



DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT

FACULTAT DE MEDICINA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

**SÍNDROME DE BUDD-CHIARI. AVANCES EN
EL CONOCIMIENTO DE SU FISIOPATOLOGIA
Y NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS**

Tesis presentada por Manuel Hernández Guerra de Aguilar

para optar al grado de Doctor en Medicina

Directores: Dr. Jaime Bosch i Genover / Dr. Juan Carlos García-Pagán

A mi familia
A mi madre y hermanos
A Cristina, Javier y Manuel

Agradecimientos

A mi abuelo y a mi padre por ser mi principal inspiración en esta nuestra profesión.

Al Dr. Jaime Bosch por su ofrecimiento y total confianza, que me han permitido desarrollar la faceta investigadora en el Hospital Clínic de Barcelona.

A mi co-director de tesis, Dr. Juan Carlos García-Pagán por sus enseñanzas en el día a día de un investigador, que incluso fueron más allá de lo profesional y que siempre guardaré con mucho afecto.

A mis compañeros de pupitre, Juan González-Abraldes y Juan Turnes, por los que tengo gran admiración y amistad; a todos los compañeros de la Unidad de Hemodinámica Hepática, a los que debo tanto, y que vivieron mis peores y mejores momentos: Pablo B, Vincenzo L, Oswaldo R, Laura R, Alexandra D, Pablo R, Francesco V y muy especialmente a las enfermeras de la unidad Rosa, Angels y Laura, y a Maria , por ayudarme a sentirme siempre uno de la casa.

A mis compañeros del Laboratorio de Hemodinámica Hepática experimental (Vali M, Hector G, Jordi G, Barbara L, Aina R, Mariona G, Carol N, Mireia P, Mercedes F, Bernard A, Marc M) por ser participes de mis experiencias, que aunque irregulares han sido de gran valor y que a buen seguro tendrán continuidad.

A los médicos que han participado en los artículos científicos (Doctores R. Deulofeu, Piera C, Reverter JC, A. Larrán) y a todos los pacientes que lo han hecho posible.

Al Dr. Juan Rodés Teixidor, fundador de la Unidad de Hepatología, por su capacidad de aglutinar excelentes investigadores que han sabido continuar su labor investigadora y docente.

A mis compañeros de profesión en Santander liderados por el Dr. Fernando Pons, que supieron transmitirme su entusiasmo por la investigación y de su importancia en la práctica clínica. Al Dr. Enrique Quintero, por la oportunidad que me brindó recién acabada la especialidad, de interceder para integrarme en un equipo puntero de investigación que ha permitido los estudios de esta tesis doctoral.

A toda la comunidad catalana y en especial de Cardenal Reig, por habernos acogido con afecto y habernos hecho sentir tan cómodos durante estos tres años de nuestras vidas.

Finalmente, a mí querida esposa Cristina por su dedicación, sacrificio y apoyo en este proyecto que siempre ha entendido como nuestro. Y a mis hijos, Javier y Manuel por su paciencia.

Jaime Bosch i Genover, catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y Jefe del Departamento de Hemodinámica Hepática del Hospital Clínic de Barcelona, y **Juan Carlos García-Pagán**, consultor del Servicio de Hepatología del Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFICAN:

que la tesis doctoral titulada SINDROME DE BUDD-CHIARI: AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE SU FISIOPATOLOGIA Y NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS, presentada por Manuel Hernández Guerra de Aguilar para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizada bajo nuestra dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en Barcelona, a 19 de Octubre de 2005.

Jaime Bosch i Genover

Juan Carlos García-Pagán

INDICE

Introducción. Síndrome de Budd-Chiari	13
▪ Definición	
▪ Etiología	
▪ Manifestaciones clínicas	
▪ Diagnostico	
▪ Evolución y pronóstico	
▪ Tratamiento	
Justificación y objetivos de la presente Tesis	33
1. Estudio 1º. Avances en su fisiopatología: <i>Systemic hemodynamics, vasoactive systems and plasma volume in severe Budd-Chiari patients</i>	
2. Estudio 2º. Nuevas estrategias terapéuticas: <i>PTFE-Covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome</i>	
Resultados. Copias de trabajos de investigación	41
Discusión	61
Conclusiones	73
Bibliografía	77
Otras publicaciones	91
Otras actividades	92

INTRODUCCION

DEFINICION

El Síndrome de Budd-Chiari (SBC) debería definirse como el conjunto de manifestaciones derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático, independientemente del nivel de la obstrucción que puede localizarse desde las vénulas intrahepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha(1;2).

ETIOLOGÍA

En países occidentales la obstrucción tiene lugar a nivel de las venas suprahepáticas, mientras que en países orientales y asiáticos la causa más frecuente de obstrucción del flujo venoso hepático es la obliteración de la vena cava inferior en su porción intrahepática(3). El obstáculo puede aparecer como una zona estenótica fibrosa (de corta extensión como una membrana), como un trombo más extenso, o pueden coincidir ambos(4).

El SBC se clasifica por su etiología en 2 grandes categorías, primario y secundario. En el SBC primario, la obstrucción se origina sobre una lesión primaria de la pared venosa mientras que en el SBC secundario, la obstrucción es debida a la *invasión* por un tumor maligno o más raramente por enfermedad hidatídica; o por pura *compresión* (sin *invasión*) por una lesión ocupante de espacio (Enfermedad poliquística hepática, hiperplasia nodular focal, abscesos hepáticos amebianos o piógenos y hematomas intrahepáticos traumáticos)(5;6).

En el estudio etiológico de los pacientes con SBC primario hallaremos factores trombofilicos adquiridos y genéticos (Tabla 1).

INTRODUCCION

Tabla 1. Factores etiológicos en el síndrome de Budd-Chiari primario.

ENTIDADES ADQUIRIDAS

Síndromes mieloproliferativos primarios

- Policitemia vera
- Trombocitemia esencial
- Mielofibrosis

Síndrome antifosfolípídico

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Enfermedad de Behçet

Enfermedad inflamatoria intestinal

- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa

Enfermedades granulomatosas

Enfermedades sistémicas (Vasculitis)

Síndrome hipereosinofílico

Hiperhomocisteinemia *

Hipoplasminogenemia

ALTERACIONES TROMBOFILICAS HEREDITARIAS

Mutación del factor V Leiden

Mutación G20210A del gen de la protrombina

Déficit de proteína C y S

Déficit de antitrombina

Polimorfismo del C677T metiltetrahidrofolato reductasa *

OTROS FACTORES

Embarazo y postparto

Anticonceptivos orales

* Enfermedades sin claramente demostrado papel etiopatogénico.

Los síndromes mieloproliferativos constituyen la causa más frecuente de SBC(7-10). Dada su elevada prevalencia su presencia debe ser siempre descartada siguiendo los criterios hematológicos establecidos(11) e incluso

INTRODUCCION

investigar la presencia de formas latentes u “ocultas” mediante técnicas de cultivo de precursores eritroides en sangre periférica(12;13) y/o estudio genético de la mutación JAK2(14;15). Otras causas menos frecuentes de SBC primario son el síndrome antifosfolipídico(16) y la hemoglobinuria paroxística nocturna(17). De las causas hereditarias a investigar destacan la mutación del Factor V de Leiden, y las deficiencias de proteína C, S y antitrombina III(8). La síntesis de proteína C, S y antitrombina depende de una correcta función hepática, a menudo dañada en estos enfermos, y por ello pueden estar disminuidos sin existir una verdadera deficiencia. En estos casos se ha propuesto realizar el cociente entre estas proteínas y la media de la suma de los factores de síntesis hepática II y X (ej: Proteína C/[factor II + factor X]:2). Cuando este cociente es inferior a 0.7 sugiere un déficit que deberá ser confirmado mediante estudio genético familiar(8). Otras causas identificadas con frecuencia en nuestro medio son el uso de anticonceptivos orales y la gestación.

Debido a que en más del 60 % de pacientes existe una combinación de varios factores etiológicos, siempre debe realizarse una investigación etiológica exhaustiva a pesar de ya haber detectado un factor etiológico(5;8;9;18).

INTRODUCCION

En la actualidad después de estudio etiológico completo (Tabla 2), tan sólo un 10 % de los pacientes con SBC permanecen como de causa idiopática.

Tabla 2. Factores etiológicos de SBC e investigaciones recomendadas

FACTOR ETIOLÓGICO	INVESTIGACIÓN RECOMENDADA
Tumores y lesiones ocupantes de espacio	Pruebas de imagen (Ultrasonografía, resonancia magnética, tomografía axial).
Estados adquiridos	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Citometría de flujo evaluando la ausencia de los antígenos CD55 y CD59 en eritrocitos y leucocitos.
Síndromes mieloproliferativos	Biopsia de médula ósea; volumen eritrocitario total y eritropoyetina sérica después de corregir una posible deficiencia de hierro; determinar la presencia de colonias eritroides de crecimiento espontáneo y mutación JAK-2 (SMP oculto).
Síndrome antifosfolípido	Anticardiolipina (ELISA); anticoagulante lúpico
Enfermedad de Behçet	Diagnóstico clínico
Colitis ulcerosa	Diagnóstico clínico y endoscópico
Enfermedad celiaca	Anticuerpos antiendomiso y anti gliadina
Hiperhomocisteinemia *	Niveles séricos tras sobrecarga con metionina
Trombofilias heredadas	
Deficiencias de antitrombina, proteína C, y proteína S	Relación con niveles de factor II, V, VII o X tras corregir un posible déficit de vitamina K; realizar estudios familiares
Factor V Leiden	Resistencia a la proteína C activada o estudio molecular del polimorfismo G1691A
Mutación G20210A del gen de la protrombina	Estudio molecular del polimorfismo G20210A
Mutación MTHFR *	Estudio molecular del polimorfismo C677T

* Enfermedades sin claramente demostrado papel etiopatogénico.

MANIFESTACIONES

La forma de presentación es característicamente heterogénea y puede variar desde la ausencia de signos y síntomas, hasta un cuadro clínico de fallo hepático fulminante(19). Las formas asintomáticas se descubren de forma casual en el curso de un estudio de imagen abdominal realizado por un motivo no relacionado, o para el estudio de una leve alteración de las pruebas de función hepática. La gravedad de la enfermedad depende de la localización, número, intensidad y velocidad de instauración de la oclusión del flujo venoso hepático. Los pacientes asintomáticos habitualmente tienen una extensa red de colaterales que eluden las partes obstruidas de las venas suprahepáticas lo que sugiere que la obstrucción venosa fue lo suficientemente lenta como para permitir el desarrollo de estas colaterales compensadoras(10;19). Las manifestaciones clínicas más importantes en el SBC se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas del síndrome de Budd-Chiari

MANIFESTACIÓN	COMENTARIO
Ascitis	Muy frecuente. Transitoria o permanente, que responde o refractaria al tratamiento diurético.
Dolor abdominal	Frecuente. A menudo episodios previos no valorados o ignorados
Hepatomegalia	Muy frecuente
Fiebre	Frecuente. Puede sugerir erróneamente colecistitis
Hepatalgia	Muy frecuente
Esplenomegalia	Frecuente. Parcialmente explicable por la existencia de un posible síndrome mieloproliferativo
Síndrome constitucional	Poco frecuente al diagnóstico. Manifestación de enfermedad avanzada
Ictericia	Poco frecuente, a excepción de estadios avanzados.
Encefalopatía	Poco frecuente, a excepción de estadios agudos o avanzados.

INTRODUCCION

Existe poca correlación entre la forma de presentación clínica y la histología. Un cuadro en apariencia agudo, puede ser la manifestación inicial de una enfermedad subclínica con datos histológicos que muestran un daño parenquimatoso producido por una obstrucción al flujo venoso de larga evolución(20;21).

En el SBC la obstrucción total o parcial del flujo a través de las venas suprahepáticas ocasiona lesiones congestivas e hipertensión portal con sus complicaciones como es la aparición de ascitis y el desarrollo de varices esofagogástricas y hemorragia (10;21). Sin embargo, poco o nada se sabe sobre aspectos hemodinámicos sistémicos en estos pacientes, aunque un único estudio de finales de los años 80 con 8 pacientes(22) sugiere que estos enfermos presentan un cuadro hemodinámico sistémico diferente al de pacientes con hipertensión portal sinusoidal(23;24) y presinusoidal(25;26).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de SBC se establece al evidenciar, de forma inequívoca, la existencia de una obstrucción al flujo venoso hepático. Dado que la enfermedad puede evolucionar desfavorablemente de forma rápida, la necesidad de obtener el diagnóstico correcto es habitualmente urgente. Existen varias técnicas de imagen útiles para investigar la anatomía vascular hepática: la ultrasonografía (US), la resonancia nuclear magnética (RNM), la tomografía axial computadorizada (TAC) y la flebografía.

INTRODUCCION

La US-Doppler sigue siendo la técnica de elección, que realizada por un facultativo experimentado, obtiene el diagnóstico en aproximadamente el 75 % de los casos(27;28). Debe considerarse el diagnóstico en aquellos casos con los siguientes hallazgos: a) ausencia de flujo o turbulento en venas suprahepáticas, b) presencia de colaterales venosas intrahepáticas, c) imagen de vasos en tela de araña o *spyder web* sin identificarse un vaso suprahepático de aspecto normal (figura1) y d) tracto fibroso en el trayecto de la vena suprahepática(29). Cuando la US sea técnicamente difícil o cuando no sea diagnóstica, el TAC, o mejor aún la RNM son las técnicas de segunda elección para llegar al diagnóstico(30;31). Con esta estrategia, tan sólo en una minoría de pacientes no se llegará al diagnóstico. Las dudas diagnósticas son más probables en pacientes que ya tienen una cirrosis. La flebografía con canulación retrograda de las venas suprahepáticas, con o sin biopsia hepática asociada, sería la técnica de tercera elección, si bien sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico(32). La flebografía es útil para evaluar la extensión de la obstrucción y permitirá además la medición de presiones venosas. La obtención de material de biopsia será útil para confirmar el diagnóstico de SBC, especialmente en la obstrucción de vénulas de pequeño calibre y también para descartar otros procesos como la enfermedad veno-oclusiva o una enfermedad hepática de otra causa.

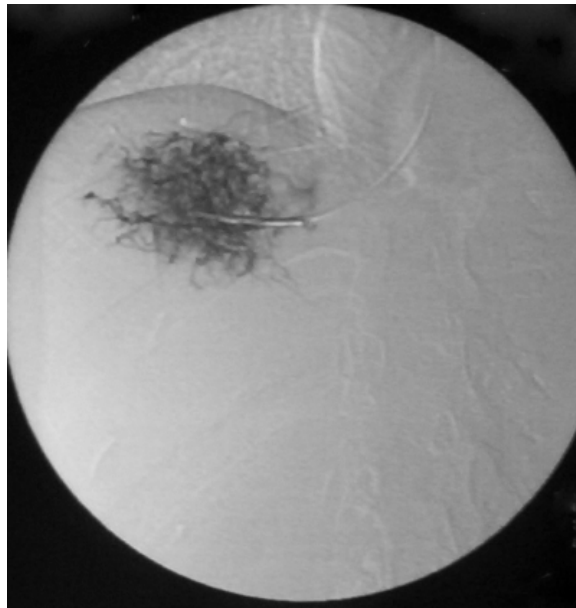


Figura 1. Imagen típica diagnóstica en tela de araña o *spyder web* durante la flebografía retrograda de vena suprahepática en un paciente con síndrome de Budd-Chiari.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

La historia natural del síndrome de Budd-Chiari en pacientes que son diagnosticados de forma precoz utilizando modernas técnicas de imagen, no es bien conocida. En estudios previos en los que la enfermedad era diagnosticada en estadios avanzados, la mortalidad al año era muy elevada alcanzando hasta un 60% en los casos no tratados(33). Las complicaciones más graves son: la hemorragia gastrointestinal secundaria a hipertensión portal, la ascitis, habitualmente refractaria con desarrollo de insuficiencia renal y la insuficiencia hepatocelular. El SBC puede evolucionar hacia una enfermedad hepática terminal de forma lenta, rápidamente progresiva, o en

INTRODUCCION

forma de brotes de exacerbación aguda. Muchos pacientes con el tiempo desarrollan nódulos de hiperplasia nodular regenerativa que pueden ser múltiples. Estos nódulos pueden confundirse con el carcinoma hepatocelular multinodular, eventualidad muy rara en el SBC(34).

La evolución del SBC, en pacientes tratados, ha mejorado sustancialmente durante estas dos últimas décadas. El diagnóstico de la enfermedad en fases más precoces de su evolución, junto con la mejoría de los tratamientos utilizados explicaría esta tendencia. En centros con experiencia, las cifras de supervivencia a los 10 años se sitúan por encima del 80%. La mayor incidencia de mortalidad ocurre en los primeros 12-24 meses después del debut de la enfermedad(33). No obstante, la evolución es extremadamente variable entre pacientes. Los factores independientemente relacionados con la mortalidad que se han identificado hasta la actualidad son: la edad, la clasificación de Child-Pugh o sus diferentes componentes, y la función renal(33). Estos factores combinados han permitido elaborar un *score* pronóstico, el llamado índice de Clichy, que pretende identificar los enfermos que van a evolucionar con peor pronóstico. Recientemente se han descrito dos índices pronósticos; el índice nuevo de Clichy que además tiene en cuenta hallazgos clinico-histológicos(35), y el índice de Rotterdam que incluye encefalopatía, ascitis, tiempo de protrombina y bilirrubina para su cálculo(36). Estos índices deben ser valorados de forma prospectiva. No obstante, el hecho de que fueran derivados de series retrospectivas antiguas, hace probable que actualmente estos índices no reflejen

INTRODUCCION

adecuadamente el pronóstico de los pacientes. Los datos histológicos de la biopsia no parecen tener valor pronóstico(37).

TRATAMIENTO

El tratamiento del SBC se basa en 3 pilares: tratamiento de las manifestaciones clínicas, control de la enfermedad trombofílica subyacente y restablecimiento del flujo venoso hepático.

Los pacientes sintomáticos deben de ser tratados siguiendo los mismos esquemas que los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas e hipertensión portal(38). La ascitis debería ser controlada con diuréticos o paracentesis con expansión de la volemia. Ante la existencia de varices esofagogástricas se recomienda iniciar profilaxis farmacológica con beta-bloqueantes, aunque esta medida no se fundamente en estudios específicos que demuestren su eficacia. La hemorragia activa debe de tratarse con técnicas endoscópicas y fármacos, aunque estos últimos por su naturaleza vasoconstrictora han sido cuestionados como medida terapéutica de primera elección dado su potencial poder trombogénico(9).

Si no existen contraindicaciones, se recomienda utilizar tratamiento anticoagulante sistémico en todos los pacientes con SBC, independientemente del factor etiológico responsable del cuadro(38). Esta recomendación se basa en el siguiente razonamiento: a) a menudo existe una enfermedad trombofílica subyacente y la descoagulación evitaría nuevos

INTRODUCCION

episodios de trombosis, b) la reciente mejoría del pronóstico del síndrome de Budd-Chiari ha coincidido con el uso generalizado de los anticoagulantes(33;39), c) la descoagulación no aumenta el riesgo ni la gravedad de episodios hemorrágicos por varices esofagogástricas(33) d) y por último, en otras formas de trombosis, los anticoagulantes han demostrado ser claramente eficaces(3;40). El tratamiento específico de la enfermedad hematológica de base, si ésta lo requiere, ha de instaurarse lo más precozmente posible.

En aquellos pacientes que no presentan mejoría o que, a pesar del tratamiento médico desarrollan complicaciones graves (hemorragia por varices, peritonitis bacteriana espontánea, ascitis refractaria o signos de fallo hepático), deberán ser considerados enfermos subsidiarios de técnicas invasivas que reestablezcan el flujo hepático o descompriman el eje portal. Con el fin de poder detectar precozmente el deterioro del cuadro clínico o la falta de mejoría, los pacientes deben ser monitorizados con frecuencia. Actualmente se desconocen cuales son los factores predictivos de mala evolución del SBC.

Los diferentes tratamientos utilizados incluyen: la trombolisis de la vena/venas afectas, la angioplastia de zonas estenóticas, el *shunt* portocava intrahepático o derivación portosistémica percutánea intrahepática (*TIPS* en la literatura anglosajona, acrónimo para *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), la derivación quirúrgica y el trasplante hepático.

INTRODUCCION

La experiencia con trombolisis es todavía escasa y los resultados publicados no permiten recomendar su uso de forma indiscriminada debiéndose establecer cuales son sus indicaciones específicas(38). Se dispone de varios agentes trombolíticos. El activador tisular recombinante del plasminogeno (ATPr) es en la actualidad el más utilizado. Puede infundirse a través de una vena periférica, o puede instilarse localmente tras la cateterización de la vena trombosada, siendo por ello probablemente esta forma la más eficaz y asociada a menos efectos indeseables extrahepáticos. No obstante, la principal limitación de esta opción terapéutica es que es aplicable tan solo en aquellos casos que son diagnosticados en su fase aguda, que representa un porcentaje bajo de diagnósticos de SBC. Además el tratamiento trombolítico esta contraindicado en pacientes que presentan una enfermedad potencialmente sangrante o en pacientes a los que se les ha realizado recientemente un procedimiento invasivo, incluso paracentesis. Los mejores resultados se han obtenido cuando la trombolisis local se asocia a la angioplastia de una estenosis corta(41-44). Las complicaciones de este tratamiento pueden ser graves y ocasionalmente fatales. Por todo ello, la trombolisis sólo debería emplearse en casos seleccionados y en centros de referencia.

La angioplastia percutánea esta indicada en los pacientes con estenosis cortas de venas suprahepáticas o de la vena cava inferior (Figura 2)(42;45;46). En la práctica, se procede a determinar la presión proximal y distal a la estenosis y finalmente se realiza la angioplastia de la zona estenosada. El objetivo será disminuir el gradiente de presión en un 50% o

INTRODUCCION

en el caso de estenosis de la vena suprahepática obtener un gradiente porto-cava menor de 12 mmHg (estimando la presión portal como la presión suprahepática enclavada). Esta técnica resulta atractiva porque parece tener pocos efectos secundarios graves y porque restablece el drenaje fisiológico de las venas suprahepáticas. Su realización no pone en peligro la permeabilidad de la vena porta y no impide la realización posterior, en caso de ser necesario, de una anastomosis portosistémica o un trasplante hepático. Para evitar la frecuente reestenosis se puede colocar una prótesis durante el mismo procedimiento o reservarla como medida de rescate para reestenosis futuras. No obstante, esta práctica puede dificultar la realización posterior de un TIPS.

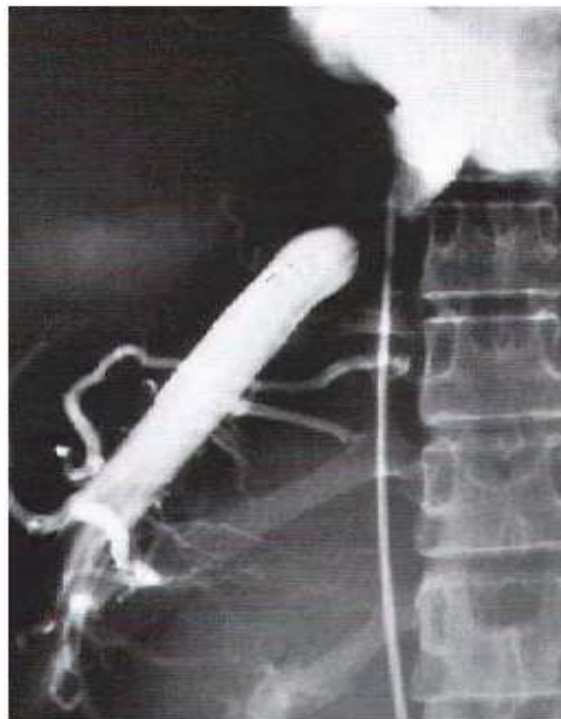


Imagen por cortesía del Dr. R. Planas

Figura 2. Angioplastia sobre zona estenótica de corta longitud en vena hepática de localización próxima a vena cava.

INTRODUCCION

La anastomosis portosistémica latero-lateral fue introducida para el tratamiento del síndrome de Budd-Chiari hace 30 años con la idea de convertir la vena porta en una vía de drenaje del hígado congestivo, permitiendo además descongestionar el lecho vascular esplácnico(47;48). De todos los tipos de anastomosis existentes, el más recomendado actualmente es el shunt mesocava(49;50), con prótesis interpuesta calibrada. No existen estudios prospectivos controlados que hayan evaluado la eficacia de las anastomosis portosistémicas, pero estudios retrospectivos de cohortes sugieren que estas ofrecen poco o ningún beneficio sobre la supervivencia de los pacientes(33;36). Sin embargo, debido al hecho de que la mortalidad perioperatoria se sitúa alrededor del 25% de los pacientes y que la disfunción del shunt ocurre en un 30 % de pacientes debido a trombosis(51), es probable que todos estos factores enmascaren el efecto beneficioso de los shunts quirúrgicos. De acuerdo con ello, recientemente se ha demostrado que aquellos pacientes que sobreviven a la intervención quirúrgica y el *shunt* no disfunciona tienen una excelente calidad de vida(52). Sin embargo, el éxito de esta opción terapéutica no solo esta supeditada a la experiencia del grupo quirúrgico, que parece fundamental, sino también a otros factores igualmente importantes que limitan su indicación. Así, la derivación porto o meso-cava se considera contraindicada ante situaciones que van a dificultar el drenaje de la vena cava dándose alguna de las siguientes circunstancias: a) cuando la venografía pone de manifiesto una obstrucción de la vena cava igual o mayor al 75 % de su luz (Figura 3), b) cuando la presión en la vena cava inferior infrahepática es

INTRODUCCION

mayor o igual a 20 mm Hg, c) si existe un gradiente entre la vena cava inferior infrahepática y la presión auricular mayor o igual a 15 mmHg o d) cuando el gradiente porto-cava es menor de 10 mmHg(53). Se ha sugerido para estos casos que la interposición de una prótesis en la vena cava comprimida por la hipertrofia del lóbulo caudado, puede facilitar el drenaje de la vena cava permitiendo que el *shunt* quirúrgico funcione correctamente(54;55). Cuando la estenosis es total y no permite el paso de guías para la inserción de la prótesis, se han utilizado injertos cavo-atriales e incluso porto-meso-atriales, que aunque son técnicas muy complejas pueden ser eficaces llevadas a cabo por cirujanos expertos(49;51;53).

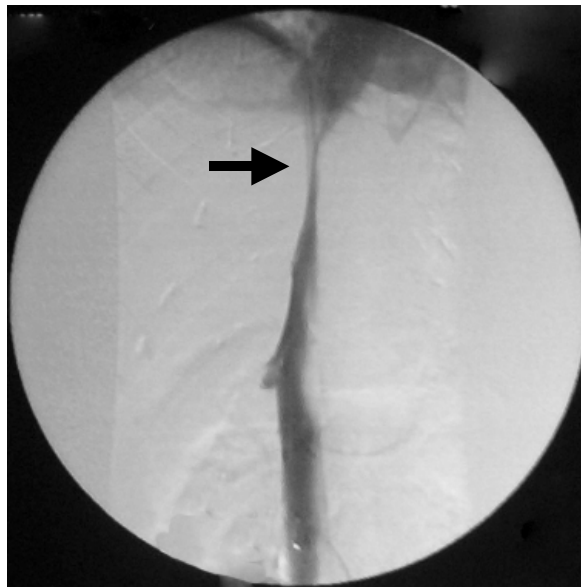


Figura 3. Compresión de la vena cava por hipertrofia del lóbulo caudado que genera un importante gradiente de presión cavo-atrial (> 15 mmHg) que potencialmente dificultará el drenaje en caso de realizarse una anastomosis porto-cava.

INTRODUCCION

El trasplante hepático fue introducido como tratamiento del síndrome de Budd-Chiari hace 20 años. Inicialmente, era frecuente la recurrencia de la trombosis en el post-trasplante. No obstante, esto ha disminuido con la instauración precoz y continua del tratamiento anticoagulante. El trasplante estaría indicado en aquellos pacientes con síndrome de Budd-Chiari fulminante, enfermedad hepática terminal, o en los que la derivación portosistémica no funciona adecuadamente(53;56;57). Se ha comunicado un 75% de supervivencia a los 10 años del trasplante. Pueden existir limitaciones técnicas como la trombosis de la vena porta y la extensión de la trombosis de venas suprahepáticas a la vena cava, que pueden dificultar o no hacer factible el trasplante. En cuanto a las posibles contraindicaciones por la enfermedad subyacente, se considera que la presencia de un 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(58).

Durante mucho tiempo el tratamiento derivativo quirúrgico y el trasplante hepático fueron las únicas alternativas terapéuticas en los pacientes con SBC grave. En la última década ha ido aumentando la experiencia con la utilización del TIPS(10;59-63). Con respecto al *shunt* quirúrgico, el TIPS ha supuesto una nueva alternativa con mínima invasividad y sin los riesgos inherentes a la cirugía. Además, a diferencia del *shunt* portomesentérico/cava, su eficacia no se ve comprometida en los casos con estenosis severa de la cava intrahepática por un lóbulo caudado hipertrofiado(47;48). Por otra parte el TIPS no interfiere en la realización de

INTRODUCCION

un futuro trasplante hepático. Además, en un estudio reciente efectuado por nuestra unidad se sugería que el TIPS mejoraba la supervivencia en estos enfermos(10). Con estas ventajas el TIPS estaría indicada en aquellos pacientes cuyas manifestaciones son difíciles de controlar con tratamiento exclusivamente médico(10;63), habiendo sido recomendado por un grupo de expertos como primera opción, antes que el *shunt* quirúrgico(2). La trombosis precoz de la prótesis se puede evitar si se inicia de forma precoz la anticoagulación después de la punción de la vena porta(10). Sin embargo, a pesar del tratamiento descoagulante hasta un 70 % de los casos presentan disfunción de la derivación, no por trombosis sino por hiperplasia endotelial en el plazo de un año, reapareciendo la clínica lo que obliga a reintervenir realizando angioplastia y colocación de una nueva prótesis coaxial(10;61;64). La utilización de las nuevas prótesis recubiertas de politetrafluoroetileno (PTFE) (figura 4), han demostrado disminuir la incidencia de la disfunción del TIPS en pacientes con cirrosis hepática (65-67). Si ello sucediera en los pacientes con SBC, esto supondría una mejoría notable en cuanto al mantenimiento de la permeabilidad de estas prótesis y la eficacia de esta opción terapéutica.



Figura 4. Prótesis recubiertas de PTFE de diferentes diámetros con el extremo proximal no recubierto.

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

El síndrome de Budd-Chiari tiene una incidencia aproximada estimada de 1:100.000 pacientes/año, según los resultados preliminares del único estudio epidemiológico que se ha llevado a cabo en nuestro país(68). Sin embargo, esta incidencia probablemente sea algo mayor puesto que el diagnóstico de esta enfermedad sigue siendo complejo y requiere de un alto índice de sospecha clínica. A pesar de ser una enfermedad poco frecuente, el hecho de que afecte a población joven, con una media de 35 años(9), y que con su diagnóstico y tratamiento precoz se consiga una supervivencia por encima del 80% a los 10 años, son suficientes razones para que la comunidad científica halla mostrado interés en profundizar en el conocimiento de esta enfermedad como demuestra el elevado número de publicaciones indexadas, más de 500, en los últimos cinco años. De todos los aspectos, es sin duda el que hace referencia a su tratamiento, el apartado sobre el que más se ha estudiado y ha permitido mejorar sustancialmente el pronóstico durante estas dos últimas décadas.

A pesar del gran esfuerzo realizado, quedan aún por hacer avances en el conocimiento fisiopatológico y en el ámbito terapéutico, ambos estrechamente vinculados. Sin embargo, la baja incidencia de esta enfermedad ha dificultado la realización de estudios prospectivos y la obtención de resultados de inequívoca interpretación.

Mediante esta tesis, que se enmarca dentro de la línea de investigación sobre enfermedades vasculares hepáticas que desarrolla, como centro de referencia de esta enfermedad, el Hospital Clínico de Barcelona, se estudian

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

dos aspectos de esta entidad: uno fisiopatológico, cuyo objetivo es profundizar en el conocimiento de las consecuencias hemodinámicas sistémicas derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático; y otro terapéutico, que consiste en evaluar la utilidad de las prótesis recubiertas de PTFE en el TIPS comparándolas con prótesis no recubiertas con el objetivo de contrastar su eficacia.

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

ESTUDIO 1

En pacientes con hipertensión portal sinusoidal y presinusoidal, el aumento de la resistencia constituye el fenómeno fisiopatológico primario de la hipertensión portal. Este incremento se sigue de un aumento del flujo portal que contribuye en gran medida al desarrollo y al mantenimiento de la hipertensión portal. Este aumento del flujo es secundario a una marcada vasodilatación esplácnica (debida a una liberación excesiva de agentes vasodilatadores, fundamentalmente óxido nítrico(69-73) que en respuesta compensatoria estimula sistemas vasoactivos (con liberación de renina-angiotensina, hormona antidiurética y norepinefrina) con el consiguiente efecto vasoconstrictor y de retención de sodio y agua(74;75). Se crea así una situación de hipervolemia, que conduce a un aumento del gasto cardíaco y que contribuye al incremento de la presión portal aumentado el flujo venoso(24;76;77). De esta forma se establece un cuadro de circulación hiperdinámica característico en estos enfermos con resistencias vasculares sistémicas bajas, expansión de la volemia y aumento del gasto cardíaco (Figura 5).

Sin embargo, en el SBC cuya forma de presentación más frecuente es la subaguda-crónica con desarrollo de hipertensión portal y aparición de ascitis(78), no se ha estudiado de forma adecuada la hemodinámica sistémica y se desconoce si comparte con otros tipos de hipertensión portal los mismos mecanismos fisiopatológicos.

Por ello, este primer estudio pretende estudiar parámetros hemodinámicos sistémicos, sistemas neurohumorales vasoactivos y la volemia plásmica en

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

una serie de enfermos con SBC e hipertensión portal con el fin de conocer mejor la fisiopatología de esta enfermedad.

- Hipótesis: Los enfermos que padecen SBC e hipertensión portal postsinusoidal presentan un cuadro hemodinámico sistémico diferente al de otros tipos de hipertensión portal, que refleja la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos.
- Objetivos concretos:
 1. Evaluar parámetros hemodinámicos sistémicos, sistemas neurohumorales vasoactivos y expansión de la volemia plasmática en enfermos con SBC.
 2. Comparar los resultados hemodinámicos de enfermos con SBC frente a una cohorte de enfermos cirróticos con hipertensión portal sinusoidal.

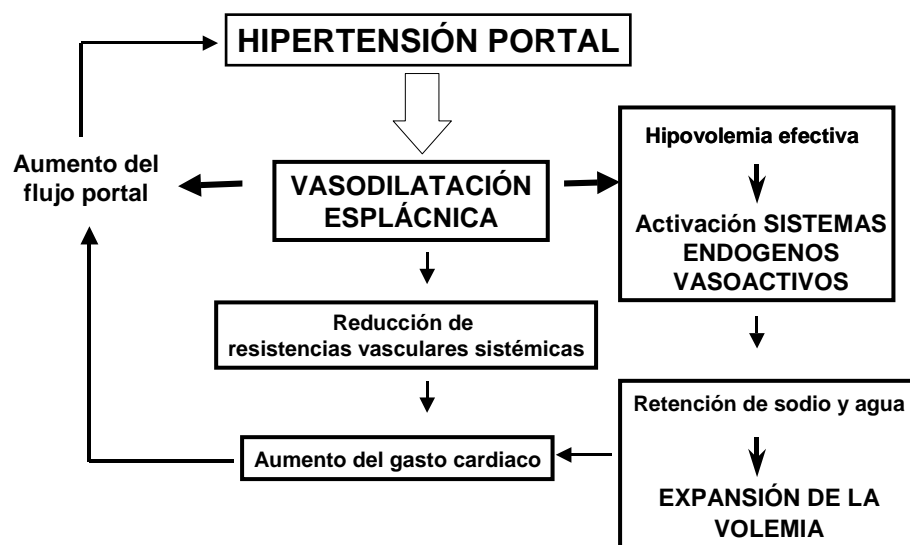


Figura 5. Patogenia de la disfunción circulatoria del enfermo cirrótico caracterizada por reducción de las resistencias vasculares sistémicas totales, aumento del volumen sanguíneo e incremento del gasto cardíaco.

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

ESTUDIO 2

La derivación portosistémica percutánea intrahepática ha demostrado ser una técnica terapéutica eficaz en el control de las complicaciones derivadas de la congestión venosa hepática e hipertensión portal en enfermos con SBC(10;59;61;63). Sin embargo, la obstrucción del *shunt* o disfunción de forma tardía es su principal inconveniente, también presente en cirrosis hepática(79), con importantes implicaciones clínicas como es la recurrencia de ascitis, hemorragia por varices esofagogástricas y complicaciones derivadas de su revisión y reparación. Se ha sugerido que el mecanismo a través del cual tiene lugar la obstrucción aguda con trombosis de la prótesis, es por activación de la coagulación al entrar en contacto la sangre con factores protrombóticos locales liberados tras la disección del parénquima hepático como es la liberación de bilis(10;80;81). La disfunción tardía está en relación con la hiperplasia endotelial que tiene lugar en torno a la prótesis y en su extremo proximal(82-85).

Con la idea de evitar ambas causas de disfunción, de forma reciente se han introducido en la práctica clínica un tipo de prótesis con pared recubierta de politetrafluoroetileno (PTFE), que ya en enfermos cirróticos ha supuesto una mejoría notable en cuanto al mantenimiento de la permeabilidad del TIPS(65-67). Sin embargo, ningún estudio hasta ahora ha evaluado si estas nuevas prótesis, son eficaces disminuyendo la tasa de disfunción en enfermos con SBC.

Para responder a estas preguntas hemos estudiado una cohorte de pacientes con SBC refractarios a tratamiento médico, que fueron tratados

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

con prótesis recubiertas y no recubiertas para comparar el resultado de ambas prótesis.

- Hipótesis: El empleo de prótesis recubiertas en el TIPS de enfermos con SBC se asocia a una menor tasa de disfunciones y disminuyen las complicaciones asociadas, mejorando los resultados obtenidos con prótesis no recubiertas.
- Objetivos concretos:
 1. Comparar los efectos de las distintas prótesis sobre la tasa de disfunción del TIPS y eventos clínicos.
 2. Comparar el número de reintervenciones (angioplastias, *restenting*) necesarias para mantener el *shunt* permeable y número total de prótesis utilizadas; número de ingresos y días de hospitalización durante el seguimiento en ambos grupos.
 3. Evaluar la seguridad y eficiencia del empleo de prótesis recubiertas en enfermos con SBC que requieren un TIPS

RESULTADOS

ESTUDIO 1

Hemodinámica sistémica, sistemas neurohumorales vasoactivos y volemia plasmática en enfermos con síndrome de Budd-Chiari grave.

Systemic hemodynamics, vasoactive systems and plasma volume in severe Budd-Chiari patients.

Manuel Hernández-Guerra , Eric López, Pablo Bellot, Carlos Piera, Juan Turnes, Juan G. Abrales, Jaime Bosch and Juan Carlos García-Pagán
Hepatology , *in press*.

Factor de impacto: 10.4

Systemic Hemodynamics, Vasoactive Systems and Plasma Volume in Severe Budd-Chiari Patients

Manuel Hernández-Guerra¹, Eric López¹, Pablo Bellot¹, Carlos Piera², Juan Turnes¹, Juan G. Abraldes¹, Jaime Bosch¹, Juan C. García-Pagán¹

Budd-Chiari syndrome (BCS) causes postsinusoidal portal hypertension, which leads to complications similar to those observed in cirrhosis of the liver. However, no study has investigated whether patients with BCS develop the hyperdynamic circulatory syndrome present in cirrhotic patients with portal hypertension. The aim of this study was to evaluate systemic and cardiopulmonary hemodynamics, plasma renin activity (PRA), aldosterone and norepinephrine and plasma volume in patients with BCS admitted for complications of portal hypertension. BCS patients had mean systemic, cardiopulmonary pressures and cardiac index within normal range, but significantly different from that of a group of cirrhotic patients matched by sex, body surface and liver function (Cardiac index[CI], 3.1 ± 0.7 vs. 4.9 ± 1.2 L \cdot min $^{-1}$ \cdot m $^{-2}$, $P < 0.001$; Systemic vascular resistance index[SVRI], 2189 ± 736 vs. 1377 ± 422 dyne \cdot s \cdot cm $^{-5}$ \cdot m $^{-2}$, $P < 0.001$). Despite normal systemic vascular resistance, BCS patients had activation of the neurohumoral vasoactive systems, as evidenced by increased PRA, aldosterone and norepinephrine levels (15.0 ± 21.5 ng/mL \cdot h, 76.7 ± 106.8 ng/dL, 586 ± 868 pg/mL; respectively) and plasma volume expansion. The analysis of individual BCS patients identified that 7 of the 21 patients actually had reduced SVRI. These patients had the greater plasma volume expansion. A significant inverse correlation between plasma volume and SVRI was observed. In conclusion, patients with BCS had activation of vasoactive neurohumoral systems and expanded plasma volume. This was observed despite most of these patients did not exhibit systemic vasodilation and cardiac output was not increased, which is in marked contrast with what is observed in patients with cirrhosis of the liver.

Budd-Chiari syndrome (BCS) is an uncommon liver disease defined as an obstruction to hepatic venous outflow at any level from the small hepatic veins to the junction of the inferior vena cava and the right atrium(1). The obstruction of the hepatic venous outflow leads to sinusoidal congestion, centrilobular

necrosis, fibrosis and portal hypertension. Likewise in cirrhotic patients, complications of portal hypertension such as variceal bleeding, refractory ascites and hepatorenal syndrome may occur(2, 3). In cirrhosis, portal hypertension triggers the development of a marked peripheral and splanchnic arteriolar vasodilation that is thought to be the key factor promoting the activation of neurohumoral systems leading to sodium and water retention and formation of ascites according to the peripheral arterial vasodilation hypothesis (4). Further, experimental and clinical studies indicate that expansion of plasma volume allows the maintenance of an increased cardiac output(5-7). This so-called hyperdynamic circulatory

From the ¹Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Institut de Malalties Digestives, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain; ²Department of Nuclear Medicine, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

Supported in part by grants from Ministerio de Educación y Ciencia (SAF-04/04783), from Instituto de Salud Carlos III (FIS 04/0655) and RNIHG (C03/02). Dr. M. Hernández-Guerra is the recipient of a Grant from Instituto de Salud Carlos III (BF 538/03).

Address for correspondence: Juan Carlos García-Pagán, M.D., Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic, C/ Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain, fax (+34) 93 2279856.

syndrome, by increasing splanchnic blood flow, further increases portal pressure.

Although these hemodynamic changes are well described in cirrhotic patients with sinusoidal portal hypertension, it is uncertain if Budd-Chiari patients with postsinusoidal portal hypertension share the same hemodynamic abnormalities.

The present study was performed to assess in a large series of patients with advanced BCS, the systemic circulation, the vasoactive neurohumoral systems and plasma volume and to compare the systemic hemodynamics of these patients with those obtained in a group of cirrhotic patients matched by sex, body surface area and liver function.

Patients and Methods

Patients. The study included 21 patients with severe BCS referred to the Hepatic Hemodynamic Laboratory of the Barcelona Liver Unit for evaluation and treatment from 1989 to 2005. The diagnosis of BCS was based on clinical and Doppler ultrasound and /or computed tomography scan and/or magnetic resonance imaging findings and further confirmed with hepatic venography in all cases. The diagnostic work-up included a systematic screening for any underlying prothrombotic disorder as previously described(2, 8). Analytical determinations as well as a detailed clinical exploration were performed allowing the evaluation of the degree of liver failure as assessed by the Child-Pugh, Clichy and Rotterdam scores(9-11). In addition, the presence of gastroesophageal varices was investigated by upper gastrointestinal endoscopy.

A group of 21 consecutive cirrhotic patients admitted for evaluation of portal hypertension matched by sex, body surface area, and liver function were used for comparison.

All the patients gave informed consent to participate in the study after complete and detailed information of the hemodynamic and laboratory investigations described here.

Hemodynamic studies. After fasting overnight, the patients were transferred to the Hepatic Hemodynamic Laboratory. Under local anesthesia, an 8 F venous catheter introducer (Axxess; Maxxim Medical, Athens, TX, USA) was placed in the right jugular vein under ultrasonographic guidance (SonoSite Inc, Bothell, WA, USA) using the Seldinger technique. After the hepatic venography confirmed the partial or complete occlusion of the hepatic veins, under fluoroscopic control, a Swan-Ganz catheter (Edwards Laboratory, Los Angeles, CA, USA) was advanced into the pulmonary artery for measurement of cardiopulmonary pressures and cardiac output (CO) by thermal dilution. Mean arterial pressure

(MAP) was measured every 5 minutes by a non-invasive automatic sphygmomanometer (Marquette Electronics, Milwaukee, WI, USA). Heart rate (HR) was derived from continuous electrocardiogram monitoring. The systemic vascular resistance (SVR, $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) was calculated as $\text{MAP (mm Hg)} - \text{RAP (right atrial pressure, mm Hg)} \times 80 / \text{CO (L} \cdot \text{min}^{-1})$. Pulmonary vascular resistance (PVR, $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) was calculated as $[\text{pulmonary artery pressure} - \text{pulmonary capillary pressure} \times 80 / \text{CO}]$. SVR and CO were indexed by body surface area and expressed as SVRI ($\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$) and CI ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) respectively. No patient had tense ascites at the time of the hemodynamic evaluation or was receiving vasoactive drugs in the previous week.

Laboratory measurements. In 13 patients blood samples were obtained during the hemodynamic study for neuro-humoral determinations. Blood samples were placed on ice, centrifuged at 4°C and stored at -70° until analysis. Plasma renin activity (PRA), aldosterone and norepinephrine were determined by radioimmunoassay (Clinical Assay, Baxter, Cambridge, MA, USA; Coat-a-Count Aldosterone, Diagnostic and Products Corp., CA, USA; and IBL Laboratories, Hamburg, Germany, respectively) as described (12).

Plasma volume determinations. Plasma volume was estimated by ^{125}I labeled albumin as previously described(13)and in addition by indirect measurement derived from ^{51}Cr labeled red blood cells volume calculation and haematocrit(14), according with the standardized clinical protocol at our hospital to rule out myeloproliferative syndromes(15). In patients with ascites, body weight used in calculations was estimated in 2 different ways; weight estimated without ascites (dry weight) and the ideal weight

Table 1. Clinical data of BCS and cirrhotic patients included in the study.

	BCS	Cirrhotics
	n=21	n=21
Age (years)	41.2 ± 12.1	49.2 ± 11.6
Sex (male/female)	5/16	5/16
Body surface area (m^2)	1.72 ± 0.2	1.67 ± 0.1
Ascites/diuretics	18/12	15/11
Gastro-esophageal varices (%)	65*	76
Child-Pugh score	8.2 ± 1.8	8.6 ± 1.6
Creatinine (mg/dL)	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3

* Evaluated in 17 patients.

Table 2. Systemic and pulmonary hemodynamics in BCS and cirrhotic patients.

	BCS n = 21	Cirrhotics n = 21	P value	Normal range(34)
CO (L · min ⁻¹)	5.5 ± 1.4	8.3 ± 2.6	<0.001	4.4 - 8.3
CI (L · min ⁻¹ · m ⁻²)#	3.1 ± 0.7	4.9 ± 1.2	<0.001	2.5 - 4
MAP (mmHg)	85 ± 12.1	85.6 ± 11.8	NS	80 - 95
SVR (dyne · s · cm ⁻⁵)	1289 ± 485	838 ± 292	<0.001	900 - 1600
SVRI (dyne · s · cm ⁻⁵ · m ⁻²)#	2189 ± 736	1377 ± 422	<0.001	1600 - 2400
RAP (mmHg)	4.6 ± 3.4	5.8 ± 2.7	0.1	1 - 9
PAP (mmHg)	12.5 ± 5.4	15.1 ± 3.6	0.07	7 - 19
PCP (mmHg)	6.5 ± 3.3	9.1 ± 3.5	0.01	8 - 12
PVR (dyne · s · cm ⁻⁵)	92.2 ± 58.4	64.9 ± 33.6	0.07	11 - 99

CO, Cardiac output; CI, Cardiac Index; MAP, Mean Arterial Pressure; SVR, Systemic Vascular

Resistance; SVRI, Systemic Vascular Resistance Index; RAP, Right Atrial Pressure; PAP, Pulmonary

Arterial Pressure; PCP, Pulmonary Capillary Pressure; PVR, Pulmonary Vascular Resistance. # Body

weight estimated as dry weight.

based on height (16). Plasma volume was expressed in mL and adjusted for weight (mL/kg). In 14 patients plasma volume determination was performed 7.7 ± 8.1 days (range: 0-28 days) after the hemodynamic evaluation and always before or at least 7 days after a paracentesis with albumin reposition. In seven patients the hematology study was done more than one month before or after the hemodynamic evaluation and was not included in the analysis. Nine healthy individuals matched by age and sex were included as controls.

Statistical analysis. Statistical analyses was done with the SPSS 11.0 statistical package (SPSS Inc.,

Chicago, IL, USA). All results are expressed as mean ± SD values or frequencies (%). Comparisons within each group were performed with Student's *t* test for paired data or with Wilcoxon test, and comparisons between groups were performed with Student's *t* test for unpaired data or Mann Whitney U test when appropriate. ANOVA followed by pre-planned contrast analysis was specifically used to compare differences in plasma volume between etiological groups. Qualitative variables were compared using Fisher's exact test. Correlation was performed by means of Pearson's coefficient. Significance was established at a *P* level of 0.05.

Results

The clinical characteristics of the BCS patients are summarized in Table 1. The etiology of the Budd-Chiari syndrome was a mieloproliferative disorder in 38% of the patients (5 polycythemia vera and 3 essential thrombocythemia), other prothrombotic disorders in 33% (4 primary antiphospholipid syndrome, 2 paroxysmal nocturnal

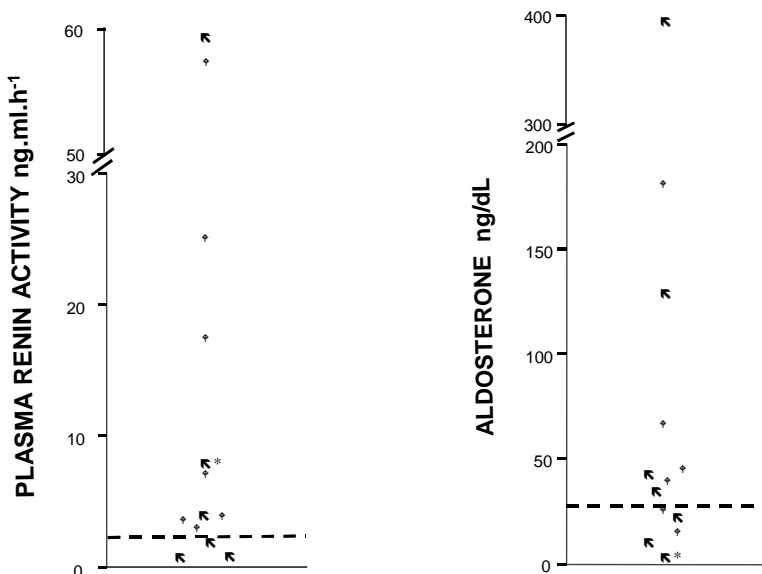


Figure 1. Plasma renin activity and plasma aldosterone concentration in BCS patients receiving (●) or not (▲) diuretics for ascites. Normal values are those included below the dashed lines. Only one of these 13 patients did not have ascites (▲*).

hemoglobinuria, and 1 Factor V Leiden mutation) and 6 (28%) remained idiopathic. One patient had polycythemia vera associated with Factor V Leiden mutation.

The mean time elapsed from first symptoms of BCS until the hemodynamic study was 23.6 ± 53.7 months (range: 0.3-205 months). At the time of inclusion (hemodynamic study) 18 (86%) patients had ascites and 12 of them were receiving diuretics. The Child-Pugh, Clichy and Rotterdam scores at the inclusion (mean 8.2 ± 1.8 , 5.6 ± 0.9 , and 1.3 ± 0.9 respectively) demonstrated poor liver function.

After the hemodynamic study patients were followed-up until May 2005 or death (36.2 ± 40 months, range 0.4-137 months). Sixteen patients required a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) (13 patients because of refractory ascites and 3 due to esophageal variceal bleeding; two of these patients required liver transplantation 24 and 26 months later and one died 15 days after TIPS due to liver failure), a side-to-side porto-caval shunt was performed in 2 patients (because of variceal bleeding and refractory ascites, respectively) that died 27 months and 45 days after the surgical procedure due to a pneumonia and surgery complications respectively. In one additional patient a short hepatic vein stenosis was dilated and stented. The remaining two patients are alive and compensated under close follow-up on medical treatment (follow-up of 30 and 7.1 months).

Hemodynamic and laboratory findings. Patients with BCS had mean systemic and pulmonary hemodynamics within normal range (Table 2). Indeed, despite the presence of severe complications of portal hypertension and liver failure, most BCS patients did not exhibit a hyperdynamic circulation. Thus, mean SVR was not reduced and CO was not increased. These findings are in contrast to what is shown in patients with cirrhosis with a similar degree of portal hypertension and liver failure, that exhibited the expected hyperdynamic circulation with significantly lower SVR and significantly higher CO (Table 2). Similar results were obtained when body weight was estimated as a dry or ideal weight.

In those patients requiring TIPS, the portal pressure gradient was measured directly during the procedure (54.2 ± 133 days after the initial hemodynamic study, range: 0-492 days). All had severe portal hypertension (mean porto-caval pressure gradient: 24 ± 6 mm Hg). The control group of cirrhotic patients had a similar degree of portal hypertension estimated by the hepatic venous pressure gradient (20.7 ± 3.8 mm Hg). As shown in Table 1, cirrhotic patients were well matched by sex, body surface

Table 3. Plasma Volume in BCS Patients and Healthy Controls.

	BCS n = 14	Healthy controls n = 9	P value
PV ¹²⁵ I / body weight (mL/kg)*	50.9 ± 18.2	34.8 ± 5.8	0.01
PV ¹²⁵ I (mL)	3366 ± 880	2592 ± 406	0.02
PV ⁵¹ Cr / body weight (mL/kg)*	50.5 ± 19.3	34.3 ± 15.9	0.03
PV ⁵¹ Cr (mL)	3349 ± 802	2544 ± 354	0.01
Hematocrit (%)	40 ± 8	39 ± 3	NS

PV, plasma volume; ¹²⁵I, ¹²⁵I labeled albumin; ⁵¹Cr, ⁵¹Cr labeled red blood cells. * Body weight estimated as dry weight.

area and by the degree of liver failure, as evaluated by the Child-Pugh score, to BCS patients.

Patients with BCS exhibited an activation of the neurohumoral vasoactive systems, as evidenced by the increased PRA (15.0 ± 21.5 ng/mL·h; normal values in our laboratory: 1.2 ± 0.9 ng/mL·h), aldosterone (76.7 ± 106.8 ng/dL; normal values: 24 ± 2 ng/dL) and norepinephrine (586 ± 868 pg/mL; normal values: 233 ± 17 pg/mL) (Figure 1). Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system was associated with plasma volume expansion (Table 3). Similar results were observed independently of the method used to determine blood volume (Table 3). The plasma volume was expanded to a similar degree independently of etiology of BCS (myeloproliferative disorder, 49.7 ± 16.7 mL/kg; other prothrombotic disorder, 49.3 ± 23.6 mL/kg; idiopathic, 53.4 ± 19.3 mL/kg, $P > 0.1$).

Twelve patients with ascites had initiated diuretic treatment (100 mg spironolactone, 40 mg furosemide) when the hemodynamic/neurohumoral/plasma volume evaluation was performed. However, there were no significant differences in patients receiving or not diuretics in systemic and cardiopulmonary pressures (Table 4), in the degree of plasma volume expansion (51.0 ± 21.7 mL/kg vs. 50.5 ± 14.6 mL/kg, NS) or in the activation of the neurohumoral systems (Figure 1).

The analysis of individual BCS patients identified that 7 of the 21 patients actually had a low SVRI (below normal values: mean 1412 ± 193 dyne · s ·

Table 4. Hemodynamic Results in BCS Patients With and Without Diuretics.

	Diuretics n = 12	Without diuretics n = 9	P value
CO (L · min ⁻¹)	5.5 ± 1.5	5.4 ± 1.4	NS
MAP (mmHg)	86 ± 13.6	85 ± 10.7	NS
SVR (dyne · s · cm ⁻⁵)	1283 ± 436	1297 ± 565	NS
RAP (mmHg)	4.4 ± 2.7	4.8 ± 4.3	NS
PAP (mmHg)	12.9 ± 6.1	12 ± 4.5	NS
PCP (mmHg)	6.5 ± 2.7	6.5 ± 4.1	NS
PVR (dyne · s · cm ⁻⁵)	90.7 ± 57.7	94.2 ± 62.8	NS

CO, Cardiac output; MAP, Mean Arterial Pressure; SVR, Systemic Vascular Resistance; RAP, Right Atrial Pressure; PAP, Pulmonary Arterial Pressure; PCP, Pulmonary Capillary Pressure; PVR, Pulmonary Vascular Resistance.

$\text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$; range 1168-1594 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$). These patients had significantly lower MAP and higher CI, although this latter still within normal values (Table 5) than non-vasodilated BCS patients. In addition, vasodilated BCS were also those with the greater plasma volume expansion (63.5 ± 23.7 mL/kg vs. 43.9 ± 10.2 mL/kg in non-vasodilated, $P = 0.1$). However, BCS patients with non-reduced

more frequently chronic (7/7 in reduced systemic vascular resistance vs. 4/14 in non-reduced; $P = 0.004$).

Hematocrit was not significantly different between BCS patients and healthy controls (Table 3). However, in cirrhotics the hematocrit was significantly lower than in BCS patients ($32 \pm 5\%$ vs. $40 \pm 8\%$, $P = <0.01$, respectively). Hematocrit, but not total red cell mass, significantly correlated with CI ($r = -0.50$, $n = 21$; $P = 0.01$, Figure 3) in BCS but not in cirrhotics.

In four patients, a second cardiopulmonary evaluation was performed after TIPS (immediately in 2 cases, and 1 day and 3 months after in the remaining 2 cases). After TIPS, CO increased in all cases, by a mean of 60%.

Table 5. Clinical, Hemodynamic and Plasma Volume of Vasodilated and Non-vasodilated BCS Patients.

	Vasodilated n=7	Non-vasodilated n=14	P value
Age (years)	46.1 ± 14.9	38.7 ± 10.2	NS
Sex (male/female)	2/5	3/11	NS
Ascites/diuretics	6/4	12/8	NS
Gastro-esophageal varices (%)	71	60*	NS
Child-Pugh score	7.7 ± 0.7	8.5 ± 2.1	NS
Clichy score	5.6 ± 0.7	5.6 ± 1.0	NS
Rotterdam score	1.3 ± 0.7	1.3 ± 1.0	NS
CI ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)*	3.7 ± 0.4	2.9 ± 0.7	<0.01
SVRI ($\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$)*	1412 ± 193	2523 ± 616	<0.01
MAP (mmHg)	71.1 ± 9.0	91.7 ± 6.8	<0.01

*Evaluated in 10 patients

CI, Cardiac Index; SVRI, Systemic Vascular Resistance Index; MAP, Mean Arterial Pressure.

* Body weight estimated as dry weight.

systemic vascular resistance still exhibited plasma volume expansion in comparison with healthy controls (43.9 ± 10.2 mL/kg vs. 34.8 ± 5.8 mL/kg, $P = 0.03$). In the overall series of BCS patients, plasma volume had a highly significant inverse correlation with SVR ($r = -0.90$, $n = 14$; $P < 0.001$) and SVRI ($r = -0.89$, $n = 14$; $P < 0.001$, Figure 2). No significant differences in sex, age and clinical symptoms (ascites, varices and prognostic score indexes) were observed between patients with or without reduced systemic vascular resistance (Table 5). However, in patients with reduced systemic vascular resistance, the form of clinical presentation of the BCS was

Discussion

This is the first study evaluating the systemic hemodynamics, vasoactive neurohumoral systems and plasma volume in a large series of patients with BCS and severe portal hypertension. The results of the present study show that despite the heterogeneity of our series of patients with BCS and severe portal hypertension the hemodynamic profile of BCS patients is markedly different from that found in patients with cirrhosis of the liver(5, 6) and prehepatic portal hypertension(17, 18). Indeed, while cirrhotic patients exhibit the expected hyperdynamic circulatory syndrome characterized by increased CO and reduced SVR, patients with BCS have normal cardiopulmonary hemodynamics and most of them did not exhibit systemic vasodilation. Normal CO and SVR was also observed in a small series of a specific subset of BCS patients with associated thrombosis of the inferior vena cava(19).

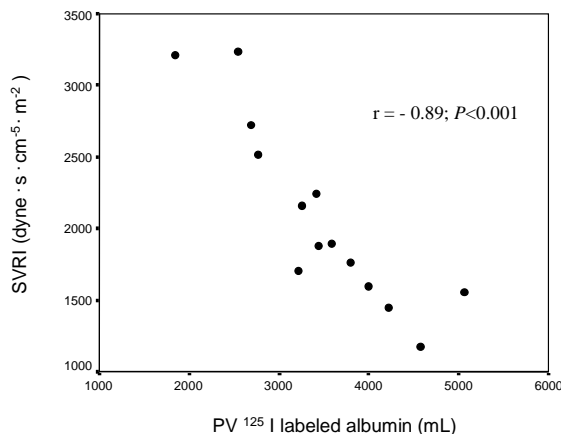


Figure 2. Correlation between SVRI and plasma volume (PV) in BCS patients.

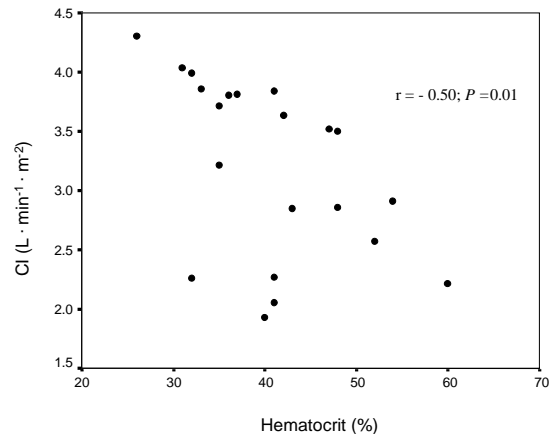


Figure 3. Correlation between CI and hematocrit in BCS patients.

In patients with cirrhosis, peripheral vasodilation (mainly at the splanchnic bed) by increasing vascular capacity is thought to be the main trigger promoting the overactivation of vasoactive neurohumoral systems that lead to sodium retention and plasma volume expansion. However, most BCS patients exhibited a marked activation of neurohumoral vasoactive systems despite the lack of vasodilation. Vasoactive systems were activated also in patients not receiving diuretics, showing that in BCS patients these systems are overactivated independently of the administration of these drugs.

Although SVR was not reduced in the overall series, a moderate reduction in SVR was observed in a third of BCS patients. All these patients had chronic BCS and the study was performed late in the disease evolution, suggesting that peripheral vasodilation in BCS, if present, is a late event. These BCS patients with moderate vasodilation had greater plasma volume expansion and lower MAP. Actually, in the overall BCS population there was a close and inverse correlation between systemic vascular resistance and plasma volume, which suggests that systemic vasodilation still plays a role in modulating plasma volume expansion in this condition.

It is interesting to note, that in spite of marked portal hypertension and development of porto-systemic collaterals and ascites, vasodilation was only observed in a small proportion of BCS patients. The findings of our study can not give a conclusive explanation for the lack of systemic vasodilation in most of our BCS patients. However, we can speculate that the intense acute-subacute obstruction to hepatic blood flow may promote some vasoconstrictive stimuli (20) aimed to reduce splanchnic blood flow that may, in part, compensate the vasodilatory factors triggered by portal hypertension. In addition, our BCS patients showed a mean normal hematocrit, substantially higher than cirrhotic patients. It is possible therefore that maintenance of blood viscosity may also prevent a further reduction in SVR (21).

Activation of vasoactive systems in the absence of systemic vasodilation in a high proportion of our patients is intriguing. This may be due in part to the so-called "hepatorenal reflex", elicited by an increase in intrahepatic pressure that could promote the activation of the renin-angiotensin-aldosterone axis(22). In fact, early studies conducted by Orloff et al.(23), showed that in dogs with experimentally induced minimal hepatic venous occlusion, there was a marked increment in aldosterone secretion before any change in plasma volume, blood pressure or systemic hemodynamics. Similarly a reduction in renal blood flow and glomerular filtration rate and a

reduced sodium excretion have been found in experimental models of portal hypertension secondary to hepatic venous outflow obstruction(24, 25) and in patients with cirrhosis in whom TIPS was transiently occluded(26). In addition, in patients with cirrhosis and portal hypertension a reduced venous tone with increased venous compliance and capacitance has been shown to be an important component contributing to the effective hypovolemic state that further activates the neurohumoral systems(27-29). Therefore, it is conceivable that the splanchnic venous bed, the portal-systemic collaterals and the systemic venous circulation might contribute to reduce the effective blood volume in BCS, especially in the early phases of the disease, further triggering the activation of the neurohumoral systems and plasma volume expansion.

Contrary to cirrhotics, BCS patients do not have increased CO. In cirrhosis, once the permissive factor of expanded plasma volume is present, CO increases. This is thought to be a compensatory mechanism to maintain arterial pressure from systemic vasodilation, but in addition to preserve an adequate tissue oxygen supply in spite of the frequent anemia found in cirrhosis(21). In that regard, we have previously shown that an increase in the low blood hemoglobin levels decreases CO in cirrhotic patients(30). The absence of anemia in BCS patients may explain at least in part the lack of increase in CO. This is supported by our finding of an inverse correlation between hematocrit and the cardiac index. Alternatively, it may be suggested that the lack of increase in CO despite plasma and blood volume expansion might be explained by reduced venous return from the inferior vena cava(31, 32), because of the compression by a hypertrophied caudate lobe(33), or from the splanchnic vascular bed because of outflow obstruction(26). The marked increase in CO observed after increasing venous return by TIPS placement clearly shows that the heart of BCS patients is able to have this adaptative response.

In summary, severe BCS patients had activation of vasoactive neurohumoral systems and expanded plasma volume. The systemic hemodynamics in patients with BCS are heterogeneous. In some patients, usually those with longer duration of the disease, these abnormalities are associated to peripheral vasodilation. However, two thirds of patients despite plasma volume expansion and activation of vasoactive systems, did not exhibit

systemic vasodilation, which is in marked contrast with what is observed in patients with cirrhosis.

Acknowledgements: The authors are indebted to Ms. M.A Baringo, L. Rocabert, R. Saez and N. Campos for their expert technical assistance and Ms M. Montaña for editorial support.

References

1. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003 Mar;38(3):364-371.
2. Perello A, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Suarez Y, Moitinho E, Cervantes F, et al. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatology* 2002 Jan;35(1):132-139.
3. Hernandez-Guerra M, Turnes J, Rubinstein P, Olliff S, Elias E, Bosch J, et al. PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004 Nov;40(5):1197-1202.
4. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988 Sep;8(5):1151-1157.
5. Kotelanski B, Groszmann R, Cohn JN. Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1972 Jul;63(1):102-111.
6. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980 Jan;78(1):92-99.
7. Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. Vasodilatation and sodium retention in prehepatic portal hypertension. *Gastroenterology* 1992 Mar;102(3):931-935.
8. Espinosa G, Font J, Garcia-Pagan JC, Tassies D, Reverter JC, Gaig C, et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001 Nov;80(6):345-354.
9. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973 Aug;60(8):646-649.
10. Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999 Jul;30(1):84-89.
11. Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004 Feb;39(2):500-508.
12. Asbert M, Jimenez W, Gaya J, Gines P, Arroyo V, Rivera F, et al. Assessment of the renin-angiotensin system in cirrhotic patients. Comparison between plasma renin activity and direct measurement of immunoreactive renin. *J Hepatol* 1992 May;15(1-2):179-183.
13. Salo J, Gines A, Gines P, Piera C, Jimenez W, Guevara M, et al. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997 Oct;27(4):645-653.
14. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume: International Committee for Standardization in Haematology. *J Nucl Med* 1980 Aug;21(8):793-800.
15. Pearson TC, Messinezy M, Westwood N, Green AR, Bench AJ, Green AR, et al. A Polycythemia Vera Updated: Diagnosis, Pathobiology, and Treatment. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2000:51-68.
16. Lieberman FL, Reynolds TB. Plasma volume in cirrhosis of the liver: its relation to portal hypertension, ascites and renal failure. *J Clin Invest* 1967;46(8):1297-1308.
17. Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction. *Hepatology* 1983 Jul;3(4):550-553.
18. Braillon A, Moreau R, Hadengue A, Roulot D, Sayegh R, Lebrec D. Hyperkinetic circulatory syndrome in patients with presinusoidal portal hypertension. Effect of propranolol. *J Hepatol* 1989 Nov;9(3):312-318.
19. Beattie C, Sitzmann JV, Cameron JL. Mesoatrial shunt hemodynamics. *Surgery* 1988 Jul;104(1):1-9.
20. Tsai MH, Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 2003 Nov;125(5):1452-1461.
21. Henriksen JH, Bendtsen F, Moller S. Normal red cell cardiac output in the hyperkinetic syndrome of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2001 May;34(5):782-783.
22. Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980 May;238(5):R390-R394.
23. Orloff MJ, Rooss TH, Baddeley R, Nutting R, Spitz B, Sloop R, et al. Experimental ascites. VI. The effects of hepatic venous outflow obstruction and

- ascites on aldosterone secretion. *Surgery* 1964 Jul;56:83-98.
24. Levy M. Renal function in dogs with acute selective hepatic venous outflow block. *Am J Physiol* 1974 Nov;227(5):1074-1083.
 25. Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, Santos JC, Hernando L, Lopez-Novoa JM. Effect of chronic and progressive hepatic outflow blockade on renal function in rats. *J Lab Clin Med* 1987 Jun;109(6):718-723.
 26. Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Dillon JF, Hayes PC. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut* 1997 May;40(5):664-670.
 27. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. The role of central blood volume in the development of sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996 Jan;110(1):193-198.
 28. Hadengue A, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Champigneulle B, Lebrec D. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis: a study of the response to acute blood volume expansion. *Hepatology* 1992 May;15(5):809-815.
 29. Andreu V, Perello A, Moitinho E, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol* 2002 Mar;36(3):356-361.
 30. Elizalde JI, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Cirera I, Escorsell A, Bandi JC, et al. Effects of increasing blood hemoglobin levels on systemic hemodynamics of acutely anemic cirrhotic patients. *J Hepatol* 1998 Nov;29(5):789-795.
 31. Luca A, Cirera I, Garcia-Pagan JC, Feu F, Pizcueta P, Bosch J, et al. Hemodynamic effects of acute changes in intra-abdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1993 Jan;104(1):222-227.
 32. Luca A, Feu F, Garcia-Pagan JC, Jimenez W, Arroyo V, Bosch J, et al. Favorable effects of total paracentesis on splanchnic hemodynamics in cirrhotic patients with tense ascites. *Hepatology* 1994 Jul;20(1 Pt 1):30-33.
 33. Bargallo X, Gilibert R, Nicolau C, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Bru C. Sonography of the caudate vein: value in diagnosing Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Dec;181(6):1641-1645.
 34. Robert Naeije. Pulmonary vascular function. In: Andrew J Peacock, Lewis J Rubin, eds. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. Second ed. London: Oxford University Press, 2005. 3-11.

ESTUDIO 2

Las prótesis de PTFE mejoran la permeabilidad de la derivación portosistémica percutánea intrahepática en enfermos con síndrome de Budd-Chiari.

PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome.

Manuel Hernández-Guerra , Juan Turnes, Pablo Rubinstein, Simon Olliff,

Elwyn Elias, Jaime Bosch and Juan Carlos García-Pagán

Hepatology 2004 Nov;40(5):1197-202.

Factor de impacto: 10.4

PTFE-Covered Stents Improve TIPS Patency in Budd-Chiari Syndrome

Manuel Hernández-Guerra,¹ Juan Turnes,¹ Pablo Rubinstein,¹ Simon Olliff,² Elwyn Elias,² Jaime Bosch,¹ and
Juan Carlos García-Pagán¹

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) have been shown to be an efficient portal-systemic derivative treatment for Budd-Chiari syndrome (BCS) patients uncontrolled by medical therapy. However, the main drawback of this condition is a very high rate of shunt dysfunction. Recently, polytetrafluoroethylene (PTFE)-covered stents have been shown to reduce the incidence of TIPS dysfunction in patients with cirrhosis. The aim of the study was to assess the incidence of TIPS dysfunction in 2 cohorts of BCS patients treated with bare or PTFE-covered stents. The study included 25 TIPS procedures (16 bare stents and 9 covered stents) with a median follow-up period of 20.4 months (range, 3.9–124.8). Fourteen of 16 patients (87%) receiving bare stents had TIPS dysfunction compared to 3 of the 9 patients (33%) receiving PTFE-covered stents ($P = .005$). The actuarial rates of primary patency in the bare-stent group were 19% at 1 year compared with 67% in the PTFE-covered stent group ($P = .02$; log-rank test). The number of additional interventional procedures to maintain TIPS patency was significantly greater in the bare-stent than in the PTFE-covered stent group (1.9 ± 1.2 vs. 0.6 ± 0.9 ; $P = .007$). The number of patients with clinical relapses was greater in the bare-stent group compared to the PTFE-covered stent group (13 vs. 5 episodes in 9 and 3 patients, respectively). **In conclusion**, PTFE-covered stents have a considerable advantage over bare stents for the TIPS treatment of BCS patients, with a lower dysfunction rate, a lower number of reinterventions, and fewer prosthesis requirements. PTFE-covered stents are preferable in patients with Budd-Chiari Syndrome. (HEPATOLOGY 2004;40:1197–1202.)

Budd-Chiari syndrome (BCS) is an uncommon liver disease defined as an obstruction to hepatic venous outflow at any level from the small hepatic veins to the junction of the inferior vena cava and the right atrium, excluding hepatic veno-occlusive disease.¹ The

obstruction of hepatic venous outflow leads progressively to sinusoidal congestion, centrilobular cell necrosis, and fibrosis, resulting in portal hypertension.² Regardless of the etiology, consequences of portal hypertension, such as variceal bleeding, refractory ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis, are very severe complications of BCS, with a potentially fatal outcome if not treated appropriately. Portal-systemic derivative procedures have been extensively used for patients unresponsive to conservative medical treatment, and surgical shunting has been the main strategy adopted over the last 20 years.³ However, no clear survival benefit has been demonstrated for surgical shunts, probably because of the great perioperative morbidity/mortality in such high-risk patients and the high incidence of shunt dysfunction (30%).^{1,4–6} After the first reports of the successful use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for the treatment of Budd-Chiari syndrome in 1993,^{7,8} surgical shunting has been progressively substituted in many centers with this less invasive approach.^{9–12}

Abbreviations: BCS, Budd-Chiari syndrome; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; PTFE, polytetrafluoroethylene.

From the ¹Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Institut de Malalties Digestives, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain; and ²Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK.

Received April 29, 2004; accepted June 22, 2004.

Supported by grants from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 02/0692 and FIS 02/0739); Instituto de Salud Carlos III (C 03/02), Fondo de Investigación Sanitaria (BEFI 538/03 [M.H.-G.]), Ministerio de Sanidad y Consumo (CM 0300123 [J.T.]), and Fundación Carolina, Ministerio de Educación y Cultura (P.R.).

Address reprint requests to: Juan Carlos García-Pagán, M.D., Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic, CVillarroel 170, Barcelona 08036, Spain. E-mail: jgarcia@medicina.ub.es; fax: (34) 934515522.

Copyright © 2004 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.20436

Indeed, it has been suggested that TIPS improves survival of BCS patients.¹²

Studies performed in patients with cirrhosis who are treated with TIPS have shown that TIPS dysfunction (thrombosis or stenosis of the shunt with the ensuing recurrence of portal hypertension complications) is a worrying complication that may occur in up to 60% of patients within 1 year of the TIPS procedure.¹³⁻¹⁶ Similar or even higher figures occur in BCS patients treated with TIPS.¹² As happens when surgical shunts occlude, TIPS occlusion or dysfunction may have a deleterious effect on long-term survival.^{5,17} In addition, TIPS dysfunction requires repeat invasive procedures to perform angioplasty or restenting, increasing patient discomfort, risks, and costs. It has recently been shown that the use of polytetrafluoroethylene (PTFE)-covered stents reduces the incidence of TIPS dysfunction in patients with cirrhosis who receive a TIPS for the treatment of variceal bleeding or refractory ascites.^{18,19} However, whether these new PTFE-covered stents improve TIPS patency in patients with BCS has not been evaluated so far.

The aim of the present study was to analyze and compare the incidence of TIPS dysfunction and the outcome in 2 cohorts of patients with BCS who were treated with TIPS using bare or PTFE-covered stents.

Patients and Methods

The study included 25 TIPS procedures (16 bare stents and 9 PTFE-covered stents) in 21 BCS patients, who despite appropriate medical treatment developed refractory ascites and esophageal variceal bleeding and were considered to have BCS uncontrolled by medical therapy. Fifteen patients were treated at the Hepatic Hemodynamic Laboratory of the Barcelona Liver Unit from January 1993 to April 2003; they represent all patients with BCS treated with TIPS at that hospital. Twelve patients received uncovered stents (Wallstent; Boston Scientific, Natick, MA); after repeated episodes of TIPS dysfunction with clinical recurrence of portal hypertension (3 events for each patient), 4 were re-treated by placing a PTFE-covered stent coaxially. Another 3 patients were treated with a PTFE-covered stent *ab initio* (Viatorr Endoprosthesis; WL Gore, Flagstaff, AZ). Six additional BCS patients treated with TIPS from January 2001 to April 2003 at the Birmingham Liver Unit were included in the analysis. Four and 2 patients received bare and PTFE-covered stents, respectively. All patients had extensive thrombosis of at least 2 hepatic veins and the possibility of performing hepatic vein angioplasty or stenting was excluded. The etiology of BCS was systematically investigated in the

patients as previously described.^{12,20} Child-Pugh score, Rotterdam prognostic score index, and Clichy score index and its recently modified version were calculated at the time of TIPS insertion.^{5,21,22} TIPS insertion was performed as previously described.¹² A continuous heparin infusion was initiated immediately after the portal vein was punctured, and an extrahepatic puncture site was ruled out. After 1 week, anticoagulation was shifted to warfarin and maintained for life. Once the etiological diagnosis was established, the specific treatment of the underlying disease, if present, was instituted.

Follow-up and TIPS Dysfunction. Follow-up visits were scheduled monthly during the first 3 months, every 3 months for the first year, and every 6 months thereafter. Each visit included a clinical examination and laboratory tests. Visits at months 6, 12, 18, 24, and 30 included Doppler ultrasonography. Hemodynamic evaluations and portography were repeated every 6 months and whenever TIPS dysfunction was suspected clinically or at Doppler ultrasound, in accordance with the following criteria: no Doppler signal showing thrombosis of the stent, reduction of portal blood flow velocity below 28 cm/s⁻¹, or reappearance of ascites.

TIPS dysfunction was always confirmed by hemodynamic study showing an increase of the portal pressure gradient above 12 mm Hg or by venography showing thrombosis of the stent, after which TIPS dysfunction was corrected by angioplasty or restenting.

End of follow-up was established at death, surgical shunt procedure, liver transplantation, or most recent evaluation, except for patients initially treated with bare stents who had repeated episodes of clinical recurrence and were subsequently treated with a PTFE-covered stent TIPS. These 4 patients were censored at insertion of the PTFE-covered stent.

Objectives. The primary endpoint of the study was TIPS dysfunction. Secondary endpoints included the number of reinterventions (balloon dilatation or restenting) to accomplish TIPS patency, the number of stents required, and the number of clinical events during follow-up and survival.

Statistical Analysis. Actuarial rates of shunt patency were estimated by the Kaplan-Meier method and compared in patients treated with bare and PTFE-covered prostheses using the log-rank test. Comparisons between groups were performed with the Student *t* test and the χ^2 test when appropriate. Significance was established at a *P* value less than .05. All calculations were performed using the SPSS 10.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL).

Table 1. Hepatic and Renal Function and Budd-Chiari Prognostic Scores at Time of TIPS Treatment With Bare or PTFE-Covered Stents

Function/Score	Bare Stents* (n = 16)	Covered Stents* (n = 9)
Bilirubin (mg/dL)	2.4 ± 1.0	3.6 ± 3.2
Prothrombin index (%)	56 ± 16	52 ± 21
Serum albumin (g/L)	32 ± 3	32 ± 9
Serum creatinine (mg/dL)	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.3
Child-Turcotte-Pugh score	9 ± 2	9 ± 2
Clichy score	5.8 ± 1.0	6.0 ± 1.1
Clichy score—modified	6.2 ± 1.9	6.9 ± 1.4
Rotterdam score	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.8

NOTE. Data are expressed as mean ± SD.

*No significant differences were found between any of the parameters analyzed.

Results

Patients. Twenty-five TIPS procedures in 21 BCS patients (6 men and 15 women; mean age, 40 years; age range, 17-54) were included in the study. The hematological and thrombophilic diagnostic workup disclosed 10 patients with chronic myeloproliferative disorders, 6 patients with coagulopathy disorders, and 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Three patients remained idiopathic after an extensive hematological study. As shown in Table 1, no significant differences in the hepatic or renal function or the Budd-Chiari prognostic scores were observed at the time of TIPS treatment with bare or PTFE-covered stents. The indications for TIPS insertion were ascites, variceal bleeding, and liver insufficiency in the bare stent group (13/1/2, respectively) and PTFE-covered stent group (5/2/2, respectively). Mild clinical encephalopathy was present at the moment of TIPS insertion in 1 patient in the bare-stent group and in 3 patients in the PTFE-covered group. In addition, 2 patients in the bare-stent group exhibited mild encephalopathy during follow-up in conjunction with TIPS dysfunction. Mild encephalopathy remained in only 1 patient in the PTFE-covered group despite TIPS patency.

Eleven patients in the bare-stent group (69%) had a puncture from the right hepatic vein stump to the right portal branch vein. 3 patients (19%) had a direct puncture from the intrahepatic portion of the inferior vena cava to the right portal vein and one to the left portal vein, and the remaining patient had a puncture from the right hepatic vein stump to the left portal vein. In the PTFE group, 6 patients (66%) had a puncture from the right hepatic vein stump to the right portal vein, and the other 3 patients (33%) had a puncture from the inferior vena cava to the right portal vein. Therefore, no substantial

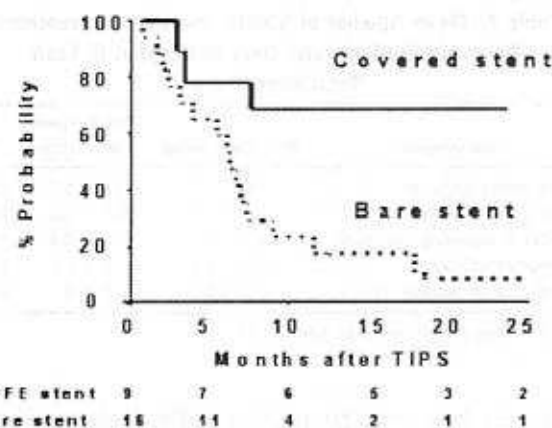


Fig. 1. Actuarial rate of primary patency (free of TIPS dysfunction).

technical differences between the groups were observed. In this series of patients, no complications related to the procedure were observed. The median follow-up period for the bare and PTFE-covered TIPS group were 21.2 months (range, 3.9-124.8) and 19.1 months (range, 7.7-31.3), respectively (not significant).

TIPS Dysfunction. Fourteen of 16 patients (87%) who received bare stents developed TIPS dysfunction during the follow-up compared to 3 of the 9 patients (30%) who received PTFE-covered stents ($P = .005$). As shown in Fig. 1, the actuarial rates of primary patency in the bare-stent group were 19% at 1 year and 9% at 2 years compared with 67% at 1 and 2 years in the PTFE-covered stent group ($P = .02$; log-rank test). This beneficial effect of PTFE stents was also evident when those PTFE patients initially treated with bare stents were not included twice in the analysis and censored at the time of PTFE stenting. In this subgroup, the actuarial rates of primary patency at 1 year were 18% in the bare-stent group and 60% in the PTFE-covered stent group ($P = .1$).

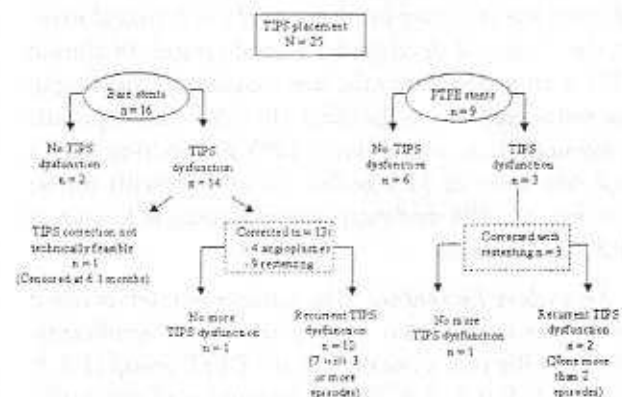


Fig. 2. Clinical course of the bare-stent and PTFE-covered stent groups.

Table 2. Mean Number of Stents, Invasive Interventions, Rehospitalizations, and Days in Hospital in Each Treatment Group

Interventions	Bare-Stent Group	PTFE-Covered Stent Group	P
Stents during follow-up	1.6 ± 1.7	0.4 ± 0.7	.03
Number of angioplasties	0.7 ± 0.7	0.1 ± 0.3	.01
Number of restenting procedures	1.2 ± 1.2	0.4 ± 0.7	.04
Hospital admissions	4.1 ± 1.3	2 ± 1.1	.002
Overall days in hospital	13 ± 12	4 ± 5	.05

NOTE. Data are expressed as mean ± SD.

In the bare-stent group, first TIPS dysfunction was clinically apparent in 6 cases (recurrence of ascites in 5 and of variceal bleeding in 1) and detected by follow-up hemodynamic evaluations in the other 8 cases (Fig. 2). TIPS dysfunction was corrected with angioplasty in 4 cases and restenting with bare stents in 9 cases (Fig. 2). Due to complete obliteration with thrombosis of the bare stent in the remaining patient, a new stent placement was technically unfeasible, and the patient was censored from the study at 6.1 months. He was still alive, with minimal ascites, after 2 years of follow-up. A second episode of TIPS dysfunction appeared during follow-up in 12 of these 13 patients (92%), manifesting as recurrent ascites in 4 and asymptomatic in the remaining 8. Restenting was performed in 6 cases and angioplasty alone in 5. In the remaining patient—despite confirmation of stent thrombosis—the demonstration by ultrasonography of spontaneous development of large collaterals associated with the absence of clinical symptoms led to an expectant attitude. Seven of 16 patients had more than 2 episodes of TIPS dysfunction. Only 2 patients (12.5%) treated with bare stents did not develop TIPS dysfunction after a mean follow-up of 22.7 months (13 and 33 months).

TIPS dysfunction occurred in 3 cases with PTFE-covered stents and was manifested by recurrent ascites. Dysfunction was corrected by insertion of a new coaxial stent. Of the 3 cases, 2 developed a second episode of clinical TIPS dysfunction 2 months later, requiring restenting in one and angioplasty in the other; the other patient persists as asymptomatic and without TIPS dysfunction after a total follow-up of 31 months. Six of 9 patients (66%) were free of TIPS dysfunction after a mean follow-up of 20.8 ± 7.0 months.

Secondary Endpoints. The number of interventional procedures to maintain TIPS patency was significantly greater in the bare stent than in the PTFE group (1.9 ± 1.2 vs. 0.6 ± 0.9; $P = .007$). The number of stents used during follow-up was also significantly greater in the bare group than in the PTFE group (Table 2).

Clinical relapses were more frequent in the bare-stent group compared to the PTFE-covered stent group (13 episodes in 9 patients vs. 5 episodes in 3 patients, respectively), although this difference did not reach statistical significance.

Two patients, both with bare stents, finally underwent orthotopic liver transplantation because of progressive deterioration of liver function. No patients died during the follow-up period.

Discussion

Bare stents used for the treatment of BCS are extremely efficient in the short term. However, TIPS dysfunction is a common problem associated with reappearance of clinical events and requiring multiple restenting and angioplasty sessions to restore TIPS patency. Indeed, the reported incidence of shunt dysfunction ranges between 40% and 75% in 3 TIPS series for BCS after an average follow-up of 26 months.^{12,23,24} These figures are greater than those reported for patients with cirrhosis who receive a TIPS for the treatment of portal hypertension (an average of 50% at 1 year¹⁹) and are probably influenced by the multiple coexisting underlying prothrombotic disorders present in BCS patients.²⁵ In patients with cirrhosis, the use of PTFE-covered stents has recently been shown to maintain long-term shunt patency, reducing the rate of dysfunction, the number of reintervention requirements, and the number of clinical events compared to patients who receive bare stents.^{19,26–30}

This study compared 2 cohorts of severe Budd-Chiari patients treated with TIPS using bare or PTFE-covered stents, with a detailed and prospective long-term follow-up. The results of the present study clearly show that the use of PTFE-covered stents is associated with a marked and significant reduction in the incidence of TIPS dysfunction compared to that seen with the use of bare stents. Correspondingly, a significantly lower number of reinterventions, stents, and balloon angioplasty procedures were required in the PTFE group. This was observed without significant differences in the length of follow-up between both groups.

A trend toward a reduced number of clinically relevant TIPS dysfunction episodes was observed in the PTFE-covered group. It is possible that our close follow-up and early management may have prevented the appearance of additional clinically relevant dysfunction events in the bare-stent group, as has been suggested by other investigators,^{18,31} but these events would have increased both the cost of the treatment and patient discomfort. Therefore, we estimate that the reduced reintervention rates and prosthesis requirements, the lower number of clinical re-

currence, hospital admissions, and overall days in the hospital largely counterbalance the higher costs of the PTFE stents. However, this should be confirmed by additional specific studies.

Four patients that were censored from the bare-stent group, after repeated TIPS dysfunction with recurrence of severe symptoms, were treated with PTFE stents and included as new cases in the PTFE group. However, similar results were observed when these 4 patients were excluded from the PTFE group (primary patency rate, 18% vs. 60%). These results strongly support the contention that PTFE-covered stents provide better results for TIPS not only for cirrhosis but also for BCS. In addition, they emphasize the feasibility and efficacy of PTFE-covered stents used not only for *de novo* indications but also for the correction of TIPS dysfunction in patients with severe clinical recurrence.^{26,30,32}

Importantly, it should be noted that no Budd-Chiari patient in this series who was treated with a PTFE-covered stent developed liver infarcts. Liver infarcts have been reported after PTFE stents in patients with liver cirrhosis and are due, in most cases, to the obstruction of the hepatic vein by the covered stent. The lack of liver infarcts in our patients is not unexpected. Indeed, hepatic veins are already occluded in Budd-Chiari patients, and in most of our cases the liver puncture to the portal vein went through the liver parenchyma (departing from a hepatic vein stump and sometimes from the intrahepatic portion of the vena cava) and not through a hepatic vein.

In conclusion, this study showed a substantial benefit of PTFE-covered TIPS over bare stents for the treatment of clinically symptomatic BCS patients, with lower dysfunction rates and fewer reinterventions and prostheses used, and suggests that PTFE-covered stents should be used preferentially to treat these patients.

Acknowledgment: The authors thank Ms. M. A. Baringo, L. Rocabert, and R. Saez for their expert technical assistance, and M. Montaña for editorial support.

References

- Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-371.
- Tanaka M, Wanless IR. 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* 1998;27:488-496.
- Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL. Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg* 2001;233:522-527.
- Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994;115:276-281.
- Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *HEPATOLOGY* 1999;30:84-89.
- Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *HEPATOLOGY* 2003;38:793-803.
- Ochs A, Sellinger M, Haag K, Noldge G, Herbst EW, Walter E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) in the treatment of Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 1993;18:217-225.
- Peltzer MY, Ring EJ, LaBerge JM, Haskal ZJ, Radosovich PM, Gordon RL. Treatment of Budd-Chiari syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:263-267.
- Blum U, Rossle M, Haag K, Ochs A, Blum HE, Hauenstein KH, et al. Budd-Chiari syndrome: technical, hemodynamic, and clinical results of treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1995;197:805-811.
- Ganger DR, Klapman JB, McDonald V, Matalon TA, Kaur S, Rosenblate H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis: review of indications and problems. *Am J Gastroenterol* 1999;94:603-608.
- Haskal ZJ, Marrin L, Cardella JF, Cole PE, Drouz A, Grassi CJ, et al. Quality improvement guidelines for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. SCVIR Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:131-136.
- Perello A, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Suarez Y, Moitinho E, Cervantes E, et al. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *HEPATOLOGY* 2002;35:132-139.
- Lind CD, Malisch TW, Chong WK, Richards WO, Pinson CW, Meranze SG, et al. Incidence of shunt occlusion or stenosis following transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Gastroenterology* 1994;106:1277-1283.
- Escorsell A, Garcia Pagan JC. Tips in the prevention of variceal rebleeding. Results of randomized controlled trials. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J, Sanchez Tapias JM, eds. *Treatments in Hepatology*. Barcelona: Masson, 1999:25-30.
- Bellis L, Moitinho E, Abraldes JG, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Acute propranolol administration effectively decreases portal pressure in patients with TIPS dysfunction. *Gut* 2003;52:130-133.
- Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296-1303.
- Bacher JB, Condat B, Hagege H, Plessier A, Belghiti J, Valla D. Long-term survival after portosystemic shunting for Budd-Chiari syndrome. Shunt patency is determinant [Abstract]. *HEPATOLOGY* 2004;38(Suppl 1):416A.
- Angermayr B, Cejna M, Koenig F, Karmel F, Hackl F, Gangl A, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *HEPATOLOGY* 2003;38:1043-1050.
- Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for tips: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469-475.
- Mahmoud AE, Mendoza A, Meshkhes AN, Olliffs, West R, Neuberger J, et al. Clinical spectrum, investigations and treatment of Budd-Chiari syndrome. *QJM* 1996;89:37-43.
- Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *HEPATOLOGY* 2004;39:500-508.
- Langler P, Escolano S, Valla D, Coste-Zeitoun D, Denie C, Mallet A, et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2003;39:496-501.
- Rosle M, Siegerstetter V, Ochs A, Buggisch P, Grandt D. Treatment of the Budd-Chiari syndrome (BCS) with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *J Hepatol* 2002;36(Suppl 1):194.
- Mancuso A, Fung K, Mela M, Tibballs J, Watkinson A, Burroughs AK, et al. TIPS for acute and chronic Budd-Chiari syndrome: a single-centre experience. *J Hepatol* 2003;38:751-754.

25. Denninger MH, Chait V, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Berezau A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *HEPATOLOGY* 2000;31:587-591.
26. Saxon RR, Timmermans HA, Uchida BT, Petersen BD, Benner KG, Rabkin J, et al. Stent-grafts for revision of TIPS stenoses and occlusions: a clinical pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:539-548.
27. Haskal ZJ. Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in humans: creation and revision with PTFE stent-grafts. *Radiology* 1999;213:759-766.
28. Andrews RT, Saxon RR, Bloch RD, Petersen BD, Uchida BT, Rabkin JM, et al. Stent-grafts for de novo TIPS: technique and early results. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:1371-1378.
29. Rose JD, Pimpalwar S, Jackson RW. A new stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Br J Radiol* 2001;74:908-912.
30. Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Thurnher S, Schoder M, Rand T, Angermayr B, et al. ePTFE-covered stent-grafts for revision of obstructed transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:365-372.
31. Rosch J, Keller FS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future perspectives. *World J Surg* 2001;25:337-345.
32. Haskal ZJ, Davis A, McAllister A, Furth EE. PTFE-encapsulated endovascular stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunts: experimental evaluation. *Radiology* 1997;205:682-688.

DISCUSSION

DISCUSION

El SBC es una enfermedad cuya gravedad viene dada por el desarrollo de fallo hepático fulminante en su forma aguda y por el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal (ascitis, fallo renal, varices esofagogástricas y hemorragia) en su forma subaguda-crónica.

En pacientes cirróticos, la hipertensión portal provoca una vasodilatación arteriolar esplácnica que, por una parte es clave en la posterior activación de sistemas vasoactivos que provocan la retención de sodio y agua y formación de ascitis, y de otra parte provoca la caída de resistencias sistémicas totales(74;75). Como consecuencia de esto último y para mantener la presión arterial en límites normales aumenta de forma compensadora el gasto cardiaco, que en fases avanzadas de la enfermedad se mantiene elevado a expensas del aumento del volumen sanguíneo. Este estado circulatorio caracterizado por caída de las resistencias, expansión de la volemia y aumento del gasto cardiaco es bien conocido en enfermos cirróticos y resume el estado hiperdinámico circulatorio en el que se encuentran estos enfermos, y juega un papel fundamental manteniendo e incluso agravando el síndrome de hipertensión portal. Sin embargo, se desconoce si los enfermos afectados de SBC comparten la misma secuencia de acontecimientos fisiopatológicos.

El primer estudio de esta tesis evalúa en un grupo amplio de pacientes con SBC grave cual es el estado circulatorio de estos enfermos, mediante estudio de la hemodinámica sistémica, sistemas neurohumorales vasoactivos y estudio de la volemia plasmática, y compara los resultados hemodinámicos con enfermos cirróticos de iguales características.

DISCUSION

El hallazgo más relevante de este estudio fue comprobar como, a diferencia de lo que ocurre en enfermos con cirrosis(23-26), los pacientes con SBC a pesar de tener ascitis y en un alto porcentaje varices esofágicas, no presentaban un estado circulatorio sistémico hiperdinámico con resistencias sistémicas bajas y gasto cardiaco elevado. Sin embargo, si fue evidente una activación de los sistemas vasoactivos con expansión de la volemia.

Estos resultados aportan datos que permiten adquirir nuevos conocimientos en la secuencia de eventos fisiopatológicos de esta enfermedad. Una primera parte del estudio pone de manifiesto que los enfermos con SBC tienen una activación de sistemas vasoactivos, como demuestran el aumento en la actividad de renina plasmática y los niveles elevados de aldosterona y norepinefrina. Esta activación se produce sin que los pacientes presenten vasodilatación esplácnica. Este hallazgo contrasta con la secuencia fisiopatológica descrita para enfermos con hipertensión portal sinusoidal y presinusoidal en los que la vasodilatación (predominantemente del territorio esplácnico) es un factor inicial que a través de provocar una hipovolemia efectiva desencadena la activación de los sistemas vasoactivos, que conduce a la retención renal de sodio y agua con la posterior formación de ascitis(24;26;76). Sin embargo, si bien los enfermos con SBC se comportaron de forma global como se ha descrito, un análisis más detallado puso de manifiesto que existía un subgrupo de pacientes, con formas más crónicas de SBC, en los que las resistencias vasculares periféricas estaban discretamente disminuidas. Este subgrupo de pacientes era el que presentaba una mayor expansión de la volemia plasmática. Todo ello demuestra que en los pacientes

DISCUSION

con SBC la presencia de vasodilatación no es una condición indispensable para la activación de los sistemas vasoactivos y expansión de volemia, pero que especialmente en aquellos pacientes con formas más evolucionadas de la enfermedad, contribuyen a su aparición.

A diferencia de lo observado en pacientes con cirrosis hepática y complicaciones semejantes de la hipertensión portal, la ausencia de vasodilatación en gran parte de nuestros pacientes con SBC, es llamativa. Posibles explicaciones podrían ser la presencia de un efecto vasoconstrictor esplácnico, similar al que experimentalmente se observa al ocluir parcialmente la vena porta(86), y que en nuestros enfermos se debería a la obstrucción brusca del flujo venoso hepático en los casos de Budd-Chiari agudo-subagudo. Otro factor que podría contribuir a mantener la resistencia vascular sistémica en rangos normales es el hecho que los enfermos con SBC tienen valores de hematocrito normales a diferencia de los enfermos cirróticos que comúnmente presentan anemia. Un mayor hematocrito podría compensar mecanismos que tendieran a provocar vasodilatación, bien por un aumento de la viscosidad (87) o como se ha demostrado en cirrosis hepática secuestrando el potente vasodilatador óxido nítrico(88;89). Por último, es probable que los enfermos con SBC, sobretodo en su fase precoz carezcan de la característica traslocación bacteriana de los enfermos cirróticos, por lo que la producción local de óxido nítrico en la circulación arteriolar esplácnica ligada a endotoxemia en estos enfermos sería menor(90).

La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona constatada en nuestra serie de enfermos antes de la existencia de cambios hemodinámicos, ya había

DISCUSION

sido observado por otros investigadores(91). Una posible explicación pudiera ser que existiera una hipovolemia efectiva, pero no por aumento de la capacidad del lecho vascular arteriolar (como sucede en la cirrosis por vasodilatación arteriolar y que se pone de manifiesto por la caída de las resistencias vasculares sistémicas), sino dependiente del lecho venoso. De hecho el sistema venoso supone tres cuartas partes de todo el continente vascular. Por ello es factible pensar que el lecho esplácnico venoso y la red de colaterales venosas de los enfermos con SBC también contribuyan, especialmente en fases precoces, en la activación de sistemas neurohumorales vasoactivos y expansión de la volemia. En este sentido cabe señalar que en los enfermos cirróticos se ha demostrado un aumento de la *compliance* venosa(92-94). Otra posible explicación para la activación de sistemas vasoactivos sin vasodilatación arteriolar sistémica podría especularse que fuera debida a la existencia de un *reflejo hepatorenal*, que estaría desencadenado por el aumento de presión a nivel intrahepático y portal, y que actuaría sobre el riñón estimulando la liberación de renina(95). Apoyando esta hipótesis estarían los estudio experimentales con obstrucción del flujo sanguíneo hepático en los que se demuestra que hay cambios en el flujo renal, en la tasa de filtración glomerular y en la excreción renal de sodio(96;97).

Un último interesante hallazgo de este estudio es el hecho de que los pacientes con SBC mantienen los valores de gasto cardiaco dentro del rango de la normalidad. En la cirrosis hepática existe un aumento del gasto cardiaco para compensar la caída de resistencias vasculares y poder mantener la

DISCUSION

presión arterial en límites normales. Por otra parte, también se ha sugerido que parte del aumento del gasto cardiaco pretende asegurar un adecuado suministro de oxígeno a los tejidos, compensando la menor cantidad de hemoglobina que lleva la sangre por la anemia que frecuentemente padecen los enfermos con cirrosis(87). En este sentido y apoyando este posible mecanismo fisiopatológico, nuestro grupo ya demostró como incrementos transfusionales del hematocrito hacen descender el gasto cardiaco en enfermos cirróticos(89). La ausencia de vasodilatación arteriolar y de anemia en nuestros pacientes podría explicar, al menos en parte, la ausencia de aumento en el gasto cardiaco a pesar de existir un aumento de la volemia como factor permisible para el aumento del mismo. Por otra parte, en el enfermo con SBC un menor retorno venoso debido a la interrupción del flujo esplácnico por obstrucción de las venas hepáticas(98) y en segundo lugar, a la estenosis de la vena cava inferior intrahepática por la frecuente hipertrofia del lóbulo caudado (99), podrían contribuir disminuyendo la precarga evitando el aumento del gasto cardiaco(100;101).

Un aspecto fundamental en el SBC es tratar las complicaciones derivadas del desarrollo de hipertensión portal, principalmente la aparición de ascitis y la prevención primaria o secundaria de la hemorragia por varices esofágicas. La eficacia de fármacos como los betabloqueantes con efecto Beta-1 (cronotrópico e inotrópico negativos) y Beta-2 (vasoconstrictor) es incuestionable en enfermos cirróticos, basada en numerosos estudios clínicos prospectivos aleatorizados. Sin embargo, el hallazgo de que enfermos con SBC a pesar de tener hipertensión portal no presenten vasodilatación arterial

DISCUSION

marcada y el gasto cardiaco sea normal, hace posible que la eficacia de estos fármacos pueda ser diferente. Es por tanto importante, tal y como recoge el documento de consenso de Baveno IV(38), investigar los riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico de la hipertensión portal específicamente en el SBC. Sin embargo, el hecho de que sea una enfermedad poco prevalente hará difícil la puesta en marcha de estudios prospectivos aleatorizados. En este sentido este primer trabajo dentro de esta tesis resultaría de enorme interés práctico.

En conclusión, los enfermos con SBC grave presentan activación de los sistemas vasoactivos y expansión de la volemia. Sin embargo, estos hallazgos no se acompañaron de una vasodilatación sistémica ni de aumento del gasto cardiaco, en clara oposición a lo que ocurre en enfermos cirróticos.

En un estudio previo publicado por nuestro grupo en enfermos graves con mala evolución, se confirmó que el TIPS con prótesis no recubiertas era una técnica terapéutica efectiva y segura para el tratamiento de enfermos con SBC. En nuestros pacientes tratados la supervivencia actuarial a 5 años fue del 90 % y en nuestro centro figura el TIPS como alternativa terapéutica de elección en los pacientes con formas graves de SBC. La eficacia del TIPS consiste en que restablece el flujo de salida hepático descongestionando el hígado y el sistema venoso portal. La técnica ha demostrado ser segura, pudiéndose llevar a cabo en más del 90% de los casos, con una baja tasa de morbimortalidad.

DISCUSION

No obstante, a modo semejante a lo que sucede cuando se utiliza en pacientes con cirrosis hepática, el uso del TIPS con prótesis no recubiertas en los pacientes con SBC se asocia a una alta incidencia de desarrollar disfunción con reaparición de la clínica (entre 40-75 %)(10;62;63;102), como cabria esperar en este tipo de enfermos gravados con enfermedades procoagulantes.

Las prótesis recubiertas de PTFE(103;104) han demostrado ser eficaces tanto de forma experimental(105;106) como posteriormente en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal reduciendo la incidencia de disfunción(107-110). Así varios estudios en pacientes con cirrosis han demostrado como los TIPS con prótesis recubiertas tienen una tasa menor de disfunción que los realizados con prótesis no recubiertas(65-67;110;111) e incluso un estudio mostró una mayor supervivencia(66). Es destacable que estos resultados no se acompañaron de un aumento en la aparición de nuevos o reincidentes episodios de encefalopatía hepática, y que la mayoría de episodios respondieron al tratamiento convencional sin necesidad de intervenir sobre el calibre de la prótesis.

La extensa experiencia de nuestro grupo implantando prótesis de PTFE y los excelentes resultados obtenidos en un ensayo clínico reciente, en el que participó nuestra unidad comparando las prótesis recubiertas de PTFE frente a las no recubiertas en pacientes cirróticos(65), animaron a nuestro centro a evaluar el papel de las prótesis recubiertas con PTFE en enfermos con SBC.

DISCUSION

Debido a la baja incidencia de esta enfermedad y con la idea de poder extraer conclusiones válidas, se invito a participar en el estudio a un grupo de trabajo con amplia experiencia en el manejo de esta enfermedad y en técnicas radiológicas intervencionistas(44;112;113), que sumaron su experiencia a la nuestra. En el periodo entre 1993 y 2003 se incluyeron 25 enfermos que fueron estudiados tras la implantación de un TIPS creándose dos grupos en función del tipo de prótesis utilizada, no recubierta o recubierta de PTFE.

Tras seguimiento clínico y estudio hemodinámico meticuloso de los enfermos con SBC incluidos, el análisis de los resultados con independencia del centro participante puso de manifiesto una menor incidencia de disfunción en los pacientes tratados con prótesis recubiertas de PTFE con respecto a los tratados con prótesis no recubiertas. Además, esto motivo que hubiese una disminución en el número de reintervenciones necesarias para corregir la disfunción, mediante angioplastia y nueva colocación de prótesis.

Otro hallazgo importante hace referencia al menor número de ingresos hospitalarios y a un menor número de días de hospitalización durante el seguimiento de los pacientes. Estos datos indican que no solo se evitaron nuevos episodios clínicos, que se asocian a una elevada morbimortalidad(114), sino que además todo ello contribuye a mejorar substancialmente la calidad de vida de estos enfermos y su percepción subjetiva de enfermedad(115). Por otra parte, estos resultados dan argumentos a favor del empleo de estas prótesis, que a pesar de su mayor coste económico inicial, probablemente quedase compensado por estas

DISCUSION

ventajas, si bien la demostración de este hecho queda fuera de los objetivos de este estudio.

La utilización de TIPS en pacientes con SBC es una opción terapéutica válida en centros con experiencia, por ser su realización técnicamente mas compleja que en enfermos cirróticos ya que requiriere en ocasiones un abordaje transcava(10;61;116). Sin embargo, el empleo de prótesis recubiertas de PTFE no se asoció a una mayor dificultad técnica a pesar de que un número elevado de enfermos requiriesen un abordaje transcava. A pesar de la menor incidencia de disfunción en el grupo tratado con prótesis recubiertas, y de forma semejante a lo descrito en pacientes cirróticos, no hubo diferencias en la tasa de encefalopatía entre ambos grupos. Otra complicación vinculada específicamente a las prótesis recubiertas es la isquemia hepática segmentaria debidas a la obstrucción del tracto de salida tras dilatación del extremo recubierto. Si bien se han comunicado casos aislados(109;117;118), es poco probable que este efecto adverso ocurra en enfermos afectos de SBC, en los que por definición ya se encuentra obstruido el flujo venoso hepático. De hecho en nuestra serie de enfermos no observamos ningún caso de deterioro de la función hepática secundaria a isquemia/infarto.

En conclusión, mediante este segundo estudio que aborda el aspecto terapéutico, se confirma que el TIPS resulta eficaz en el tratamiento del SBC grave al controlar la clínica de estos enfermos. Cuando el tratamiento se lleva a cabo con prótesis recubiertas, sigue siendo una técnica segura y además queda demostrado que mejora la efectividad de esta opción terapéutica al

DISCUSION

disminuir la tasa de complicaciones como es la disfunción mejorando aún más sus resultados.

CONCLUSIONES

ESTUDIO 1

- Los enfermos con SBC grave presentan activación de los sistemas neurohumorales vasoactivos con actividad de renina plasmática elevada y niveles elevados de aldosterona y norepinefrina. Esta activación se acompañó de un aumento de la volemia plasmática.
- A pesar de estos hallazgos y a diferencia de lo que ocurre en enfermos cirróticos con complicaciones de la hipertensión portal de gravedad semejante, los enfermos con SBC no presentan descenso de las resistencias vasculares sistémicas totales, al menos en fases iniciales, lo cual sugiere que otros mecanismos fisiopatológicos son responsables de la activación de sistemas vasoactivos y de la expansión de la volemia.
- En la cohorte de enfermos estudiada el gasto cardiaco permanece en rangos normales. Es probable que la ausencia de anemia y la disminución del retorno venoso influyan evitando un aumento del gasto cardiaco a pesar del aumento en la volemia plasmática.

ESTUDIO 2

- En los pacientes con SBC grave el TIPS constituye un tratamiento seguro y eficaz que controla los síntomas de la enfermedad refractaria a tratamiento médico.
- Las nuevas prótesis recubiertas de PTFE en el TIPS mejoran en enfermos con SBC la tasa de disfunción por estenosis o trombosis con respecto a las prótesis no recubiertas.
- La menor tasa de disfunción repercute en un menor número de reintervenciones, ingresos hospitalarios y días de estancia hospitalaria.
- En base a estos resultados las prótesis recubiertas de PTFE deberían ser la primera opción al utilizar el TIPS en enfermos con SBC.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ludwig J, Hashimoto E, McGill DB, van Heerden JA. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990 Jan;65(1):51-5.
- (2) Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003 Mar;38(3):364-71.
- (3) Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology* 2003 Oct;38(4):793-803.
- (4) Valla D, Hadengue A, El Younsi M, Azar N, Zeitoun G, Boudet MJ, et al. Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses. *Hepatology* 1997 Apr;25(4):814-9.
- (5) Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000 Mar;31(3):587-91.
- (6) Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S, Guillin MC, Casadevall N, Briere J, et al. Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2001 Feb;48(2):264-8.
- (7) Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988 Apr;94(4):1063-9.
- (8) Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, Der Meer FJ, et al. 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* 2000 Oct 1;96(7):2364-8.
- (9) Valla DC. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin Liver Dis* 2002 Feb;22(1):5-14.
- (10) Perello A, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Suarez Y, Moitinho E, Cervantes F, et al. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatology* 2002 Jan;35(1):132-9.
- (11) Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Schoch C. Modern diagnostics in chronic myeloproliferative diseases (CMPDs). *Ann Hematol* 2004;83 Suppl 1:S59-61.

BIBLIOGRAFIA

- (12) De S, V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ. 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* 1997;23(5):411-8.
- (13) Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005 May;129(4):553-60.
- (14) Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005 Apr 28;352(17):1779-90.
- (15) Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005 May 26;.
- (16) Espinosa G, Font J, Garcia-Pagan JC, Tassies D, Reverter JC, Gaig C, et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001 Nov;80(6):345-54.
- (17) Valla D, Dhumeaux D, Babany G, Hillon P, Rueff B, Rochant H, et al. Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 1987 Sep;93(3):569-75.
- (18) Mahmoud AE, Wilde JT, Elias E. Budd-Chiari syndrome and factor V Leiden mutation. *Lancet* 1995 Feb 25;345(8948):526.
- (19) Hadengue A, Poliquin M, Vilgrain V, Belghiti J, Degott C, Erlinger S, et al. The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology* 1994 Apr;106(4):1042-7.
- (20) Wanless IR, Peterson P, Das A, Boitnott JK, Moore GW, Bernier V. Hepatic vascular disease and portal hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: a clinicopathological study of 145 patients examined at autopsy. *Hepatology* 1990 Nov;12(5):1166-74.
- (21) Dilawari JB, Bambery P, Chawla Y, Kaur U, Bhusnurmath SR, Malhotra HS, et al. Hepatic outflow obstruction (Budd-Chiari syndrome). Experience with 177 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994 Jan;73(1):21-36.
- (22) Beattie C, Sitzmann JV, Cameron JL. Mesoatrial shunt hemodynamics. *Surgery* 1988 Jul;104(1):1-9.

BIBLIOGRAFIA

- (23) Kotelanski B, Groszmann R, Cohn JN. Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1972 Jul;63(1):102-11.
- (24) Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980 Jan;78(1):92-9.
- (25) Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction. *Hepatology* 1983 Jul;3(4):550-3.
- (26) Braillon A, Moreau R, Hadengue A, Roulot D, Sayegh R, Lebrec D. Hyperkinetic circulatory syndrome in patients with presinusoidal portal hypertension. Effect of propranolol. *J Hepatol* 1989 Nov;9(3):312-8.
- (27) Bolondi L, Gaiani S, Li BS, Zironi G, Bonino F, Brunetto M, et al. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology* 1991 May;100(5 Pt 1):1324-31.
- (28) Chawla Y, Kumar S, Dhiman RK, Suri S, Dilawari JB. Duplex Doppler sonography in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 Sep;14(9):904-7.
- (29) Miller WJ, Federle MP, Straub WH, Davis PL. Budd-Chiari syndrome: imaging with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 1993;18(4):329-35.
- (30) Gupta S, Barter S, Phillips GW, Gibson RN, Hodgson HJ. Comparison of ultrasonography, computed tomography and ^{99m}Tc liver scan in diagnosis of Budd-Chiari syndrome. *Gut* 1987 Mar;28(3):242-7.
- (31) Kane R, Eustace S. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome: comparison between sonography and MR angiography. *Radiology* 1995 Apr;195(1):117-21.
- (32) Kreef L, Freston JW, Clain D. Vascular radiology in the Budd-Chiari syndrome. *Br J Radiol* 1967 Oct;40(478):755-9.
- (33) Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999 Jul;30(1):84-9.
- (34) Vilgrain V, Lewin M, Vons C, Denys A, Valla D, Flejou JF, et al. Hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: imaging features. *Radiology* 1999 Feb;210(2):443-50.
- (35) Langlet P, Escolano S, Valla D, Coste-Zeitoun D, Denie C, Mallet A, et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2003 Oct;39(4):496-501.

BIBLIOGRAFIA

- (36) Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004 Feb;39(2):500-8.
- (37) Tang TJ, Batts KP, de Groen PC, van Hoek B, Haagsma EB, Hop WC, et al. The prognostic value of histology in the assessment of patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2001 Sep;35(3):338-43.
- (38) de FR. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005 Jul;43(1):167-76.
- (39) Min AD, Atillasoy EO, Schwartz ME, Thiim M, Miller CM, Bodenheimer HC, Jr. Reassessing the role of medical therapy in the management of hepatic vein thrombosis. *Liver Transpl Surg* 1997 Jul;3(4):423-9.
- (40) Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001 Feb;120(2):490-7.
- (41) Ishiguchi T, Fukatsu H, Itoh S, Shimamoto K, Sakuma S. Budd-Chiari syndrome with long segmental inferior vena cava obstruction: treatment with thrombolysis, angioplasty, and intravascular stents. *J Vasc Interv Radiol* 1992 May;3(2):421-5.
- (42) Fisher NC, McCafferty I, Dolapci M, Wali M, Buckels JA, Olliff SP, et al. Managing Budd-Chiari syndrome: a retrospective review of percutaneous hepatic vein angioplasty and surgical shunting. *Gut* 1999 Apr;44(4):568-74.
- (43) Raju GS, Felver M, Olin JW, Satti SD. Thrombolysis for acute Budd-Chiari syndrome: case report and literature review. *Am J Gastroenterol* 1996 Jun;91(6):1262-3.
- (44) Sharma S, Texeira A, Texeira P, Elias E, Wilde J, Olliff SP. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004 Jan;40(1):172-80.
- (45) Lopez RR, Jr., Benner KG, Hall L, Rosch J, Pinson CW. Expandable venous stents for treatment of the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 1991 May;100(5 Pt 1):1435-41.
- (46) Bilbao JI, Pueyo JC, Longo JM, Arias M, Herrero JI, Benito A, et al. Interventional therapeutic techniques in Budd-Chiari syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997 Mar;20(2):112-9.

BIBLIOGRAFIA

- (47) Ringe B, Lang H, Oldhafer KJ, Gebel M, Flemming P, Georgii A, et al. Which is the best surgery for Budd-Chiari syndrome: venous decompression or liver transplantation? A single-center experience with 50 patients. *Hepatology* 1995 May;21(5):1337-44.
- (48) Hemming AW, Langer B, Greig P, Taylor BR, Adams R, Heathcote EJ. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996 Jan;171(1):176-80.
- (49) Orloff MJ, Daily PO, Orloff SL, Girard B, Orloff MS. A 27-year experience with surgical treatment of Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 2000 Sep;232(3):340-52.
- (50) Bismuth H, Sherlock DJ. Portosystemic shunting versus liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1991 Nov;214(5):581-9.
- (51) Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994 Mar;115(3):276-81.
- (52) Jean-Baptiste Bachet, Bertrand Condat, Hervé Hagège, Aurélie Plessier, Jacques Belghiti, Dominique Valla. Long term survival after portosystemic shunting for Budd-Chiari syndrome. Shunt patency is determinant. *Hepatology* 38[4(Suppl. 1)], 416A. 2004.
- (53) Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL. Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg* 2001 Apr;233(4):522-7.
- (54) Pisani-Ceretti A, Intra M, Prestipino F, Ballarini C, Cordovana A, Santambrogio R, et al. Surgical and radiologic treatment of primary Budd-Chiari syndrome. *World J Surg* 1998 Jan;22(1):48-53.
- (55) Emre A, Ozden I, Poyanli A, Bilge O. Vena cava stenting and portorenal shunt in Budd-Chiari syndrome: combination of the 'modern' and the 'classical'. *Dig Surg* 2001;18(3):223-5.
- (56) Halff G, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Starzl TE. Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990 Jan;211(1):43-9.
- (57) Srinivasan P, Rela M, Prachalias A, Muiesan P, Portmann B, Mufti GJ, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Transplantation* 2002 Mar 27;73(6):973-7.
- (58) Ganguli SC, Ramzan NN, McKusick MA, Andrews JC, Phyliky RL, Kamath PS. Budd-Chiari syndrome in patients with hematological disease: a therapeutic challenge. *Hepatology* 1998 Apr;27(4):1157-61.

- (59) Ochs A, Sellinger M, Haag K, Noldge G, Herbst EW, Walter E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) in the treatment of Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 1993 Jun;18(2):217-25.
- (60) Peltzer MY, Ring EJ, LaBerge JM, Haskal ZJ, Radosевич PM, Gordon RL. Treatment of Budd-Chiari syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Vasc Interv Radiol* 1993 Mar;4(2):263-7.
- (61) Blum U, Rossle M, Haag K, Ochs A, Blum HE, Hauenstein KH, et al. Budd-Chiari syndrome: technical, hemodynamic, and clinical results of treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1995 Dec;197(3):805-11.
- (62) Ganger DR, Klapman JB, McDonald V, Matalon TA, Kaur S, Rosenblate H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis: review of indications and problems. *Am J Gastroenterol* 1999 Mar;94(3):603-8.
- (63) Rossle M, Olschewski M, Siegerstetter V, Berger E, Kurz K, Grandt D. The Budd-Chiari syndrome: outcome after treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Surgery* 2004 Apr;135(4):394-403.
- (64) Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Schoder M, Thurnher S, Ba-Ssalamah A, Angermayr B, et al. Repeat interventions for maintenance of transjugular intrahepatic portosystemic shunt function in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 2002 Feb;13(2 Pt 1):193-9.
- (65) Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for tips: Results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004 Feb;126(2):469-75.
- (66) Angermayr B, Cejna M, Koenig F, Karnel F, Hackl F, Gangl A, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology* 2003 Oct;38(4):1043-50.
- (67) Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, De SA, Fanelli F, Pepino D, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol* 2004 Feb;99(2):280-5.
- (68) JC Garcia-Pagan, M Hernandez-Guerra. Incidencia del Síndrome de Budd-Chiari en España. Resultados preliminares de la Red Española para el Estudio de Enfermedades Vasculares Hepáticas (ENVie). *Gastroenterol.Hepatol.* 28[supl 1]. 2005.
- (69) Lee FY, Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992 Oct;16(4):1043-8.

BIBLIOGRAFIA

- (70) Pizcueta P, Piqué JM, Fernández M, Bosch J, Rodés J, Whittle BJR, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992;103:1909-15.
- (71) Fernandez M, Garcia-Pagan JC, Casadevall M, Mourelle M, Pique JM, Bosch J, et al. Acute and chronic cyclooxygenase blockade in portal hypertensive rats. Influence on nitric oxide biosynthesis. *Gastroenterology* 1996;110:1529-35.
- (72) Albillos A, Colombato LA, Lee FY, Groszmann RJ. Octreotide ameliorates vasodilatation and Na⁺ retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993 Feb;104(2):575-9.
- (73) Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999 Apr;276(4 Pt 1):G1043-G1051.
- (74) Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988 Sep;8(5):1151-7.
- (75) Arroyo V, Gines P. Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis [editorial; comment]. *Gastroenterology* 1992 Mar;102(3):1077.
- (76) Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 1992 Feb;15(2):323-8.
- (77) Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. Vasodilatation and sodium retention in prehepatic portal hypertension. *Gastroenterology* 1992 Mar;102(3):931-5.
- (78) Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004 Feb 5;350(6):578-85.
- (79) Latimer J, Bawa SM, Rees CJ, Hudson M, Rose JD. Patency and reintervention rates during routine TIPSS surveillance. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998 May;21(3):234-9.
- (80) Jalan R, Harrison DJ, Redhead DN, Hayes PC. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS) occlusion and the role of biliary venous fistulae. *J Hepatol* 1996 Feb;24(2):169-76.
- (81) Ducoin H, El Khoury J, Rousseau H, Barange K, Peron JM, Pierragi MT, et al. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1997 May;25(5):1064-9.

BIBLIOGRAFIA

- (82) LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL. Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1993 Nov;4(6):779-86.
- (83) Haskal ZJ, Pentecost MJ, Soulen MC, Shlansky-Goldberg RD, Baum RA, Cope C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt stenosis and revision: early and midterm results. *AJR Am J Roentgenol* 1994 Aug;163(2):439-44.
- (84) Teng GJ, Bettmann MA, Hoopes PJ, Wagner RJ, Park BH, Yang L, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effect of bile leak on smooth muscle cell proliferation. *Radiology* 1998 Sep;208(3):799-805.
- (85) Sanyal AJ, Contos MJ, Yager D, Zhu YN, Willey A, Graham MF. Development of pseudointima and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: characterization of cell phenotype and function. *Hepatology* 1998 Jul;28(1):22-32.
- (86) Tsai MH, Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 2003 Nov;125(5):1452-61.
- (87) Henriksen JH, Bendtsen F, Moller S. Normal red cell cardiac output in the hyperkinetic syndrome of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2001 May;34(5):782-3.
- (88) Casadevall M, Pique JM, Cirera I, Goldin E, Elizalde I, Panes J, et al. Increased blood hemoglobin attenuates splanchnic vasodilation in portal- hypertensive rats by nitric oxide inactivation. *Gastroenterology* 1996 Apr;110(4):1156-65.
- (89) Elizalde JI, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Cirera I, Escorsell A, Bandi JC, et al. Effects of increasing blood hemoglobin levels on systemic hemodynamics of acutely anemic cirrhotic patients. *J Hepatol* 1998 Nov;29(5):789-95.
- (90) Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998 Aug 20;339(8):533-41.
- (91) Orloff MJ, Rooss TH, Baddeley R, Nutting R, Spitz B, Sloop R, et al. Experimental ascites. VI. The effects of hepatic venous outflow obstruction and ascites on aldosterone secretion. *Surgery* 1964 Jul;56:83-98.:83-98.
- (92) Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. The role of central blood volume in the development of sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996 Jan;110(1):193-8.

BIBLIOGRAFIA

- (93) Hadengue A, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Champigneulle B, Lebrech D. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis: a study of the response to acute blood volume expansion. *Hepatology* 1992 May;15(5):809-15.
- (94) Andreu V, Perello A, Moitinho E, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol* 2002 Mar;36(3):356-61.
- (95) Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980 May;238(5):R390-R394.
- (96) Levy M. Renal function in dogs with acute selective hepatic venous outflow block. *Am J Physiol* 1974 Nov;227(5):1074-83.
- (97) Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, Santos JC, Hernando L, Lopez-Novoa JM. Effect of chronic and progressive hepatic outflow blockade on renal function in rats. *J Lab Clin Med* 1987 Jun;109(6):718-23.
- (98) Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Dillon JF, Hayes PC. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut* 1997 May;40(5):664-70.
- (99) Bargallo X, Gilabert R, Nicolau C, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Bru C. Sonography of the caudate vein: value in diagnosing Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Dec;181(6):1641-5.
- (100) Luca A, Cirera I, Garcia-Pagan JC, Feu F, Pizcueta P, Bosch J, et al. Hemodynamic effects of acute changes in intra-abdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1993 Jan;104(1):222-7.
- (101) Luca A, Feu F, Garcia-Pagan JC, Jimenez W, Arroyo V, Bosch J, et al. Favorable effects of total paracentesis on splanchnic hemodynamics in cirrhotic patients with tense ascites. *Hepatology* 1994 Jul;20(1 Pt 1):30-3.
- (102) Mancuso A, Fung K, Mela M, Tibballs J, Watkinson A, Burroughs AK, et al. TIPS for acute and chronic Budd-Chiari syndrome: a single-centre experience. *J Hepatol* 2003 Jun;38(6):751-4.
- (103) Bloch R, Pavcnik D, Uchida BT, Krajina A, Kamino T, Timmermans H, et al. Polyurethane-coated Dacron-covered stent-grafts for TIPS: results in swine. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998 Nov;21(6):497-500.
- (104) Haskal ZJ, Brennecke LH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts formed with polyethylene terephthalate-covered stents: experimental evaluation in pigs. *Radiology* 1999 Dec;213(3):853-9.

BIBLIOGRAFIA

- (105) Nishimine K, Saxon RR, Kichikawa K, Mendel-Hartvig J, Timmermans HA, Shim HJ, et al. Improved transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency with PTFE-covered stent-grafts: experimental results in swine. *Radiology* 1995 Aug;196(2):341-7.
- (106) Haskal ZJ, Davis A, McAllister A, Furth EE. PTFE-encapsulated endovascular stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunts: experimental evaluation. *Radiology* 1997 Dec;205(3):682-8.
- (107) Haskal ZJ. Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in humans: creation and revision with PTFE stent-grafts. *Radiology* 1999 Dec;213(3):759-66.
- (108) Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Thurnher SA, Hittmair K, Schoder M, Lammer J. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with stent-grafts: initial experiences with a polytetrafluoroethylene-covered nitinol endoprosthesis. *Radiology* 2001 Nov;221(2):437-46.
- (109) Otal P, Smayra T, Bureau C, Peron JM, Chabbert V, Chemla P, et al. Preliminary results of a new expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *AJR Am J Roentgenol* 2002 Jan;178(1):141-7.
- (110) Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G, et al. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology* 2004 Jun;231(3):820-30.
- (111) Barrio J, Ripoll C, Banares R, Echenagusia A, Catalina MV, Camunez F, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol* 2005 Jul;55(1):120-4.
- (112) Mahmoud AE, Mendoza A, Meshikhes AN, Olliff S, West R, Neuberger J, et al. Clinical spectrum, investigations and treatment of Budd-Chiari syndrome. *QJM* 1996 Jan;89(1):37-43.
- (113) Mahmoud AE, Helmy AS, Billingham L, Elias E. Poor prognosis and limited therapeutic options in patients with Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 May;9(5):485-9.
- (114) Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998 Jun;114(6):1296-303.
- (115) Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001 Jan;120(1):170-8.

BIBLIOGRAFIA

- (116) Gasparini D, Del Forno M, Sponza M, Branca B, Toniutto P, Marzio A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt by direct transcaval approach in patients with acute and hyperacute Budd-Chiari syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 May;14(5):567-71.
- (117) Bureau C, Otal P, Chabbert V, Peron JM, Rousseau H, Vinel JP. Segmental liver ischemia after TIPS procedure using a new PTFE-covered stent. *Hepatology* 2002 Dec;36(6):1554.
- (118) Ferguson JW, Tripathi D, Redhead DN, Ireland H, Hayes PC. Transient segmental liver ischaemia after polytetrafluoroethylene transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure. *J Hepatol* 2005 Jan;42(1):145.

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

M. Hernández-Guerra, J.C. García-Pagán y el Grupo Europeo para el Estudio de Enfermedades Vasculares Hepáticas. Recomendaciones en el manejo diagnóstico y terapéutico de los enfermos con síndrome de Budd-Chiari". Gastroenterología y Hepatología 2004;27:473-479.

J.C. García-Pagán, **M. Hernández-Guerra**, J. Turnes, J. Bosch. "Trombosis portal no tumoral no cirrótica". Gastroenterología practica 2004;13(4).

M. Hernández-Guerra, J.C. García-Pagán, J. Bosch. " Increased hepatic resistance: A new target in the pharmacological therapy of portal hypertension". J of Clin Gastroenterol 2005;39:S131-S137.

Alvarez-Larran, Abrales JG, Cervantes F, **Hernandez-Guerra M**, Vizzutti F, Miquel R, Gilabert R, Giusti M, Garcia-Pagán, Bosch J "Portal hypertension secondary to myelofibrosis: A study of three cases". Am J Gastroenterol. 2005;100(10):2355-8.

OTRAS ACTIVIDADES

- **Otras actividades académicas desarrolladas durante la realización de la tesis**
 - Capacitación como **investigador en animales de experimentación** (Universitat de Barcelona, 2004) (8 créditos).
 - Acreditación como **director/operador de instalaciones radioactivas**, homologado por Consejo de Seguridad Nuclear (año 2004).