiva hepática se mantiene a largo plazo y que la mayoría no precisan otro tratamiento añadido ni presentan signos de progresión de la hepatopatía. Durante el periodo de seguimiento (0,6 - 7,1 años) sólo se indicó el trasplante hepático en una paciente porque se evidenció insuficiencia hepática, ascitis refractaria y signos de cirrosis hepática en la histología de la biopsia obtenida por vía transyugular. Cabe exponer que durante el seguimiento, además de un control clínico y ecográfico se realizaron revisiones periódicas de la permeabilidad de la prótesis y del gradiente de presión a la que está sometido el hígado.

La tasa de disfunción de la DPPI fue elevada, circunstancia similar a la que se observa en pacientes cirróticos. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en estos enfermos, en los pacientes con SBC la oclusión completa del tracto intrahepático no se siguió de la reaparición de hipertensión portal, ya que el GPVH fue normal, y no se observaron signos analíticos o clínicos sugestivos de la presencia de una hepatopatía significativa; la ecografía puso de manifiesto la existencia de una extensa red de colaterales intra y extrahepáticas. Es posible que la DPPI haya servido para ganar tiempo hasta el desarrollo de colaterales porto-sistémicas suficientes como para mantener la descompresión del hígado a pesar de la oclusión del procedimiento derivativo. El hecho de que los pacientes afectos de SBC

---

asintomático presenten un mayor número de colaterales espontáneas intra o extrahepáticas que los pacientes con formas sintomáticas de la enfermedad apoya este hecho (Hadengue,1994).

En conclusión, el SBC requiere de un manejo multidisciplinar. Es absolutamente necesario dilucidar cuál es la mejor opción terapéutica de una manera individualizada. En un grupo de pacientes el tratamiento pueden ser exclusivamente médico; en ocasiones los enfermos pueden beneficiarse de la angioplastia o de la colocación de prótesis sobre una estenosis clínicamente significativa. Cuando la patología progresa a pesar del tratamiento médico, se debe realizar una derivación portosistémica. La DPPI es una técnica derivativa segura y eficaz , ya que consigue una probabilidad de supervivencia similar a la de los pacientes con formas más leves de SBC.



**Estudio 1**

1. En pacientes con hepatopatía crónica por VHC la medición del GPVH es equivalente a la medición del GPP ya que la PSE refleja adecuadamente la presión portal. En esta patología se puede, pues, utilizar el GPVH como equivalente de la presión portal de la misma forma que se realiza en la cirrosis de origen enólico.
2. En cambio, con independencia de la etiología de la hepatopatía crónica, cuando la perfusión portal se encuentra comprometida por la presencia de flujo hepatofugal o de una trombosis, existe una elevada probabilidad de que el GPVH sobreestime el GPP real.
3. Los cambios de la hemodinámica esplácnica en respuesta a la administración de propranolol son evaluables mediante el cateterismo de venas suprahepáticas, ya que existe una buena concordancia entre la modificación del GPP y la del GPVH.

**Estudio 2:**

4. Parte de los pacientes con SBC, con índices clínico-analíticos correspondientes a formas leves de SBC, pueden manejarse de forma satisfactoria sólo con tratamiento médico y anticoagulación.
5. Un elevado índice de sospecha, incluyendo exámenes ultrasonográficos detallados, permiten efectuar un cateterismo diagnóstico en fases precoces de la enfermedad, antes de que sea necesario el tratamiento derivativo.
6. En los pacientes con SBC más avanzado, que no responden al tratamiento médico, la DPPI constituye un tratamiento seguro y eficaz; ya que la supervivencia que se alcanza es similar a la que presentan los pacientes con formas leves de Budd-Chiari que no requieren tratamiento derivativo, y en

---

un seguimiento a largo plazo la mayoría de pacientes no requieren ningún otro tratamiento invasivo.

7. Con la aplicación de protocolos diagnósticos encaminados a demostrar la existencia de una hemopatía o de un trastorno de la coagulación, puede establecerse un diagnóstico etiológico del SBC en la gran mayoría de los casos. En nuestro medio las causas más frecuentes de SBC son los síndromes mieloproliferativos, la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome antifosfolípido primario. En la serie que se ha presentado un 10 % de los casos tenían más de una enfermedad que podía ocasionar un síndrome de hipercoagulabilidad. El conocimiento de la enfermedad de base posibilitará la instauración de un tratamiento más individualizado.



Abbitt PL (2002). Ultrasonography of the liver. An update on new applications. *Clin Liver Dis*, 6: 17-28.

Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, Ameigeiras B, García D, Isla R, et al (2003). Nadolol plus spironolactone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: A preliminary study. *Hepatology*, 37: 359-65.

Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, García-Pagan JC, Rodés J, Bosch J (2003). Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*, 37: 902-8.

Ahn SS, Yellin A, Sheng FC, Colonna JO, Goldstein LI, Busuttil RW (1987). Selective surgical therapy of the Budd-Chiari syndrome provides superior survivor rates than conservative medical management. *J Vasc Surg*, 5: 28-37.

Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ (1992). Vasodilation and Na retention in prehepatic portal hipertensión. *Gastroenterology*, 102: 931-5.

Albillos A, Colombato LA, Lee FY, Groszmann RJ (1993). Chronic octreotide treatment ameliorates peripheral vasodilation and prevents sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology*, 104: 568-72.

Alter HJ, Seeff LB (2001). Recovery, persistence and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis*, 20:17.

Anderson S, Nevins CL, Green LK, El-Zimaity H, Anand BS (2001). Assessment of Liver histology in chronic alcoholics with and without hepatitis C virus infection. *Digest Dis Sci*, 46: 1393-8.

Armonis A, Patch D, Burroughs AK (1997). Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology*, 25: 245-9.

Armstrong PK, MacLeod C (2003). Infection of transjugular intrahepatic portosystemic shunt devices: three cases and a review of the literature. *Clin Infect Dis*, 36: 407-12.

Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Perez-Ayuso RM, et al (1983). 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*, 13: 271-8.

Bandi JC, García-Pagan JC, Escorsell A, Francois E, Moitinho E, Rodés J, et al (1998). Effects of propranolol on the hepatic hemodynamic response to physical exercise in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 28: 677-82.

Bañares R, Moitinho E, Matilla A, García-Pagan JC, Lampreave JL, Piera C, et al (2002). Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology*, 36: 1367-73.

Bauret B, Mirouze D, Bories P, Mourrut C, Bruel JM, Michel H (1989). Encéphalopathie hépatique chronique du cirrhotique et anastomose porto-cave spontanée. Etude manométrique et angiographique portale. *Gastroen Clin Biol*, 13: 132-5.

Bellis L, Berzigotti A, Abraldes JG, Moitinho E, García-Pagan JC, Bosch J, et al (2003). Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 37: 378-84.

Bendsten F, Schifter S, Herinksen JH (1991). Increased circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cirrhosis. *J Hepatol*, 12: 118-23.

Bismuth H, Sherlock DJ (1991). Portasystemic shunting versus liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg*, 214: 581-9.

Blum U, Rossle M, Haag K, Ochs A, Blum HE, Hauenstein KH, et al (1995). Budd-Chiari syndrome: technical, hemodynamic, and clinical results of treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology*, 197: 805-11.

Bolondi L, Gandolf L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G, et al (1982). Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology*, 142: 167-72.

- Bolondi L, Gaiani S, Li BS, Zironi G, Bonino F, Brunetto M, et al (1991). Diagnosis of Budd-Chiari Syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology*, 100:1324-31.
- Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, et al (1980). Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology*, 78: 92-9.
- Bosch J (1984). ¿Por qué sangran las varices?. *Med Clin (Barc)*, 82: 401-3.
- Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodés J (1986). Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Semin Liver Dis*, 6: 309-17.
- Bosch J, Navasa M, García Pagán JC, de Lacy AM, Rodés J (1989). Portal hipertensión. *Med Clin North Am*, 73: 931-53.
- Bosch J (1999). TIPS: The first decade. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, Sánchez Tapias JM (eds). *Treatment of liver diseases*. Barcelona, Masson: 3-5.
- Bosch J, García Pagán JC (2000). Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol*, 32 (suppl. 1): 141-56.
- Bosch J (2002). A la carte or menu fixe: Improving pharmacologic therapy of portal hypertension. *Hepatology*, 36: 1330-2.
- Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R (2003). Current management of portal hypertension. *J Hepatol*, 38 (suppl 1): S54-68.
- Bosch Genover J (2000). Hipertensión portal. En: Rozman C (ed). *Medicina Interna*. Madrid, Harcourt: 354-69.
- Bourlière M, Le Treut YP, Arnoux D, Castellani P, Bordigoni L, Maillot A, et al (1990). Acute Budd-Chiari syndrome with hepatic failure and obstruction of the inferior vena cava as presenting manifestation of hereditary protein C deficiency. *Gut*, 31: 949-52.

Boustière C, Dumas O, Jouffre C, Letard JC, Patouillard B, Etaix JP, et al (1993). Endoscopic ultrasonography classification of gastric varices in patients with cirrhosis. Comparison with endoscopic findings. *J Hepatol*, 19 : 268-72.

Boyer TD, Triger DR, Horisawa M, Redeker AG, Reynolds TB (1977). Direct transhepática measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology*, 72: 584-9.

Boyer TD, Henderson JM (1996). Portal hypertension and bleeding esophageal varices. En: Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia, WB Saunders; 720-63.

Boyer TD (2003). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology*, 124: 1700-10.

Brancaccio V, Lannaccone L, Margaglione M, Guardascione MA, Amitrano L (2002). Multiple thrombophilic factors in a patient with Budd-Chiari syndrome. *Clin Lab Haematol*, 24: 61-3.

Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Golfieri R, Lencioni R (2002). Large regenerative nodules in Budd-Chiari syndrome and other vascular disorders of the liver: CT and MR imaging findings with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 178: 877-83.

Brouwer A, Wisse E, Knook DL (1988). Sinusoidal endothelial cells and perisinusoidal fat-storing cells. En: Arias, Jakoby, Popper, Schachter, Shafritz (eds). *The liver. Biology and Pathobiology*. New York, Raven Press; 665-82.

Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, et al (2002). "A La Carte" treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology*, 36: 1361-6.

Burroughs AK, Hons ChB, Patch D (1999). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis*, 19: 457-73.

Burroughs AK, Groszmann R, Bosch J, Grace N, García-Tsao G, Patch D, et al (2002). Assessment of therapeutic benefit of antiviral therapy in chronic hepatitis C: is hepatic venous pressure gradient a better end point? *Gut*, 50: 425-7.

Caletti G, Brochi E, Baraldini M, Ferrari A, Gibilaro M, Barbara L (1990). Assessment of portal hypertension by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*, 36: S21-S27.

Campra JL, Reynolds TB (1988). The hepatic circulation. En: Arias, Jakoby, Popper, Schachter, Shafritz (eds). *The liver. Biology and Pathobiology*. New York, Raven Press; 911-30.

Casado M, Bosch J, García-Pagan JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al (1998). Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*, 114: 1296-303.

Ceretti AP, Intra M, Opocher E, Santambrogio R, Castrucci M, Spina GP (1997). Application of self-expandable metallic stents in the inferior vena cava followed by portosystemic shunt in the treatment of primary Budd-Chiari syndrome complicated by caval obstruction. *Surgery*, 122: 964-6.

Chawla Y, Kumar S, Dhiman RK, Suri S, Dilawari JB (1999). Duplex Doppler sonography in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Gastroen Hepatol*, 14: 904-7.

Chesner MI, Muller S, Newman J (1986). Ulcerative colitis complicated by Budd-Chiari syndrome. *Gut*, 27: 1096-100.

Colapinto RF, Stronell RD, Gildiner M, Ritchie AC, Langer B, Taylor BR, et al (1983). Formation of intrahepatic portosystemic shunts using a balloon dilatation catheter: preliminary clinical experience. *AJR Am J Roentgenol*; 140: 709-14.

Corbella X, Casanovas T, Benasco C, Casais L (1991). Budd-Chiari syndrome complicating Behcet's disease. *Am J Gastroenterol*; 86: 526-7.

D'Amico G, Luca A (1997). Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Predictions of the risk of bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 11: 243-56.

Das M, Carroll SF (1985). Antitrombin III: Deficiency: An etiology of Budd-Chiari syndrome *Surgery*, 97: 242-45.

Debernardi-Venon W, Baronio M, Leone N, Rolfo E, Fadda M, Barletti C, et al (2003). Effects of long-term Irbesartan in reducing portal pressure in cirrhotic patients: comparison with propranolol in a randomised controlled study. *J Hepatol*, 38: 455-60.

De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, et al (2002). Bandyopadhyay K. Occurrence of hepatopulmonary síndrome in Budd-Chiari síndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology*, 122: 897-903.

De Franchis R, Primignani M (2001). Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*, 5: 645-63.

Deplano A, Migaleddu V, Pischedda A, Garrucciu G, Gregu G, Multinu C, et al (1999). Portohepatic gradient and portal hemodynamics in patients with cirrhosis due to hepatitis C virus infection. *Digest Dis Sci*, 44: 155-62.

De Stefano V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ (1997). Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 23: 411-8.

Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S, Guillin MC, Casadevall N, Briere J, et al (2001). Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut*, 48: 264-8.

Denninger MH, Helley D, Valla D, Guillin MC (1997). Prospective evaluation of the prevalence of factor V Leiden mutation in portal or hepatic vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 78: 1297-8.

Emre A, Kalayci G, Ozden I, Bilge O, Acarli K, Kaymakoglu S, et al (2000). Mesoatrial shunt in Budd-Chiari syndrome. *Am J Surg*, 179: 304-8.

Emre A, Ozden I, Poyanli A, Bilge O (2001). Vena cava stenting and portorenal shunt in Budd-Chiari syndrome: combination of the 'modern' and the 'classical'. *Digest Surg*, 18: 223-5.

Escorsell A, Bordas JM, Feu F, García-Pagán JC, Ginés A, Bosch J et al (1997). Endoscopic assessment of variceal volume and wall tension in cirrhotic patients: effects of pharmacological therapy. *Gastroenterology*, 113: 1640-6.

Escorsell A, Bordas JM, Castañeda B, Llach J, García-Pagan JC, Rodés J, et al (2000). Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*, 31: 1061-7.

Escorsell A, Bañares R, García-Pagan JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, et al (2002). TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 35: 385-92.

Espinosa G, Font J, García-Pagan JC, Tassies D, Reverter JC, Gaig C, et al (2001). Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)*, 80: 345-54.

Feverly J, Nevens F (2000). Oesophageal varices: assessment of the risk of bleeding and mortality. *J Gastroen Hepatol*, 15: 842-8.

Fernández M, García-Pagán JC, Casadevall M, Mourelle MI, Piqué JM, Bosch J, et al (1996). Acute chronic cyclooxygenase blockade in portal hypertensive rats. Influence on nitric oxide biosíntesis. *Gastroenterology*, 110: 1529-30.

Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, et al (1995). Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*, 346: 1056-9.

Fisher NC, McCafferty I, Dolpaci M, Wali M, Buckels JAC, Olliff SP, Elias E (1999). Managing Budd-Chiari syndrome: a retrospective review of percutaneous hepatic vein angioplasty and surgical shunting. *Gut*, 44: 568-74.

Frank JW, Kamath PS, Stanson AW (1994). Budd-Chiari syndrome: early intervention with angioplasty and thrombolytic therapy. *Mayo Clin Proc*, 69: 877-81.

Ganger DR, Klapman JB, McDonald V, Matalon TA, Kaur S, Rosenblate H, et al (1999). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis: review of indications and problems. *Am J Gastroenterol*, 94: 603-8.

Ganguli SC, Ramzan NN, McKusick MA, Andrews JC, Phyliky RL, Kamath PS (1998). Budd-Chiari syndrome in patients with hematological disease: a therapeutic challenge. *Hepatology*, 27: 1157-61.

Gannon BJ, Perry MA (1989). Histoanatomy and ultrastructure of vasculature of alimentary tract. En. Schultz SG, Wood JD (eds). *Handbook of physiology. The gastrointestinal system*. Philadelphia, American Physiological Society; 1301-34.

García-Torres M, Zaragoza A, Giner R, Primo J, Del Olmo J (2003). Incidence and epidemiological factors of hepatocellular carcinoma in Valencia during the year 2000. *Rev Esp Enferm Dig*, 95: 381-4.

García-Tsao G, Gorszmann RJ, Fisher RI, Conn HO, Atterbuty CE, Glickman M (1985). Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*, 5: 419-24.

García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodés J (1991). Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Inter Med*, 114: 869-73.

García-Pagan JC, Feu F, Castells A, Luca A, Hermida RC, Rivera F, et al (1994). Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 19: 595-601.

García-Pagan JC, Morillas R, Bañares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, et al; Spanish Variceal Bleeding Study Group (2003). Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology*, 37: 1260-6.

Gasparini D, Del Forno M, Sponza M, Branca B, Toniutto P, Marzio A, et al (2002). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt by direct transcaval approach in patients with acute and hyperacute Budd-Chiari síndrome. *Eur J Gastroen Hepat*, 14: 567-71.

Genecin P, Polio J, Groszmann RJ (1990). Na restriction blunts expansion of plasma volume and ameliorates hyperdynamic circulation in portal hipertensión. *Am J Physiol*, 259: G458-G503.

Gibson PR, Hebbard GS, Gibson RN, Firkin AG, Bhathal PS (1993). Percutaneous transhepatic measurement of the pressure gradient between the portal and hepatic veins. *Aust NZ J Med*, 23: 374-80.

Gillams A, Dick R, Platts A, Irving D, Hobbs K (1991). Dilatation of the inferior vena cava using an expandable metal stent in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*, 13: 149-51.

Grant WJ, McCashland T, Botha JF, Shaw BW, Sudan DL, Mejia A, et al (2003). Acute Budd-Chiari syndrome during pregnancy: surgical treatment and orthotopic liver transplantation with successful completion of the pregnancy. *Liver Transpl*, 9: 976-9.

Graupera M, García-Pagan JC, Titos E, Claria J, Massaguer A, Bosch J, et al (2002). 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology*, 122: 387-93.

Graupera M, García-Pagan JC, Abrales JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H, et al (2003). Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology*, 37: 172-81.

Greenwood LH, Yrizarry JM, Hallet JW, Scoville GS (1983). Urokinase treatment of Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol*, 141: 1057-9.

Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT, Storer E (1979). Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology*, 76: 253-8.

Groszmann RJ, Atterbury CE (1982). Portal hypertension: classification and pathogenesis. *Semin Liver Dis*, 2: 177-86.

Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, García-Tsao G, Navasa M, et al (1990). Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 99: 1401-7.

Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, et al (1998). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*, 28: 416-22.

Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ (1998). Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology*, 28: 926-31.

Guyton AC (1986). Physics of blood flow and pressure: hemodynamics. En: Guyton AC (ed). *Textbook of medical physiology*. WB Saunders, Philadelphia; 206-17.

Hadengue A, Poliquin M, Vilgrain V, Belghiti J, Degott C, Erlinger S, et al (1994). The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology*, 106: 1042-7.

Halff G, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Starzl TE (1990). Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg*, 211: 43-9.

Hemming AW, Langer B, Greig P, Taylor BR, Adams R, Heathcote EJ (1996). Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg*, 171: 176-80.

Henderson JM, Warren D, Millikan WJ, Galloway JR, Kawasaki S, Stahl RL, et al (1990). Surgical options, hematologic evaluation and pathologic changes in Budd-Chiari Syndrome. *Am J Surg*, 159: 41-8.

Hill MC, Dach JL, Shawker TH (1985). Ultrasonography in portal hypertension. *Clinical Gastroenterol*, 14: 83-104.

Ishiguchi T, Fukatsu H, Itoh S, Shimamoto K, Sakuma S (1992). Budd-Chiari syndrome with long segmental inferior vena cava obstruction: treatment with thrombolysis, angioplasty, and intravascular stents. *J Vasc Interv Radiol*, 3: 421-5.

Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa W, Groszmann RJ (2002). Mice with targeted deletion of eNOS develop hyperdynamic circulation associated with portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 283: G1074-81.

Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, Sumino M, Oho K, Sakaki M, et al (1994). Wedged hepatic venous pressure reflects portal venous pressure during vasoactive drug administration in non-alcoholic cirrhosis. *Digest Dis Sci*, 39: 2439-44.

Jalan R, Harrison DJ, Redhead DN, Hayes PC (1996). Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS) occlusion and the role of biliary venous fistulae. *J Hepatol*, 24: 169-76.

Jamieson NV, Williams R, Calne RY (1991). Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Ann Chir*, 45: 362-5.

Janssen H L, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, Der Meer FJ, et al (2000). Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood*, 96: 2364-8.

Janssen H L, García-Pagán JC, Elias E, Mentha G, Handengue A, Valla DC, for the European group for the study of vascular disorders of the liver (2003). Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol*, 38: 364-71.

Jones AL (1990). Anatomy of the normal liver. En: Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology. A textbook of liver diseases*. WB Saunders, Philadelphia; 3-30.

Kane R, Eustace S (1995). Diagnosis of Budd-Chiari syndrome: Comparison between sonography and MR angiography. *Radiology*, 195: 117-121.

Kawaguchi T, Sata M, Ono N, Sakisaka S, Koga H, Ijuin H, et al (1999). Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma with no evidence of infection with hepatitis virus: a case report. *Hepato-gastroenterol*, 46: 3237-40.

Kim T, Shijo H, Kowaka H, Tokimtsu H, Kubara K, Ota K et al (1997). Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology*, 25: 307-12.

Kleber G, Steudel N, Behrmann C, Zipprich A, Hubner G, Lotterer E, et al (1999). Hepatic arterial flow volume and reserve in patients with cirrhosis: use of intra-arterial Doppler and adenosine infusion. *Gastroenterology*, 116: 906-14.

Klein AS, Sitzmann JV, Coleman J, Herlong FH, Cameron JL (1990). Current management of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg*, 212: 144-9.

Kohli V, Pande GK, Dev V, Reddy KS, Kaul U, Nundy S (1993). Management of hepatic venous outflow obstruction. *Lancet*, 342: 718-22.

Kugelmas M (1998). Budd-Chiari syndrome. Treatment options and the value of liver transplantation. *Hepato-gastroenterol*, 45: 1381-6.

Kumar KS, Malet PF, Rutherford C (2000). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with no evidence of hemolysis presenting as Budd-Chiari syndrome. *Digest Dis Sci*, 45: 2238-9.

Kuo PC, Johnson LB, Hastings G, Pais SO, Plotkin JS, Orens JB, et al (1996). Fulminant hepatic failure from the Budd-Chiari syndrome. A bridge to transplantation with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Transplantation*, 62: 294-6.

Kwan T, Hansard P (1992). Recombinant tissue-plasminogen activator for acute Budd-Chiari syndrome secondary to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *NY State J Med*, 92: 109-10.

Langnas A, Sorrell M (1993). The Budd-Chiari Syndrome: A therapeutic gordian knot?. *Semin Liver Dis*, 13: 352-9.

Lebrec D, De Fleuny P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP (1980). Portal hypertension size of the varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*, 79: 1139-44.

Leebeek FW, Lameris JS, van Buuren HR, Gomez E, Madretsma S, Sonneveld P (1998). Budd-Chiari syndrome, portal vein and mesenteric vein thrombosis in a patient homozygous for factor V Leiden mutation treated by TIPS and thrombolysis. *Br J Haematol*, 102: 929-31.

Liebowsky HR (1961). Pathogenesis of esophageal varix rupture. *JAMA*, A5: 138-43.

Lin HC, Tsai YT, Lee FY, Chang TT, Wang SS, Lay CS, et al (1989). Comparison between portal vein pressure and wedged hepatic vein pressure in hepatitis B-related cirrhosis. *J Hepatol*, 9: 326-30.

Maetani Y, Itoh K, Egawa H, Haga H, Sakurai T, Nishida N, et al (2002). Benign hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: radiologic-pathologic correlation with emphasis on the central scar. *AJR Am J Roentgenol*, 178: 869-75.

Malkowski P, Michalowicz B, Pawlak J, Nyckowski P, Wroblewski T, Grzelak I et al (2002). Liver transplantation in patients with Budd-Chiari syndrome. *Transplantation Proceedings*, 34: 629-30.

McKusick MA (2001). Imaging findings in Budd-Chiari syndrome. *Liver Transpl*, 7: 743-4.

McMullin MF, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L (1994). Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Intern Med*, 235: 85-9.

Merckel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finuci G, et al (1992). Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology*, 102: 973-9.

Merckel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, Bombonato G, Gatta A (1998). Doppler sonography and hepatic vein catheterization in portal hypertension: assessment of agreement in evaluating severity and response to treatment. *J Hepatol*, 28: 622-30

Merckel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, Enzo E, Marin R, Bombonato G, et al (1997). Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology*, 26: 34-39.

Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merckel C, et al (2003). Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*, 38: 266-72.

Michl P, Bilzer M, Wiggershauser T, Gulberg V, Rau HG, Reiser M, et al (2000). Successful treatment of chronic Budd-Chiari syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*, 32: 516-20.

Miller LS, Schiano TD, Adrain AL, Cassidy M, Liu JB, Ter H et al (1996). Comparison of high-resolution endoluminal sonography to video endoscopy in the detection and evaluation of esophageal varices. *Hepatology*, 24: 552-5.

Millikian W, Henderson JM, Sewell CW, Guyton RA, Potts JR, Cranford CA, Cramer AR, Galambos JT, Warren WD (1985). Approach to the spectrum of Budd-Chiari syndrome: Which patients require portal decompression?. *Am J Surg*, 149:167-76.

Minnema MC, Janssen HL, Niermeijer P, de Man RA (2000). Budd-Chiari syndrome: combination of genetic defects and the use of oral contraceptives leading to hypercoagulability. *J Hepatol*, 33: 509-12.

Mitchell MC, Boitnott JK, Kaufman S, Cameron JL, Maddrey WC (1982). Budd-Chiari syndrome: etiology, diagnosis and management. *Medicine (Baltimore)*, 61: 199-218.

Moal F, Vuillemin E, Wang J, Veal N, Oberti F, Cales P (2001). Chronic antifibrotic and hemodynamic effects of a new liver specific NO donor (V-pyrro/NO) in bile duct ligated rats. *Hepatology*, 32: 186 A.

Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García- Pagán JC, Rodés J, et al (1999). Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*, 117: 626-31.

Moller S, Gulberg V, Henriksen JH, Gerbes AL (1995). Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: relations to systemic and splanchnic haemodynamics. *J Hepatol*, 23: 135-44.

Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J (1997). Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol*, 34: 29-39.

National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C 2002 (2002). *Gastroenterology*, 123: 2082-99.

Navasa M, Parés A, Bruguera M, Caballería J, Bosch J, Rodés J (1987). Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Relationship with histological features. *J Hepatol*, 5: 292-8.

Ochs A, Sellinger M, Haag K, Noldge G, Herbst EW, Walter E, et al (1993). Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) in the treatment of Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*, 18: 217-25.

Okuda K, Matsutani S (1991). Portal-systemic collaterals. Anatomy and clinical implications. En: Okuda K, Benhamou JP (eds). *Portal hypertension. Clinical and physiological aspects*. Springer-Verlag, New York, 1991; 51-62.

Okuda K (2002). Inferior vena cava thrombosis at its hepatic portion (obliterative hepatocavopathy). *Semin Liver Dis*, 22: 15-26.

Okudaira M (1991). anatomy of the portal vein system and hepatic vasculature. En: Okuda K, Benhamou JP (eds). *Portal hypertension: clinical and physiological aspects*. Springer Verlag, New York; 3-12.

Oldhafer KJ, Frerker M, Prokop M, Lang H, Boker K, Pichlmayr R (1998). Two-step procedure in Budd-Chiari syndrome with severe intrahepatic vena cava stenosis: vena cava stenting and portocaval shunt. *Am J Gastroenterol*, 93: 1165-6.

Oner AF, Arslan S, Caksen H, Ceylan A (1999). Budd-Chiari syndrome in a patient heterozygous for both factor V Leiden and the G20210A mutation on the prothrombin gene. *Thromb Haemostasis*, 82: 1366-7.

Orloff LA and Orloff MJ (1999). Budd-Chiari syndrome caused by Behcet's disease: treatment by side-to-side portacaval shunt. *J Am Coll Surg*, 188: 396-407.

Orloff MJ (1987). Portal-systemic shunts for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology*, 7: 1389-91.

Orloff MJ, Girard B (1989). Long term results of treatment of Budd-Chiari syndrome by side to side portacaval shunt. *Surg Gynecol Obstet*, 168: 33-41.

Orloff MJ, Daily PO, Girard B (1992). Treatment of Budd-Chiari syndrome due to inferior vena cava occlusion by combined portal and vena caval decompression. *Am J Surg*, 163: 137-42.

Orloff MJ (1998). Budd-Chiari syndrome: shunt or transplant? *Surg*, 11: 136-9.

Orloff MJ, Daily PO, Orloff SL, Girard B, Orloff MS (2000). A 27-year experience with surgical treatment of Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg*, 232: 340-52.

Orloff MJ, Daily PO, Orloff SL, Orloff B, Girard B, Orloff MS (2001). Surgical treatment of Budd-Chiari syndrome-When is liver transplant indicated? *Transplantation proceedings*, 33: 1435.

Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F (1994). Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery*, 115: 276-81.

Parés A, Barrera JM, Caballería J, Ercilla G, Bruguera M, Caballería LL, et al (1990). Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology*, 12: 1295-9.

Patch D, Armonis A, Sabin C, Christopoulou K, Greensdale L, McCormick A, et al (1999). Single portal pressure measurement predicts survival in cirrhotic patients with recent bleeding. *Gut*, 44: 264-9.

Pearson TC, Messinezy M (1996). The diagnostic criteria of polycythaemia rubra vera. *Leuk Lymphoma*, 22 (Suppl 1): 87-93.

Pelletier S, Landi B, Piette JC, Ekert P, Coutellier A, Desmoulins C, et al (1994). Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumorous Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*, 21: 76-80.

Peltzer MY, Ring EJ, LaBerge JM, Haskal ZJ, Radosevich PM, Gordon RL (1993). Treatment of Budd-Chiari syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Vasc Interv Radiol*, 4: 263-7.

Pisani-Cereti A, Intra M, Prestipino F, Ballarini C, Cordovana A, Santambrogio R, et al (1998). Surgical and radiologic treatment of primary Budd-Chiari syndrome. *World J Surg*, 22: 48-53.

Pizcueta MP, Piqué JM, Bosch J, Whittle BJR, Moncada S (1992a). Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hipertensión. *Br J Pharmacol*, 105: 184-90.

Pizcueta MP, Piqué JM, Fernández M, Bosch J, Rodés J, Whittle BJR, et al (1992b). Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology*, 103: 1909-15.

Polio J, Groszmann RJ (1986). Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis*, 6; 318-31.

Pomier-Layrargues G, Kusielewicz D, Willens B, Villeunueve JP, Marleau D, Coté J, et al (1985). Presinusoidal portal hypertension in non-alcoholic cirrhosis. *Hepatology*, 5: 415-18.

Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Willems B, Huet PM (1987). Systemic and hepatic hemodynamics after variceal hemorrhage: Effects of Propranolol and Placebo. *Gastroenterology*, 93: 1218-24.

Powell-Jackson PR, Jede Rr and Williams R (1986). Budd-Chiari Syndrome presenting as fulminant failure. *Gut*, 27: 1101-5.

Praderio L, Dagna L, Longhi P, Rubin G, Sabbadini MG (2000). Budd-Chiari syndrome in a patient with ulcerative colitis: association with anticardiolipin antibodies. *J Clin Gastroenterol*, 30: 203-4.

Raju GS, Felver M, Olin JW, Satti SD (1996). Thrombolysis for acute Budd-Chiari syndrome: case report and literature review. *Am J Gastroenterol*, 91: 1262-3.

Ralls PW, Johnson MB, Radin DR, Boswell WD, Lee KP, Halls JM (1992). Budd-Chiari Syndrome: detection with color Doppler sonography. *Am J Radiol* 1992;159:113-16.

Ready JB, Robertson AD, Golf JS, Rector WG (1991). Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology*, 100: 1403-10.

---

Rector WG, Redeker AG (1984). Direct transhepatic assessment of hepatic vein pressure and direction of flow using a thin needle in patients with cirrhosis and Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology*, 86: 1395-9.

Rector WG (1985). Propranolol for portal hypertension. Evaluation of therapeutic response by direct measurement of portal vein pressure. *Arch Intern Med*, 145: 648-50.

Redmond PL, Kadir S, Kaufman SL, White RI Jr, Cameron JL (1987). Mesoatrial shunts for Budd-Chiari syndrome and inferior vena cava thrombosis: Angiographic and hemodynamic evaluations. *Radiology*, 163: 131-4.

Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D et al (1989). Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 96: 873-80.

Ringe B, Lang H, Oldhafer KJ, Gebel M, Flemming P, Georgii A, et al (1995). Which is the best surgery for Budd-Chiari syndrome: venous decompression or liver transplantation? A single-center experience with 50 patients. *Hepatology*, 21: 1337-44.

Rockey DC, Weisiger RA (1996). Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology*, 24: 233-40.

Rockey DC, Chung JJ (1998). Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology*, 114: 344-51.

Rosado B, Kamath PS (2003). Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: An update. *Liver Transpl*, 9: 207-17.

Rosemurgy AS, Bloomston M, Ghassemi P, Serafini F (2002). Preshunt and postshunt portal vein pressures and portal vein-to-inferior vena cava pressure gradients do not predict outcome following partial portal decompression. *Am Surg*, 68: 70-4.

Rosman AS, Waraich A, Galvin K, Casiano J, Paronetto F, Lieber CS (1996). Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population. *Am J Gastroenterol*, 91: 498-505.

Rossle M, Siegerstetter V, Huber M, Ochs A (1998). The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver* 18: 73-89.

Rossle M, Siegerstetter V, Olschewski, Ochs A, Berger E, Haag K (2001). How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol*, 96: 3379-83 .

Rubenstein JH, Inadomi JM (2003). Empiric beta-blockers for the prophylaxis of variceal hemorrhage: cost effective or clinically applicable? *Hepatology*, 37: 249-52.

Ryu RK, Durham JD, Krysl J, Shrestha R, Shrestha R, Everson GT, et al (1999). Role of TIPS as a bridge to hepatic transplantation in Budd-Chiari syndrome. *J Vasc Interv Radiol*, 10: 799-805.

Sarin SK, Jain AK, Lamba GS, Gupta R, Chowdhary A (2003). Isolated gastric varices: prevalence, clinical relevance and natural history. *Digest Surg*, 20: 42-7.

Schapiro RS, Stancato-Pasik A, Glajchen N, Zalasin S (1998). Color Doppler applications in hepatic imaging. *Clin Imaging*, 22: 272-9.

Schiano TD; Adrain AL, Cassidy MJ, McCray W, Liu JB, Baranowsky RJ et al (1996). Use of high-resolution endoluminal sonography to measure the radius and wall thickness of esophageal varices. *Gastrointest Endosc*, 44: 425-8.

Shaked A, Goldstein RM, Klintmalm GB, Drazan K, Husberg B, Bussuttil RW (1992). Portosystemic shunt versus orthotopic liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Surg Gynecol Obstet*, 174: 453-9.

Shrestha R, Durham JD, Wachs M, Bilir BM, Kam I, Trouillot T, et al (1997). Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to transplantation in

fulminant hepatic failure due to Budd-Chiari syndrome. *Am J Gastroenterol*, 92: 2304-6.

Sieber CC, Sumanovski LT, Stumm M, van der Kooij M, Battegay E (2001). In vivo angiogenesis in normal and portal hypertensive rats: role of basic fibroblast growth factor and nitric oxide. *J Hepatol*, 34: 644-50.

Siringo S, Bolondi L, Gaiani S, Sofia S, Zironi G, Rigamonti A, et al (1994). Timing of the first variceal hemorrhage in cirrhotic patients: prospective evaluation of Doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters. *Hepatology*, 20: 66-73.

Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL (2001). Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg*, 233 : 522-7.

Spence RAJ (1984). The venous anatomy of the lower esophagus in normal subjects and in patients with varices: an image analysis study. *Br J Surg*, 71: 739-44.

Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Karsan HA, Gralnek IM (2003). Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis: Is it ever cost effective? *Hepatology*, 37: 366-77.

Srinivasan P, Rela M, Prachalias A, Muiesan P, Portmann B, Mufti GJ, et al (2002). Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Transplantation*, 73: 973-7.

Strunk HM, Textor J, Brensing KA, Schild HH (1997). Acute Budd-Chiari syndrome: treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 20: 311-13.

Tage-jensen U, Henriksen JH, Christensen E, Widding A, Ring-Larsen H, Juel N (1988). Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 6: 350-8.

Tanaka M, Wanless IR (1998). Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: Portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis and large regenerative nodules. *Hepatology*, 27: 488-96.

Tang TJ, Batts KP, de Groen PC, van Hoek B, Haagsma EB, Hop WC, et al (2001). The prognostic value of histology in the assessment of patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*, 35: 338-43.

Titos E, Claria J, Bataller R, Bosch-Marce M, Gines P, Jimenez W, et al (2000). Hepatocyte-derived cysteinyl leukotrienes modulate vascular tone in experimental cirrhosis. *Gastroenterology*, 119: 794-805.

Uhl MD, Roth DB, Riely CA (1996). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome. *Digest Dis Sci*, 41: 1494-9.

Valla D, Bercoff E, Menu Y, Bataille C, Lebrec D (1984). Discrepancy between wedged hepatic venous pressure and portal venous pressure after acute propranolol administration in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*, 86: 1400-3.

Valla D, Casadevall N, Lacombe C, Varet B, Goldwasser E, Franco D, et al (1985). Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med*, 103: 329-34.

Valla D, Dhumeaux D, Babany G, Hillon P, Rueff B, Rochant H, et al (1987). Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology*, 93: 569-75.

Valla D, Benhamou JP (1988). Liver diseases related to oral contraceptives. *Digest Dis*, 6: 76-86.

Valla DC (2002). Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin Liver Dis*, 22: 5-14.

Van de Casteele M, Omasta A, Janssens S, Roskams T, Desmet V, Nevens F, et al (2002). In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride in cirrhotic rats. *Gut*, 51: 440-5.

Vianna A (1991). Anatomy of the portal venous system in portal hipertensión. En: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzeto M, Rodés J (eds). Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford University Press, Oxford; 393-9.

Vilgrain V, Lewin M, Vons C, Denys A, Valla D, Flejou JF, et al (1999). Hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: imaging features. *Radiology*, 210: 443-50.

Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, Soriano G, Sainz S, Torras S, et al (1996). Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *New Engl J Med*, 334: 1624-9.

Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, Soriano G, Sàbat M, Boadas J, et al (2001). Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology*, 121 : 110-17.

Vogelzang R, Anschuetz S, Gore R (1987). Budd-Chiari syndrome: CT observations. *Radiology*, 163: 329-33.

Vorobioff J, Groszman RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al (1996). Prognostic value of hepatic venous pressure measurements in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*, 111: 701-9.

Wasley A, Alter MJ (2000). Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*, 20: 1-16.

Wiest R, Groszmanm RJ (2002). The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*, 35: 478-91.

Witte AM, Kool LJ, Veenendaal R , Lamers CB, van Hoek B (1997). Hepatic vein stenting for Budd-Chiari Syndrome. *Am J Gastroenterol*, 92: 498-501.

Yamada K, Nakamura K, Ogawa K, Kuroki S, Yamashita A, Morimoto A, et al (1999). A case of Budd-Chiari syndrome successfully treated by transcatheter recanalization of the right hepatic vein and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiat Med*, 17: 85-9.

Yang W, Benjamin IS, Moore K, Portmann B, Alexander B (2003). The action of nitric oxide on hepatic haemodynamics during secondary biliary cirrhosis in the rat. *Eur J Pharmacol*, 461: 41-8.

---

Zafra C, Abrales JG, Turnes J, Cortez C, Berzigotti A, Tarantino I, et al (2004). Simvastatin administration enhances hepatic NO production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 126: 749-55.

Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al (1999). Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology*, 30: 84-9.

Zhuang ZW, Teng GJ, Jeffery RF, Gemery JM, Janne d'Othee B, Bettmann MA (2002). Long-term results and quality of life in patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *AJR Am J Roentgenol*, 179: 1597-603.

Zipprich A, Steudel N, Behrmann C, Meiss F, Sziegoleit U, Fleig WE et al (2003). Functional significance of hepatic arterial flow reserve in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 37: 385-92.

Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Marchesini G, Gatta A, Pisi E. (1996). Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 24: 1047-52.

---

**Otras publicaciones relacionadas con el tema de la tesis aparecidas durante el periodo de la realización de la misma**

Inserte J\*, **Perelló A\***, Agullo L, Ruiz-Meana M, Schluter KD, Escalona N, Graupera M, Bosch J, Garcia-Dorado D. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis.

Hepatology 2003;38: 589-98.

\* Primeros autores

Andreu V, **Perelló A**, Moitinho E, Escorsell A, García-Pagán JC, Bosch J, Rodes J. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis: effects of propranolol.

J Hepatol 2002;36: 356-61.

García-Pagán JC, **Perelló A**, Bosch J. Síndrome de Budd-Chiari.

Gastroenterol Hepatol 2000;23: 491-7.

**Otras actividades académicas desarrolladas durante la realización de la tesis**

1. Capacitación como **investigador en animales de experimentación** (Universitat Autònoma de Barcelona, 2001) (8 créditos).
2. Programa de postgrado **Diseño y Estadística en Ciencias de la Salud** (Universidad Autònoma de Barcelona), finalizando los siguientes cursos:
  - a. Fundamentos de Diseño y Estadística, 2001 (14 créditos): Sobresaliente-matrícula de honor.
  - b. Proceso de datos sanitarios, 2002 (6 créditos): Sobresaliente