



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**“Tratamiento con Nebivolol de la  
Gastroenteropatía Portal Hipertensiva.  
Estudio Experimental”**

TESIS DOCTORAL

**Eduardo Domínguez-Adame Lanuza**

Sevilla, 2009

## ÍNDICE

I.	JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
II.A.	Hipertensión Portal.....	8
II.B.	Hemorragia Digestiva. Generalidades.....	23
II.C.	Hipertensión Portal y Hemorragia Digestiva. Terapéutica.....	31
II.D.	Gastroenteropatía Portal Hipertensiva. Entidad Nosológica.....	50
II.E.	Fisiopatología del Tono Vascular.....	56
II.F.	Nebivolol.....	60
II.G.	Anatomía e Histología Comparada del Aparato Digestivo.....	63
III.	MATERIAL.....	71
III.A.	Centro de Desarrollo del Estudio de Investigación Experimental.....	72
III.B.	Animal de Investigación y Experimentación.....	72
III.C.	Anestesia en Animal.....	74
III.D.	Material e Instrumental Quirúrgico.....	74
III.E.	Material e Instrumental de Anatomía Patológica.....	75
IV.	MÉTODO.....	76
IV.A.	Modelo Experimental.....	77
IV.B.	Fase de Investigación.....	79
IV.C.	Valoración de Parámetros.....	82
	IV.C.1. Macroscópicos.....	83
	IV.C.2. Microscópicos.....	84
IV.D.	Método Estadístico.....	85
V.	RESULTADOS.....	87
V.A.	Resultados Fase de Investigación de Gastroenteropatía Portal Hipertensiva (Grupo I).....	88
	V.A.1. Resultados Macroscópicos Grupo I.....	88

V.A.2. Resultados Microscópicos Grupo I... ..	96
V.B. Resultados Fase de Investigación de Gastroenteropatía Portal	
Hipertensiva tratada con Nebivolol (Grupo II).....	106
V.B.1. Resultados Macroscópicos Grupo II. ....	107
V.B.2. Resultados Microscópicos Grupo II. ....	113
V.C. Resultados Grupo Control (Grupo III). ....	127
VI. DISCUSIÓN. ....	128
VII. CONCLUSIONES. ....	146
VIII. BIBLIOGRAFÍA. ....	149

## **I. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.**

La Gastroenteropatía Portal Hipertensiva o Congestiva es una entidad nosológica, que se caracteriza por alteraciones vasculares estructurales en el tracto gastrointestinal y se ha sumado, recientemente, a las posibles causas de sangrado digestivo y de anemia en el enfermo hipertenso portal.

Esta entidad es una alteración en la microcirculación de la mucosa y submucosa gastroentérica secundaria al aumento de la tensión vascular en el territorio esplácnico. En la afectación gástrica, se produce una situación similar a las lesiones agudas de la mucosa gástrica donde el sangrado espontáneo o por noxas (antiinflamatorios no esteroideos, alcohol,...) se presentan con cierta facilidad. Estas lesiones se habían descrito en los estudios endoscópicos del tracto digestivo alto, por lo que se conocía su existencia a nivel gástrico y en algunos casos a nivel duodenal. Recientemente, se ha tenido constancia de alteraciones de la microcirculación en el resto del tubo digestivo, las cuáles podrían ser sus consecuencias dentro de los cuadros hemorrágicos de la hipertensión portal.

El objetivo de este estudio es valorar la vascularización digestiva (antro gástrico, duodeno, yeyuno, íleon, colon y recto) bajo hipertensión portal con el fin de determinar su extensión y posibles consecuencias en los segmentos gastrointestinales. Para ello se crea un modelo experimental dónde se produce una hipertensión portal prehepática y se estudian las alteraciones macroscópicas e histológicas que se producen en la mucosa y submucosa digestiva por el aumento de la presión venosa esplácnica.

La demostración de la existencia de las lesiones en la mucosa gástrica, duodenal, yeyunal, ileal, colónica y rectal, es decir, gastroenteropatía portal hipertensiva, nos asentará la hipótesis de que puede ser causa de cuadros de

hemorragia digestiva de origen desconocido o anemias ferropénicas idiopáticas en el enfermo hipertenso portal, afectando todo el tubo digestivo, no solamente a la encrucijada gastroduodenal. La gastroenteropatía portal hipertensiva, desde su conocimiento como entidad nosológica, ha determinado la revisión de la metodología diagnóstica y terapéutica en cuadros de hemorragia digestiva sin filiar en los enfermos hipertensos portales.

Si se comprueba en el modelo experimental previo las alteraciones previsibles en la microcirculación de la mucosa y submucosa digestiva, se establece un segundo modelo experimental donde una vez producida una hipertensión portal prehepática, se aplica un fármaco betabloqueante, nebivolol; con propiedades de disminución de la tensión vascular en el territorio esplácnico, modulación de la regulación y producción del óxido nítrico en el endotelio vascular, al objeto de comprobar las modificaciones (regresión o no) histopatológicas de dicha microcirculación en la pared digestiva y valorar su potencial eficacia en la prevención del sangrado y anemia en la hipertensión portal.

## **II. INTRODUCCIÓN.**

## **II.A. HIPERTENSIÓN PORTAL.**

La hipertensión portal se define como el aumento sostenido de la presión hidrostática en el sistema venoso portal, con lo cual el gradiente de presión que se genera entre la vena porta y la vena cava inferior sobrepasa los 5 mmHg, considerado el valor límite de lo normal. A consecuencia de ello, se desarrolla una extensa circulación colateral, la que deriva una parte importante del flujo portal a la circulación sistémica. El aumento de la presión venosa en este territorio hace que se desarrollen nuevas vías de circulación sanguínea hepatofugas en vasos no preparados para recibir tal torrente de sangre. Hoy en día se define globalmente como el conjunto de cambios hemodinámicas en la circulación portal y extrahepática. La trascendencia de este síndrome, muy frecuente en el curso de las enfermedades hepáticas crónicas, viene determinada por sus graves consecuencias: hemorragia digestiva, ascitis, encefalopatía hepática, trastorno del metabolismo de fármacos y sustancias endógenas normalmente depuradas por el hígado, esplenomegalia e hiperesplenismo entre otros (1).

### ANATOMÍA Y CIRCULACIÓN DEL SISTEMA VENOSO PORTAL

La vena porta, cuya longitud es entre 6 y 8 centímetros (cm) y cuyo diámetro oscila entre los 0,8 y 1,4 cm en circunstancias fisiológicas, está formada por la confluencia de la vena esplénica y la vena mesentérica superior por detrás del cuello pancreático y constituye el componente más posterior de la triada portal del ligamento hepatoduodenal. La vena mesentérica inferior, aunque presenta variaciones anatómicas, suele introducirse en la vena esplénica en la confluencia con la vena mesentérica superior o en sus proximidades. La vena gástrica izquierda drena la

curvatura menor del estómago y suele introducirse en la vena porta cerca de su origen (1).

El aporte sanguíneo del hígado es doble: la vena porta y la arteria hepática, está coordinado por un sistema regulador compensatorio. La sangre procedente de ambos sistemas se mezclan en el sinusoides hepático. El flujo venoso del hígado es recogido por las venas suprahepáticas, que desembocan en la vena cava inferior cerca del diafragma. El flujo sanguíneo hepático, en condiciones normales, es de 600-1200 mililitros (ml) por minuto (2, 3) y supone, aproximadamente, el 25% del gasto cardíaco. La arteria hepática aporta un 30% del flujo sanguíneo hepático y un 50% del oxígeno utilizado por el hígado. El resto lo suministra la vena porta. El flujo sanguíneo portal constituye una función indirecta de la vasoconstricción y la vasodilatación arteriales viscerales; en cambio, el flujo arterial hepático está regulado directamente por la inervación simpática y las catecolaminas circulatorias. En consecuencia, la constricción o dilatación de las arteriolas hepáticas pueden compensar las alteraciones del flujo sanguíneo portal provocadas por alteraciones circulatorias viscerales. De este modo, la vasodilatación autorreguladora arterial hepática puede preservar el flujo sanguíneo hepático normal, incluso en casos de descensos significativos del flujo portal producidos por shock, hipovolemia, vasoconstricción visceral o cortocircuito portosistémico. Aunque la oxigenación hepática pueda preservarse de esta manera, un aumento del flujo arterial hepático no reemplaza los reguladores esenciales del metabolismo y el crecimiento hepático (por ejemplo la insulina), que están presentes en la sangre venosa portal. Una restricción prolongada de la perfusión portal, tal como se observa en la colateralización portosistémica inducida por la hipertensión portal o en los cortocircuitos portosistémicos creados quirúrgicamente, produce una

privación de estos factores hepatotróficos, que en última instancia contribuyen a la aparición de atrofia e insuficiencia hepática (1, 2).

La vena porta es el tronco final formado por la unión de las venas esplénicas y mesentéricas. Conduce al hígado toda la sangre proveniente del bazo, páncreas, estómago, duodeno, intestino y mesenterio. La sangre portal tiene la peculiaridad de tener una saturación de oxígeno superior a la de otros territorios venosos y contiene, además, productos de la absorción intestinal junto con numerosas sustancias humorales de origen esplácnico que en su mayor parte son metabolizados en el hígado. Al llegar a éste, la vena porta se divide en dos ramas, izquierda y derecha, que van a ramificarse en ambos lóbulos hepáticos.

Las ramificaciones terminales de la vena porta circulan por los espacios portales junto a las ramas de la arteria hepática. La sangre portal se distribuye por el territorio capilar hepático (sinusoides), donde se mezcla con la sangre procedente de la arteria hepática y entra en contacto con las células de Kupffer y con el polo sinusoidal de las células hepáticas. A través de los espacios de Disse se efectúan los intercambios metabólicos. La sangre eferente de los sinusoides es recogida por las venas centrolobulillares tributarias de las distintas venas suprahepáticas, a través de las cuáles retorna a la circulación sistémica.

En el individuo normal, la vena porta conduce al hígado toda la sangre que ha irrigado a los órganos esplácnicos. Sin embargo, cuando existe una hipertensión portal, una proporción sustancial del flujo no llega al hígado, puesto que es derivado a la circulación sistémica a través de una extensa red de colaterales. El aumento de la presión portal promueve la formación de esta circulación colateral portosistémica por la dilatación de

comunicaciones preexistentes pero funcionalmente cerradas. Existen varios sistemas anastomóticos portosistémicos entre el territorio portal y el de las venas cavas: 1) Los más importantes son los radicales, constituidos por el pedículo de portocava superior. Está formado por colaterales ascendentes que, a partir de las venas coronario-estomáquicas y venas gástricas cortas, forman las varices esofagogástricas (4, 5). Drenan en la vena cava superior a través de la vena ácigos. 2) El pedículo portocava inferior, formado por colaterales descendentes, drenan en la vena cava inferior a través de la vena mesentérica y del plexo hemorroidal. 3) El pedículo posterior o sistema de Retzius está formado por las colaterales posteriores que drenan en las venas renales y cava inferior a través de las venas retroperitoneales. 4) Otro sistema colateral importante es el derivado de los remanentes de la circulación fetal (venas umbilicales, periumbilicales y canal de Arancius), que comunica la rama izquierda de la porta con el sistema de la vena cava inferior. Finalmente las venas portas accesorias o venas de Sappey pueden conducir la sangre portal al hígado cuando existe un bloqueo mecánico en el tronco de la vena porta.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Las presiones normales de la vena porta oscilan entre 3 y 6 milímetros de mercurio (mmHg), con variaciones circadianas diarias. Por lo general, se detectan elevaciones transitorias de la presión después de comer, de hacer ejercicio y de realizar maniobras de Valsalva. Las elevaciones mantenidas de la presión de la vena porta mayores a 10 mmHg pueden provocar un cortocircuito gradual de sangre desde la circulación portal a la circulación sistémica adyacente de baja presión a través de ciertos vasos colaterales (1). En la circulación portal, como en cualquier otro sistema hemodinámico, el gradiente de presión entre los extremos de un vaso (P) es

directamente proporcional al flujo sanguíneo a través del mismo (Q) y a las resistencias que se oponen a este flujo (R), y que viene definido por la ecuación  $P = Q \times R$ . Aplicando estos datos a la circulación hepática, P representa el gradiente de presión entre la vena porta y las venas suprahepáticas; Q el flujo sanguíneo portal, y R las resistencias vasculares al flujo portal ejercidas por la vena porta, las vénulas portales intrahepáticas, los sinusoides, las vénulas hepáticas terminales y las venas suprahepáticas. Un aumento del flujo portal o de las resistencias vasculares en cualquiera de estos distintos niveles provocará un aumento de la presión de perfusión efectiva en el sistema porta, y podrá dar lugar a una hipertensión portal. Las resistencias vasculares en un sistema hemodinámico no son medibles directamente, pero pueden calcularse si se miden simultáneamente flujo sanguíneo y gradiente de presión ( $R = P / Q$ ). Diversos factores influyen en las resistencias vasculares: la viscosidad sanguínea, la longitud del vaso y el radio del mismo. Dado que los dos primeros se mantienen relativamente constantes, el factor que más influye en la resistencia vascular es el radio del vaso. Una pequeña disminución del calibre de los vasos puede provocar un marcado aumento de las resistencias vasculares y del gradiente de presión, si no se acompaña de una reducción simultánea del flujo sanguíneo.

La presión portal puede aumentar a consecuencia de un incremento de las resistencias vasculares intrahepáticas, por un aumento del flujo sanguíneo portal, o una combinación de ambos factores. Tradicionalmente se ha considerado que la hipertensión portal obedecía exclusivamente, a un aumento de las resistencias vasculares. Hoy en día se sabe que ambos hechos son igualmente importantes (1).

Se han propuesto teorías que intentan explicar la fisiopatología de la hipertensión portal, basándose en cada uno de estos factores. La teoría retrógrada sostiene que la hipertensión portal es debida, esencialmente, a un aumento de las resistencias vasculares al flujo portal, al bloqueo que ejerce la patología hepática al flujo sanguíneo. Ello ocasionaría un aumento de la presión en el territorio anterior al obstáculo. Según esta teoría el flujo portal, no solamente aumentaría, sino que se encontraría disminuido. Hasta hace pocos años esta era la teoría etiopatogénica que predominaba en la explicación fisiopatológica de la hipertensión portal (6). Hoy día se ha demostrado en numerosos estudios, sobre todo experimentales, que en todos los modelos de hipertensión portal tanto prehepática como intrahepática, existe un marcado aumento del flujo a nivel portal. Esta elevación del flujo portal llega a ser tan importante, que las resistencias vasculares del sistema, calculadas por la relación existente entre la presión y el flujo sanguíneo ( $\text{Resistencias} = \text{Presión} / \text{Flujo}$ ), es comparable a la existente en ausencia de hipertensión portal. Estas observaciones dieron un fuerte apoyo a la teoría anterógrada o de hiperflujo, que sostiene que la hipertensión portal es debida, fundamentalmente, a un aumento del flujo sanguíneo portal (7).

En realidad, hoy día, sabemos que la hipertensión portal se debe, en la mayoría de los casos, a una combinación de ambos factores (8). El aumento de la resistencia vascular es el factor inicial que provoca la aparición de la hipertensión portal en la mayoría de las situaciones clínicas en las que aparece este síndrome. Sin embargo, una vez que se ha producido el aumento de la presión portal y el desarrollo de la circulación colateral, aparece un aumento muy importante del flujo sanguíneo en el sistema venoso portal, al tiempo que estas nuevas colaterales tienden a disminuir las resistencias vasculares. De esta forma, en fases avanzadas, cuando la

circulación colateral es extensa, el aumento del flujo sanguíneo es un factor de gran importancia en el mantenimiento de la hipertensión portal.

La justificación de la teoría retrógrada, la que defiende que la hipertensión portal es debida a un aumento de las resistencias vasculares al flujo sanguíneo portal, hay que encontrarla en las lesiones histopatológicas que presenta el hígado tras la agresión. Hoy en día se define la cirrosis hepática como una entidad que constituye el estadio final de las distintas hepatopatías, y que está objetivada histopatológicamente por la destrucción difusa del parénquima hepático, regeneración desordenada y proliferación del tejido conjuntivo, lo cual determina la desestructuración de la arquitectura lobulillar y vascular del hígado. Cualquiera de los agentes etiológicos (tóxicos, infecciosos, autoinmunes, etc...) capaces de producir hepatopatías dan lugar a una situación común: la necrosis hepatocelular. La necrosis conlleva, en primer lugar, a la aparición de colágeno en las áreas muertas (formación de septos pasivos), además de un aumento de la fibrogénesis (formación de septos activos) (9). Finalmente la necrosis es seguida de regeneración que, en estas circunstancias, se hace de forma desordenada dando lugar a nódulos. Todo ello determina una distorsión de la estructura vascular y hepatocitaria (10), que provocan un aumento de las resistencias vasculares al flujo portal y, secundariamente, isquemia hepatocitaria con la necrosis subsiguiente, lo cual perpetúa el progreso (11, 12).

En relación a la teoría anterógrada, es evidente que el hiperaflujo sanguíneo portal en la hipertensión portal crónica está íntimamente ligado al desarrollo de circulación colateral portosistémica y con la aparición de shunts intrahepáticos, anatómicos o funcionales. Esto hace que pasen a la circulación sistémica gran cantidad de sustancias vasoactivas

vasodilatadoras, de origen esplácnico que no han podido ser inactivadas por el hígado, algunas de las cuáles tienen además una síntesis aumentada cuando existe hipertensión portal. Las sustancias vasodilatadoras de origen esplácnico no son bien conocidas, aunque parece que el glucagón juega un papel primordial (13). Otras sustancias serían la histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas, tromboxanos B<sub>2</sub>, colecisticinina, secretina, gastrina, polipéptido intestinal vasoactivo, neurotensina, sustancia P y somatostatina (14, 15).

A la vasodilatación esplácnica contribuyen, además, otros factores de gran importancia como la disminución de la sensibilidad vascular a los estímulos vasoconstrictores endógenos (16). Esta anormal reactividad vascular puede ser facilitada por el hiper glucagonismo (17). Por otra parte, pueden desempeñar un papel importante factores neurogénicos, ya sea por estimulación directa de diferentes vasodilatadores así como por la alteración en el número y afinidad de los receptores adrenérgicos. Finalmente se ha sugerido que un aumento de los niveles circulantes de sales biliares y de endotoxinas podría contribuir a la elevación del flujo sanguíneo esplácnico (18, 19). Estas alteraciones desencadenan una serie de respuestas neurohormonales destinadas a mantener la tensión arterial en niveles normales, como son la activación del sistema nervioso simpático (20), del sistema renina angiotensina y de la hormona antidiurética (ADH), que tienen importantes consecuencias en la fisiopatología de la ascitis y de la insuficiencia renal funcional del cirrótico (21). La activación de estos sistemas vasoconstrictores endógenos pueden determinar que, en fases avanzadas coexistan una intensa vasodilatación esplácnica y sistémica con una vasoconstricción renal y de otros órganos extraesplácnicos, sobre todo del músculo esquelético.

## COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

La presión mantenida de la vena porta por encima de 10 mmHg provoca, como ya se ha comentado, un cortocircuito gradual de sangre desde la circulación portal a la circulación sistémica por medio de vasos colaterales. Se considera que la formación y expansión de estas colaterales progresan por medio de angiogénesis activa. Esta evolución patológica de los mismos conlleva una serie de consecuencias subsecuentes a la hipertensión portal.

### \* Circulación colateral. Hemorragia digestiva.

La existencia de hipertensión portal promueve la apertura de vasos que comunican la vena porta con las venas cava superior e inferior. Desde el punto de vista funcional podemos distinguir dos tipos de circulación colateral: el que deriva sangre portal a la circulación sistémica (colaterales portosistémicas o hepatofugales) y el que “puentea” un obstáculo en el eje esplenoportal (colaterales hepatopetales). Este último tipo de circulación colateral se observa, sobre todo, en los casos de hipertensión portal de origen prehepático. Las colaterales hepatofugales se pueden dividir en dos grupos, las ascendentes (colaterales gastroesofágicas que darán lugar a las varices esofágicas) y las descendentes y posteriores (22). Ambos tipos de circulación colateral portosistémica darán lugar a las manifestaciones asociadas, al “shunting” portosistémico, pero se diferencian clínicamente en que las colaterales descendentes y posteriores, a diferencia de las anteriores, no dan hemorragias. El que aparezcan uno u otro tipo de circulación colateral depende, básicamente, de factores constitucionales, aunque parezca que otro tipo de factores (como los humorales) influyan en su desarrollo. La aparición de un tipo u otro de colaterales explica el hecho de que podamos encontrar un aumento del gasto cardíaco secundario a los

shunts portosistémicos en enfermos con clínicas hemorrágicas junto a otros que nunca sangraron. Ambos tienen circulación colateral y sobrecarga sistémica.

\* Derivación portosistémica.

La derivación de sangre portal a la circulación sistémica tiene importantes consecuencias fisiológicas y hemodinámicas. La disminución de la sangre portal que perfunde el hígado puede dar lugar a isquemia y atrofia hepática. Asimismo, con la sangre portal pasan a la circulación sistémica numerosas sustancias que normalmente son metabolizadas en el hígado. Ello es de gran importancia en la fisiopatología de la encefalopatía hepática, en la hiperdinamia, en la aparición de bacteriemias, y provoca un aumento de las concentraciones de sangre periférica de algunas hormonas y sustancias humorales vasoactivas. Es probable que el shunting portosistémico intervenga en la patogénesis del aumento del flujo sanguíneo esplácnico que se encuentra en la hipertensión portal avanzada, como respuesta homeostática dirigida a mantener el flujo sanguíneo hepático en los niveles normales. Aparte de la importancia de este hecho en el mantenimiento de la hipertensión portal, esta circulación esplácnica hiperdinámica es un factor de gran importancia en la aparición de las alteraciones circulatorias sistémicas que acompañan a la hipertensión portal.

\* Hemodinámica sistémica.

La hipertensión portal avanzada se asocia a un trastorno característico de la hemodinámica sistémica. Este consiste en un aumento del gasto cardíaco y una disminución de la tensión arterial, con una reducción muy acentuada de la resistencia vascular sistémica. Estos pacientes presentan, por tanto, una circulación sistémica hiperdinámica (23), con una intensa

vasodilatación arteriolar. En la patogenia de estas alteraciones juega un papel muy importante el shunting portosistémico, a través de varios mecanismos, promoviendo una vasodilatación esplácnica, derivando a la circulación sistémica sustancias vasoactivas normalmente inactivadas por el hígado, y tal vez actuando de forma similar a una fistula arteriovenosa. Estas alteraciones tienen una gran importancia, pues desencadenan una serie de respuestas humorales dirigidas a mantener la tensión arterial en niveles normales, como es la activación del sistema renina-angiotensina, con profundas consecuencias en la fisiopatología de la ascitis y de los trastornos de la función renal en la cirrosis hepática.

\* Ascitis. Función renal.

La ascitis sólo aparece cuando la hipertensión portal es de origen intra o posthepático. Es decir, que para que aparezca ascitis, el hígado debe estar comprendido en la zona de presión elevada. Se cree que ello es debido a varios motivos. En primer lugar, cuando los sinusoides hepáticos están incluidos en el territorio de alta presión, el aumento de la presión de filtración hace que sobrepase la capacidad de drenaje linfático, de forma que el exceso de linfa rezuma de la superficie del hígado a la cavidad peritoneal, contribuyendo así a la formación de ascitis. Por otra parte, el aumento de la presión sinusoidal puede activar por diferentes mecanismos neurogénicos o humorales, mecanismos renales que promuevan una hiperreabsorción tubular de sodio.

Los cambios circulatorios sistémicos, con la puesta en marcha de factores humorales destinados al mantenimiento de la tensión arterial juegan también un papel en la patogénesis de la ascitis (24).

\* Esplenomegalia.

El aumento de la presión portal, sea cual sea su causa y localización, se transmite siempre a los sinusoides esplénicos. Ello determina con mucha frecuencia que el bazo aumente de tamaño. La esplenomegalia puede asociarse a trastornos hematológicos, como plaquetopenia y leucopenia (25). Con menos frecuencia, los pacientes con hipertensión portal presentan una pancitopenia, para lo que no se halla otra causa que la esplenomegalia. Raramente la gravedad de las alteraciones requiere practicar una esplenectomía (26).

\* Circulación colateral abdominal.

En ocasiones, la formación de colaterales se efectúa también por la pared anterior del abdomen, dando lugar a venas subcutáneas dilatadas, que constituyen la llamada circulación colateral abdominal. En la mayoría de los casos, la circulación colateral es de tipo portocava superior, en la que partiendo de la zona paraumbilical, la circulación colateral se extiende en dirección ascendente por el hemiabdomen superior y base del tórax. En las obstrucciones prehepáticas la circulación abdominal subcutánea puede limitarse al flanco izquierdo, en dirección ascendente hacia la axila. En el tipo portocava inferior, las dilataciones venosas ocupan el hemiabdomen inferior, en donde partiendo igualmente de la zona paraumbilical se dirigen de arriba abajo hacia el territorio de las safenas. Ambos tipos de circulación coexisten a menudo. Cuando la circulación colateral se efectúa a través de gruesos troncos umbilicales o paraumbilicales, se desarrolla en ocasiones, una gruesa ampolla varicosa umbilical, limitada en su base por un auténtico

anillo herniario. La circulación subcutánea abdominal toma entonces el aspecto de “cabeza de medusa”, en ocasiones con frémito y soplo, configurando el síndrome de Cruveilhier-Baumgarten (27). Estas venas pueden ulcerarse y dar lugar a hemorragias importantes. La coexistencia de un obstáculo a nivel de la cava inferior, o la compresión que sobre la misma pueda ejercer una ascitis tensa, complica con frecuencia el esquema de la descripción anterior, al provocar circulación subcutánea cava-cava, que circula en sentido ascendente por ambos flancos del abdomen.

### CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Anatómicamente, la hipertensión portal puede clasificarse en prehepática, intrahepática y posthepática, dependiendo del lugar donde ocurre el aumento de la resistencia, igualmente puede clasificarse hemodinámicamente, en función de donde ocurre el incremento de la resistencia con respecto al sinusoides. La clasificación de la hipertensión portal se hace, por tanto, de acuerdo con los resultados del cateterismo de las venas suprahepáticas y del lugar anatómico donde se localiza la lesión etiológica que provoca el aumento de la resistencia al flujo portal (1, 6). La presión en el sistema venoso portal puede cuantificarse con distintos métodos, dependiendo siempre del nivel dónde se efectúe la medición. Clásicamente se determinaba la presión del eje portal en el bazo, mediante la punción esplénica. En el transcurso de una intervención quirúrgica se ha cuantificado directamente, mediante la punción de una vena mesentérica o en el mismo tronco de la vena porta. Mediante la repermeabilización de la vena umbilical se puede medir la presión directamente en el tronco venoso portal. En el interior del hígado podemos valorarla mediante la punción transparietal. Pero el procedimiento que ofrece mayor información junto a un menor número de complicaciones es el cateterismo de las venas

suprahepáticas. Este método consiste en la cateterización, mediante control fluoroscópico, de una vena suprahepática utilizando como vía de abordaje la vena yugular interna, vena subclavia e incluso una vena femoral.

La presión suprahepática libre se determina cuando la punta del catéter explorador se encuentra en el interior de una vena suprahepática, sin ocluir su luz. Cuando se hace avanzar el catéter hasta ocluir su punta la luz venosa, se determina la presión suprahepática enclavada, que refleja de forma muy aproximada la presión en el sinusoides hepático. Esto es así porque al ocluir con el catéter la vena suprahepática, se detiene el flujo sanguíneo en este segmento. La columna de sangre inmovilizada recoge la presión existente en el territorio vascular inmediatamente anterior; los sinusoides hepáticos. Por este motivo a la presión suprahepática enclavada se le llama presión sinusoidal (28).

En los individuos normales, el gradiente entre presión suprahepática enclavada y libre es de 2 a 6 mmHg. Valores superiores a 6 mmHg indican la existencia de hipertensión portal sinusoidal. Si los valores son superiores a 12 mmHg, la hipertensión portal es severa y se asocia a la formación de colaterales y a hemorragia por rotura de varices esofágicas. Un gradiente inferior a 12 mmHg en un paciente que ha sangrado supuestamente por varices esofágicas debe hacer dudar siempre de este diagnóstico y obliga a efectuar otras exploraciones para descartar que la hemorragia sea de otro origen o que el paciente tenga una hipertensión portal presinusoidal. En condiciones normales la presión suprahepática enclavada refleja exactamente la presión en los sinusoides, y es ligeramente inferior (alrededor de 1 mmHg) a la presión portal. Cuando existen procesos que distorsionan la microcirculación hepática, aumentando la resistencia vascular de los sinusoides y en las vénulas hepáticas, la presión sinusoidal

se eleva y como consecuencia se eleva la presión portal. Cuando el aumento de la resistencia vascular ocurre puramente a nivel sinusoidal, como sucede en las hepatopatías alcohólicas, la presión suprahepática enclavada es idéntica a la presión portal (hipertensión portal intrahepática sinusoidal). Sin embargo, si la alteración de la arquitectura hepática afecta predominantemente a las pequeñas ramas de la vena porta, como en la esquistosomiasis, la presión sinusoidal no se eleva a pesar de que la presión portal esté aumentada (hipertensión portal intrahepática presinusoidal).

1) Hipertensión portal presinusoidal. Presenta una presión sinusoidal, es decir, una presión suprahepática enclavada normal. A veces se puede subdividir en dos subgrupos:

1.1) Hipertensión portal presinusoidal prehepática. En este caso la lesión está localizada antes del hígado, en algún lugar del eje esplenorrenal. Sus causas más frecuentes son la trombosis esplenoportal y la cavernomatosis de la porta (29, 30).

1.2) Hipertensión portal presinusoidal intrahepática. La lesión está situada dentro del hígado. La enfermedad causal está afectando las ramificaciones intrahepáticas de la vena porta, sin distorsionar la circulación a través de los sinusoides (31). La fibrosis hepática congénita, la cirrosis biliar primaria en los estadios iniciales, esquistosomiasis y la hipertensión portal idiopática, son las causas etiológicas más frecuentes (32, 33).

2) Hipertensión portal sinusoidal. Se determina así a la hipertensión portal que cursa con una presión suprahepática enclavada (presión sinusoidal) elevada. En este caso la presión suprahepática libre es normal, de forma

que existe un gradiente entre ambas superior a 6 mmHg. Este es el tipo de hipertensión más frecuente en nuestro país, ya que es la que presentan las cirrosis hepáticas (34, 35, 36, 37).

3) Hipertensión portal postsinusoidal. Provocada por una dificultad en la salida de la sangre del hígado. En estos casos la presión suprahepática libre se encuentra elevada igual que la presión enclavada (sinusoidal) y la presión portal. Según la localización del obstáculo se subdivide en:

3.1) Hipertensión portal postsinusoidal intrahepática, como ocurre en el síndrome de Budd Chiari (38).

3.2) Hipertensión portal postsinusoidal posthepática, propia de las pericarditis constrictivas, trombosis de la vena cava y algunas malformaciones (28).

En realidad, esta clasificación es excesivamente básica, en el sentido que se ha demostrado que las causas individuales ejercen sus efectos en múltiples niveles. Así, la hipertensión portal producida por la cirrosis etílica se ha considerado habitualmente un proceso sinusoidal con depósito de colágeno en el espacio de Disse. Sin embargo, se produce también un proceso obstructivo postsinusoidal intrahepático provocado por los nódulos hepáticos regenerativos y fibrosis que causan compresión de las vénulas hepáticas.

## **II.B. HEMORRAGIA DIGESTIVA. GENERALIDADES.**

Se entiende por hemorragia digestiva, la pérdida de sangre que se origina en cualquier segmento del tubo digestivo, desde el esófago hasta el

ano. La hemorragia digestiva es un síndrome frecuente, de etiología múltiple y potencialmente grave, que requiere para su adecuado manejo una estrategia diagnóstica y terapéutica bien definida.

La pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal se puede clasificar siguiendo diversos criterios. La hemorragia digestiva puede ser aguda; cuando es brusca y visible, manifestándose en forma de hematemesis, melenas y/o hematoquecia, o crónica; cuando se produce a lo largo de un amplio periodo de tiempo y generalmente de forma intermitente. La hemorragia crónica suele ser de escasa cuantía, incapaz de modificar el color de las heces, detectándose únicamente por la presencia de anemia ferropénica y positividad en el test de sangre oculta en heces, denominándose hemorragia oculta (39). La pérdida hemática gastrointestinal según la localización del punto sangrante respecto al ligamento de Treitz puede ser alta o baja. En la práctica clínica, cuando se habla de ellas, se admite convencionalmente que ambas hemorragias son de tipo agudo. La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como aquella que tiene su origen en una lesión situada entre el esfínter esofágico superior y el ligamento de Treitz. Este sangrado debe ser de suficiente cuantía como para producir hematemesis o melena (40). La Organización Mundial de Gastroenterología (41) acepta como criterio diagnóstico de HDA la referencia por parte del paciente de vómito de sangre fresca o con coágulos. La incidencia de las HDA en los países occidentales, incluida España, se sitúa entre 50-160 episodios/100.000 habitantes/año (42).

La hemorragia digestiva baja (HDB) se define como aquella que tiene su origen en una lesión sangrante localizada entre el ligamento de Treitz y el esfínter anal. La forma de presentación será rectorragia, hematoquecia y ocasionalmente melena. La verdadera prevalencia de la HDB no es bien

conocida. A pesar de todo, diferentes estudios epidemiológicos permiten afirmar que alrededor de un 10-20% de los adultos sanos encuestados mayores de 40 años refieren emisión de sangre roja por el ano en los últimos 6 meses (43).

La presencia de hematemesis o de sangre en el aspirado nasogástrico sitúa el origen de la pérdida por encima del ligamento de Treitz. Sin embargo, un aspirado negativo no descarta esta localización, pudiendo suceder esta eventualidad hasta en un 16% de las HDA activas. Aunque la melena se debe con más frecuencia a las lesiones situadas en el tramo digestivo alto puede suceder que tenga su origen en el colon derecho cuando el sangrado es moderado y el tránsito lento. La hemorragia digestiva de intestino delgado habitualmente motiva la aparición de heces negras, pero lo infrecuente de las lesiones sangrantes a este nivel hace que sea una causa poco común de melenas. La hematoquecia suele indicar que la lesión sangrante se localiza en el colon, generalmente por debajo del ángulo esplénico. Sin embargo, una hemorragia copiosa de los tramos más altos origina con frecuencia este tipo de sangrado, y hasta un 10-20% de las rectorragias masivas tienen su origen en el tracto gastrointestinal superior. En estos casos, la pérdida hemática suele ser mayor de 1.000 ml en 30-60 minutos y se acompaña de afectación hemodinámica. La emisión de grandes cantidades de sangre por el ano, sin cambios circulatorios, orienta más hacia la localización colónica de la lesión sangrante.

Existen diferentes clasificaciones que evalúan la gravedad de las hemorragias digestivas basándose en datos hemodinámicos. De todas ellas, la más simple y práctica, por su fácil y rápida aplicación, es la que divide las hemorragias digestivas en leves y graves, según presión arterial, pulso, y signos físicos de perfusión tisular (44). Estos criterios pueden ser válidos

tanto para la HDA como para la HDB. Hemorragia leve o sin repercusión hemodinámica es aquella en la que la presión arterial sistólica es  $> 100$  mmHg, la frecuencia cardíaca es  $< 100$  latidos por minuto (lpm), no hay cambios con el ortostatismo y la piel está seca, de color y temperatura normal. En la hemorragia grave o con repercusión hemodinámica concurren dos o más de los siguientes criterios: presión arterial sistólica  $< 100$  mmHg, frecuencia cardíaca  $> 100$  lpm, cambios con el ortostatismo (descenso  $> 10$  mmHg de presión arterial sistólica y aumento  $> 20$  lpm de frecuencia cardíaca), evidencia de hipoperfusión periférica (palidez, sudoración, frialdad de piel, pérdida de recuperación capilar, cianosis, livideces, alteraciones del nivel de conciencia). El término de hemorragia masiva se utiliza para aquellos casos de hemorragia grave en los que existe una situación de shock hipovolémico.

En función de su evolución, existe acuerdo en dividir las hemorragias digestivas en limitadas, persistentes o continuadas y recidivantes. Una hemorragia está limitada (41) cuando durante más de veinticuatro horas existen heces normales o restos de melena, aspirado gástrico normal o ausencia de hematemesis, presión arterial, pulso y hematocrito o hemoglobina estables. La hemorragia es recidivante cuando reaparecen hematemesis o melenas una vez limitada la hemorragia, durante los diez días posteriores a su inicio. La hemorragia persistente o continua es aquella que permanece activa, demostrada por la persistencia de aspirados gástricos hemáticos y/o descenso del hematocrito. Sin embargo, la separación entre hemorragia limitada y persistente de escasa cuantía es difícil en la práctica clínica.

La hemorragia digestiva crónica (HDC) implica una pérdida lenta e intermitente de sangre a la luz intestinal. La forma de presentación habitual

es como anemia ferropénica (45, 46), de aparición gradual, lo que permite un proceso de adaptación del organismo con síntomas subjetivos mínimos (47, 48, 49). El origen de la HDC puede localizarse en cualquier nivel del tubo digestivo (50) y está producida por las mismas lesiones que causan la hemorragia digestiva aguda. En la mayoría de las series (51, 52) se detecta un mayor porcentaje de lesiones en el tramo digestivo alto, predominando las de naturaleza ulcerosa: esofagitis erosiva, úlcera péptica y erosiones gastroduodenales (53, 54, 55). La cirugía gástrica, y las lesiones tumorales (56) son causa menos frecuente de anemia. En los pacientes cirróticos, la gastropatía portal hipertensiva constituye la segunda causa de sangrado crónico tras las varices esofágicas (57). En el tracto digestivo inferior predominan los procesos neoformativos, seguidos de la angiodisplasia, colitis inflamatoria y ulceraciones inespecíficas (58). Excepcionalmente se aportan casos con lesiones similares a la gastropatía portal hipertensiva a nivel del intestino grueso (59).

La existencia de más de una lesión potencialmente sangrante localizada en tramos diferentes del tracto gastrointestinal es un hecho de gran importancia que se observa hasta en un 17% de estos pacientes (60) y alcanza especial trascendencia cuando una de ellas es de naturaleza neoplásica. Las lesiones en la microcirculación de la pared digestiva secundarias a la hipertensión portal son una muestra de ello (57, 59).

El intestino delgado es una zona poco frecuente de asiento de lesiones causantes de HDC. Las más habituales son las malformaciones vasculares y los tumores de pequeño tamaño (61, 62). Un número importante de los sangrados de esta localización se comportan como hemorragia de origen desconocido (63). La ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se ha relacionado con la aparición de pérdidas sanguíneas en el tracto

digestivo (64), pero se debe ser cauteloso en establecer esta relación sin descartar otras causas.

La forma más común de presentación de la HDC es la anemia ferropénica, y en la mayoría de los pacientes no se recogen molestias digestivas, por lo que no es raro que permanezcan largo tiempo asintomáticos y que las primeras manifestaciones de su proceso sean debido a la anemia (fatiga, laxitud, disnea de esfuerzo, síncope, zumbidos de oído) o que constituye un hallazgo casual en un análisis rutinario. Si se descarta que la anemia ferropénica esté en relación con causas extradigestivas o con alteraciones en el metabolismo y/o aporte del hierro (65), se debe iniciar la sistemática de estudio con la determinación de sangre oculta en heces. El estudio de estos pacientes continuará por aquel tramo digestivo hacia el que apunte la sintomatología. Así, en los pacientes que presenten melenas o su historia clínica sugiera la posible existencia de lesiones en el tramo digestivo alto (pirosis, disfagia, vómitos, dolor abdominal alto que cede con la ingesta y/o antiácidos), el estudio se comenzará por éste. Asimismo, en los pacientes con clínica inespecífica, la secuencia diagnóstica se iniciará por este tramo, dado que es más accesible a la exploración. Por el contrario, en los enfermos con rectorragias intermitentes o con historia clínica que sugiera la posible existencia de lesiones en el tramo digestivo inferior (alteración del hábito intestinal, diarrea, estreñimiento, dolor que calma con deposiciones y/o ventoseo), el estudio se comenzará por el colon y recto.

Los métodos más eficaces de exploración de estos tramos digestivos son los endoscópicos. En el estudio del tramo digestivo alto, la endoscopia oral, es por su mayor fiabilidad con respecto a otras técnicas la exploración de elección. (66). Con ella se realizará un examen minucioso de esófago,

estómago y duodeno, aconsejándose, en caso de que sea negativa, la toma de biopsias de porciones bajas del duodeno con el fin de despistar procesos de malabsorción (67, 68). En aquellos pacientes en los que la endoscopia oral encuentra lesiones de naturaleza benigna o sea negativa, se pasará al estudio del tramo digestivo inferior. Por el contrario, si la lesión es maligna se puede dar por finalizada las secuencias diagnósticas, pues la posibilidad de otra lesión maligna asociada en otro tramo del tracto gastrointestinal es muy improbable (54) y, por lo tanto, clínicamente irrelevante.

Para el estudio del colon y recto en la HDC, la colonoscopia es la técnica diagnóstica de elección (69). Esta exploración ofrece una elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica, muy superior a la de cualquier otro procedimiento y presenta además la ventaja adicional de poder tomar biopsias de las lesiones detectadas y la posibilidad de poder actuar terapéuticamente. La colonoscopia debe ser completa, examinando ciego, válvula ileocecal y, si es posible, los últimos centímetros de íleon terminal (70). Se explorará cuidadosamente el canal anal y el recto, realizándose retroflexión con el endoscopio para evitar zonas ciegas. Numerosos estudios comparativos han demostrado la superioridad diagnóstica de la colonoscopia frente al enema opaco en todo tipo de patología (71). Por ello esta exploración sólo debe indicarse cuando la colonoscopia es irrealizable técnicamente, incompleta o insatisfactoria (72). La rectosigmoidoscopia y colonoscopia izquierda no están indicadas dado que pueden dejar sin diagnosticar un número importante de lesiones en zonas más proximales del colon (73). Únicamente podría sentarse su indicación si existen datos muy seguros del origen anorrectal del sangrado o cuando la exploración

detecta una lesión que claramente lo justifica. Si la colonoscopia es negativa o las lesiones halladas son de naturaleza benignas se pasará posteriormente a realizar endoscopias altas, finalizando el estudio si la lesión hallada es de naturaleza maligna.

En los pacientes cuya hemorragia no ha sido filiada tras el estudio del tramo digestivo superior y del colon y recto, se debe plantear la exploración radiológica contrastada del intestino delgado siguiendo el tránsito o mediante enteroclisís (74, 75), aún a sabiendas de que esta exploración es poco eficaz. En niños y adultos jóvenes en los que sospeche el divertículo de Meckel o duplicación intestinal, se debe realizar tomografía axial computerizada (TAC) y/o gammagrafía con pertecnetato de Tc 99m (76, 77).

En aquellos enfermos en los que las exploraciones anteriores son negativas y concurren factores que hacen difícil el manejo de su anemia, como falta de respuesta al aporte de hierro, requerimientos transfusionales frecuentes y cuantiosos, o no se hubiese descartado con garantía una neoplasia en el intestino delgado, está indicado continuar el estudio mediante otros procedimientos más agresivos como la angiografía, estudio con hematíes marcados con isótopos, enteroscopia (78), laparoscopia o laparotomía. La utilidad de la angiografía en la HDC se limita al hallazgo de lesiones con un patrón vascular anormal como tumores, angiodisplasias o malformaciones arteriovenosas, lo que justifica que se puedan encontrar hallazgos positivos en un 20-53% de las hemorragias digestivas no activas (79). La exploración del intestino delgado mediante enteroscopia es un buen método para el estudio de la HDC de esta localización cuando han fracasado los procedimientos anteriores (80). Tiene, sin embargo, una serie de limitaciones, como son su escasa disponibilidad, su duración (5-8

horas), la complejidad técnica, presencia de zonas ciegas y la imposibilidad de realizar maniobras terapéuticas (81). A pesar de todo, en los casos en que se pueda disponer de ella, deberá realizarse previa a la cirugía dado que ofrece una alta tasa de aciertos diagnósticos y orienta sobre la actitud terapéutica a seguir (82). La utilidad de la cápsula endoscópica en la HDC es muy alta, cuando las endoscopias no son determinantes y/o viables (83).

La decisión de realizar una laparoscopia y/o laparotomía exploradora en la HDC debe surgir de una profunda valoración de cada paciente y tras haber agotado otras posibilidades diagnósticas. En caso de recurrir a ella se efectuará con la ayuda de endoscopia intraoperatoria. Este procedimiento es el método ideal para detectar las pequeñas lesiones que habitualmente son el origen de la hemorragia en estos enfermos (84).

## **II.C. HIPERTENSIÓN PORTAL Y HEMORRAGIA DIGESTIVA. TERAPÉUTICA.**

La hipertensión portal es un síndrome clínico ocasionado por un aumento patológico de la presión hidrostática en el territorio venoso portal que hace que el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava se eleve por encima de las cifras normales (1-5 mmHg). Cuando el gradiente de presión portal alcanza cifras de 12 mmHg o superiores, pueden aparecer complicaciones de la hipertensión portal, entre ellas la hemorragia digestiva, de ahí que este valor se considere el dintel para tener en cuenta una hipertensión portal clínicamente significativa. Con gradiente de presión portal mantenido por encima de 10 mmHg se desarrolla, como se ha comentado, un cortocircuito gradual de sangre desde el mismo a la circulación sistémica por medio de vasos colaterales. De estos vasos, los que tienen más significación clínica son la vena gástrica izquierda y las

venas gástricas cortas, que descomprimen el flujo hipertensivo portal hacia la vena ácidos a través de las venas submucosas esofágicas y gástricas, respectivamente (2, 6).

El cortocircuito a largo plazo de sangre venosa portal de alta presión por medio de los vasos venosos sistémicos desarrollados para una capacidad de baja presión puede provocar con el tiempo la dilatación varicosa de los últimos. Para producir una distensión de estos vasos de paredes finas suficiente para inducir rotura son necesarias unas presiones portales mantenidas de 12 mmHg o superiores. Habitualmente la rotura de las varices establecidas se presenta en forma de hemorragia digestiva. Aunque las varices podrían formarse en toda la longitud del canal alimentario, la mayoría de las hemorragias por hipertensión portal procede de las varices esofagogástricas. Predecir la hemorragia digestiva en el hipertenso portal es difícil; sólo entre la tercera parte y la mitad de los pacientes con presiones portales superiores a 12 mmHg experimentarán episodios hemorrágicos. Clínicamente, el tamaño de las varices y la presencia de estrías rojas y su gravedad en la endoscopia del tracto digestivo superior pueden usarse en conjunción con la puntuación de Child-Pugh para predecir la probabilidad de hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas (85).

La hemorragia digestiva es la complicación más grave de la hipertensión portal, constituye una de las primeras causas de muerte en los pacientes con cirrosis hepática. La mortalidad de cada uno de los episodios hemorrágicos es, en series recientes, del 35% y la incidencia de recidiva precoz se cifra en un 30-50% de los casos, lo que requiere especial atención ya que se asocia a un notable incremento de la morbimortalidad (85, 86). De estos aspectos se desprende que la finalidad del tratamiento de la

hemorragia digestiva en la hipertensión portal no será solo conseguir la hemostasia, sino también, y de manera especial, prevenir la recidiva hemorrágica.

Los distintos métodos terapéuticos utilizados para el control de la hemorragia (fármacos, esclerosis endoscópica, ligaduras con bandas, derivaciones portosistémicas percutáneas intrahepáticas y cirugía de urgencias), no constituyen unas medidas perfectas, por lo que, con cierta frecuencia, se requiere un combinación de varios procedimientos para detener la pérdida sanguínea (87). Los factores hemodinámicos que influyen sobre el gradiente de presión en un sistema hidrodinámico son el flujo y la resistencia que se oponen a éste, según la ley de Ohm. Esta fórmula se puede aplicar perfectamente al sistema circulatorio portal y servir de base para enfocar los distintos procedimientos terapéuticos.

La base racional para la utilización de determinados fármacos en la hemorragia digestiva para la hipertensión portal se apoya en la hipótesis de que un descenso mantenido de la presión y el flujo sanguíneo debe permitir detener el sangrado y prevenir la recidiva hemorrágica (88). En la actualidad disponemos de varios fármacos que han demostrado ser eficaces en la reducción de la presión portal actuando sobre los distintos factores implicados en la fisiopatología de la hemorragia por hipertensión portal. Algunos medicamentos vasoconstrictores espláncnicos, como la vasopresina, la terlipresina o la somatostatina reducen el flujo sanguíneo portal. Los vasodilatadores, como la nitroglicerina, permiten reducir la resistencia vascular intrahepática y del lecho portocolateral. Los betabloqueantes, como el propranolol, reducen el volumen sistólico y el flujo espláncnico, disminuyendo la presión y el flujo portal. La combinación de varios de estos fármacos permite asociar sus distintos mecanismos de

acción en el sistema hidrodinámico portal para potenciar la reducción de su presión. Así, la asociación de vasoconstrictores que reducen el flujo sanguíneo portal con vasodilatadores que disminuyen la resistencia vascular se ha mostrado más eficaz en el tratamiento de la hemorragia portal y en la prevención de su recidiva (89).

La vasopresina es un potente vasoconstrictor visceral que, a dosis farmacológicas, reduce el flujo sanguíneo en toda el área esplácnica y consecuentemente el flujo sanguíneo colateral portal, incluido el existente en las varices esofágicas (90). Los estudios controlados y aleatorios que comparan vasopresina frente a placebo muestran un efecto beneficioso significativo de la vasopresina en el control de la hemorragia, en torno al 50%. Sin embargo, sus efectos adversos limitan su aplicación. La marcada vasoconstricción sistémica provoca un incremento de la resistencia vascular periférica y una reducción del gasto cardíaco, frecuencia cardíaca y flujo coronario. Así, se pueden producir complicaciones graves, como isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, isquemia mesentérica y de extremidades, y accidentes vasculocerebrales, entre otros, que obligan a retirar el fármaco en un 25% de los casos (91). En un intento de paliar estas complicaciones se ha asociado a la nitroglicerina, un potente vasodilatador preferentemente venoso, para reducir la resistencia vascular en el sistema venoso portal, la cuál es incrementada por la vasopresina. La unión de estos dos fármacos mejora el control de la hemorragia hasta en un 70% (92).

La terlipresina, un análogo sintético de la vasopresina con una actividad biológica prolongada, ha mejorado su forma de administración haciendo innecesaria la perfusión continua. La terlipresina se transforma lentamente en vasopresina por medio de peptidasas tisulares tras su inyección intravenosa, lo que produce elevadas concentraciones tisulares con niveles

circulantes moderados. Esta característica farmacocinética permite su administración en forma de inyecciones intravenosas de 2 miligramos (mg)/4 horas (h), hasta conseguir un periodo libre de hemorragia de 24-48h (93). Se ha demostrado que sus efectos adversos son mucho menos frecuentes y graves que los de la vasopresina, especialmente cuando ésta se administra asociada a nitroglicerina (91). También, se ha observado que produce un menor incremento de la fibrinólisis, lo que puede contribuir a conseguir una hemostasia mantenida (94). Su eficacia clínica es comparable a la somatostatina y al taponamiento esofágico y muestra un significativo incremento en el control de la hemorragia frente a placebo y vasopresina (92). Se ha demostrado que su aplicación precoz, incluso previa al ingreso hospitalario, reduce la mortalidad atribuible a la hemorragia por varices en pacientes con función hepática deteriorada (95).

La somatostatina es otro fármaco de amplia utilización en esta patología por su capacidad de reducir la presión portal pero sin los efectos adversos sistémicos que ocasiona la vasopresina. Se cree que actúa mediante la inhibición de péptidos vasodilatadores espláncnicos como el glucagón, produciendo una vasoconstricción esplácnica selectiva que ocasiona un descenso del flujo sanguíneo portal y portocolateral, y por tanto, de la presión portal. Su estudio farmacodinámico demuestra que sus efectos hemodinámicos son más significativos cuando se administra en bolos. Esta forma de administración tiene un marcado efecto vasoconstrictor, que produce una rápida e importante caída de la presión en el sistema portal, vena álgos y colaterales gastroesofágicas (96). Sin embargo, su principal problema es la escasa duración de su acción por lo que se recomienda la administración en perfusión continua o bolos en las primeras horas de tratamiento, así como ante la evidencia de recidiva hemorrágica (97). No obstante, los estudios de su aplicación no demuestran

datos concluyentes y es continuo el debate sobre su uso (92). A pesar de ello, la somatostatina demuestra resultados significativamente más eficaces que el placebo en el control de la hemorragia.

Con respecto a la vasopresina demuestra un mayor control de la hemorragia y una casi total ausencia de complicaciones (92). En relación a la terlipresina, ambos fármacos demuestran ser muy eficaces en el control de la hemorragia, sin apreciarse diferencias significativas en cuanto al éxito del tratamiento (98). Al igual que la terlipresina, la seguridad y eficacia de la somatostatina, especialmente cuando se utilizan inyecciones en bolos repetidas, permite su uso inmediatamente tras el ingreso, antes de realizarse la endoscopia o incluso durante el traslado del paciente al hospital.

El octreótide es un octapéptido cíclico análogo de la somatostatina, que ofrece la ventaja de una vida media biológica más larga aunque su efecto es limitado. Se ha demostrado que reduce la presión portal en animales de experimentación (99, 100), pero en pacientes cirróticos su papel es discutido (101, 102, 103), ya que algunos autores no han logrado confirmar la reducción de la hipertensión portal observada en estudios iniciales. La infusión continua de octreótide, sólo, produce un descenso transitorio del flujo sanguíneo de la vena ácigos, que desaparece al cabo de treinta minutos (104). Su acción sobre la presión de las varices ha resultado ser impredecible, demostrando algunos estudios que la octreotida incrementaba la presión en ellas (105). Está por evaluar su capacidad preventiva para evitar el aumento de la presión portal asociada a la expansión de volumen (106) o la inducida por la ingesta (107).

El propranolol es un betabloqueante no selectivo que reduce la hipertensión portal y el riesgo de sangrado en varices esofágicas por su

capacidad para disminuir el volumen sistólico y el flujo esplácnico (108). Su administración oral continuada reduce el riesgo de recurrencia de hemorragias digestivas en un 40%, y la supervivencia aumenta en un 33% con respecto al grupo control (109). Sin embargo, es importante señalar que estos resultados varían según el grado de la función hepática como se ha observado en los distintos trabajos (110, 111, 112). Un estudio retrospectivo de estos resultados demuestra que el propranolol produce una protección significativa contra la hemorragia en los pacientes de poco riesgo y sin ascitis pero no en los que tienen afecciones hepáticas graves (113). Está en debate si su administración profiláctica puede prevenir el sangrado inicial y evitar el desarrollo de la circulación colateral. Si se llegase a demostrar sería una importante aportación en la prevención de las alteraciones fisiopatológicas de la hipertensión portal (114).

Los fármacos que incrementan el tono del esfínter esofágico inferior (metoclopramida, domperidona, etc...) se han usado en el control de la hemorragia por varices esofágicas. Sin embargo, la trascendencia clínica es considerada efímera. Algunos estudios hemodinámicos han mostrado una reducción del flujo y presión sanguínea en las varices esofágicas y en venas ácigos (115, 116).

El taponamiento con balón ha sido uno de los métodos más usados para el control transitorio de hemorragias varicosas. La sonda de Sengstaken-Blakemore presenta un balón gástrico para impedir el flujo cefálico de sangre hacia las varices esofágicas y un balón esofágico para la compresión directa de las varices. Esta sonda tiene una luz central para la aspiración gástrica, por lo que se denomina sonda de tres luces (117). El agregado de una sonda nasogástrica simple para aspirar las secreciones hipofaríngeas da lugar a la sonda de Sengstaken-Blakemore de cuatro luces (118). Se ha

descrito un diseño alternativo de sonda con un solo balón gástrico de gran volumen, sin balón esofágico pero con luces de aspiración gástrica y esofágica. Su aplicación está indicada cuando no se pueden utilizar o no son eficaces otros métodos (endoscópicos y farmacológicos) para el control de la hemorragia procedente de las varices esofágicas (119). Con este método se consigue el control de la pérdida sanguínea en un elevado número de casos, próximo al 90%, pero la recurrencia aparece después de su deflación. Por ello, el buen resultado final en el control de la hemorragia se reduce hasta el 40% (120).

El taponamiento endoscópico de la hemorragia por varices esofágicas, aplicado tanto al control de la pérdida sanguínea activa como en la prevención de la recidiva, constituye una opción terapéutica de primera línea en estos pacientes (121).

El tamaño de las varices esofágicas, la presencia de puntos rojos en la pared de las mismas y el grado de insuficiencia hepática, son los factores predictivos independientes más importantes del riesgo de presentar hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas (122). Una vez que han aparecido las varices, éstas tienden a aumentar de tamaño, cifrándose en un 10-20% el porcentaje de pacientes que anualmente pasan a presentar varices esofágicas de pequeño a gran tamaño (123), de los cuáles el 20-30% van a presentar un episodio sangrante (124, 125). Por este motivo está indicada la práctica de endoscopia anual en paciente con varices esofágicas de pequeño tamaño y cada dos años en pacientes cirróticos sin evidencias de ellas.

El tratamiento endoscópico mediante esclerosis o ligadura con bandas elásticas, se ha convertido en el tratamiento estándar de la hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas.

La esclerosis endoscópica de varices esofágicas fue descrita por primera vez en 1939 (126). Esta técnica endoscópica consiste en la inyección de sustancias irritantes a nivel de las varices esofágicas, con el fin de provocar fenómenos inflamatorios que produzcan la trombosis variceal y la fibrosis de la pared de las varices esofágicas. La inyección de la sustancia esclerosante puede ser intra o paravaricosa, aunque se ha demostrado que más de una tercera parte de las inyecciones con intención intravaricosa son, en realidad, paravaricosas. Los fenómenos de fibrosis no aparecen hasta pasados diez días de la esclerosis endoscópica, por lo que se considera necesario repetir una nueva sesión terapéutica al cabo de 3-5 días de la primera, con el fin de mantener el proceso inflamatorio hasta el inicio de la fibrosis. La inyección de sustancias irritantes conlleva, sin embargo, una considerable incidencia de complicaciones, tanto locales como sistémicas, que representan el principal factor limitante de esta modalidad terapéutica. La hemorragia por úlcera esofágica, la estenosis y la perforación esofágica son las complicaciones más graves. La bacteriemia, la disfagia transitoria, el dolor torácico y el derrame pleural son más frecuentes, pero de menor gravedad. Se admite que la incidencia de complicaciones graves es de alrededor del 20%, con una mortalidad asociada del 2-5% (127).

La escleroterapia ha demostrado ser eficaz tanto en el control inicial de la hemorragia digestiva por varices esofágicas como en la prevención de la recidiva hemorrágica precoz. Además, presenta la ventaja adicional de iniciar un tratamiento específico en el momento del diagnóstico. Por estos

motivos ha constituido el tratamiento de elección de la hemorragia aguda por varices esofágicas en la mayoría de los centros (128).

Si se compara los resultados de la esclerosis endoscópica de varices esofágicas con el taponamiento esofágico (127) se observa que el control de la hemorragia se efectúa con mayor eficacia con la esclerosis, y que reduce la frecuencia de recidivas hemorrágicas, pero no ofrece diferencia con respecto a la supervivencia. Además, aunque el taponamiento consigue el control de la hemorragia en el 80-90% de los casos, sus efectos beneficiosos se limitan a la duración de la insuflación del balón, apareciendo recidiva hemorrágica en casi el 50% de los pacientes cuando se retira. Por ello, en la actualidad se considera que el taponamiento está indicado como tratamiento de rescate para evitar el desangramiento en espera de un tratamiento definitivo en pacientes con hemorragia no controlable con tratamiento médico y endoscópico (129).

El tratamiento quirúrgico, transección esofágica y anastomosis portosistémica (130), ofrece mejores resultados en el control de la hemorragia y en la prevención de la recidiva. Sin embargo, la cirugía de urgencia sólo debe emplearse cuando haya fracasado el tratamiento médico y endoscópico por su elevada morbimortalidad (131).

El tratamiento médico con vasopresina sola o asociada a nitroglicerina, comparado con la escleroterapia demuestra que el tratamiento endoscópico reduce significativamente la tasa de recidiva hemorrágica y la mortalidad (132, 133, 134). Los estudios comparativos con la somatostatina y octreotida (135, 136, 137) no demostraron diferencias significativas en el control de la hemorragia, recidiva o mortalidad. Cuando se asocia ambos tratamientos; endoscópico y farmacológico (138, 139, 140), los resultados

son significativamente superiores con respecto a la sola aplicación de la esclerosis de varices esofágicas en el control de la hemorragia y prevención de la recidiva precoz, sin obtenerse diferencias con respecto a la mortalidad (141).

Una vez superado el primer episodio de pérdida sanguínea, dado el elevado riesgo de recidiva hemorrágica que existe, es obvia la necesidad de aplicar algún tratamiento de forma electiva con el objeto de reducir la probabilidad de recurrencia (142). La esclerosis de varices esofágicas electiva, pretende mediante la erradicación de las varices esofágicas, reducir la incidencia de recidivas hemorrágicas y con ello, aumentar la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, a pesar de su eficacia (143), presenta varios inconvenientes que la cuestionan como tratamiento electivo ideal. Requiere múltiples sesiones terapéuticas para conseguir su eliminación, y durante este periodo en el que las varices todavía no han desaparecido es cuando se presenta la mayor proporción de recidivas hemorrágicas. En un porcentaje considerable de pacientes no es posible la erradicación de las varices esofágicas y en un 30% volverán a recidivar al año, además de las complicaciones propias de la esclerosis (144). Por ello, en la actualidad se compara su eficacia y su seguridad con las diferentes opciones terapéuticas existentes.

El tratamiento quirúrgico (145, 146) demuestra que es más eficaz respecto a la prevención de la recidiva hemorrágica, pero se acompaña de una mayor incidencia de complicaciones graves como encefalopatía hepática y ascitis entre otras (147, 148), sin que existan diferencias en relación con la supervivencia. Las derivaciones percutáneas intrahepáticas portosistémicas, también, son eficaces en la prevención de la recidiva hemorrágica (149, 150), aunque con una mayor incidencia de encefalopatía

hepática y sin diferencias significativas con respecto a la supervivencia (151). Esta técnica es una opción terapéutica cuya indicación establecida es la hemorragia digestiva por varices esofágicas no controladas por tratamiento conservador en pacientes con fallo hepático avanzado, en los que la cirugía convencional conlleva riesgos muy elevados y en espera de trasplante hepático.

El uso de betabloqueantes podría disminuir el intervalo hasta la primera recidiva, ya que modifica la hemodinámica esplácnica a las pocas horas de su administración. Sin embargo, esto no se ha podido objetivar en los diferentes estudios (152, 153, 154) quizás debido a la falta de homogeneidad de las muestras. En ninguno de ellos se observa diferencias en la mortalidad y, obviamente, la incidencia de complicaciones fue significativamente superior en los pacientes tratados endoscópicamente.

Los nitratos orgánicos de acción prolongada (5-mononitrato de isosorbida) actúan disminuyendo la presión portal incluso en los pacientes que previamente no habían respondido a la acción del propanolol. La asociación de 5-mononitrato de isosorbida y betabloqueantes permite potenciar la disminución de la hipertensión portal y el flujo sanguíneo de la vena ácigos, sin menoscabar la perfusión y la función hepática. Así se ha observado que esta asociación (155) presenta, en comparación con la esclerosis de varices esofágicas, una probabilidad significativamente más baja de recidiva hemorrágica y de complicaciones, sin diferencia significativa en la supervivencia.

El tratamiento combinado de betabloqueantes y esclerosis ha demostrado que es más eficaz que los tratamientos aislados de estas modalidades terapéuticas en lo que se refiere a la prevención de la recidiva

hemorrágica y supervivencia (156). Por tanto, parece razonable asociar ambos tratamientos si estos han fracasado.

La ligadura endoscópica con bandas elásticas es una nueva alternativa terapéutica en la hemorragia digestiva por varices esofágicas, introducida para reducir las complicaciones asociadas a la esclerosis (157). Consiste en la colocación endoscópica de anillos elásticos sobre las varices esofágicas mediante la aspiración de las mismas hacia el interior de un cilindro que se aplica al extremo distal del endoscopio. La isquemia que producen los anillos oblitera las varices esofágicas. Este efecto isquémico se limita a la mucosa y submucosa, por lo que las úlceras provocadas por esta técnica son más superficiales y cicatrizan con mayor rapidez que las úlceras secundarias a la esclerosis (158). No comparte el riesgo de complicaciones sistémicas derivadas de la inyección de sustancias irritantes en el torrente circulatorio. Pero no está exenta de complicaciones como desgarros mucosos o incluso perforaciones esofágicas (159). La ligadura endoscópica con bandas elásticas parece ser superior a la esclerosis en la prevención de la recidiva hemorrágica y necesita un número menor de sesiones para conseguir la erradicación de las varices esofágicas con menos complicaciones (160). Aunque no existen estudios controlados en la hemorragia aguda, los datos que existen en la actualidad no ofrecen diferencias significativas. Se considera que la ligadura endoscópica con bandas elásticas consigue el control de la hemorragia en más del 80% de los casos, si bien el 10% aparece recidiva hemorrágica por la úlcera ocasionada por la ligadura (161).

La derivación quirúrgica ha constituido clásicamente una opción terapéutica adecuada al tratamiento de la hemorragia por varices. Sin embargo, la aparición de la derivación portosistémica percutánea

intrahepática ha supuesto una importante innovación en el campo del tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal (162).

La derivación portosistémica percutánea intrahepática, más conocida por sus siglas sajonas TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), consiste en el establecimiento de una derivación portosistémica mediante la inserción, por procedimientos vasculares intervencionistas, de una prótesis metálica intrahepática que comunica una rama intrahepática de la vena porta y una vena suprahepática. Hemodinámicamente actúa como una derivación de pequeño calibre que obtiene una adecuada descompresión del sistema portal a la vez que intenta mantener parte de la perfusión portal hepática (163). Sin embargo, no debe considerarse como la primera opción terapéutica, ya que existen opciones de eficacia demostrada, como son el tratamiento endoscópico y farmacológico, que obtiene tasas de hemostasia en torno al 80% (164). Pero en los casos de hemorragia aguda refractaria a tratamiento farmacológico y endoscópico, la derivación portosistémica percutánea intrahepática, puede constituir una opción terapéutica prometedora, especialmente en los pacientes con deterioro de la función hepática (grado B y C de la clasificación de Child-Pugh), ya que en este grupo de pacientes la mortalidad de la cirugía derivativa se estima en un 50% (165, 166, 167). No obstante, la elevada mortalidad asociada a los pacientes con importante deterioro de la función hepática hace necesario que en este grupo de pacientes la derivación portosistémica percutánea intrahepática deba ser más cuidadosamente evaluada.

En la profilaxis de la recidiva hemorrágica por varices esofagogástricas, el tratamiento farmacológico y endoscópico (esclerosis o ligadura endoscópica) constituyen en la actualidad las alternativas terapéuticas de elección, como ya se ha indicado. La derivación portosistémica percutánea

intrahepática estaría indicada en pacientes con recidiva hemorrágica a pesar de un correcto beta bloqueo o tratamiento endoscópico. En este sentido, y al igual que ocurre en la hemorragia aguda refractaria, la derivación portosistémica percutánea intrahepática estaría especialmente indicada en los pacientes con deterioro de la función hepática (grado B y C de la clasificación de Child-Pugh) y en pacientes en espera de trasplante hepático, quedando reservada la cirugía derivativa para los pacientes con buena función hepática (168).

Determinados estudios (169, 170, 171) demuestran que la derivación portosistémica percutánea intrahepática es más eficaz en la prevención de la recidiva de la hemorragia que la esclerosis y la ligadura de varices, pero sin efectos significativos sobre la supervivencia y con una mayor incidencia de encefalopatía hepática (172). Por ello, y hasta que no se establezca claramente el papel de la derivación portosistémica percutánea intrahepática en la profilaxis de la recidiva hemorrágica por varices, ésta no debería considerarse como el primer escalón terapéutico sino como una alternativa de rescate ante la presencia de fracaso o intolerancia del tratamiento farmacológico y/o endoscópico. Es importante destacar que presenta una elevada incidencia de trombosis precoz y de estenosis progresiva del trayecto, con la consiguiente pérdida de utilidad en un gran número de casos. Morfológicamente, la estenosis se caracteriza por la presencia de fibrosis o proliferación neointimal a lo largo del tracto parenquimatoso o a nivel de las intersecciones vasculares, que conlleva un progresivo incremento del gradiente portosistémico y por tanto, del riesgo de reaparición de las complicaciones de la hipertensión portal.

La disfunción de la derivación portosistémica percutánea intrahepática se establece cuando el gradiente portosistémico es igual o superior a 12

mmHg como ya se predeterminó con el tratamiento farmacológico dónde se observó que presiones menores de 12 mmHg ofrecen una protección total frente al riesgo de hemorragia (173). La probabilidad de disfunción al año es del 83% (174). Ante la aparición de disfunción es necesaria la dilatación de la prótesis con balones de angioplastia o la colocación de una nueva prótesis coaxial hasta obtener de nuevo un adecuado descenso del gradiente portal (175).

La derivación portosistémica percutánea intrahepática actúa produciendo una derivación total del flujo sanguíneo portal por lo que, puede producir la aparición de encefalopatía hepática (15-30%) (176), constituyendo una de las complicaciones más frecuentes. Su incidencia aumenta con la presencia de historia previa de encefalopatía, una edad mayor de 65 años y un diámetro del stent mayor de 10 mm (163, 177). Su aparición se encuentra en relación con el grado de descompresión portal lo que explicaría que prácticamente la totalidad de los pacientes que desarrollan encefalopatía hepática presentan un gradiente portosistémico por debajo de 12 mmHg (174) y que ésta se presente con más frecuencia en los primeros meses tras la realización de la derivación, periodo de menor incidencia de disfunción. No obstante, la mayor parte de los episodios de encefalopatía en relación con la derivación portosistémica percutánea intrahepática suelen ser leves y fácilmente reversibles con tratamiento convencional. Sólo en algunos casos es invalidante y requiere la colocación de una prótesis reductora de calibre (177). También se ha demostrado que al producir una derivación del flujo portal, origina un descenso del flujo sanguíneo hepático que puede dar lugar a un deterioro de la función hepática. Sin embargo, este deterioro es clínicamente significativo tan sólo en un 1-5% de los casos. Aunque este empeoramiento de la función hepática tras la derivación portosistémica percutánea intrahepática parece

asociarse a un peor pronóstico, ya que constituye un factor independiente de mortalidad precoz y tardía (178).

La cirugía derivativa en la hipertensión portal ha sufrido notorias modificaciones en sus indicaciones tras la aparición de nuevas opciones terapéuticas de eficacia demostrada en el tratamiento de la hemorragia (métodos endoscópicos y farmacológicos), así como por el establecimiento del trasplante hepático como la terapia de elección en la enfermedad hepática terminal. El objetivo técnico de la cirugía derivativa, como en la derivación portosistémica percutánea intrahepática, es lograr una comunicación entre el territorio portal y la circulación sistémica, de tal manera que a la vez que descomprime el territorio portal mantiene un flujo portal hepático. Si bien la mayoría de las técnicas alcanzan una adecuada eficacia descompresiva, sólo algunas de ellas (shunt selectivos) consiguen mantener un adecuado flujo portal anterógrado con el fin de disminuir el riesgo de encefalopatía e insuficiencia hepática. El tratamiento quirúrgico de la hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas se reserva a los fracasos de los tratamientos con fármacos, endoscopia (esclerosis y ligadura), taponamiento con balón y TIPS. Se han desarrollado diferentes tipos de operaciones, cada una de las cuales tiene sus ventajas e inconvenientes.

Las técnicas quirúrgicas derivativas más usadas son: derivaciones portosistémicas totales, las cuales derivan la totalidad del flujo sanguíneo portal; derivaciones portosistémicas parciales, las cuales derivan parte del flujo portal, y las derivaciones selectivas que descomprimen el bazo y la unión gastroesofágica manteniendo el flujo portal a los sinusoides. La derivación portosistémica quirúrgica presenta una elevada eficacia en el control de la pérdida sanguínea, tanto en lo que se refiere al control de la

hemorragia aguda refractaria como en la profilaxis de la recidiva hemorrágica. Este hecho se cumple de forma similar en las diferentes modalidades técnicas con escasa incidencia de trombosis, aunque el shunt esplenorrenal distal presenta un mayor riesgo de recidiva hemorrágica durante el primer mes tras su realización. Uno de los mayores problemas que presenta la cirugía derivativa a largo plazo es la aparición de encefalopatía hepática. Su incidencia es diferente en los distintos tipos de derivaciones, y ello depende de la mayor o menor derivación del flujo portal. Así, en las derivaciones portosistémica totales aparece encefalopatía en un 45-65% de los pacientes, en las derivaciones parciales en un 21% y en los shunts esplenorrenales distales en un 15% (179).

La derivación de la totalidad o parte del flujo sanguíneo portal determina la aparición de un deterioro de la función hepática, la cual condiciona en muchos casos la supervivencia, fundamentalmente en los pacientes con un grave deterioro de la función hepatocelular. Este hecho condiciona que la mortalidad de la cirugía derivativa en los pacientes con importante deterioro de la función hepática se sitúe en torno al 50% (180).

Los candidatos a cirugía derivativa serían aquellos pacientes con hipertensión portal presinusoidal y función hepática normal o pacientes con cirrosis compensada y correcta reserva hepatocelular en los cuáles ha fracasado el tratamiento médico y endoscópico. La diferente opción quirúrgica dependerá de la indicación, patología de base, condiciones del paciente y de la experiencia del grupo quirúrgico. Si bien es cierto que actualmente, en líneas generales, en la cirugía electiva son preferibles los shunt parciales o selectivos a los totales, mientras que los shunt totales siguen estando vigentes en la cirugía de urgencia por el rápido control de la hemorragia y facilidad técnica (179).

En los pacientes con mala reserva funcional hepática (grados B y C de la clasificación de Child-Pugh) debe ser valorada la opción de la derivación portosistémica percutánea intrahepática en espera de la realización del trasplante hepático (174). Las operaciones sin shunt, como la transección esofágica, se reserva para aquellos pacientes con hemorragias digestivas que no han respondido a tratamientos médicos, y en los que se considera que presentan un elevado riesgo para las anastomosis portosistémicas de urgencia (179, 180, 181). Los resultados en la mayoría de los estudios son desalentadores, pero quizás esté en relación con la selección de pacientes con mal pronóstico.

El trasplante de hígado ortotópico es la forma de tratamiento más definitiva de las complicaciones de la hipertensión portal. Los pacientes con cirrosis hepática grado A y B leve de Child presentan buenos resultados con el tratamiento quirúrgico derivativo de primera línea distinto del trasplante, teniendo en cuenta que el trasplante de hígado puede seguir siendo un posible tratamiento de rescate en caso de futuro deterioro funcional hepático. El trasplante hepático se reserva para aquellos pacientes con mala función hepática (grados B y C de la clasificación de Child-Pugh). La derivación portosistémica percutánea intrahepática es una opción útil en pacientes en lista de espera de trasplante si han fracasado otras medidas en el control de la hemorragia de la hipertensión portal. El trasplante hepático corrige la hepatopatía crónica y normaliza la hemodinámica portal, quedando el enfermo protegido del riesgo de encefalopatía e insuficiencia hepática, sin que aparezca recidiva hemorrágica. El coste del trasplante de hígado de cadáver y de donante vivo, la morbimortalidad del procedimiento, la necesidad de medicación inmunosupresora de por vida, la escasez de aloinjertos disponibles así

como el riesgo de su rechazo, convierten la sustitución del hígado en una opción para sólo una minoría selecta de los pacientes que presentan secuelas de la hipertensión portal a pesar de su eficacia y eficiencia como alternativa terapéutica (182).

#### **II.D. GASTROENTEROPATÍA PORTAL HIPERTENSIVA. ENTIDAD NOSOLÓGICA.**

En los pacientes con hipertensión portal, además de la existencia de varices en el tracto digestivo superior, cuya repercusión más importante es la hemorragia digestiva alta, se ha identificado la presencia de un tipo específico de gastropatía conocida como gastropatía de la hipertensión portal o gastropatía portal hipertensiva. Esta entidad se produce por dilatación de los vasos mucosos y submucosos gástricos (183). La hemorragia gástrica es una manifestación bien conocida en los pacientes hipertensos portales, aunque su etiopatogenia es origen de amplios estudios ya que se desconocen los mecanismos que la producen en un gran número de enfermos. Los estudios, detallados en la mucosa gástrica, han facilitado una mayor comprensión de la compleja transformación que sufre el estómago en la hipertensión portal dando origen a la entidad nosológica gastropatía portal hipertensiva (183, 184, 185, 186).

Durante los últimos años los estudios endoscópicos e histológicos han sido foco de atención de varios investigadores, quienes observaban lesiones compatibles con gastritis hemorrágica en el estómago de estos pacientes. Sin embargo, estas alteraciones no presentan las mismas características anatomopatológicas de los procesos inflamatorios y su respuesta al tratamiento habitual no ofrece los resultados esperados. Así, surge esta entidad, distinta de otras formas de gastritis en pacientes no hipertensos

portales, que afecta a la microcirculación gástrica. Su importancia radica en que representa del 10 al 70% de los episodios de sangrado en el enfermo hipertenso portal y que su desconocimiento ha sido origen de tratamientos erróneos con resecciones gástricas innecesarias (183, 185, 187). Además, es una patología que se agrava con la esclerosis de las varices esofágicas ya que al interrumpir el drenaje gástrico hace que aumente la presión sanguínea en la mucosa del estómago, aumentando así el riesgo de hemorragia digestiva alta (188). El mecanismo exacto por el que se producen las alteraciones en la vascularización de la gastropatía portal permanece sin aclarar, ya que se ha observado que deben actuar otros factores, además, de la hipertensión portal (187).

Los cambios hemodinámicos a nivel gástrico demuestran que existe un aumento del flujo sanguíneo total como resultado de la nueva circulación hiperdinámica (189, 190, 191). Sin embargo, a nivel de la mucosa gástrica el flujo sanguíneo efectivo se encuentra reducido por shunt arteriovenosos submucosos y por el edema acompañante a esta patología. Estos hallazgos justifican que a nivel de la mucosa exista una reducción de su oxigenación y, como consecuencia, un trastorno en la producción de prostaglandinas necesarias para la protección de la mucosa gástrica (184, 192). Estos hallazgos, se han relacionado con la alteración en el metabolismo del óxido nítrico que desencadenan modificaciones hemodinámicas en el territorio esplácnico que podrían justificar su etiopatogenia (193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200). Estas alteraciones fisiopatológicas demuestran la susceptibilidad a la lesión de la mucosa gástrica en el enfermo hipertenso portal y la facilidad con que determinados agentes (alcohol, antiinflamatorios no esteroideos,...) pueden dañarla produciendo los cuadros de hemorragia digestiva alta (184, 201).

La gastropatía portal hipertensiva, como entidad nosológica, ha sido estudiada y determinada por el Grupo de Investigación de Hipertensión Portal dirigido por el Prof. S. Morales Méndez (202). Se manifiesta macroscópicamente por una mucosa en forma de mosaico o en “piel de serpiente”, mostrándose como un patrón blanquecino reticular que separa áreas de mucosa rosada y edematosa o bien por una red eritematosa que se superpone sobre un fondo amarillento. Se asocia con frecuencia a un rash escarlatina, petequias y cierta friabilidad con facilidad al sangrado ante mínimos traumatismos. Los cambios mucosos son más frecuentes en el fundus y cuerpo gástrico. Cuando la entidad se presenta en estadio avanzado muestra áreas de mucosa de color rojo cereza que representan vasos ectásicos afectando también el antro gástrico (184, 185, 202, 203).

El estudio histológico muestra la presencia de edema submucoso con aumento de las comunicaciones arteriovenosas a ese nivel que justifican la reducción del flujo sanguíneo mucoso. Las arteriolas submucosas tienen una pared más delgada con proliferación endotelial y de adventicia. Las venas presentan signos de arterialización (184). Los vasos mucosos presentan células endoteliales llamativas con citoplasmas prominentes y numerosas microproyecciones hacia la luz. El número y tamaño de las vesículas pinocíticas en el endotelio capilar se hallan significativamente incrementados. No existe el infiltrado de células inflamatorias mononucleares típico de las gastritis (184, 202, 203, 204), pero sí dilatación de venas submucosas y ectasia de capilares y vénulas mucosas. Basados en estos hallazgos, la mayoría de los autores denominan esta patología gastropatía congestiva en lugar de gastritis. Según estas alteraciones anatomopatológicas algunos autores clasifican este proceso en varios grupos dependiendo de la severidad de las lesiones vasculares; leve: mucosa gástrica con hiperemia difusa o con múltiples áreas eritematosas

pequeñas, severa: discretas y confluentes manchas rojas o hemorragias mucosas difusas. Según los resultados de las biopsias endoscópicas en; ausente: (0), leve (+): una o tres ectasias capilares en la parte profunda de la lámina propia, moderada (++) : más de tres ectasias capilares dilatadas limitadas a la parte profunda de la lámina propia, severa (+++): prominente ectasias capilares dilatadas incluso en la parte superficial de la lámina propia (187).

Su manifestación clínica es el sangrado procedente de la mucosa gástrica, lo cual constituye una grave complicación en el contexto del paciente hipertenso portal. Por lo general, se presenta en forma de pérdidas insidiosas que producen anemias ferropénicas (205). Ocasionalmente puede producir una hemorragia súbita y severa con hematemesis y melenas (184, 186, 203). Su importancia radica en la frecuencia con que se produce la pérdida de sangre en este cuadro. Las lesiones gástricas difusas representan solo el 2% de los episodios de hemorragia gastrointestinal alta, pero llega a ser del 10-70% en los enfermos cirróticos y del 10-50% en los hipertensos portales. En este sentido, se puede afirmar que la mayoría de las hemorragias de origen no varicosos en la hipertensión portal se deben a estas lesiones (184). El riesgo de mortalidad por este cuadro hemorrágico es menor que el producido por la ruptura de las varices esofágicas, pero es lo suficientemente persistente como para deteriorar la función hepática. La recurrencia del sangrado es frecuente, 62% a los 12 meses de la hemorragia inicial (202), aunque se puede afirmar que este porcentaje tan elevado se debe en gran medida a tratamientos incorrectos por el desconocimiento de esta entidad y sus condicionantes fisiopatológicos (184).

Se ha asociado a hipergastrinemia e hipopepsinogenemia, pero es una relación muy cuestionada ya que en los pacientes cirróticos son frecuentes

las alteraciones en los niveles de muchas hormonas. Así, la mayoría de los autores refieren que es una coincidencia (206, 207). Se asocia en un 40% de los casos a gastritis y en un 60% a la colonización gástrica por *Helicobacter pylori*, pero sin valor estadístico en relación con el grupo control (199, 208, 209).

Su diagnóstico sólo es posible mediante la visión directa de la mucosa gástrica por endoscopia y la toma de biopsias donde observar las alteraciones de la microcirculación (196, 203). El estudio angiográfico no es eficaz por la dificultad que presenta para valorar vasos sanguíneos de pequeño calibre. El tratamiento de la gastropatía congestiva, lógicamente, no es el utilizado para las lesiones pépticas. Los anti H-2, inhibidores de la bomba de protones (IBP), protectores mucosos y antiácidos no han sido eficaces en el control de este cuadro hemorrágico (184, 186, 187). Una dramática experiencia se ha observado en los estudios retrospectivos donde este tipo de lesiones se han tratado con vagotomía y drenaje o mediante resecciones gástricas. En la mayoría de los pacientes se presentó de nuevo el sangrado en el postoperatorio inmediato, ya que no son lesiones pépticas (184). La fotocoagulación mediante láser tampoco ha ofrecido resultados beneficiosos (210). El único método eficaz de tratar la gastropatía portal es mediante la reducción de la presión sanguínea a nivel gástrico. El control eventual del sangrado se puede conseguir con fármacos betabloqueantes adrenérgicos que disminuyen la presión a nivel de la mucosa gástrica y pueden ser eficaces para prevenir su recidiva (211, 212). También podrían tener un efecto beneficioso otros fármacos que reducen el flujo sanguíneo esplácnico como la vasopresina, glipresina, somatostatina u octreótide (213, 214). Se ha sugerido que el tratamiento con estrógenos y prostágenos podría ser útil en la profilaxis de la recidiva hemorrágica por gastropatía hipertensiva portal (215).

La persistencia de los episodios hemorrágicos clínicos hace necesario el uso de técnicas quirúrgicas como los shunt portosistémicos con el fin de disminuir de forma eficaz y permanente la presión en el territorio esplácnico. El seguimiento postoperatorio de los pacientes a los que se ha efectuado la derivación portosistémica ha demostrado su eficacia en cuanto a la recidiva del resangrado (216, 217). El uso de la derivación percutánea portosistémica intrahepática, es una alternativa en la terapéutica de la gastropatía portal hipertensiva y en la prevención de la hemorragia no exenta, como la cirugía, de complicaciones (218). El trasplante hepático es otra opción (219), pero depende fundamentalmente de la función del parénquima hepático para establecer su indicación, más que de los episodios hemorrágicos. No obstante, hemos de precisar que existen datos de la persistencia de la hiperdinamia esplácnica a pesar del éxito del trasplante (220).

Conjuntamente al estudio y desarrollo de la entidad gastropatía portal hipertensiva, se han desarrollado publicaciones que insinúan la afectación de la microcirculación de la pared entérica secundaria al aumento de la tensión venosa en el territorio esplácnico (202, 221, 222). Al igual que en la gastropatía, se produciría un aumento en el número y diámetro de los vasos mucosos y submucosos del tubo digestivo subsecuentes a la hipertensión portal (223, 224, 225). Las alteraciones descritas no han sido uniformes ni determinantes, según la zona del tubo digestivo estudiado.

La vasculopatía intestinal hipertensiva portal o enteropatía portal hipertensiva se suma a la gastropatía como potencial origen de cuadros de hemorragia digestiva de origen desconocido o anemias ferropénicas idiopáticas en el enfermo hipertenso portal, afectando a todo el tubo

digestivo, no solamente a la encrucijada gastroduodenal (202). Es necesario su conocimiento para alcanzar su diagnóstico (226, 227, 228). Se han descritos el desarrollo de esta vasculopatía, en forma de varices, en pacientes con ostomías con hipertensión portal establecida (229, 230). El tratamiento más efectivo de la gastroenteropatía portal hipertensiva es la reducción de la presión sanguínea en el territorio esplácnico y por ende en la mucosa y submucosa del tubo digestivo, tal como se ha descrito en la gastropatía portal hipertensiva (231, 232).

## **II.E. FISIOPATOLOGÍA DEL TONO VASCULAR.**

La regulación del tono vascular viene determinada por mecanismos locales y sistémicos. La capacidad de los tejidos para regular su propio flujo sanguíneo se conoce como autorregulación. La mayor parte de los lechos vasculares tienen una capacidad intrínseca para compensar los cambios moderados en la presión de perfusión modificando la resistencia vascular, por lo que el flujo sanguíneo permanece relativamente constante. Es probable que se deba en parte a la respuesta contráctil intrínseca del músculo liso al estiramiento (teoría miógena de la autorregulación). Conforme se eleva la presión, los vasos sanguíneos se distienden y las fibras de músculo liso que rodean los vasos se contraen. Si se postula que el músculo responde a la tensión de la pared vascular, esta teoría podría explicar la contracción más intensa que se observa en presencia de presiones más altas; la tensión de la pared es proporcional a la presión de distensión multiplicada por el radio del vaso (ley de Laplace), y el mantenimiento de una tensión determinada en la pared conforme aumenta la presión requeriría una reducción del radio. Las sustancias vasodilatadoras tienden a acumularse en los tejidos activos y estos metabolitos también contribuyen a la autorregulación (teoría metabólica de

la autorregulación). Cuando disminuye el flujo sanguíneo, se acumulan y los vasos se dilatan; cuando aumenta el flujo sanguíneo, tienden a eliminarse de la región.

Los cambios metabólicos que producen vasodilatación incluyen descenso en la tensión de oxígeno y en el pH en casi todos los tejidos. Estos cambios producen relajación de las arteriolas y esfínteres precapilares. Los aumentos en la tensión de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y la osmolalidad también dilatan los vasos. Un aumento de la temperatura tiene un efecto vasodilatador directo. El potasio es otra sustancia que se acumula en forma local que exhibe actividad vasodilatadora demostrada, así como el lactato. La histamina liberada en las células de los tejidos lesionados aumenta la permeabilidad capilar. Un descenso en la temperatura tisular induce a la vasoconstricción. La liberación local de la serotonina de las plaquetas que se adhiere a la pared vascular contribuye a la vasoconstricción (233, 234, 235).

Las células endoteliales constituyen un órgano importante en la regulación del tono vascular, secretando muchos factores de crecimiento y sustancias vasoactivas, que incluyen prostaglandinas, tromboxanos, óxido nítrico ( $\text{NO}$ ) y endotelinas. La prostaciclina es un producto de las células endoteliales y el tromboxano  $\text{A}_2$  de las plaquetas; provienen de su precursor común, el ácido araquidónico mediante la vía de la ciclooxigenasa. El tromboxano  $\text{A}_2$  fomenta la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, mientras que la prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria y fomenta la vasodilatación.

El equilibrio entre el tromboxano  $A_2$  plaquetario y la prostaciclina fomenta la agregación plaquetaria localizada y la formación subsecuente del coágulo, al tiempo que previene la extensión del coágulo y mantiene el flujo sanguíneo alrededor de él (236).

El óxido nítrico (*NO*) o factor relajante derivado del endotelio se sintetiza a partir de la arginina en una reacción catalizada por la sintetasa del óxido nítrico. El *NO* que se forma en el endotelio difunde a las células de músculo liso donde activa la ciclasa soluble de guanililo la cual sintetiza guanosín monofosfato (GMP) cíclico, que a su vez es el mediador relajante del músculo liso vascular. La adenosina, el péptido natriurético auricular y la histamina, a través de los receptores  $H_2$ , inducen una relajación del músculo liso vascular independiente del endotelio. La acetilcolina e histamina a través de sus receptores  $H_1$ , la bradicinina, el péptido intestinal vasoactivo, la sustancia P y otros péptidos actúan mediante el endotelio, y varios vasoconstrictores con acción directa sobre el músculo liso vascular, producirían una vasoconstricción mucho mayor si no indujeran al mismo tiempo liberación de *NO*. Los productos de agregación plaquetaria también inducen liberación de *NO* y la vasodilatación resultante ayuda a mantener permeables los vasos sanguíneos en el endotelio intacto. El *NO* interviene al mismo tiempo en la remodelación vascular, en la angiogénesis, así como en el mantenimiento del tono vascular (237, 238). El monóxido de carbono (*CO*), producido a partir del hem, produce vasodilatación local de los vasos sanguíneos, tal como el *NO*. Las células endoteliales producen endotelina 1; regulador paracrino local del tono vascular, potente agente vasoconstrictor (239).

Determinadas hormonas circulantes, regulan sistémicamente el tono vascular. Las cininas (bradicinina y calidina), se parecen a la histamina; son

hormonas tisulares que determinan la relajación del músculo liso vascular mediante el *NO*, ante lo que disminuye el tono vascular. El péptido natriurético auricular es a su vez un potente vasodilatador. La noradrenalina y la angiotensina II determinan una acción vasoconstrictora generalizada (240).

El sistema nervioso, de forma sistémica, interviene en la regulación del tono vascular. Todos los vasos sanguíneos, excepto capilares y vénulas, contienen músculo liso y reciben fibras nerviosas motoras de la división simpática del sistema nervioso autónomo. Las fibras que llegan a los vasos de resistencia regulan el flujo sanguíneo tisular y el tono vascular. Las fibras que inciden en los vasos de capacitancia modifican el volumen de sangre almacenado en las venas. La inervación de la mayor parte de las venas es escasa, excepto en las venas esplácnicas, que si están muy inervadas. La constricción venosa se produce por estímulos que también activan a los nervios vasoconstrictores de las arteriolas. Las fibras noradrenérgicas terminan en los vasos sanguíneos de todo el cuerpo, siendo su función vasoconstrictora. Los vasos de resistencia reciben también fibras vasodilatadoras, que aunque transcurren con los nervios simpáticos son colinérgicas. Los haces de fibras noradrenérgicas y colinérgicas forman un plexo en la adventicia, y se extienden para terminar en la superficie externa del músculo liso de la túnica media sin penetrar en ella. Los transmisores llegan a las porciones internas de la media por difusión y la corriente se extiende de una célula a otra del músculo liso mediante uniones abiertas (241).

## II.F. NEBIVOLOL.

Nebivolol es una mezcla racémica de d- y l- neбивolol, en igual proporción (242). El isómero-d es más potente bloqueador de receptores  $\beta_1$  que el isómero-l, sin embargo éste es el responsable primario de la vasodilatación del endotelio (243). Nebivolol es un antagonista altamente selectivo de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, con acción en los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos endoteliales, lo cual ofrece protección de los cambios metabólicos isquémicos y contribuye a reducir la presión vascular (244).

Nebivolol modula simultáneamente la liberación del óxido nítrico (*NO*), sustancia que ha sido identificada como un importante regulador del tono vascular, que da lugar a la relajación del vaso y a una disminución de la resistencia vascular (245, 246). La alteración de esta respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio y mediada por *NO* se ha relacionado con la fisiopatología de la hipertensión y resistencia vascular (247, 248).

Se sabe que todos los bloqueadores de los receptores adrenérgicos  $\beta$  aplicados con fines terapéuticos bloquean los receptores  $\beta_1$ , mediante lo cual enlentecen la frecuencia cardíaca y por tanto reducen la tensión vascular. Algunos  $\beta$ -bloqueadores, no obstante, bloquean también de forma sustancial los receptores  $\beta_2$ , dando lugar a efectos adversos: broncoconstricción y vasoconstricción (249, 250).

El endotelio de los vasos sanguíneos desempeña un papel clave en la regulación del tono vascular, a través de la liberación de factores relajantes y constrictivos. Estos factores modulan la actividad contráctil del músculo

liso de la pared vascular y, de esta forma, interactúan con la resistencia vascular (251).

Uno de los agentes mediadores del tono vascular, como se ha comentado previamente, es el factor relajante derivado del endotelio (EDRF), conocido hoy día como óxido nítrico (*NO*) (252). Una vez producido y liberado por las células endoteliales, el *NO* difunde hasta las células musculares lisas subyacentes del vaso, donde estimula la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMP cíclico). El GMP cíclico es derivado cíclico del nucleótido trifosfato GTP, generado por mediación de la enzima guanilato ciclasa –también conocida como guanilil ciclasa– e implicado como segundo mensajero en las rutas de transducción de la señal celulares. Como resultado de su producción, se induce la relajación de la pared del vaso y reduce la resistencia vascular (253, 254, 255).

Este proceso regulador de la tensión vascular es difícil de medir, debido a que el *NO* posee una semivida extremadamente corta (256). Una vez liberado, también difunde hacia el lado luminal del endotelio, donde induce un efecto antiplaquetario, contribuyendo al carácter anticoagulante de la pared del vaso (257). El *NO* desempeña pues un papel en la agregación plaquetaria. Aparte de estos mecanismos dependientes del endotelio, el *NO* podría mediar en el tono vascular a través de los nervios no adrenérgicos no colinérgicos (NANC), aunque todavía está por determinar el significado fisiológico exacto de estos nervios vasodilatadores (258).

Diversos factores pueden estimular la liberación del *NO* por la célula endotelial y, de este modo, producir relajación vascular. La acetilcolina conocida como vasodilatador dependiente del endotelio, es uno de ellos.

Estimula la síntesis de *NO* a partir de L-arginina mediante un enzima llamada óxido nítrico sintetasa. Este proceso de producción de *NO*, por tanto, recibe el nombre de vía de la L-arginina/óxido nítrico (251, 259, 260).

El déficit de *NO* en el músculo liso vascular produce vasoconstricción. Esto puede ocurrir por: bloqueo de la síntesis de *NO* a nivel de la óxido nítrico sintetasa, reducción de la liberación de *NO* por las células y por alteración de su difusión hasta el músculo liso vascular. La inhibición de la producción de *NO* ocasiona una reducción del gasto cardíaco y un aumento de las resistencias vasculares. El déficit de *NO* es el responsable de la respuesta alterada de la pared vascular a los agentes dependientes del endotelio, como la acetilcolina y del aumento de la resistencia vascular (261).

En la hipertensión portal, no son bien conocidos los mecanismos exactos por los que se producen las alteraciones en la vascularización de la entidad nosológica gastroenteropatía portal hipertensiva (232). A nivel gastroentérico, los cambios hemodinámicos establecen un aumento del flujo sanguíneo total como resultado de la nueva circulación hiperdinámica. El flujo sanguíneo efectivo, en la mucosa digestiva, se encuentra reducido por shunt arteriovenosos submucosos y por el edema acompañante a esta entidad (184, 189, 190, 232). Se ha establecido que estos hallazgos justifican que a nivel de la mucosa exista una reducción de su oxigenación, relacionándose con una alteración en el metabolismo del *NO* que favorecen el desarrollo de modificaciones hemodinámicas en el territorio esplácnico que podría fundamentar su etiopatogenia (193, 194, 262, 263).

Se ha establecido que el método más eficaz para tratar la gastroenteropatía portal hipertensiva es disminuir la presión sanguínea a nivel del territorio vascular esplácnico. El uso de  $\beta$ -bloqueadores (tipo propanolol) que disminuyen la tensión vascular a nivel de la mucosa gastroentérica podrían ser eficaces en el control eventual del sangrado y prevención de la recidiva, aunque no existen estudios concluyentes (109, 211, 212, 264).

El nebivolol es un antagonista selectivo de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, aunque con acción sobre los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos del endotelio vascular, que disminuye la resistencia vascular periférica a través del sistema *NO*; modulador y regulador del tono vascular (265, 266, 267). En base a estas propiedades, usamos el nebivolol en nuestro modelo experimental, al objeto de comprobar si actúa o no sobre las alteraciones macroscópicas e histopatológicas establecidas en la gastroenteropatía portal hipertensiva que queremos demostrar.

## **II.G. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA COMPARADA DEL APARATO DIGESTIVO.**

El esófago en humano es un tubo muscular de aproximadamente 25 centímetros (cm) de longitud, que se extiende desde el músculo cricofaríngeo (límite superior) hasta la unión esófago-gástrica o cardias (límite inferior). En su recorrido anatómico podemos distinguir cuatro segmentos: cervical, torácico, hiatal y abdominal. Desde el punto de vista histológico, tres capas constituyen la pared esofágica (268):

### a) Mucosa.-

La mucosa supradiafragmática es un epitelio pavimentoso estratificado, en tanto que la mucosa del esófago hiatal y abdominal posee un epitelio

cilíndrico o columnar, similar al de la mucosa gástrica. La zona de transición entre ambas mucosas es una frontera tortuosa, irregular y localizada a variable altura.

b) Submucosa.-

La submucosa es un tejido conjuntivo laxo por el que discurren vasos, nervios y glándulas (esofágicas y cardiales).

c) Muscular.-

La capa muscular está formada por fibras estriadas en el tercio craneal y lisas en los dos tercios caudales. Esta capa se dispone en dos estratos, uno interno de fibras circulares y otro externo de fibras longitudinales.

El esófago de la rata presenta una longitud aproximada de 75 milímetros (mm) y 2 mm de diámetro. Se dispone mediosagitalmente a la cara posterior de la tráquea. Presenta una ligera desviación hacia la izquierda en su región cervical (202, 269). La mucosa presenta un epitelio pavimentoso estratificado. Frecuentemente el estrato córneo aparece engrosado y laxamente unido a las capas subyacentes. Al igual que en el humano, la lámina propia está separada de la submucosa por una fina muscularis mucosae. La submucosa está libre de glándulas. La muscular consiste en dos capas de fibras musculares esqueléticas que están separadas por tejido conectivo. La más externa se subdivide a su vez en dos; exterior-longitudinal, interior-circular, la más interna presenta fibras longitudinales.

El estómago del humano comprende desde la unión esófago-gástrica hasta el píloro presentando externamente, en su morfología, áreas bien delimitadas: fundus, cuerpo, antro y esfínter pilórico. La pared gástrica está constituida, de dentro a fuera, por las siguientes capas (268):

a) Mucosa.-

Se caracteriza por la presencia de pliegues longitudinales, numerosos y

profundos en el fundus y cuerpo, sobre todo en la curvatura mayor, y escasos en la zona antral donde la mucosa aparece aplanada. Presenta un epitelio columnar o cilíndrico de células productoras de moco. El epitelio se invagina en numerosas fositas y en la que desembocan las glándulas gástricas (cardiales, oxínticas y pilóricas). El tejido conjuntivo de la lámina propia ocupa los angostos espacios entre las glándulas y la muscularis mucosae.

b) Submucosa.-

Consiste en un tejido conjuntivo más denso que contiene algunas células adiposas y abundantes células cebadas, linfoideas emigrantes y leucocitos eosinófilos. Esta capa contiene también grandes vasos sanguíneos y los plexos venosos.

c) Muscular.-

Consta a su vez de tres capas que de profundidad a superficie son: interna de fibras oblicuas, medial de fibras circulares, externa de fibras longitudinales.

d) Serosa.-

Peritoneo visceral, está constituida por tejido conjuntivo laxo. Se continúa recubriendo los epiplones gástrico y gastrohepático.

El estómago de la rata está orientado transversalmente y permanece principalmente caudal a la caja torácica en la parte izquierda craneal de la cavidad abdominal. El esófago entra en la mitad de la curvatura menor la cual está dirigida craneodorsalmente y fuertemente curvada. La curvatura mayor está dispuesta caudoventralmente. La superficie parietal está casi enteramente cubierta por el lóbulo izquierdo del hígado. Lateralmente una almohadilla lobulada de grasa (incrustado en el mesorquium en el macho, en el mesovarium o mesometrium en la hembra) permanece entre el estómago y la pared abdominal. El bazo, unido a la parte dorsal izquierda

del omento, está también en contacto con la curvatura mayor del estómago (202, 269). Desde la implantación del esófago en el estómago, una clara línea que discurre perpendicular a lo largo del eje axial del mismo hacia la curvatura mayor, dividiendo al estómago en dos partes: proventricular y glandular. La parte proventricular tiene la mitad de espesor que la glandular. La mucosa proventricular presenta un epitelio pavimentoso como el del esófago. La glandular es columnar. La submucosa se caracteriza por la gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos. El resto de capas es similar al humano (270).

El intestino delgado en el humano comprende desde el píloro hasta la válvula íleocecal. Mide aproximadamente 6 metros (m). Está formado por el duodeno (que se diferencia anatómicamente en cuatro porciones), yeyuno e íleon. Igual que otras partes del tubo digestivo, la pared del intestino delgado está formada por cuatro capas concéntricas (268):

a) Mucosa.-

El epitelio que recubre la superficie de la mucosa es de tipo cilíndrico simple y en él pueden distinguirse tres clases de células: absorbentes o cilíndricas, caliciformes y argentafines o granulosas basales. Para incrementar la eficacia de esta capa, hay varias especializaciones estructurales que sirven para aumentar la superficie expuesta a la luz intestinal:

\* Los pliegues circulares o válvulas de Kerckring; que se extiende por la mitad o las dos terceras partes del intestino alrededor de su luz. Son permanentes en la mucosa y submucosa.

\* Las vellosidades intestinales; son más numerosas en el duodeno y parte proximal del yeyuno.

\* Las criptas de Lieberkühn; son las aberturas de innumerables glándulas intestinales, entre las bases de las vellosidades (en su interior se encuentran

las células de Paneth).

b) Submucosa.-

Está formada por tejido conjuntivo bastante denso con abundante componente de tejido elástico y algunos lóbulos de tejido adiposo. En el duodeno está ocupada por una densa capa de glándulas duodenales o de Brunner.

c) Muscular.-

Se compone de dos capas: fibras longitudinales o capa interna, fibras circulares o capa externa.

d) Serosa.-

Consiste en una capa de células mesoteliales que descansan sobre el tejido conjuntivo laxo. En la línea de fijación del mesenterio, la capa serosa del intestino se continúa con las hojas mesentéricas.

El intestino delgado de la rata se inicia en el extremo distal del píloro (en la línea media o ligeramente hacia la izquierda). El duodeno (95-100 mm de longitud, 2,5-3 mm de diámetro) descendente discurre transversalmente hacia la pared abdominal derecha, se eleva dorsalmente tras una curva inicial en el margen derecho del hígado hacia el riñón derecho, gira como duodeno transverso hacia el plano mediosagital, y tras otro giro hacia la derecha, discurre cranealmente como duodeno ascendente. La mucosa del duodeno forma pliegues de 1 mm de alto y 5 mm de ancho. Hacia el íleon las vellosidades disminuyen en altura y amplitud. Distal a la mitad del duodeno, la submucosa se presenta dilatada con intervalos irregulares de grandes placas de Peyer. El yeyuno (900-1.350 mm de longitud, 4-5 mm de diámetro) es la parte más larga del intestino, ocupando la parte anterior derecha del abdomen. Sin embargo, la longitud de su mesenterio (70 mm aproximadamente) permite la presencia de asas yeyunales en otras partes de la cavidad (caudal al estómago o dorsal

e izquierda al ciego). El íleon (25-35 mm de longitud, 3-5 mm de diámetro) está conectado con el ciego por medio de la plica triangular íleocecal. A este nivel se encuentra libre de vellosidades. La pared muscular se encuentra engrosada en esta área. Los villi del íleon están dispuestos similarmente a los del yeyuno. La profundidad de las criptas y el número de células están incrementados aproximadamente en un 20% en el íleon de las ratas adultas. La vellosidad intestinal contiene un vaso linfático axial, el cual discurre entre las criptas de Lieberkühn hacia la red linfática submucosa. Una arteria paraxial da ramas cerca del ápice del villi en varios y amplios capilares marginales, los cuáles, suplen la red subepitelial capilar. Desde aquí una o dos venas discurren en la periferia del villi hacia un plexo venoso en su base, el cuál enlaza a su vez con las venas de la submucosa. Los capilares del tercio inferior del villi conectan con los de la cripta (202, 269).

El intestino grueso en el humano comprende desde la válvula íleocecal hasta el margen anal. Mide aproximadamente de 120-150 cm, y se divide en: ciego (con apéndice vermiforme), colon ascendente (15-20 cm), colon transversal (40-50 cm), colon descendente (20-30 cm), colon sigmoideo (30-40 cm) y recto (10-15 cm). De una forma generalizada, sus características histológicas difieren de las del intestino delgado (268):

a) Mucosa.-

La mucosa del intestino grueso no forma pliegues comparables a los circulares del intestino delgado, excepto en su última parte, el recto, y las vellosidades cesan, por regla general, por encima de la válvula íleocecal; por consiguiente, el interior del intestino grueso presenta una superficie lisa, revestida por un epitelio cilíndrico con un delgado borde estriado. Las glándulas de Lieberkühn alcanzan una longitud mayor que en el intestino delgado, con mayor cantidad de células caliciformes en su interior. Existe

menor número de células argentafines y no suele presentar células de Paneth.

b) Submucosa.-

No presenta ninguna particularidad especial.

c) Muscular.-

La capa muscular externa difiere de su análoga en el intestino delgado en la disposición de sus fibras longitudinales externas, que no forman una capa continua, sino tres gruesos haces longitudinales; las taenias. En el recto, el componente externo de la capa muscular vuelve a hacerse continuo alrededor de la víscera.

d) Serosa.-

El revestimiento seroso del colon en su parte libre forma los apéndices epiploicos. En la región anal, la mucosa forma pliegues longitudinales; las columnas de Morgagni. Aproximadamente a 2 cm del margen anal se observa una transición entre el epitelio cilíndrico simple a pavimentoso estratificado.

El intestino grueso en la rata destacamos el ciego (50-70 mm de longitud, 10 mm de diámetro), colon (90-110 mm de longitud, 10-3 mm de diámetro) y recto (80 mm de longitud, 3-10 mm de diámetro). El ciego permanece en la parte izquierda caudal de la cavidad abdominal, pero su largo mesenterio le permite una considerable variación en su posición. Todas las capas de la pared del ciego son claramente más gruesas que las del resto del intestino. A continuación el colon ascendente y transversal disminuyen en su diámetro. La pared del colon proximal es similar a la del ciego, ésta se hace más gruesa distalmente debido a un engrosamiento de la submucosa y muscularis externa. La mucosa se caracteriza por la presencia de pliegues longitudinales que contienen en sus bases vasos sanguíneos y juntos constituyen una unidad funcional que es referida como

“angioplicatelock system”. La submucosa presenta leucocitos eosinófilos con núcleos anulares. El recto discurre en la línea media de la pelvis y finaliza en el ano, justo debajo de la raíz de la cola. La pared del recto es similar a la de la parte distal del colon. Al final del recto, una zona cutánea de 2 mm, constituye una transición entre la membrana glandular mucosa y la piel. En esta zona existen numerosas glándulas sebáceas, las cuales, pueden ser referidas como glándulas anales. La membrana mucosa del ano forma claros pliegues longitudinales (202, 269, 271).

### **III. MATERIAL**

### **III.A. CENTRO DE DESARROLLO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL.**

El desarrollo del modelo experimental para la valoración de la entidad nosológica Gastroenteropatía Portal Hipertensiva, así como el tratamiento de la misma mediante la aplicación del fármaco Nebivolol, se ha llevado a cabo en el Laboratorio de Cirugía Experimental de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla, dentro del Grupo de Investigación de Hipertensión Portal bajo la dirección del Prof. S. Morales Méndez. Los estudios anatomopatológicos han sido realizados, siguiendo los mismos criterios y parámetros, en los Departamentos de Anatomía Patológica de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena de Sevilla.

Todos los animales de este estudio fueron tratados de acuerdo con la Declaración de Helsinki, así como la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio y Experimentación según Real Decreto 1202/2005. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Nebivolol fue obtenido a través del Departamento de Asesoría Médica del Grupo Uriach (J. Uriach y Compañía S.A.), Barcelona, España.

### **III.B. ANIMAL DE INVESTIGACIÓN Y EXPERIMENTACIÓN.**

Una vez establecidas las características del estudio, decidimos emplear como animal de experimentación a la rata blanca tipo Wistar por las siguientes razones:

- 1.- Su mayor resistencia a la infección en comparación con otros

animales disponibles, como habíamos podido constatar en otros estudios realizados.

2.- Ser el animal más económico de los que dispone el laboratorio, lo que suponía un importante abaratamiento en el coste total del proyecto.

3.- La mayor capacidad del animalario para tener animales pequeños en observación, lo que nos permite realizar un estudio más amplio en número e intervalo de seguimiento.

Se emplearon un total de 41 ratas Wistar blancas, de sexo varón y con un peso que osciló entre 290 y 325 gramos. Su distribución se realizó de la siguiente forma:

\* Elaboración del método y modelo experimental: 12 ratas. Usadas en la fase preliminar del desarrollo del modelo experimental de la gastroenteropatía portal hipertensiva.

\* Fase de investigación: 29 ratas. Se distribuyen en Grupo I (12 ratas), Grupo II (12 ratas) y Grupo III o control (5 ratas):

GRUPO I: Ligadura de la vena porta. Consta de 12 ratas a las que se liga la vena porta prehepática con el fin de valorar las lesiones macroscópicas e histopatológicas que se producen en la pared del tubo digestivo; antro gástrico, duodeno, yeyuno, íleon colon y recto. El Grupo I consta de dos subgrupos de 6 ratas cada uno con el fin de valorar la evolución de las lesiones a la 4ª y 12ª semana.

GRUPO II: Ligadura de la vena porta más tratamiento con el fármaco nebivolol. Consta de 12 ratas, se les liga la vena porta prehepática y se inicia tratamiento médico con nebivolol con el fin de valorar la evolución de las lesiones macroscópicas e histopatológicas (regresión o no) que se

producen en la pared del tubo digestivo: antro gástrico, duodeno, yeyuno, íleon, colon y recto. El Grupo II consta de dos subgrupos de 6 ratas con el fin de valorar la evolución de las lesiones a la 4ª y 12ª semana.

GRUPO III: grupo control, 5 ratas para establecer los parámetros macroscópicos y microscópicos de normalidad.

Tanto la elaboración del modelo experimental así como el desarrollo de la fase de investigación son ampliamente detallados en el apartado del método.

### **III.C. ANESTESIA EN ANIMAL.**

El anestésico empleado ha sido Thalamonal®, que es un preparado de la industria farmacéutica en el que se encuentran combinados un narcótico-analgésico, el fentanilo, y un neuroléptico, el droperidol. La dosis utilizada es 0,7 centímetros cúbicos (cc) / 250 gramos (gr) de peso en bolo único. Se administra vía intraperitoneal por punción percutánea. Este preparado no produce depresión respiratoria y, por lo tanto, no es preciso intubar al animal ni conectarlo a aparato de ventilación asistida, manteniendo respiración espontánea todo el tiempo que dura la fase quirúrgica.

### **III.D. MATERIAL E INSTRUMENTAL QUIRÚRGICO.**

El instrumental quirúrgico utilizado ha sido el habitual de laparotomía para animales pequeños. La ligadura de la vena porta se realiza con seda 3/0, después de haber valorado otros hilos quirúrgicos: ácido poliglicólico (sutura reabsorbible) y polipropileno (sutura monofilamento no reabsorbible) por tres razones:

1.- La seda no induce a una reacción inflamatoria tan importante como la que ocurre con la reabsorción del ácido poliglicólico, la cual modificaría el grado de estenosis portal.

2.- Al ser una sutura inerte garantiza el mantenimiento de la hipertensión portal ya que no pierde tensión a lo largo del período de observación como ocurriría con las reabsorbibles.

3.- Se anuda con mayor facilidad con respecto a las monofilamentos, hilos de mayor rigidez que dificultan precisar la presión del nudo al estenotar la vena porta.

### **III.E. MATERIAL E INSTRUMENTAL DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.**

Una vez obtenidas las muestras histológicas al finalizar la fase experimental, éstas se fijan con formalina al 10% tamponada neutra. Posteriormente se procesan mediante deshidratación en alcoholes ascendentes, xilol y se incluyen en parafina en CITADEL 2000 (Giralt®, Inglaterra). Las muestras son cortadas (micrótomos Leitz-Wetzlar®), en secciones de 5 micras ( $\mu$ ) perpendiculares a la luz del tubo digestivo para su posterior visualización en el microscopio óptico mediante el uso de diversos colorantes (hematoxilina-eosina, azul de Perls) que se expondrán posteriormente en la metodología.

#### **IV. MÉTODO**

#### **IV.A. MODELO EXPERIMENTAL.**

Este período tiene como objetivo establecer el modelo experimental donde el establecimiento de hipertensión portal en el animal nos permitirá estudiar las alteraciones vasculares que se desarrollan en el tubo digestivo.

Basándonos en los estudios previos realizados en otros animales por el Grupo de Investigación de Hipertensión Portal dirigido por el Prof. S. Morales Méndez (272), se estableció que el método ideal para originar la hipertensión portal en la rata era la ligadura de la vena porta (cuyo diámetro normal es aproximadamente de 3,8 mm) a nivel prehepático por dos motivos principalmente:

1.- La producción de una cirrosis hepática en este animal es una metodología difícil de desarrollar como ya se ha observado en otros estudios (273). Pensamos que el nivel donde se produce la hipertensión portal no actúa directamente en las alteraciones vasculares que se producen en el tubo digestivo, sino que esta en relación con el aumento de la tensión en el territorio esplácnico.

2.- La ausencia de lesión del hepatocito nos asegura que no se afecta el metabolismo del fármaco betabloqueante que vamos a aplicar y que las alteraciones vasculares esplácnicas se deben a variaciones en la tensión portal.

Ante estas circunstancias, se decidió crear la hipertensión portal mediante la ligadura de la vena porta a nivel prehepático por encima de la confluencia de la vena duodenopancreática superior, por su fácil acceso quirúrgico y porque tenemos la seguridad de que la hipertensión portal afecte a todo el tubo digestivo, tal como se había estudiado en los trabajos

realizados en ratas por el Grupo de Investigación de Hipertensión Portal (202, 221, 222) (Figura 1).

El siguiente paso fue establecer el grado de estenosis portal producido mediante la ligadura que nos permitiera producir la hipertensión portal y, al mismo tiempo, desarrollar el modelo de investigación experimental con un buen estado general del animal para su seguimiento.

En esta fase de elaboración del método y modelo experimental, se realizan 3 grupos de 4 ratas (12 en total). Se les ligan la vena porta con una estenosis del 100%, 75% y 50%, respectivamente. La ligadura al 75% y 50% se realiza sobre catéter de punción intravenosa del 20G (1,10 mm de diámetro) y 18G (1,35 mm), respectivamente, con posterior retirada del catéter con el fin de permitir la reexpansión parcial de la vena porta hasta ese calibre lo que nos aseguraba que el grado de estenosis fuera siempre el mismo.

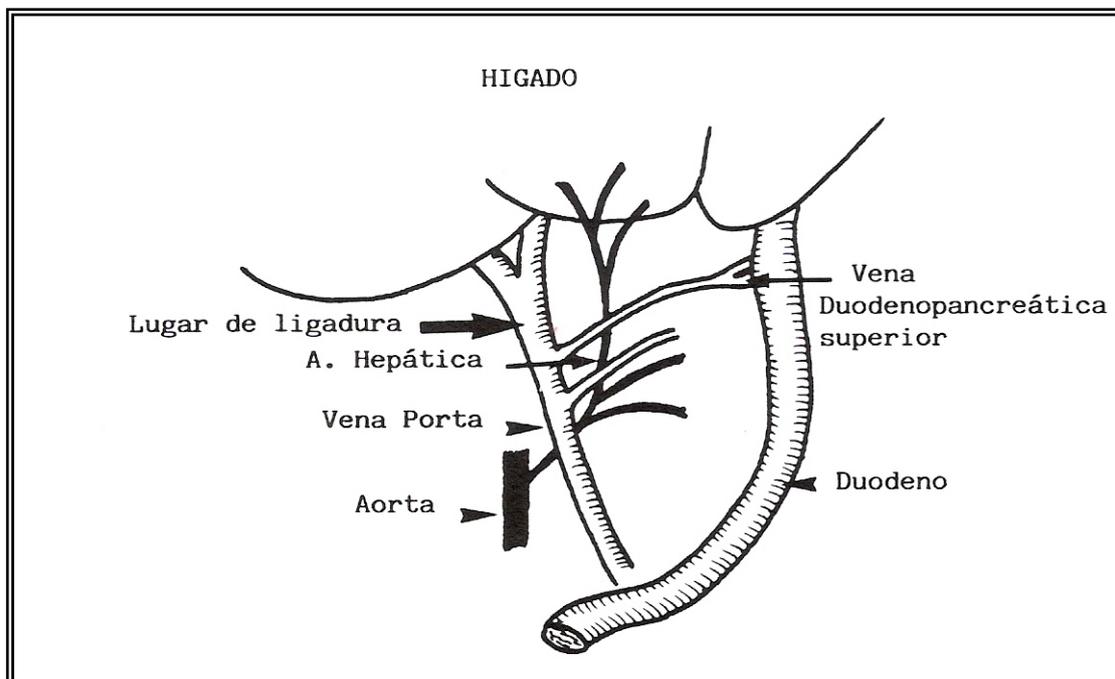


FIGURA 1  
Anatomía vascular del hilio hepático.

Los resultados fueron determinantes para establecer el modelo experimental. El grupo de estenosis de 100% presentó una mortalidad del 100% dentro de la semana de la creación de la hipertensión portal. Los otros dos grupos no tuvieron mortalidad en las dos semanas que se valoraron, pero las manifestaciones macroscópicas de hipertensión en el territorio esplácnico fueron más llamativas en el grupo de estenosis del 75% por lo que se eligió este porcentaje para desarrollar el modelo experimental. Esta estenosis del 75% se consigue con un catéter de punción del 20G, con el que se consigue un diámetro externo de 1,2 mm (202, 221, 222).

Un error quirúrgico que se debe tener en cuenta cuando se va a efectuar éste modelo es identificar y aislar la arteria hepática común con el fin de evitar que sea incluida en la ligadura de la vena porta. Este hecho accidental inducido por el escaso calibre de la arteria produce una elevada mortalidad sobreañadida independientemente del grado de estenosis de la vena porta.

Una vez establecido el modelo experimental se valoran las alteraciones macroscópicas y anatomopatológicas que aparecen en el tubo digestivo en diferentes períodos de tiempo con el fin de determinar cuando se deben analizar las muestras de los distintos segmentos digestivos y poder extraer conclusiones.

#### **IV.B. FASE DE INVESTIGACIÓN.**

##### INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

La única preparación ha consistido en dejar al animal en ayunas las 24 horas previas a la intervención, no utilizándose ningún tipo de

premedicación. El Thalamonal® fue administrado por vía intraperitoneal, a través de una punción percutánea, a dosis de 0,7 cc por cada 250 gr de peso en bolo único. Cuando el dintel de anestésico bajaba antes de lo deseado, repetíamos una dosis de 0,2 cc. Una vez sedado el animal, es colocado en una tabla de disección, fijándolo en posición de decúbito supino. Se inicia la intervención quirúrgica con una laparotomía media, se eviscera el paquete intestinal y se accede a la región subhepática donde se identifican las estructuras vasculares y la vía biliar.

Se disecciona vena porta prehepática por encima de la confluencia de la vena duodenopancreática superior y se identifica la arteria hepática que se aísla para no ser incluida en la ligadura venosa. Se introduce un hilo de seda del 3/0 por detrás de la vena porta y se anuda sobre ésta y un catéter de punción intravenosa del 20G para producir la estenosis portal prehepática del 75%. Se retira dicho catéter de la lazada y se valora macroscópicamente la estenosis que debe corresponder al porcentaje mencionado. Se comprueba la hemostasia, se reintroduce el paquete intestinal en la cavidad peritoneal. Se cierra la laparotomía en dos planos con ácido poliglicólico del 2/0.

### GRUPO I (LIGADURA VENA PORTA)

Consta de 12 ratas divididas en dos subgrupos de 6 animales. El subgrupo 1 se sacrifica a la 4ª semana de la ligadura de la vena porta. En este análisis inicial se demuestra la eficacia del modelo experimental y se confirma las modificaciones vasculares del tubo digestivo. Posteriormente, el subgrupo 2 se sacrifica a la 12ª semana, intervalo de tiempo impuesto por la capacidad del animalario y por los hallazgos histológicos que creemos que son determinantes para acuñar esta entidad nosológica.

## GRUPO II (LIGADURA VENA PORTA MÁS TRATAMIENTO CON NEBIVOLOL)

Una vez realizada la primera fase de investigación de este estudio; el desarrollo de la entidad nosológica gastroenteropatía portal hipertensiva, se inicia una segunda fase consistente en la aplicación del fármaco  $\beta$ -bloqueante nebivolol en dicha entidad.

El objetivo es determinar la incidencia de dicho fármaco en las alteraciones macroscópicas e histopatológicas (regresión o no) establecidas en la pared del tubo digestivo de esta entidad nosológica.

Los estudios experimentales del nebivolol publicados hasta la fecha, investigando los efectos antihipertensivos vasculares y los efectos moduladores del *NO* en el endotelio vascular, establecen como dosis estándar, por vía intravenosa, la de 0,5-1 mg/kg/día en ratas Wistar entre 290 y 325 gr (274, 275, 276). La dosis estándar para la vía oral ha sido establecida entre 5-10 mg/kg/día (277, 278, 279). La dosis para la vía subcutánea es de 8-10 mg/kg/día (280, 281). La vía intravenosa de aplicación, se desechó en nuestro estudio ya que las ratas requerían un tratamiento y seguimiento largo, mínimo de 12 semanas. La venopunción diaria durante, mínimo 12 semanas, incrementaba la morbilidad y complicaciones en el animal. La vía oral no la consideramos muy objetiva porque depende de la ingesta voluntaria y aleatoria del animal, con lo cual no asegurábamos la administración, en su cantidad específica, diaria del fármaco. Para ello hubiésemos precisado la aplicación de una sonda nasogástrica diaria al animal. Por tanto, optamos por la vía subcutánea por

su fácil aplicación y por la certeza de administrar la dosis correcta diaria al animal.

Así en esta fase del estudio se establece un nuevo grupo de ratas, llamado Grupo II. Este Grupo II consta de 12 ratas a las que se liga la vena porta prehepática (igual que al Grupo I) y se les inicia tratamiento médico con nebivolol a dosis de 2,5 mg vía subcutánea al día, desde el día siguiente de la intervención quirúrgica hasta el día previo a su sacrificio. El Grupo II consta de dos subgrupos de 6 ratas con el fin de valorar la evolución de las lesiones a la 4ª (subgrupo 1) y 12ª (subgrupo 2) semana.

### GRUPO III (CONTROL)

Se añade grupo control de 5 ratas de las mismas características que las empleadas en los grupos previos y que han servido para establecer los parámetros macroscópicos y microscópicos considerados dentro de la normalidad. En el grupo control, Grupo III, se realiza sólo una laparotomía exploradora con el fin de descartar posible alteraciones en la microcirculación digestiva secundarias a una intervención quirúrgica en la cavidad abdominal y para eliminar animales con procesos digestivos que puedan distorsionar los resultados.

### **IV.C. VALORACIÓN DE PARÁMETROS.**

Una vez realizada la intervención quirúrgica, los animales son controlados durante los períodos mencionados en cada grupo, y posteriormente reanestesiados y relaparotomizados para su valoración.

#### **IV.C.1. MACROSCÓPICOS.**

##### GRUPO I (LIGADURA VENA PORTA)

Durante la relaparotomía se valoran los efectos de la hipertensión portal sobre la vascularización esplácnica y la aparición de las nuevas corrientes sanguíneas hepatófugas. Se examinan las modificaciones del diámetro de las venas mesentéricas y de la pared digestiva, y la aparición de varices esofágicas, rectales y drenaje venoso hacia la zona retroperitoneal.

También se observan las alteraciones macroscópicas que pueden inducir las modificaciones de la microcirculación en la mucosa gástrica e intestinal. Se realiza la apertura del tubo digestivo (estómago, duodeno, yeyuno, íleon, colon ascendente y recto) antes de sacrificar al animal para evitar los efectos de la parada cardiocirculatoria en estas valoraciones.

Se observa la posible aparición de áreas eritematosas, descritas como “piel de serpiente”, petequias, grado de friabilidad con facilidad para el sangrado y hemorragias mucosas previas.

##### GRUPO II (LIGADURA VENA PORTA MÁS TRATAMIENTO CON NEBIVOLOL)

El procedimiento metodológico referente a la valoración de los parámetros macroscópicos del Grupo II, es el mismo al establecido para el Grupo I.

### GRUPO III (CONTROL)

Se realiza una exploración de la cavidad de la misma manera que en los grupos anteriores, valorando mesenterio y posibles colaterales hepatófugas. También, se efectúa la apertura de la luz digestiva en los distintos segmentos señalados para descartar posibles lesiones, para adquirir experiencia y poder contrastar las alteraciones macroscópicas que se presenten en el Grupo I y II.

#### **IV.C.2. MICROSCÓPICOS.**

Una vez concluidas las observaciones macroscópicas, se obtienen varias muestras del tubo digestivo para examinar sus alteraciones: antro gástrico, duodeno, yeyuno, íleon, colon ascendente y recto. Estos tejidos se fijan en formalina al 10% tamponada neutra, y posteriormente se procesan como otras biopsias (deshidratación en alcoholes ascendentes, xilol, e inclusión en parafina), tras lo cual se cortan, longitudinalmente a la luz, en microtomo a 5  $\mu$ .

En todas las muestras se efectuó una tinción de hematoxilina-eosina. En determinados casos tinción de PAS tras digestión de amilasa, y demostración de hemosiderina como signo de sangrado mediante técnica de azul de Perls. En otros casos se realizó demostración inmunohistoquímica del antígeno Factor VIII mediante técnica de estreptavidina-biotina peroxidasa, usando anticuerpo policlonal anti-Factor VIII creado en conejo y revelado mediante diaminobencidina.

En el examen histológico se analizan las alteraciones que se producen

en el Grupo I (ligadura prehepática de la vena porta) y Grupo II (ligadura prehepática de la vena porta más nebivolol) en relación con el Grupo III (grupo control). Se valoran, especialmente, las modificaciones del diámetro de los vasos, y aparición de edema mucoso, submucoso e infiltrado inflamatorio.

El diámetro de los vasos de la microcirculación del tubo digestivo se calcula añadiendo al microscopio óptico lentes graduadas que permiten medir en micras. Se toma como referencia el vaso de mayor diámetro observado en la preparación histológica con el fin de homogeneizar, simplificar y poder realizar un estudio comparativo entre los diferentes segmentos y los distintos grupos.

También, se valora el grado de extensión de las dilataciones vasculares en la superficie de la mucosa, estimándose en tantos por ciento el área de ectasias que se encuentran en la preparación histológica.

#### **IV.C.3. MÉTODO ESTADÍSTICO.**

Dada las características de los datos de nuestro estudio, éstos han sido sometidos al estudio comparativo de dos medias con muestras independientes. Este análisis estadístico nos permite estudiar la homogeneidad de dos muestras y determinar si existe o no diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre ambas medias. La distribución teórica con la que se contrasta es la  $t$  de Student, corrigiendo los grados de libertad si las varianzas no son homogéneas con la corrección de Welch.

Se obtiene la diferencia de medias, desviación estándar, el valor de la  $t$  de Student para el contraste, los grados de libertad y el nivel de

probabilidad que corresponde a ese valor de la  $t$ , indicándonos el nivel de significación del contraste ( $p$ ). Si las varianzas no son homogéneas obtenemos también el valor de la  $f$  de Fisher. Comprobamos que las muestras del estudio, aunque pequeñas, son suficientes para obtener valores estadísticamente aceptables. Los análisis estadísticos se han realizado mediante el programa informático SPSS, versión 12.0.

## **V. RESULTADOS.**

## **V.A. RESULTADOS FASE DE INVESTIGACIÓN DE GASTROENTEROPATÍA PORTAL HIPERTENSIVA (GRUPO I).**

Se realiza una descripción de los hallazgos macroscópicos que se observan al laparotomizar la rata al final del estudio. Se valoran las alteraciones a nivel de mesenterio intestinal, desarrollo de colaterales hepatófugas (circulación retroperitoneal, varices esofágicas y rectales), y las modificaciones producidas en la mucosa gástrica e intestinal (variaciones de su aspecto y facilidad para el sangrado ante mínimos traumatismos).

Una vez concluida la valoración macroscópica se toman muestras de los distintos segmentos del tubo digestivo (antro gástrico, duodeno, yeyuno, íleon, colon y recto) y se procesan para la descripción de los hallazgos microscópicos a nivel de la pared gastrointestinal (modificaciones en la microcirculación sanguínea en las distintas capas de la pared digestiva y la existencia de sangrado en la mucosa previo al sacrificio del animal).

### **V.A.1. RESULTADOS MACROSCÓPICOS GRUPO I.**

Se recuerda que el Grupo I se subdivide en dos subgrupos de 6 ratas cada uno: Subgrupo 1 (4ª semana) y Subgrupo 2 (12ª semana).

#### **\* Subgrupo 1 (4ª semana).**

A nivel de mesenterio se observa una vasodilatación venosa (Figura 2), más significativa en la zona ileocecal. Se inicia el desarrollo de la circulación colateral hepatófuga: las varices esofágicas y rectales (Figura 3) aparecen en todos los animales sin una clara tortuosidad. La circulación

retroperitoneal aumenta de calibre para drenar hacia vena cava y renal izquierda (Figura 4). Se observa una dilatación vascular en asas intestinales con mayor afectación de íleon, ciego y colon ascendente.

La mucosa gástrica presenta en el 50% de los casos la imagen en “piel de serpiente” (zonas eritematosas en placas) que corresponde a los casos donde las ectasias presentan el mayor calibre y aparecen en un mayor número en dicha zona. Estas alteraciones no se evidencian en el resto del tubo digestivo. Presenta tendencia al sangrado ante mínimos traumatismo en toda la mucosa gastrointestinal.

**\* Subgrupo 2 (12ª semana).**

Se establece una evidente hipertensión portal con el desarrollo de varicosidades en las adherencias quirúrgicas intestinales (Figura 5). Se produce un aumento marcado de la vasodilatación venosa del mesenterio intestinal (Figura 6). Se observa un claro desarrollo de la circulación colateral hepatófuga: varices esofágicas (Figura 7) y rectales tortuosas (Figura 8) con una evidente hipertensión venosa con sangrado profuso al lesionar estos vasos.

La circulación retroperitoneal se hace más evidente hacia las venas renales, especialmente hacia la izquierda. El drenaje hacia la vena renal izquierda se consolida con una vena que adquiere diámetros de hasta 3-4 mm (Figura 9). El drenaje hacia la vena cava inferior se hace más importante, observándose en algunos animales claras dilataciones venosas. También, se aprecian una fina red venosa en forma de arañas vasculares que drenan hacia la vena cava (Figura 10). La hiperemia del tubo digestivo se mantiene en todos los segmentos intestinales. La imagen en “piel de serpiente” se aprecia en el 75% de los animales a nivel de la mucosa

gástrica aumentado el tamaño de las lesiones (Figura 11). También, se observa estas alteraciones en el 50% de los animales en la mucosa duodenal pero de menor intensidad. En el resto del intestino no se aprecian estos cambios de coloración en la mucosa, aunque hay que manifestar que es difícil su valoración por el intenso sangrado difuso que se produce al corte de la pared digestiva.



FIGURA 2  
Marcada vasodilatación venosa a nivel del mesenterio intestinal  
(4<sup>a</sup> semana).

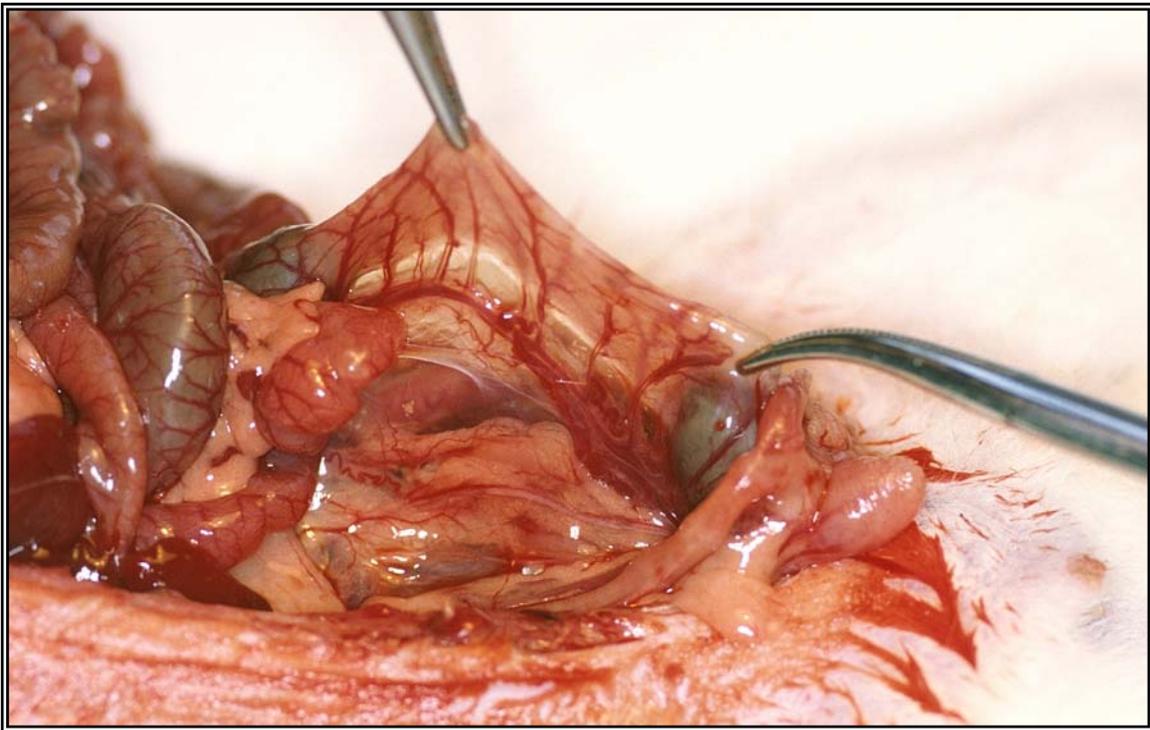


FIGURA 3  
Desarrollo circulación colateral hepatofuga. Varices rectales (4ª semana).

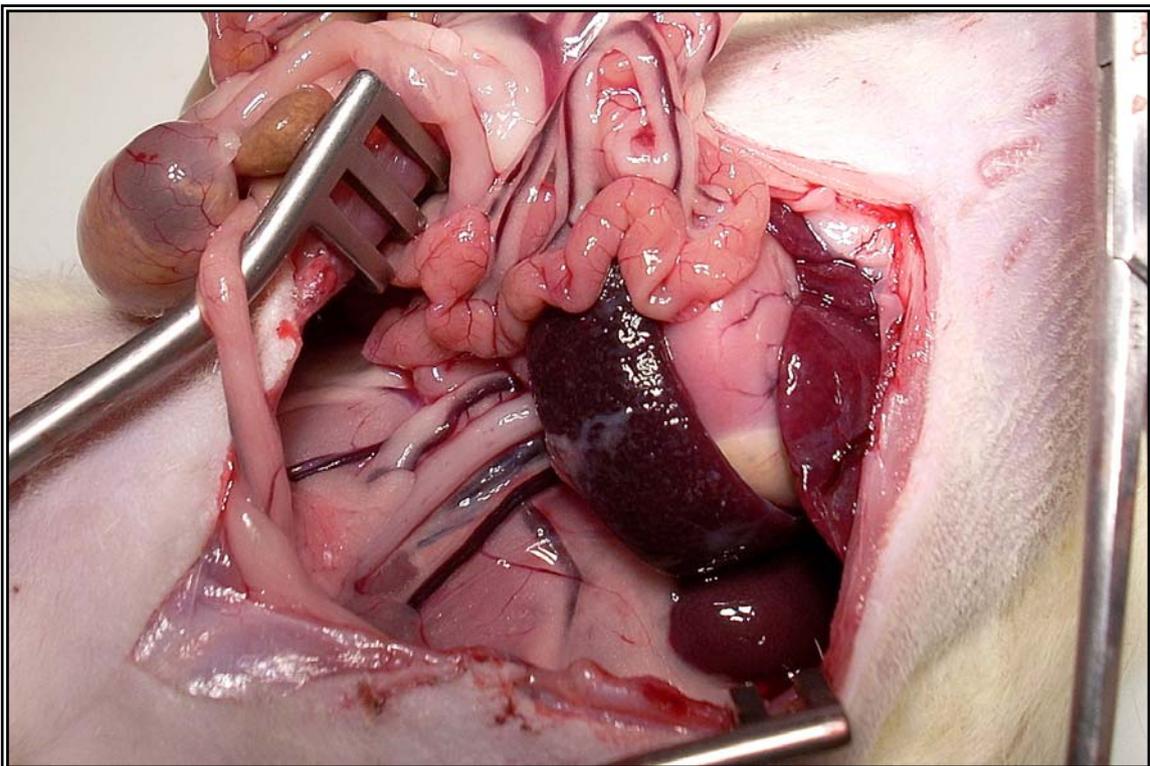


FIGURA 4  
Incremento del drenaje venoso retroperitoneal hacia la vena cava  
(4ª semana).

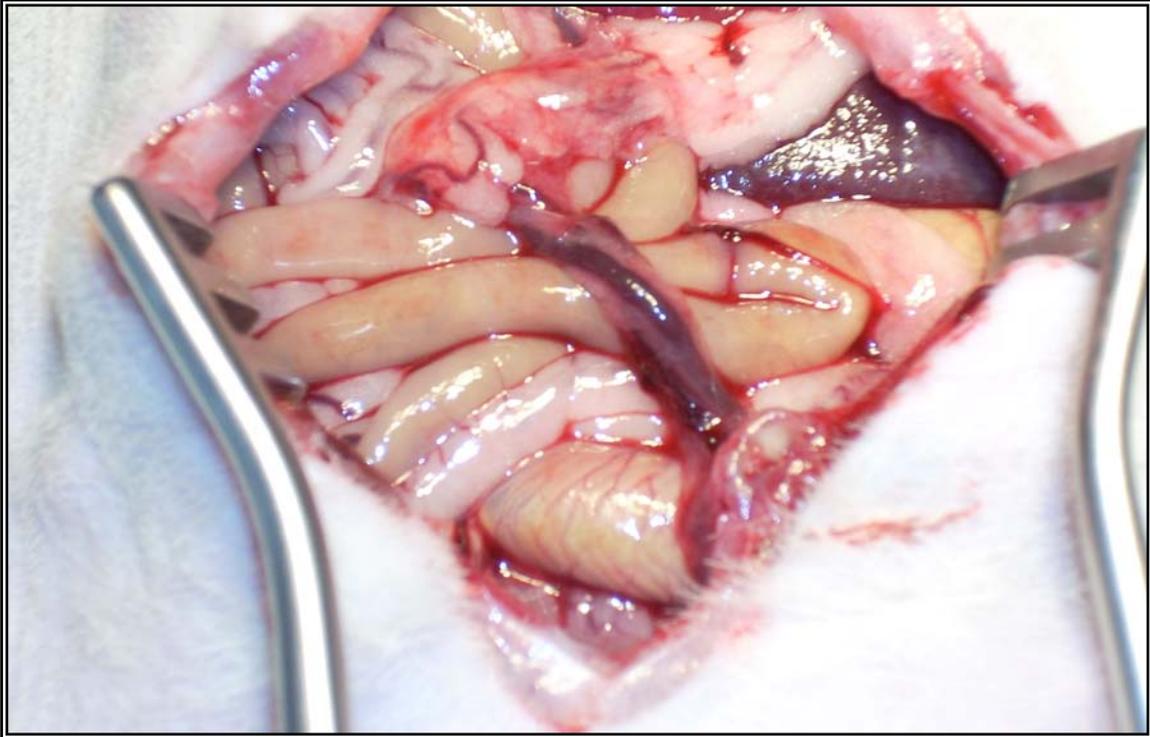


FIGURA 5  
Desarrollo de varicosidades en adherencias quirúrgicas (12<sup>a</sup> semana).



FIGURA 6  
Aumento marcado de la vasodilatación en el mesenterio intestinal  
(12<sup>a</sup> semana).

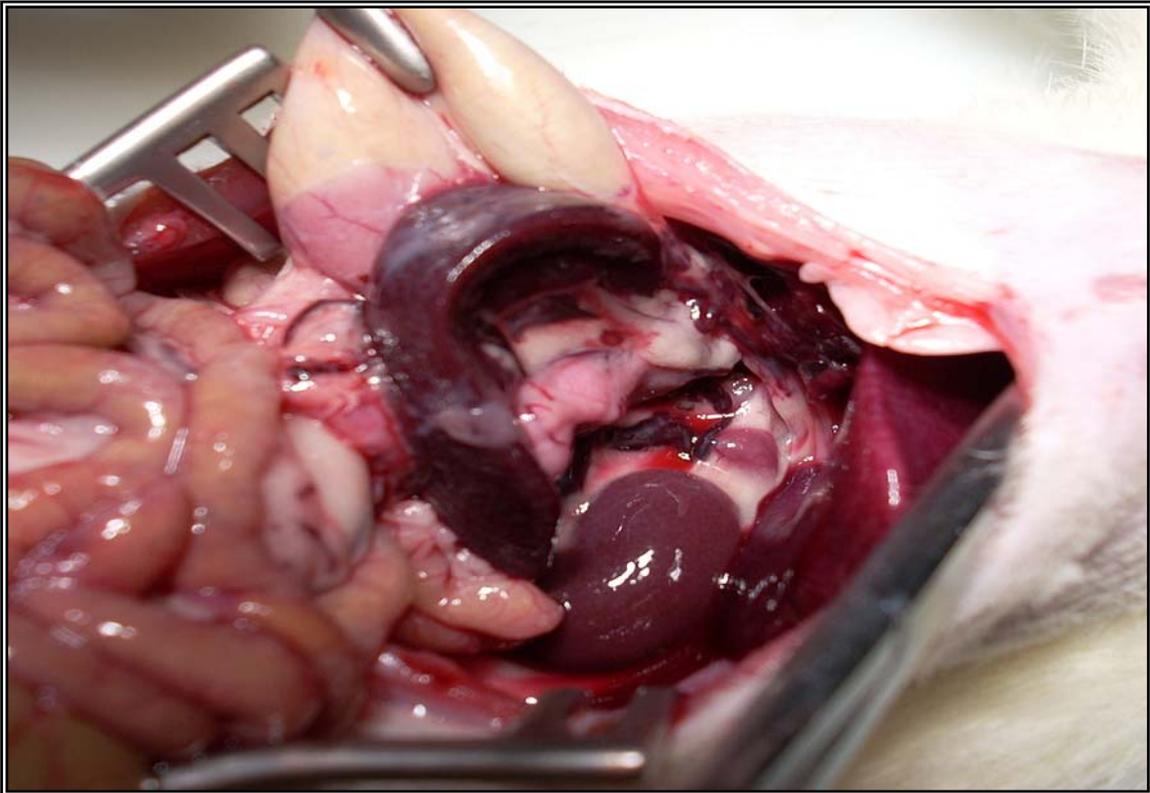


FIGURA 7  
Marcado desarrollo de varices esofagógicas (12<sup>a</sup> semana).

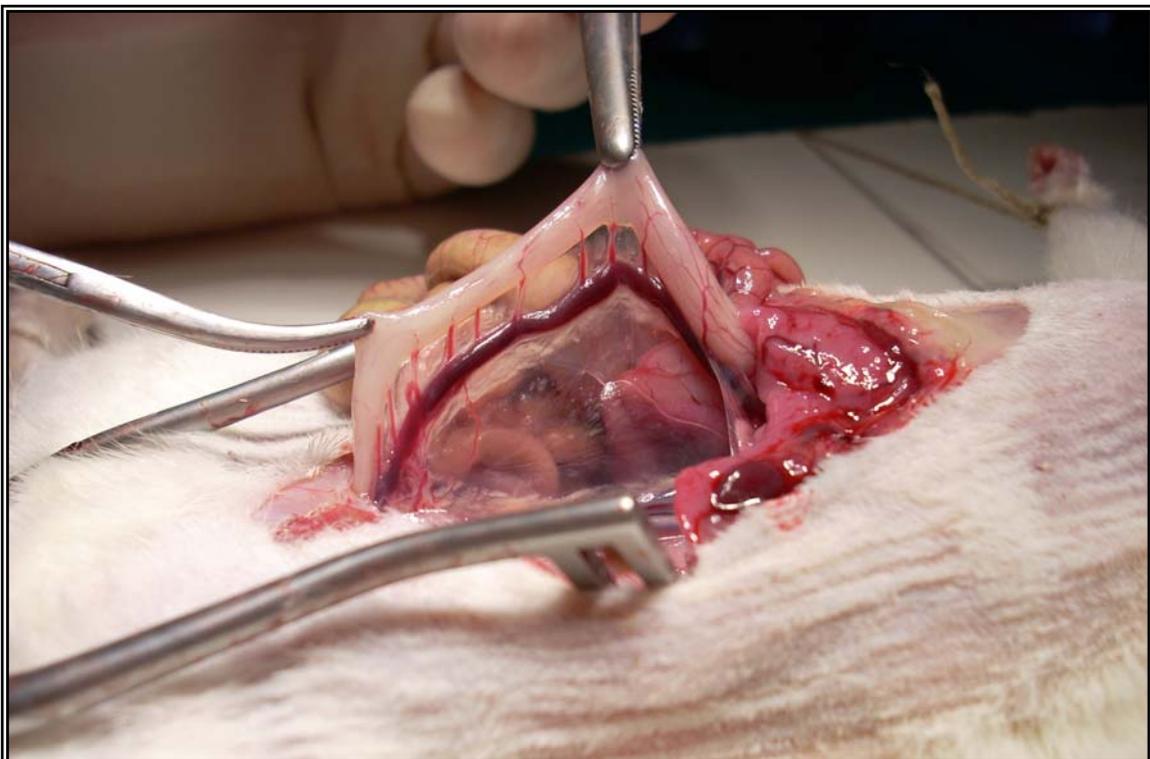


FIGURA 8  
Varices rectales acentuadas y tortuosas (12<sup>a</sup> semana).

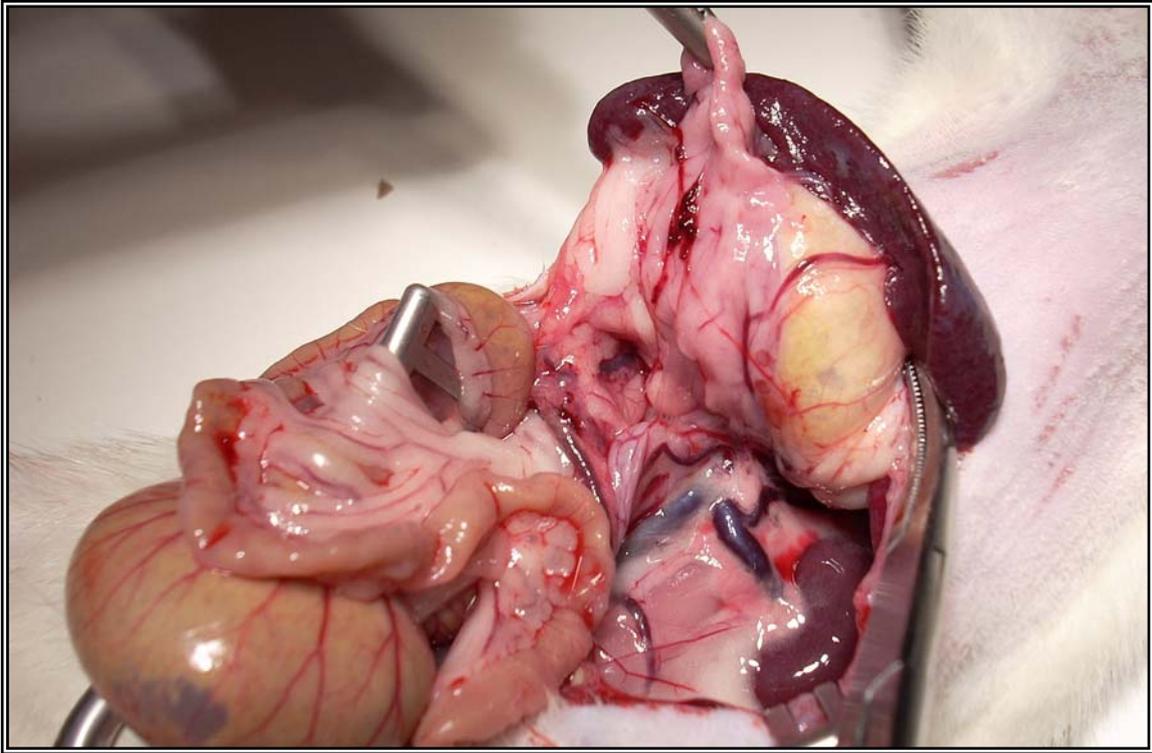


FIGURA 9  
Consolidación de drenaje vascular colateral hacia vena renal izquierda  
(12<sup>a</sup> semana).

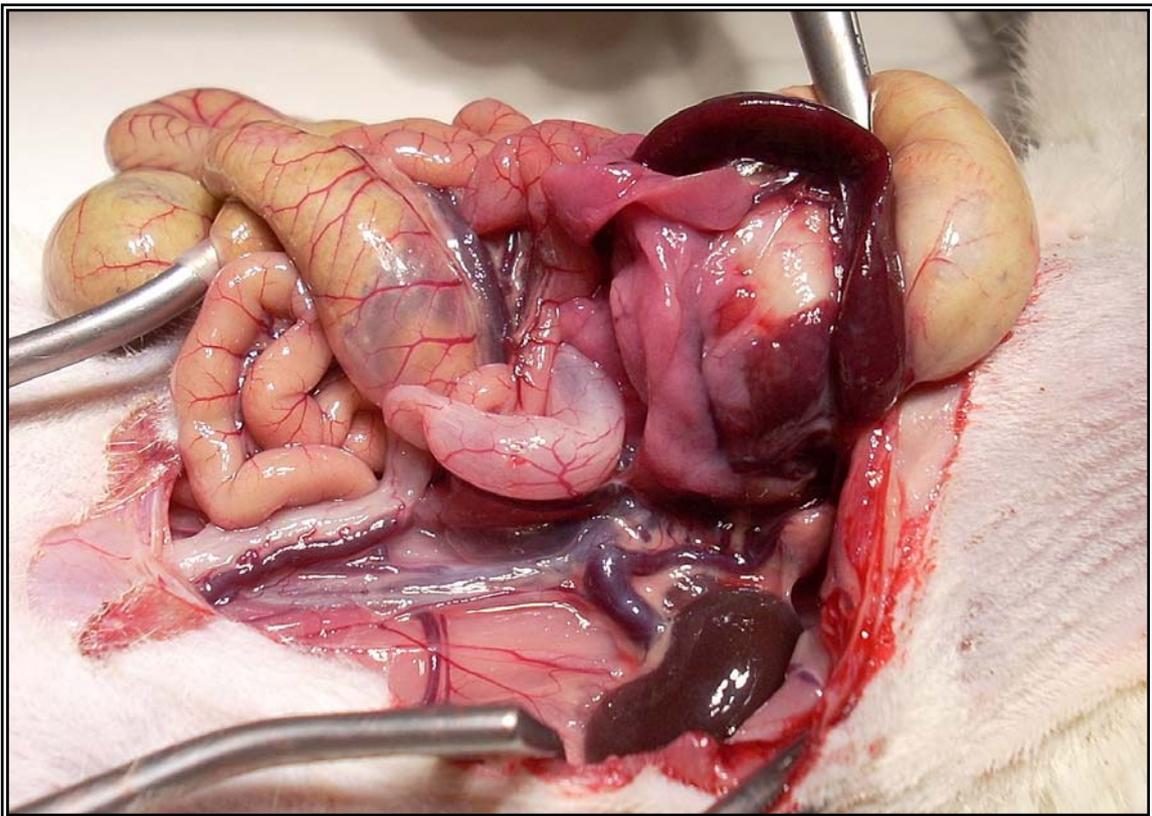


FIGURA 10  
Circulación colateral retroperitoneal. Drenaje en vena cava inferior  
(12<sup>a</sup> semana).

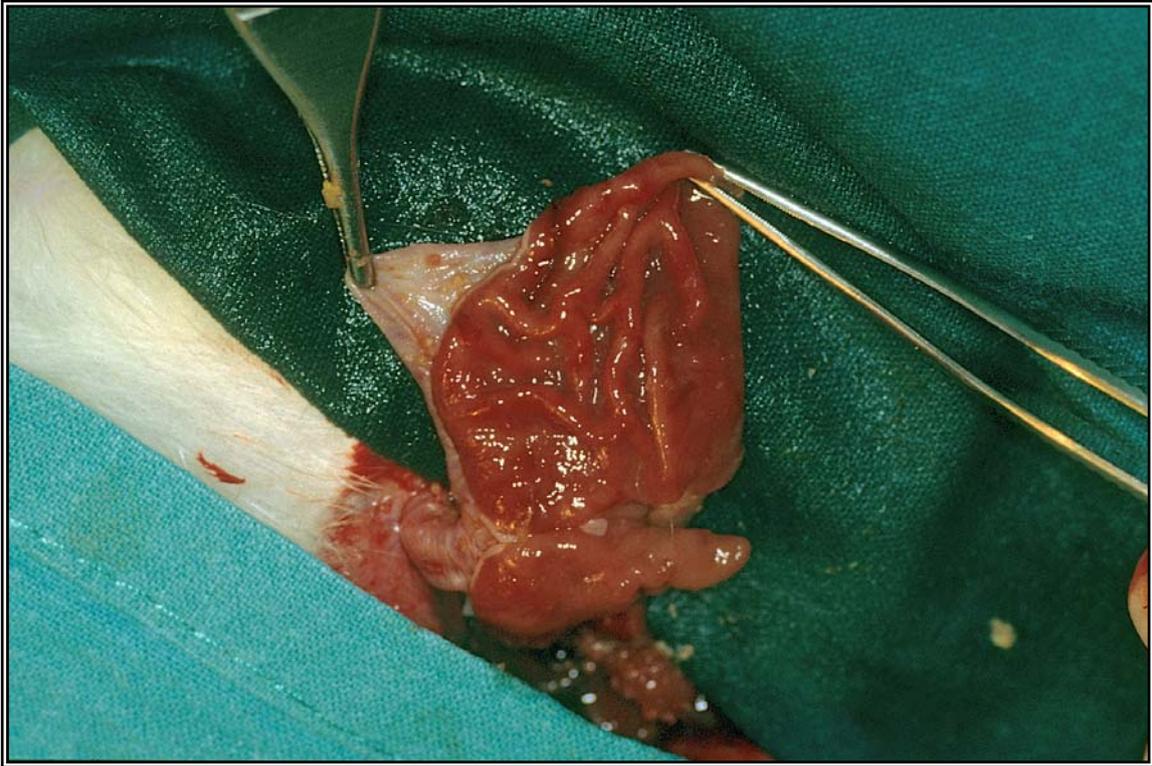


FIGURA 11  
Manchas rojizas e imagen de “piel de serpiente” en mucosa gástrica  
(12<sup>a</sup> semana).

## V.A.2. RESULTADOS MICROSCÓPICOS GRUPO I.

Se recuerda que el Grupo I se subdivide en dos subgrupos de 6 ratas cada uno: Subgrupo 1 (4ª semana) y Subgrupo 2 (12ª semana).

Los resultados microscópicos más relevantes se encontraron en la mucosa antral y colónica, así como en la submucosa rectal. Estos cambios se relacionaron con el tiempo de hipertensión portal.

### A) ANTRO.-

**A.1.) Subgrupo 1 (4º semana):** se observan aparición de ectasias que afectan el 90-100 % de la mucosa a nivel de la lámina propia, tanto en profundidad como en la porción apical (Figura 12). Los vasos llegan a alcanzar diámetros de hasta 265  $\mu$ . Se observa edema submucoso sin infiltrado inflamatorio (Figura 13).

**A.2.) Subgrupo 2 (12º semana):** persisten los cambios pero con un diámetro menor, entre 102 y 122  $\mu$  de diámetro, en la totalidad de la mucosa y submucosa, tanto en superficie como en profundidad. El edema submucoso aumenta de intensidad. Las tinciones con Perls no demuestran la presencia de hemorragias antiguas a nivel de la submucosa. En ninguna de las muestras se observan signos de infiltrados inflamatorios que nos hicieran sospechar la presencia de gastritis.

### B) DUODENO.-

**B.1.) Subgrupo 1 (4ª semana):** sigue la misma evolución que a nivel antral. Las ectasias afectan de forma generalizada a la mucosa, tanto en profundidad como en la porción apical de la lámina propia. Se observan ectasias a nivel submucoso donde están presentes los vasos de mayor

diámetro. En la 4ª semana se perciben vasos de hasta 176  $\mu$  de diámetro en el 90-100 % de la mucosa (Figura 14).

**B.2.) Subgrupo 2 (12ª semana):** aunque disminuye el grosor de los vasos sigue siendo de 91-100  $\mu$  de diámetro y afectan al 90 % de la mucosa digestiva. Se observa aprecia un claro edema submucoso (Figura 15).

### **C) YEYUNO.-**

**C.1.) Subgrupo 1 (4ª semana):** es el segmento con menos afectación de la microcirculación del Grupo I. Sólo afecta áreas aisladas de la mucosa alcanzando hasta un 30 %. (Figura 16). El diámetro de los capilares superan las 70  $\mu$  de grosor.

**C.2.) Subgrupo 2 (12ª semana):** El aspecto de la mucosa se mantiene a las 12 semanas, alcanzando el diámetro de los capilares hasta 70  $\mu$ , preferentemente en la submucosa (Figura 17). El edema submucoso es de escasa cantidad y no está presente en todos los casos.

### **D) ÍLEON.-**

**D.1.) Subgrupo 1 (4ª semana):** la afectación de la superficie digestiva alcanza el 80-90 %. Se observan ectasias en el borde apical y profundidad de la mucosa, pero las submucosas son las de mayor diámetro, 64  $\mu$  (Figura 18).

**D.1.) Subgrupo 2 (12ª semana):** los vasos dilatados disminuyen su calibre (40-47  $\mu$ ), aunque el área afectada sigue siendo del 70-90 % (Figura 19).

### **E) COLON ASCENDENTE.-**

**E.1.) Subgrupo 1 (4ª semana):** aumentan los diámetros capilares y

afectan a áreas de 70-90 % de la mucosa, tanto en la zona apical como en profundidad. El edema submucoso es importante y las dilataciones llegan a las 143  $\mu$  de diámetro (Figura 20).

**E.2.) Subgrupo 2 (12<sup>a</sup> semana):** las ectasias vasculares se mantienen en la misma proporción, no existiendo regresión. Es significativo el gran edema submucoso y las ectasias de hasta 157  $\mu$  (Figura 21).

***F) RECTO.-***

**F.1.) Subgrupo 1 (4<sup>a</sup> semana):** a pesar de que las lesiones mucosas son importantes, lo que predominan son las alteraciones a nivel submucoso con un gran edema y ectasias vasculares. Los vasos presentan un aumento progresivo del grosor con diámetros de hasta 173  $\mu$ , afectando al 40-50 % de la superficie (Figura 22).

**F.2.) Subgrupo 2 (12<sup>a</sup> semana):** se mantiene e incrementan los cambios establecidos en la 4<sup>a</sup> semana. Las ectasias vasculares alcanzan un diámetro de hasta 265  $\mu$ , afectando el 70-80 % de la superficie (Figura 23).

En ninguna de las preparaciones se objetivaron infiltrados inflamatorios en la pared intestinal.

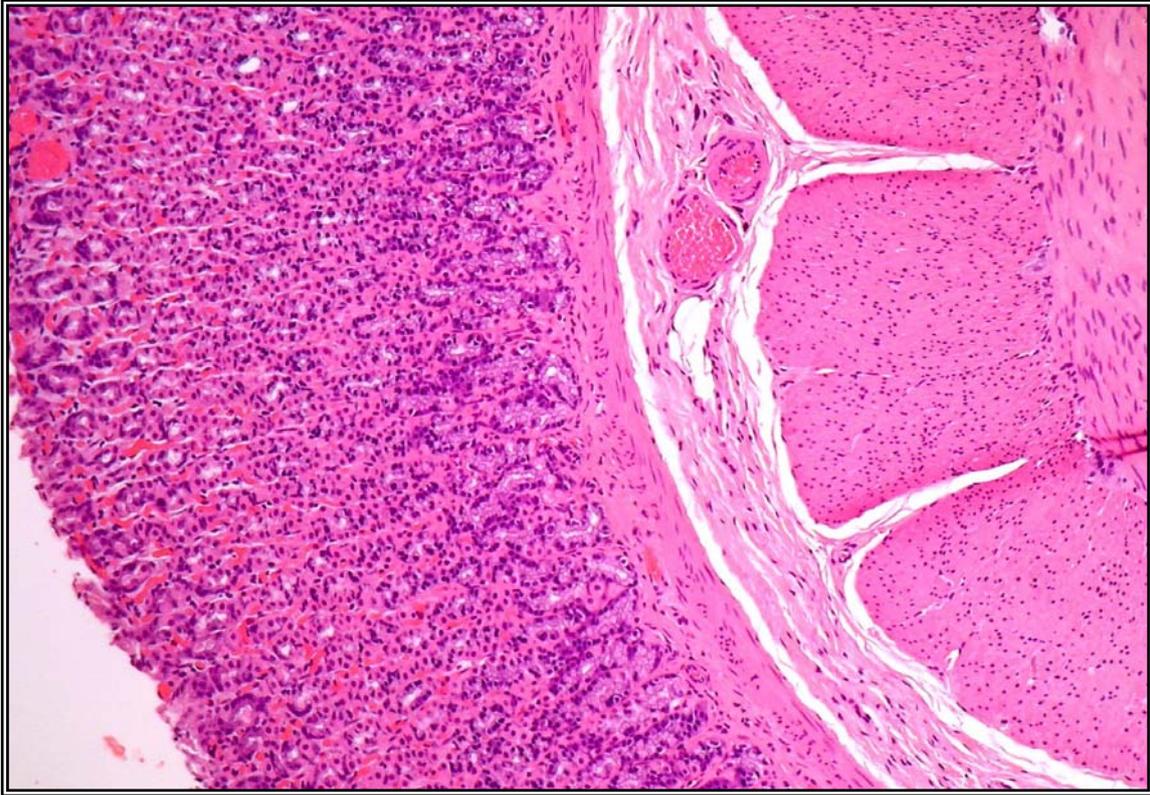


FIGURA 12  
Ectasias en la mucosa antral, tanto en profundidad de la lámina propia como en la porción apical (4<sup>a</sup> semana).

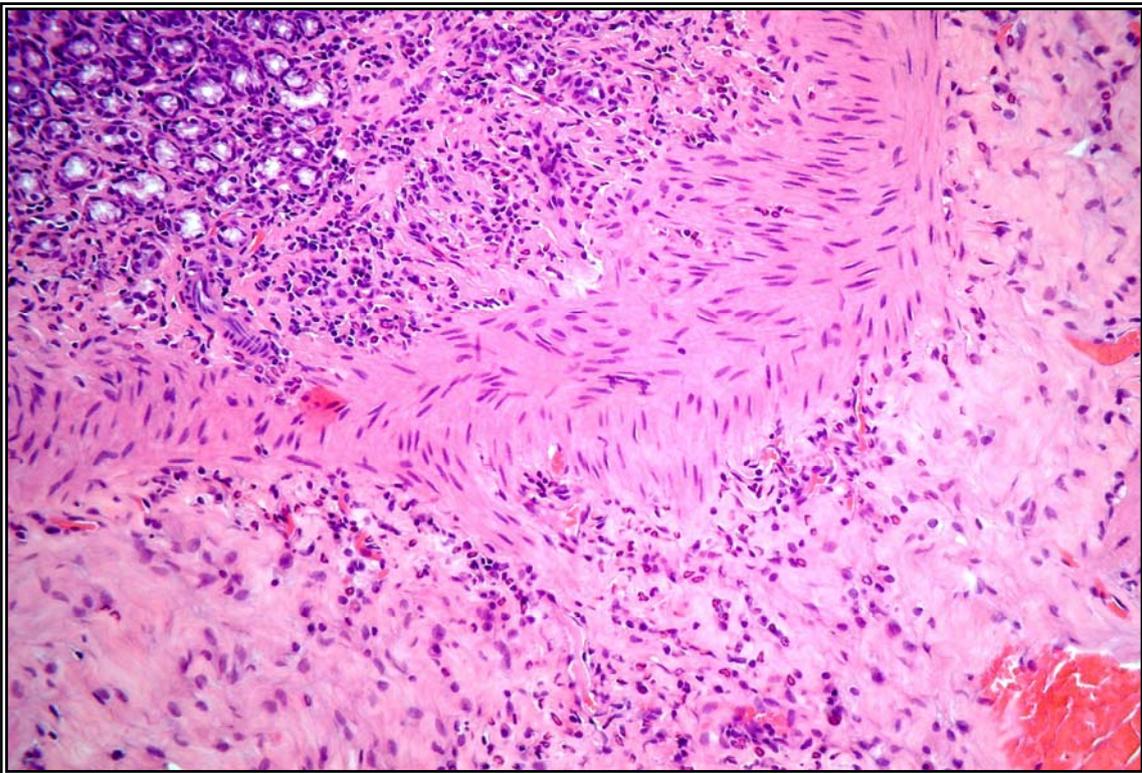


FIGURA 13  
Edema submucoso gástrico sin infiltrado inflamatorio (4<sup>a</sup> semana).

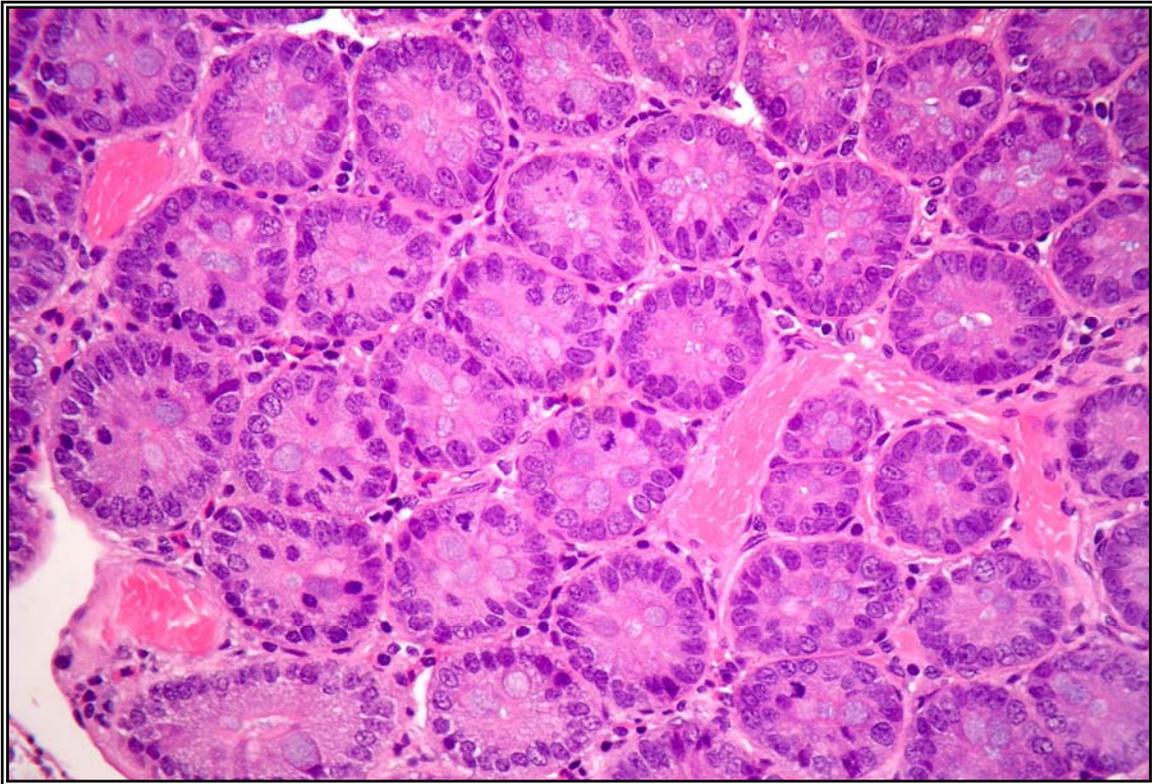


FIGURA 14  
Dilatación vascular ectásica en mucosa duodenal (4<sup>a</sup> semana).

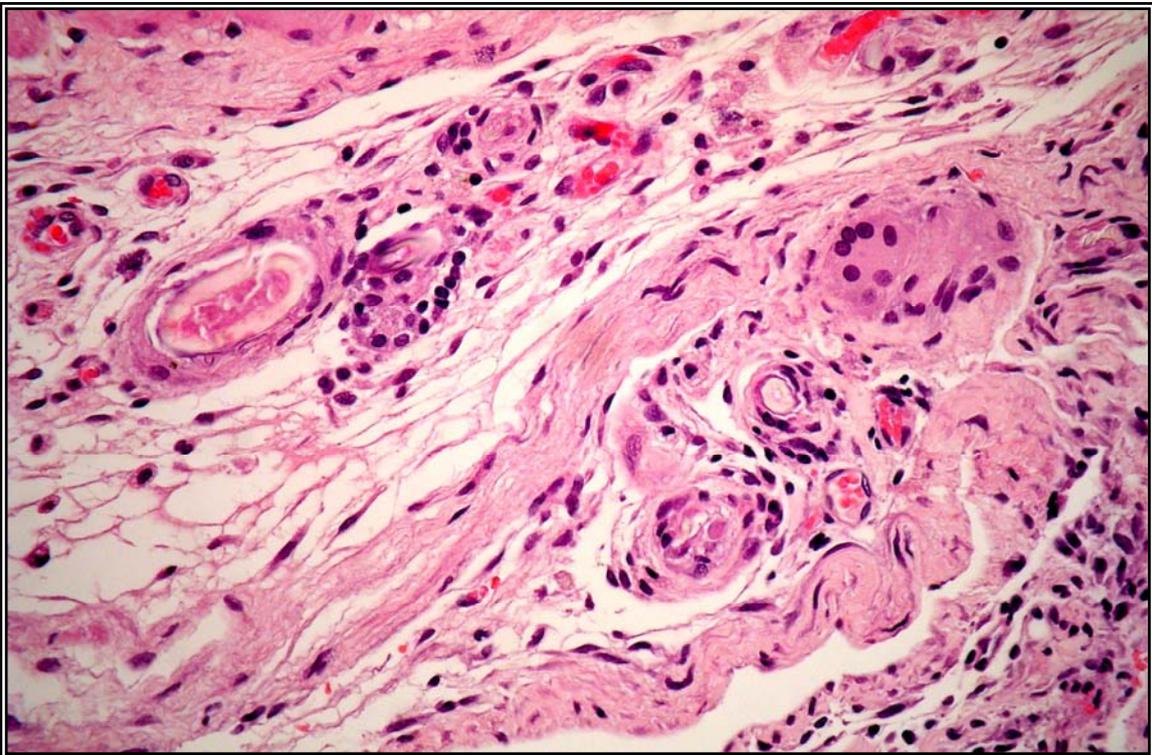


FIGURA 15  
Ectasias vasculares en mucosa duodenal con edema submucoso (12<sup>a</sup> semana).



FIGURA 16  
Mucosa yeyunal con capilares en su interior (4<sup>a</sup> semana).

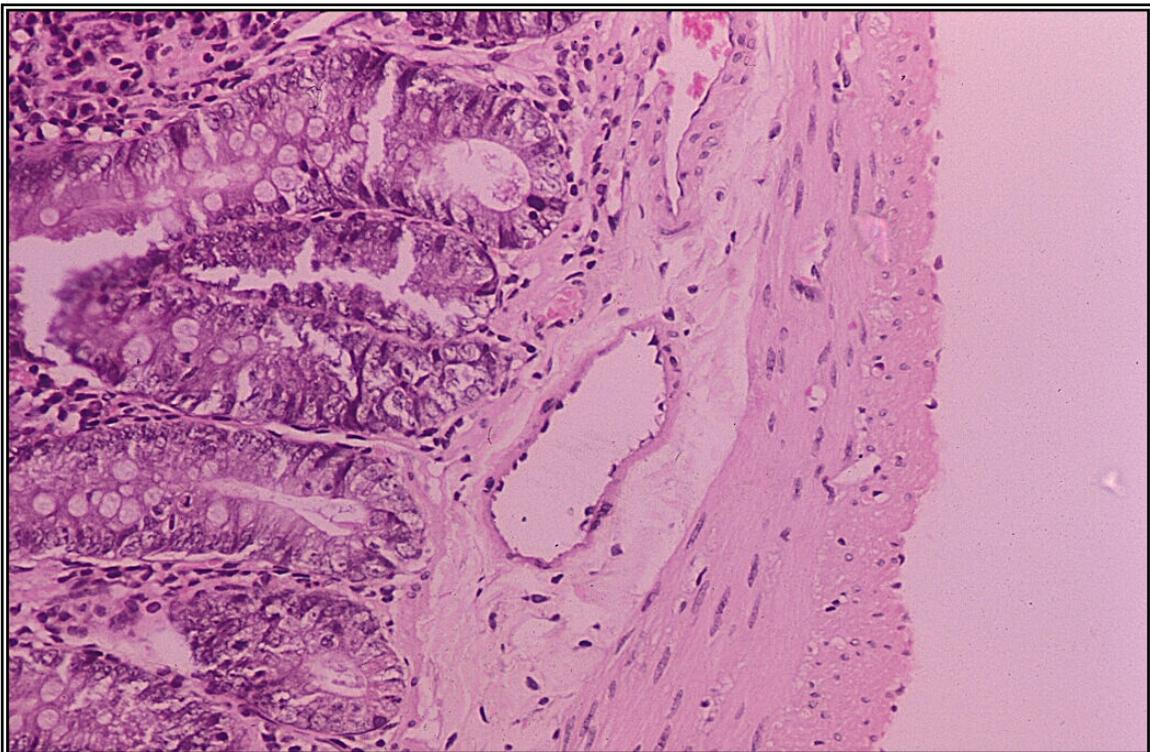


FIGURA 17  
Dilatación de capilares en lámina propia de mucosa yeyunal con edema submucoso (12<sup>a</sup> semana).

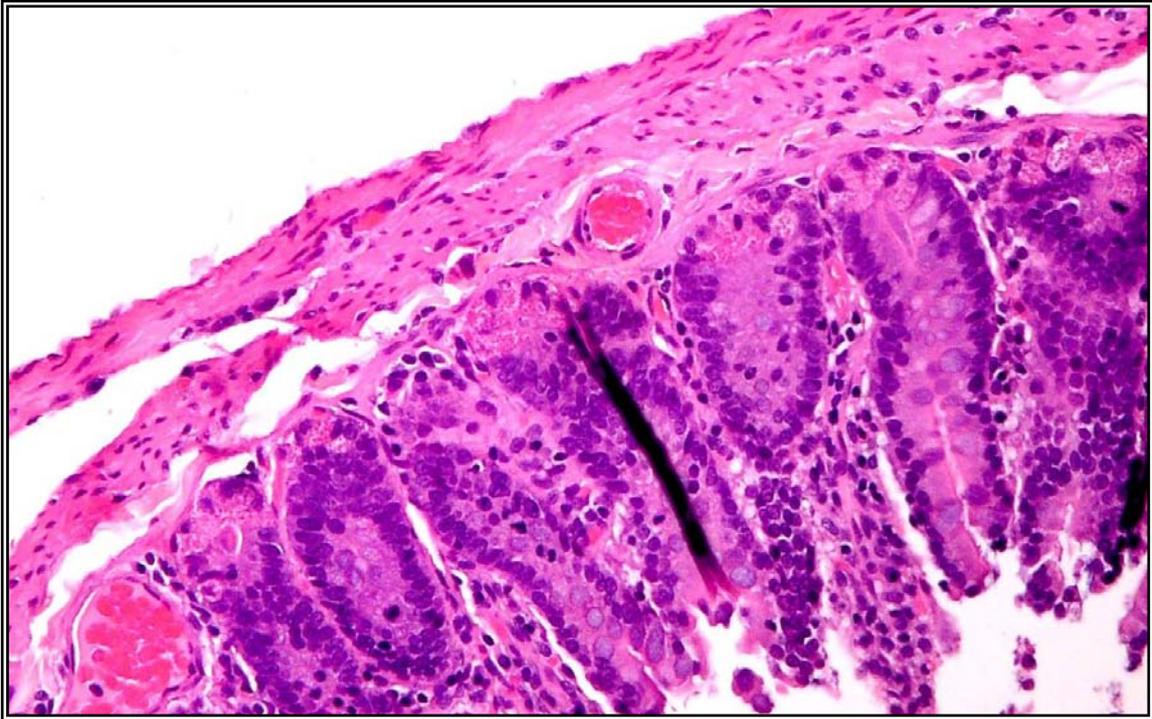


FIGURA 18  
Ectasias vasculares en el borde apical y profundidad de la mucosa ileal  
(4<sup>a</sup> semana).

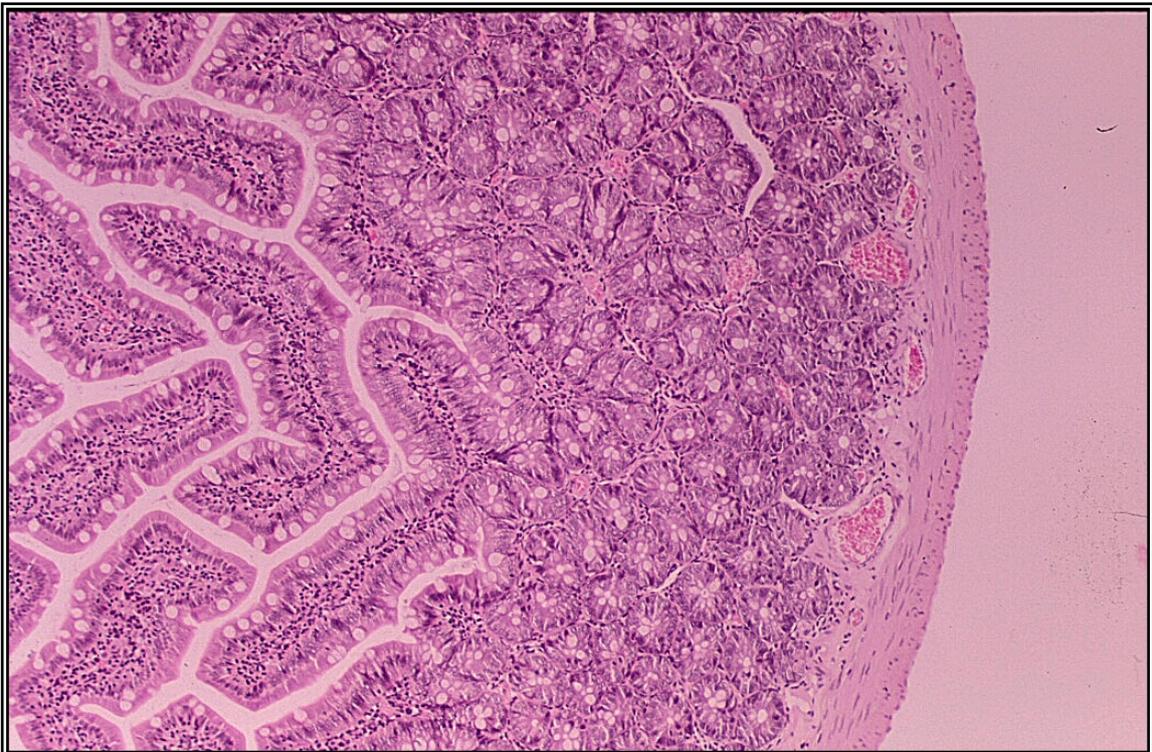


FIGURA 19  
Ectasias vasculares y edema submucoso en corte longitudinal del íleon  
(12<sup>a</sup> semana).

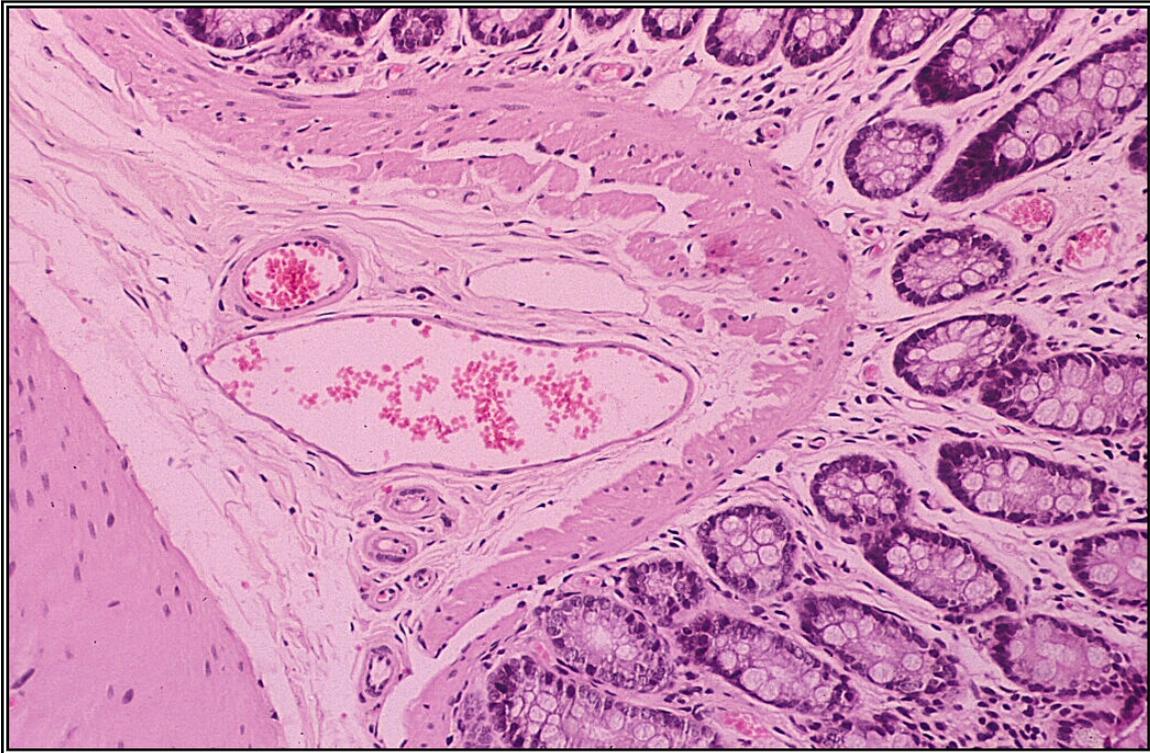


FIGURA 20  
Edema submucoso con dilatación vascular en mucosa colónica (4<sup>a</sup> semana).

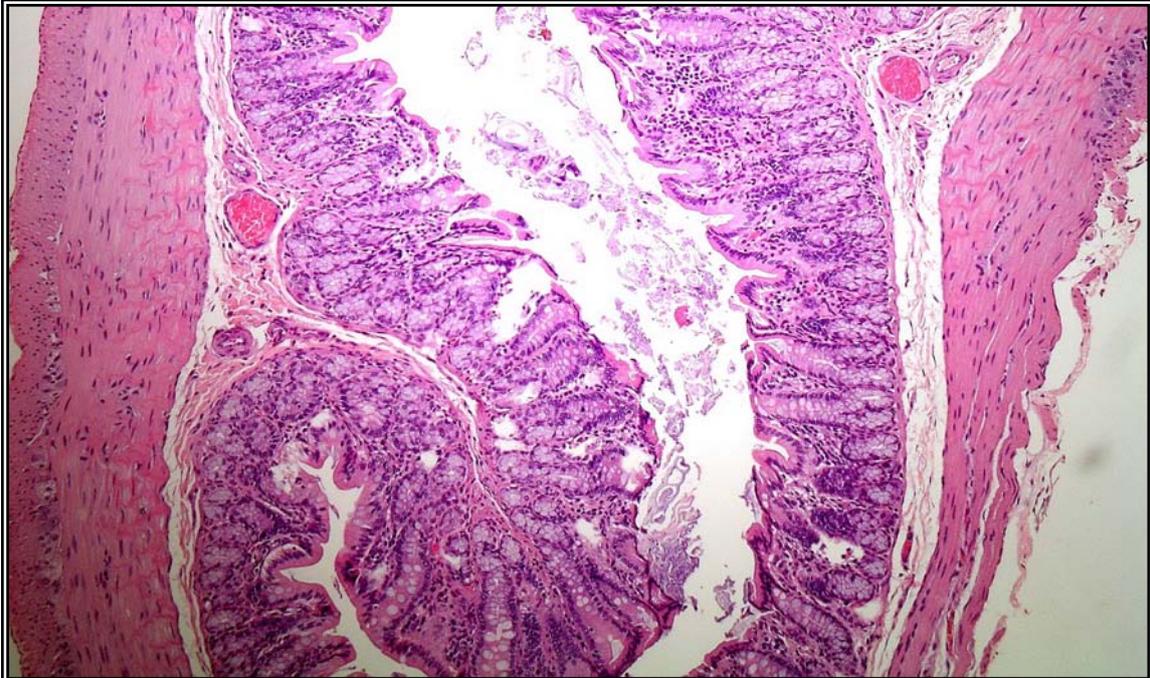


FIGURA 21  
Progresión ectásica vascular en mucosa colónica y del edema submucoso (12<sup>a</sup> semana).

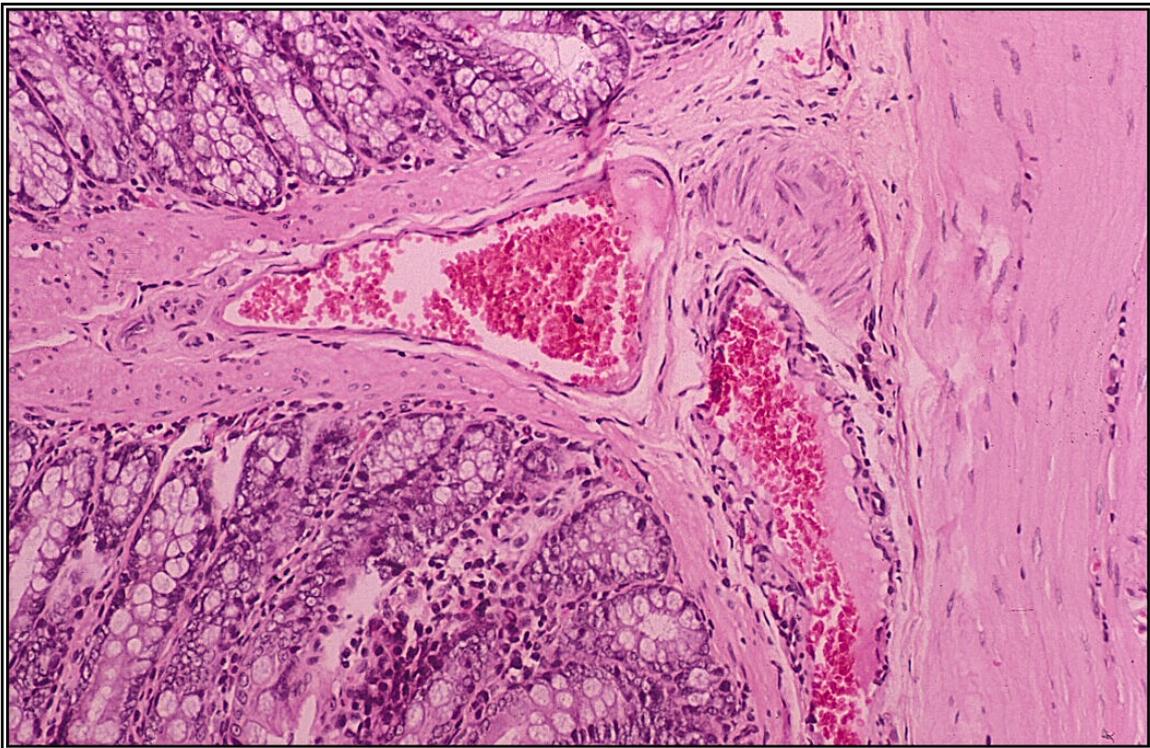


FIGURA 22  
Edema y ectasias vasculares en submucosa rectal (4<sup>a</sup> semana).

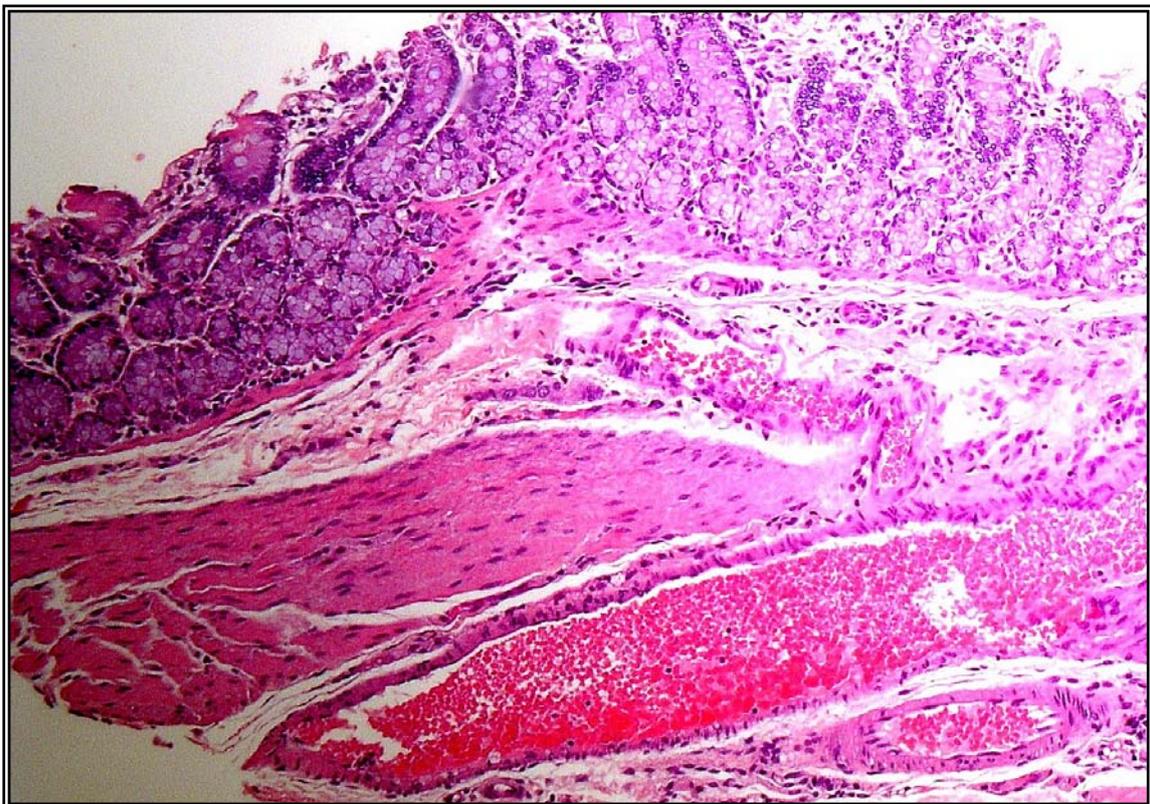


FIGURA 23  
Ectasias vasculares en mucosa y progresión de edema submucoso rectal (12<sup>a</sup> semana).

El diámetro de los vasos representados por la media aritmética y la desviación estándar se refleja en la Tabla 1.

TABLA 1 DIÁMETRO DE VASOS TRAS LIGADURA DE VENA PORTA GRUPO I						
	ANTRO	DUODENO	YEYUNO	ILEON	COLON	RECTO
4 <sup>a</sup> SEMANA	255 ± 8.5	153.4 ± 13	76.4 ± 8.1	64.8 ± 5.8	134.2 ± 7.9	161 ± 11
12 <sup>a</sup> SEMANA	102 ± 5.2	91.8 ± 5.8	74.4 ± 3.8	40 ± 4.8	142.6 ± 9.3	200.6 ± 10

El grado de afectación de la superficie mucosa representado en porcentajes se refleja en la Tabla 2.

TABLA 2 GRADO DE AFECTACIÓN DE LA SUPERFICIE DIGESTIVA TRAS LIGADURA DE VENA PORTA GRUPO I						
	ANTRO	DUODENO	YEYUNO	ILEON	COLON	RECTO
4 <sup>a</sup> SEMANA	100%	100%	10-20%	80-90%	80-90%	40-50%
12 <sup>a</sup> SEMANA	100%	90%	20-30%	80-90%	80-90%	70-80%

El estudio comparativo de los diámetros vasculares de los distintos segmentos digestivos en las diferentes semanas de la investigación demuestra que existe una diferencia significativa en la mayoría de los casos, salvo escasa excepciones (Tablas 3 y 4). Estos resultados indican que la respuesta a la hipertensión portal es diferente según el segmento digestivo en estudio, no existiendo una evolución homogénea.

Existen factores no objetivables en este estudio que hace que el grado de afectación de la microcirculación digestiva sea diferente según la porción gastrointestinal que se evalúa.

TABLA 3 COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DE DIÁMETROS A LAS CUATRO SEMANAS ENTRE LOS DIFERENTES SEGMENTOS DIGESTIVOS DEL GRUPO I						
	ANTRO	DUODENO	YEYUNO	ILEON	COLON	RECTO
ANTRO		0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0932
DUODENO	0.0000		0.0000	0.0001	0.0000	0.0000
YEYUNO	0.0000	0.0000		0.0001	0.0000	0.0002
ILEON	0.0000	0.0001	0.0001		0.0000	0.0000
COLON	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000		0.0021
RECTO	0.0932	0.0000	0.0002	0.0000	0.0021	

TABLA 4 COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DE DIÁMETROS A LAS DOCE SEMANAS ENTRE LOS DIFERENTES SEGMENTOS DIGESTIVOS DEL GRUPO I						
	ANTRO	DUODENO	YEYUNO	ILEON	COLON	RECTO
ANTRO		0.0021	0.0000	0.0000	0.0013	0.0000
DUODENO	0.0021		0.0002	0.0000	0.0000	0.0000
YEYUNO	0.0000	0.0002		0.0007	0.0000	0.0000
ILEON	0.0000	0.0000	0.0007		0.0000	0.0000
COLON	0.0013	0.0000	0.0000	0.0000		0.0004
RECTO	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0004	

## **V.B. RESULTADOS FASE DE INVESTIGACIÓN DE GASTROENTEROPATÍA PORTAL HIPERTENSIVA TRATADA CON NEBIVOLOL (GRUPO II).**

Se realiza una descripción de los hallazgos macroscópicos que se observan al laparotomizar la rata al final del estudio. Se valoran las alteraciones a nivel de mesenterio intestinal, desarrollo de colaterales hepatófugas (circulación retroperitoneal, varices esofágicas y rectales), y las modificaciones producidas en la mucosa gástrica e intestinal (variaciones de su aspecto y facilidad para el sangrado ante mínimos traumatismos) tal como se realizaron en el Grupo I.

Una vez concluida la valoración macroscópica se toman muestras de los distintos segmentos del tubo digestivo (antro gástrico, duodeno, yeyuno, íleon, colon y recto) y se procesan para la descripción de los hallazgos microscópicos a nivel de la pared gastrointestinal (modificaciones en la microcirculación sanguínea en las distintas capas de la pared digestiva y la existencia de sangrado en la mucosa previo al sacrificio del animal), siguiendo la misma metodología que en el Grupo I.

### **V.B.1. RESULTADOS MACROSCÓPICOS GRUPO II.**

Se recuerda que el Grupo II se subdivide en dos subgrupos de 6 ratas cada uno: Subgrupo 1 (4ª semana) y Subgrupo 2 (12ª semana).

#### **\* Subgrupo 1 (4ª semana).**

Hemos observado el desarrollo de algunos granulomas por la punción subcutánea del fármaco, así como un cierto grado de ictericia (Figura 24). A nivel del mesenterio se observa una vasodilatación venosa, pero en aparente menor grado que el Grupo I. Existe dilatación de las arteriolas y vénulas subserosas en todos los segmentos del tubo digestivo (Figura 25). Se observa, a su vez, cierto grado de esplenomegalia con aumento de circulación retroperitoneal que drena hacia el territorio de la vena renal izquierda y vena cava (Figura 26). En la mayoría de los animales observamos una circulación colateral hepatófuga con desarrollo de varices esofágicas y rectales sin una clara tortuosidad (Figura 27).

No se han observado claras alteraciones macroscópicas de la mucosa salvo la facilidad al sangrado ante mínimos traumatismos (Figura 28).

**\* Subgrupo 2 (12ª semana).**

Se siguen observando, en algunos animales, granulomas subcutáneos por punción del fármaco. Se ha observado una disminución de la dilatación venosa del mesenterio con respecto al subgrupo 1, así como un menor grado de esplenomegalia macroscópica. Si se han observado adenopatías retroperitoneales y en el mesenterio (Figura 29). Hemos observado una clara disminución de la tortuosidad de las varices esofágicas (Figura 30) y rectales (Figura 31) en la mayoría de los animales. No hemos observado un aumento de la circulación retroperitoneal con aparente disminución macroscópica de la ingurgitación del calibre de la vena renal izquierda y vena cava con respecto al subgrupo 1 (Figura 32). No observamos clara hiperemia de la mucosa gastroentérica.

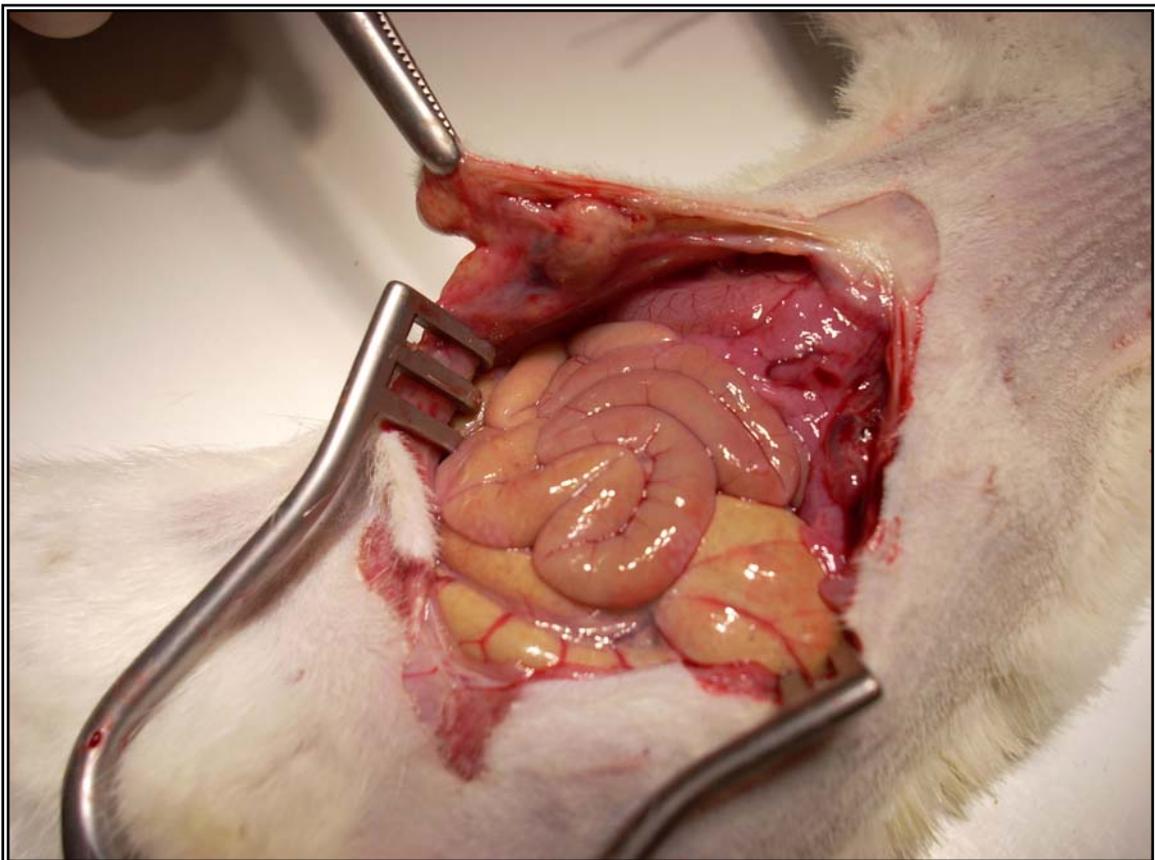


FIGURA 24  
Granuloma por punción e ictericia visceral (4ª semana).

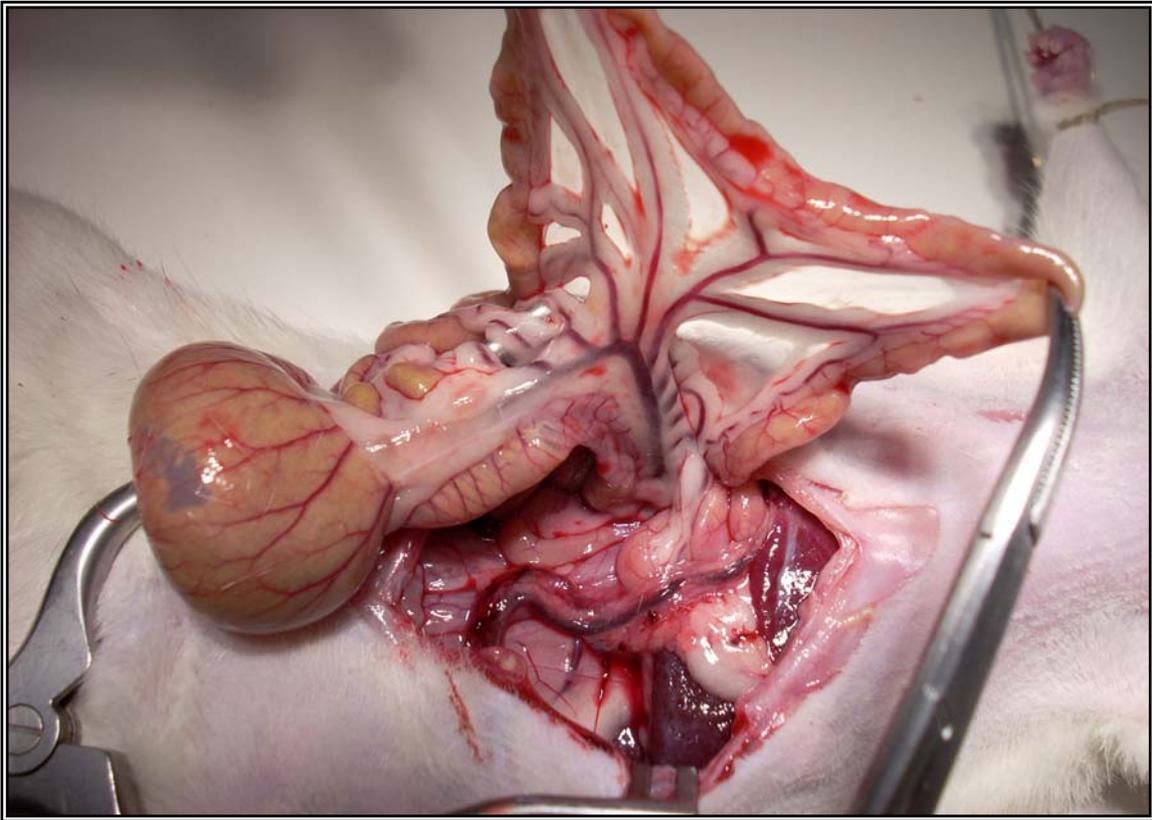


FIGURA 25  
Vasodilatación de arteriolas y vénulas subserosas (4ª semana).

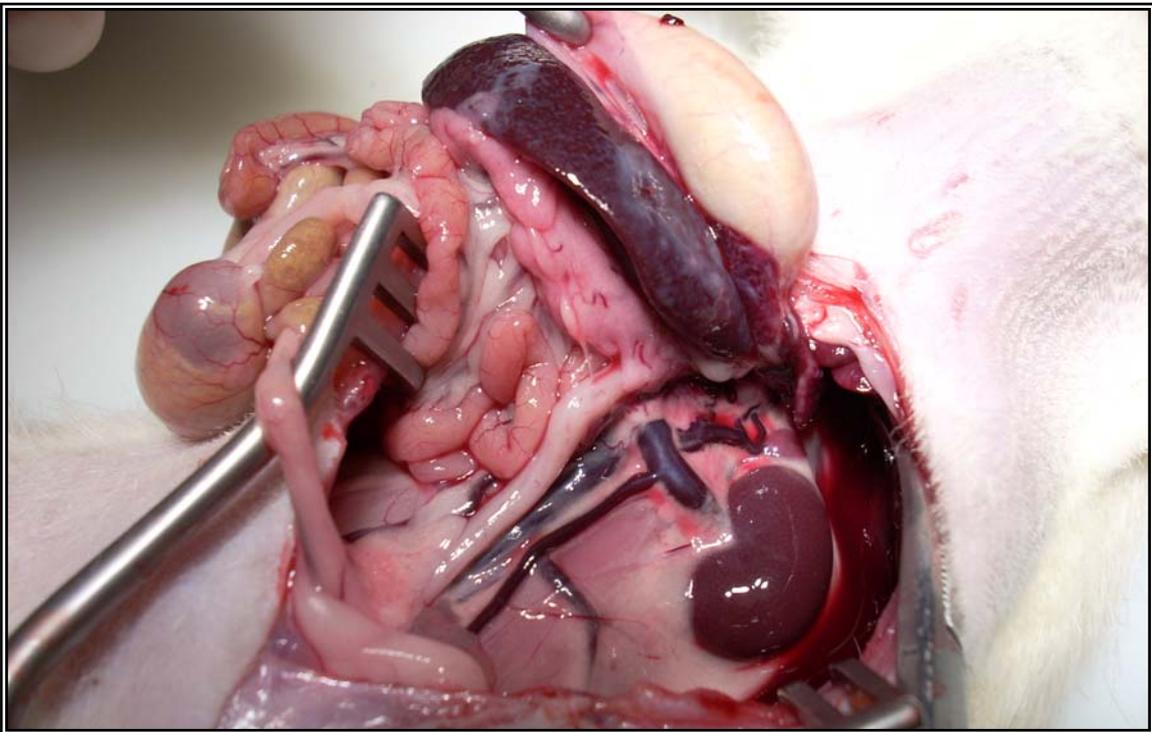


FIGURA 26  
Esplenomegalia y aumento circulación retroperitoneal (4ª semana).

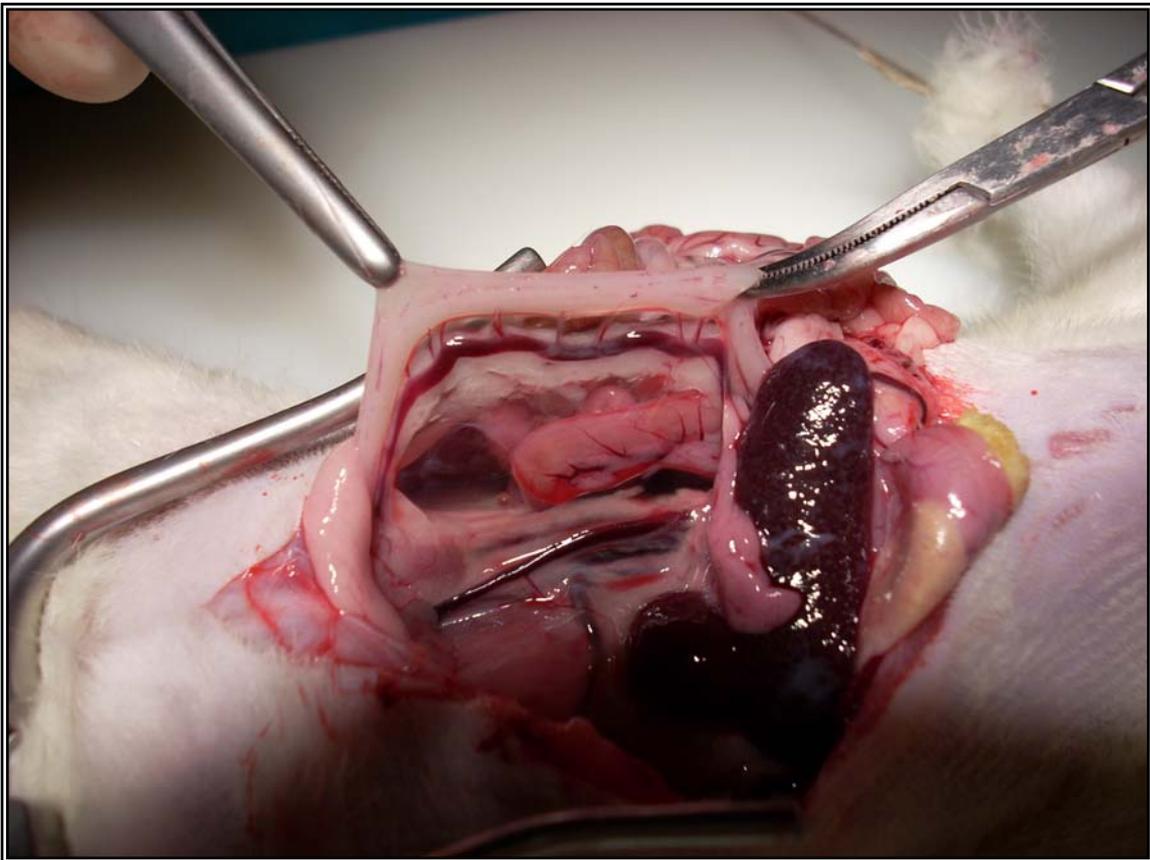


FIGURA 27  
Desarrollo de circulación colateral con varices rectales menos acentuadas  
(4<sup>a</sup> semana).

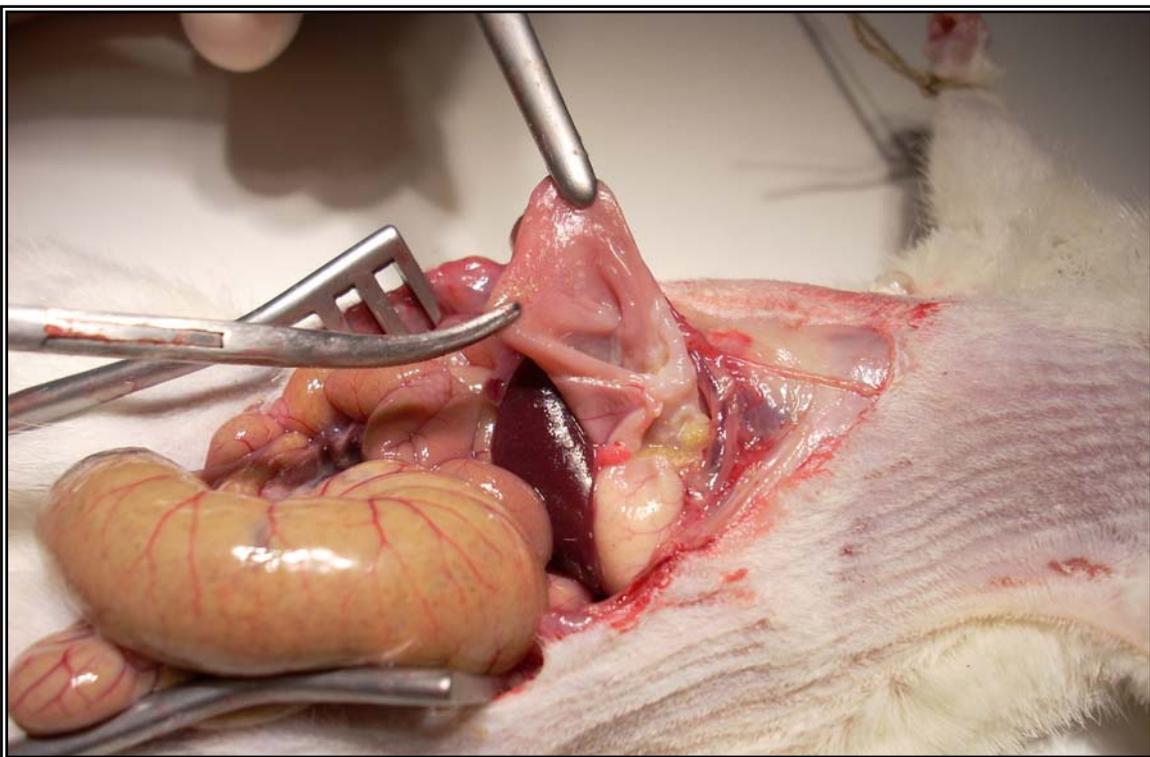


FIGURA 28  
No clara hiperemia de la mucosa gástrica (4<sup>a</sup> semana).

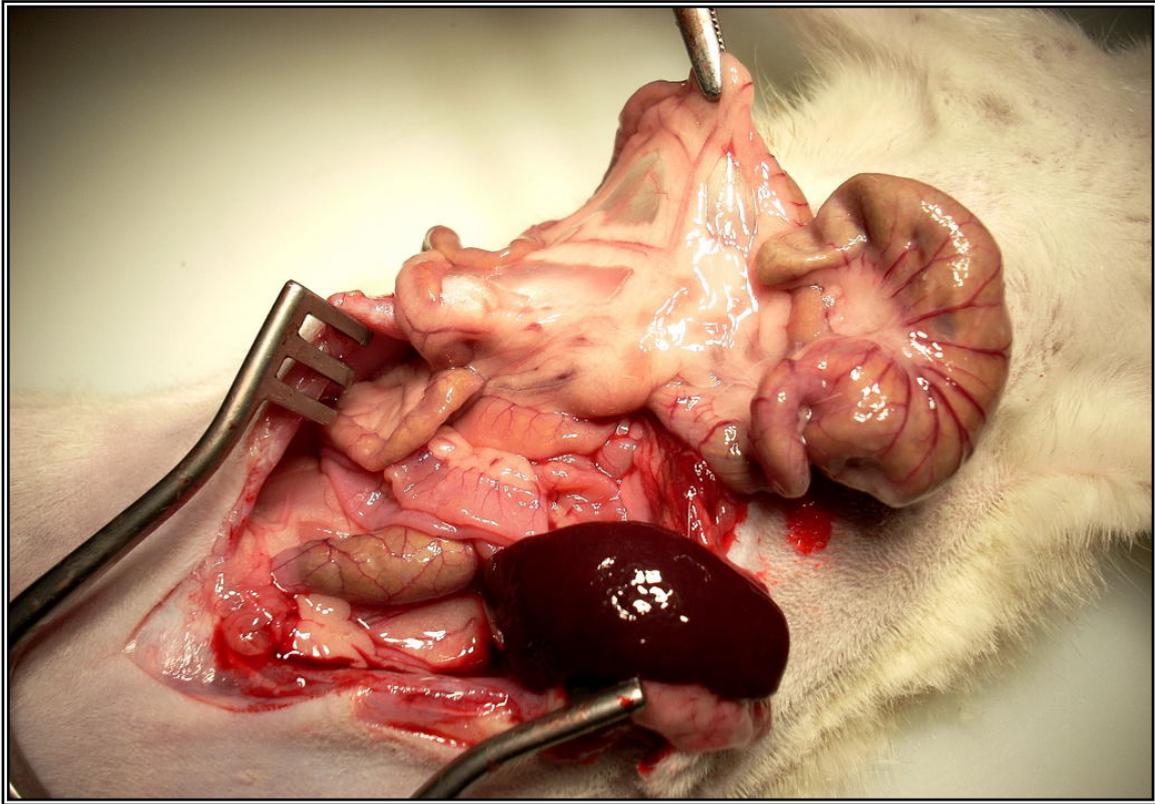


FIGURA 29  
Menor vasodilatación y esplenomegalia. Adenopatías en retroperitoneo y mesenterio (12<sup>a</sup> semana)

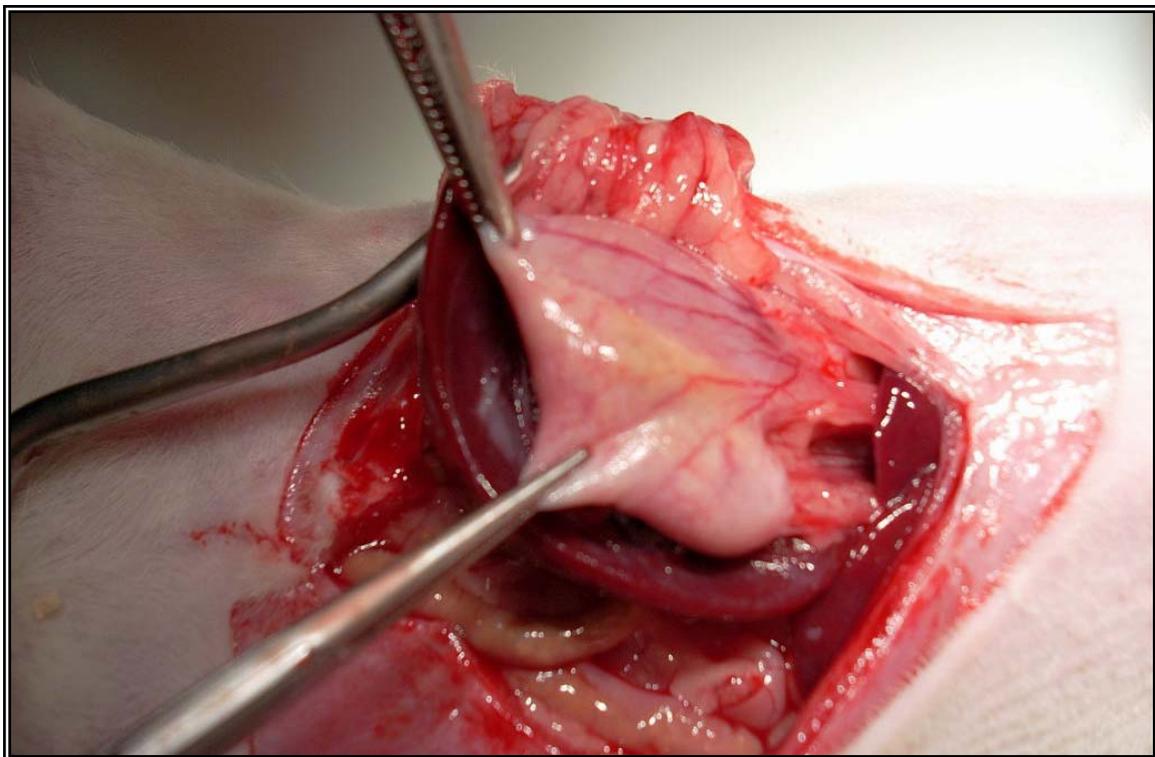


FIGURA 30  
Disminución en el desarrollo y tortuosidad de las varices esofágicas (12<sup>a</sup> semana).

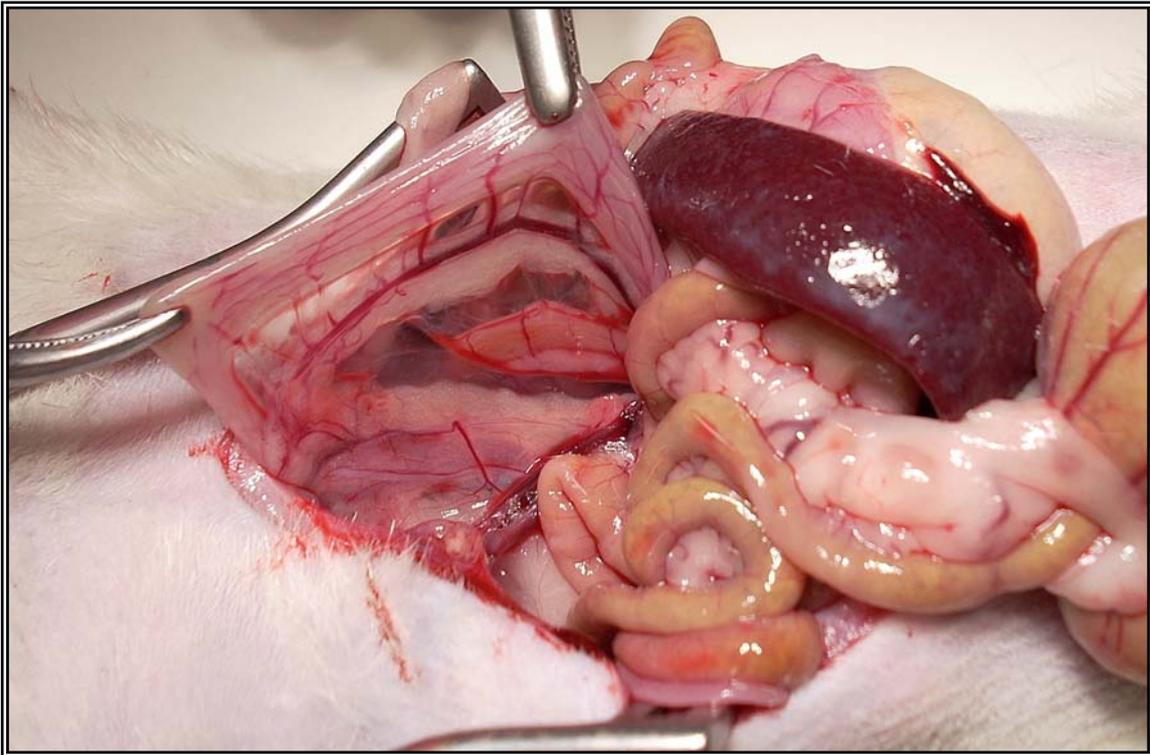


FIGURA 31  
Disminución del calibre de las varices rectales (12<sup>a</sup> semana)

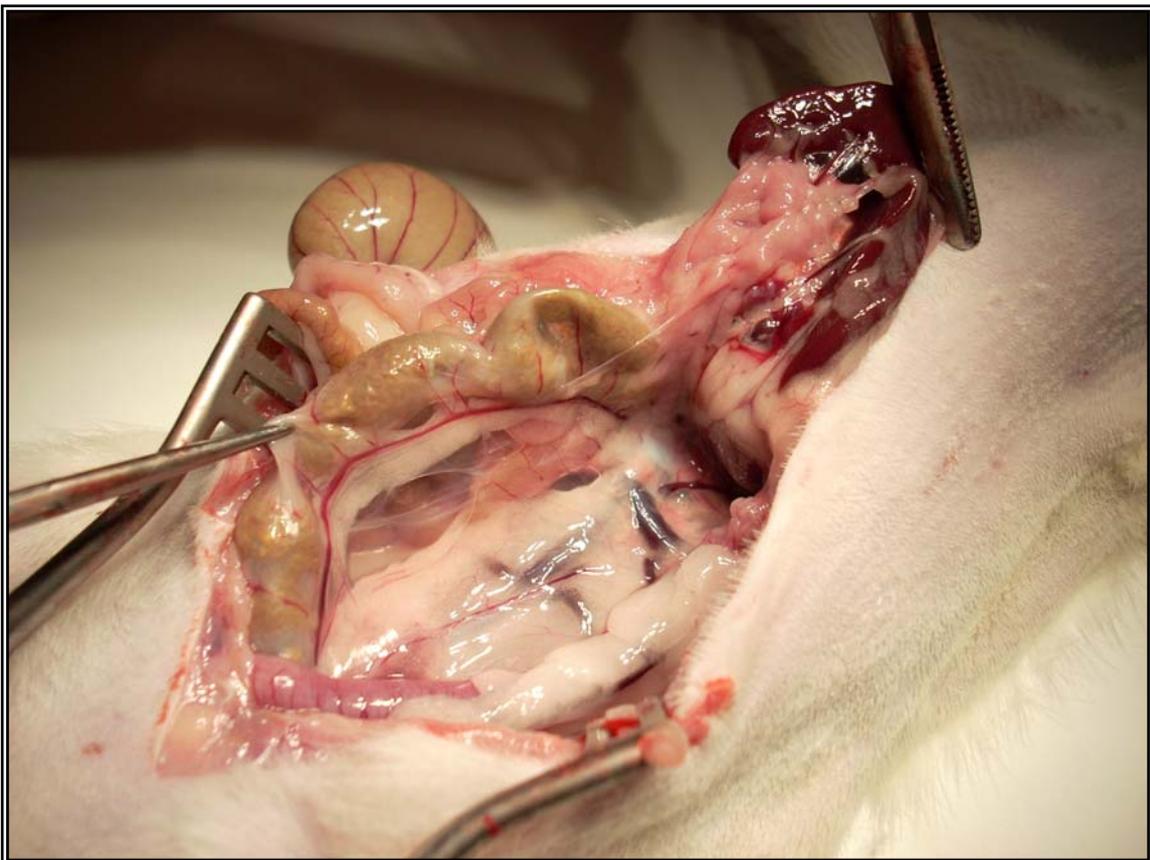


FIGURA 32  
No aumento de la circulación retroperitoneal (12<sup>a</sup> semana)

## **V.B.2. RESULTADOS MICROSCÓPICOS GRUPO II.**

Se recuerda que el Grupo II se subdivide en dos subgrupos de 6 ratas cada uno: Subgrupo 1 (4ª semana) y Subgrupo 2 (12ª semana).

### **A) ANTRO.-**

**A.1.) Subgrupo 1 (4º semana):** se observan dilataciones capilares de forma generalizada en toda la mucosa que afectan tanto en profundidad como a la porción apical de la lámina propia. Llegan a observarse vasos de hasta 81  $\mu$  de diámetro máximo, fundamentalmente en la porción apical (Figura 33). Afecta al 70-80 % de la superficie mucosa. No se observa edema mucoso, ni depósitos de hemosiderina. Se observa ligero edema submucoso sin infiltrado inflamatorio.

**A.2.) Subgrupo 2 (12º semana):** persisten los cambios pero con un diámetro menor, entre 28 y 39  $\mu$  de diámetro, en el 60-70% de la superficie de la mucosa, tanto en superficie como en profundidad. Se observan dilataciones capilares a nivel submucoso siendo el mayor percibido de hasta 70  $\mu$ . No se observan claros edemas mucosos ni submucosos. No signos de hemorragias ni depósitos de hemosiderina (Figura 34).

Las dilataciones capilares se pueden apreciar fácilmente con hematoxilina-eosina y no observamos una mejoría al realizar distintas técnicas como la demostración inmunohistoquímica de antígeno factor VIII. Las tinciones de azul de Perls no identifican signos de hemorragia antigua. No hemos observado claramente un cuadro morfológico de gastritis.

## **B) DUODENO.-**

**B.1.) Subgrupo 1 (4ª semana):** se aprecian cambios similares a los gástricos. Aunque la lámina propia duodenal está ricamente vascularizada, observamos ectasias capilares, particularmente en las zonas superficial y profunda de la misma. En la 4ª semana se perciben capilares que van desde 28 hasta 81  $\mu$  de diámetro máximo en el 70-80% de la mucosa (Figura 35). Se observan imágenes de dilatación de vasos submucosos, pero de cuantía no considerable. No se observa edema mucoso, submucoso de escasa cuantía.

**B.2.) Subgrupo 2 (12ª semana):** disminuye el grosor de los vasos y no son tan generalizados, siendo de unas 36-44  $\mu$  de diámetro máximo y afectando al 60-70 % de la mucosa. Tampoco en duodeno se aprecia un claro edema submucoso (Figura 36).

## **C) YEYUNO.-**

**C.1.) Subgrupo 1 (4ª semana):** la mucosa se encuentra ricamente vascularizada y los cambios observados no han sido concluyentes. Sólo se aprecian algunos vasos aislados dilatados de forma significativa (Figura 37).

**C.2.) Subgrupo 2 (12ª semana):** El aspecto de la mucosa se mantiene a las 12 semanas, no mostrando cambios relevantes. No se muestra edema mucoso ni submucoso. No depósitos de hemosiderina.

## **D) ÍLEON.-**

**D.1.) Subgrupo 1 (4ª semana):** se observan capilares, de predominio apical, dilatados de hasta 34  $\mu$  de diámetro máximo en el 70-80% de la mucosa, situación que se acompaña con algunas ectasias también en la

parte profunda de la mucosa y en las criptas.

**D.1.) Subgrupo 2 (12ª semana):** los vasos dilatados se encuentran en el borde apical, de unas 21-32  $\mu$  de grosor máximo en el 60-70% de la superficie mucosa. No se perciben edemas mucosos ni submucosos.

**E) COLON ASCENDENTE.-**

**E.1.) Subgrupo 1 (4ª semana):** se observa ligero edema submucoso y vasos mucosos y submucosos dilatados. El diámetro de las ectasias se mantiene constante de unos 40-43  $\mu$  de diámetro. Se concentran en el borde apical de la mucosa y afecta al 60-70% de la misma (Figura 38).

**E.2.) Subgrupo 2 (12ª semana):** las ectasias vasculares se mantienen alcanzando el 50-60% de la mucosa. Se observan vasos submucosos dilatados. No se observa edema mucoso ni submucoso.

**F) RECTO.-**

**F.1.) Subgrupo 1 (4ª semana):** predominan los cambios submucosos en forma de dilataciones vasculares perfectamente objetivables en la cuarta semana (Figura 39). En cuanto a los cambios mucosos son de menor cuantía que en el colon. Se observan ectasias de 64-78  $\mu$  de diámetro máximo. Estas alteraciones se concentran en el borde apical de la mucosa, afectando a un 50-60% de la superficie.

**F.2.) Subgrupo 2 (12ª semana):** disminuyen los cambios establecidos en la 4ª semana. Las ectasias vasculares de la mucosa afectan a un 30-40% de la misma (Figura 40). No se objetivan edema mucoso ni submucoso. No se perciben hemorragias ni depósitos de hemosiderina.

En ninguna de las preparaciones se objetivaron infiltrados inflamatorios en la pared intestinal.

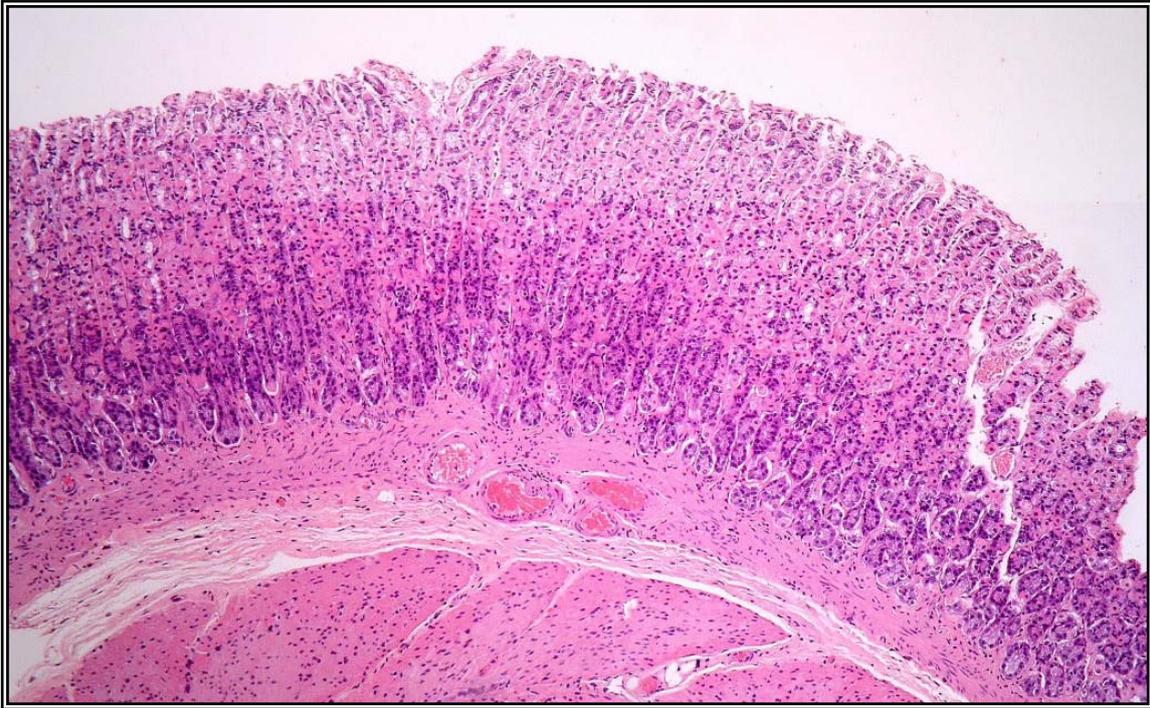


FIGURA 33  
Ectasia vascular mucosa de antro gástrico (4<sup>a</sup> semana).

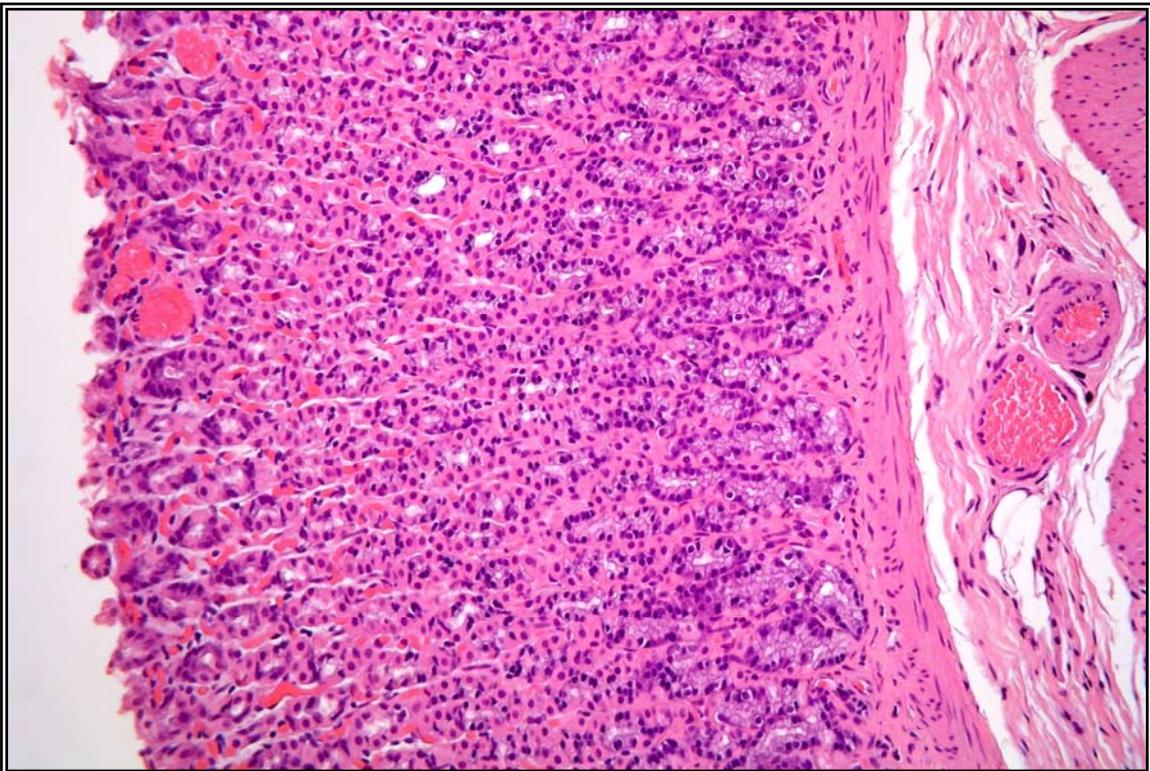


FIGURA 34  
Menor ectasia mucosa gástrica. Menor edema submucoso (12<sup>a</sup> semana).

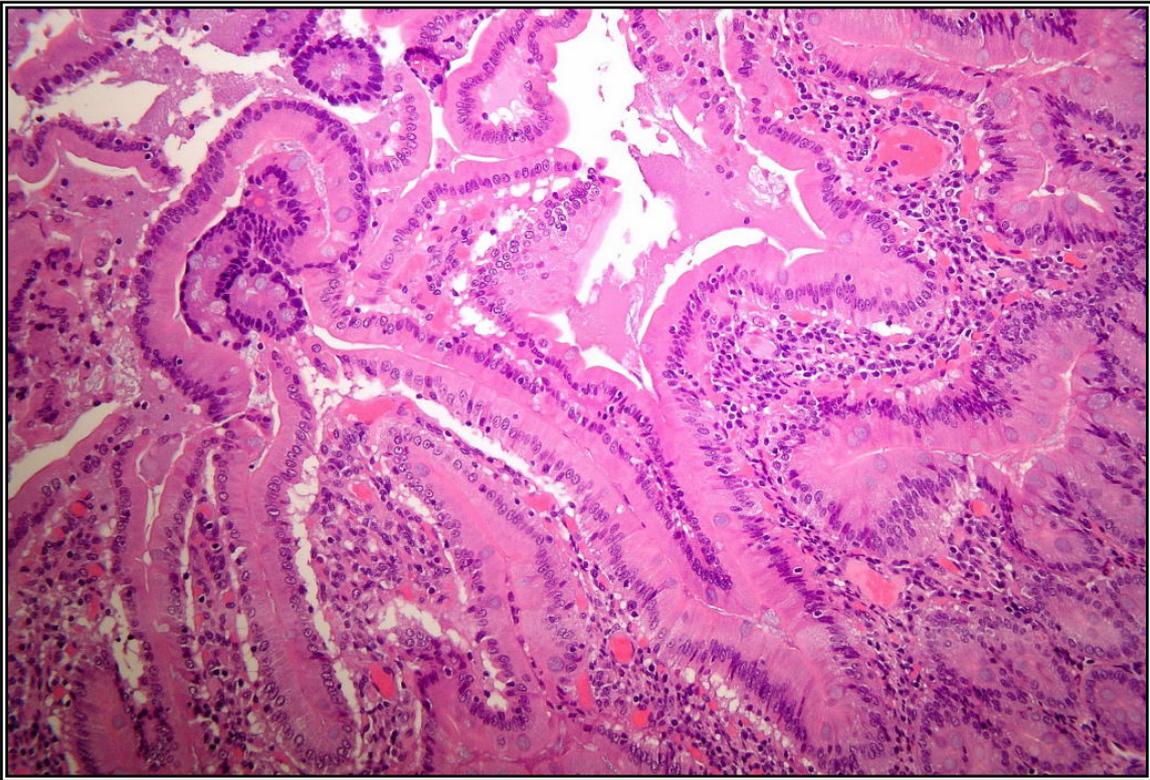


FIGURA 35  
Ectasias capilares en mucosa duodenal apical (4<sup>a</sup> semana).



FIGURA 36  
Menor ectasia vascular mucosa y de edema submucoso duodenal (12<sup>a</sup> semana).

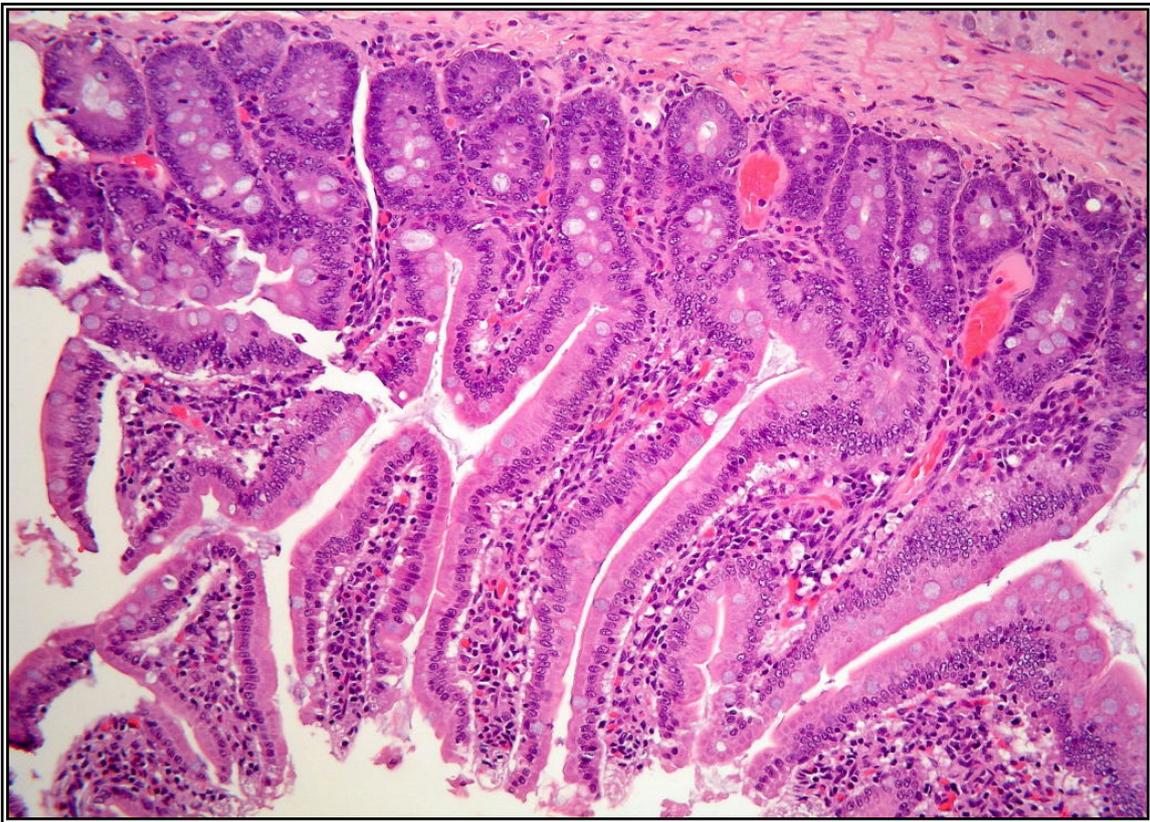


FIGURA 37  
Ectasia vascular mucosa yeyunal de predominio basal (4<sup>a</sup> semana).

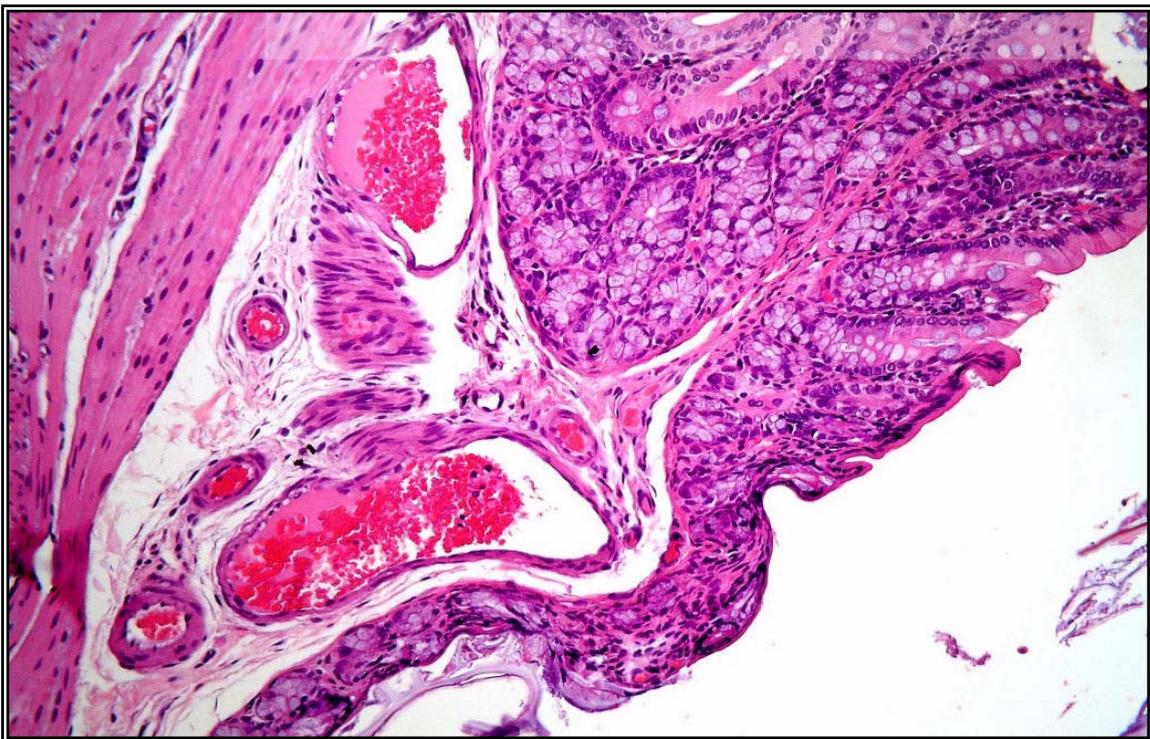


FIGURA 38  
Ectasia vascular afectando submucosa y muscular propia de colon (4<sup>a</sup> semana).

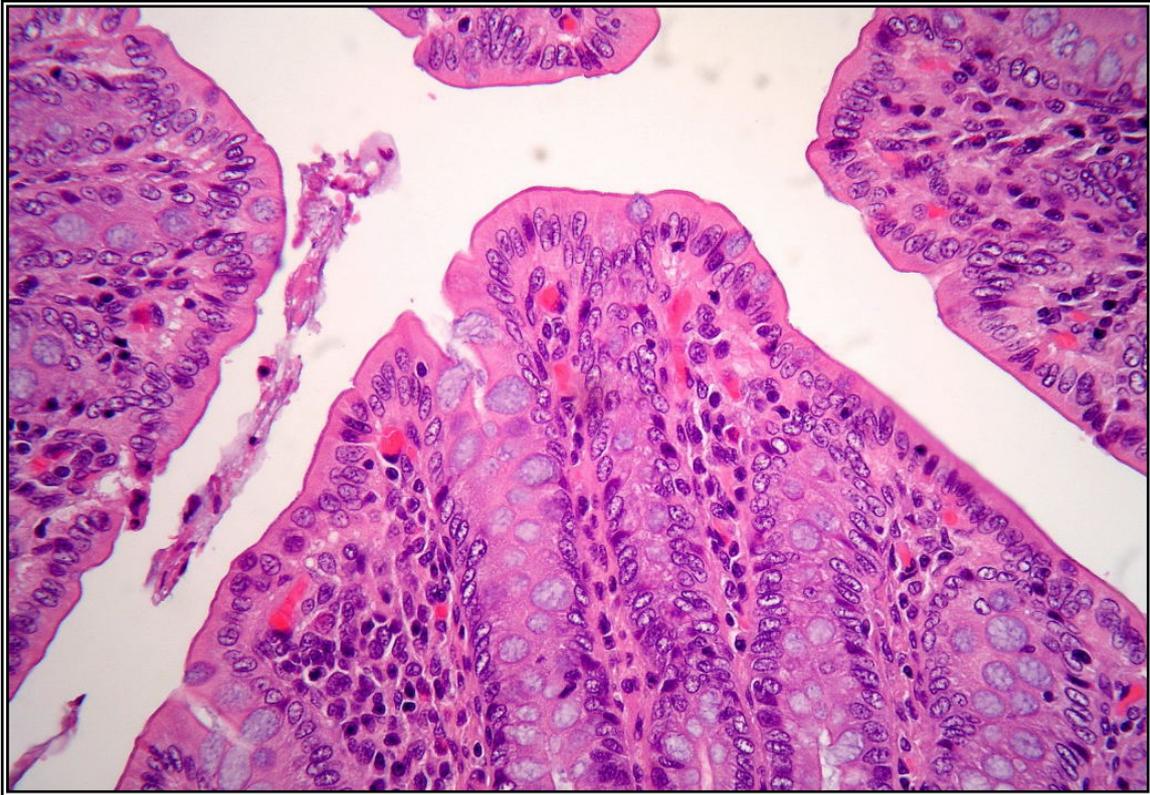


FIGURA 39  
Ectasia vascular mucosa apical leve de recto (4<sup>a</sup> semana).



FIGURA 40  
Ectasia submucosa rectal (12<sup>a</sup> semana).

El diámetro de los vasos representados por la media aritmética y la desviación estándar se refleja en la Tabla 5. El grado de afectación de la superficie mucosa representado en porcentajes se refleja en la Tabla 6. Al igual que en el Grupo I, el estudio comparativo de los diámetros vasculares de los distintos segmentos digestivos en las diferentes semanas de la investigación demuestra que existe una diferencia significativa en la mayoría de los casos, salvo escasas excepciones (Tablas 7 y 8).

TABLA 5 DIÁMETROS DE VASOS TRAS LIGADURA DE VENA PORTA + NEBIVOLOL GRUPO II						
GRUPO II	ANTRO	DUODENO	YEYUNO	ILEON	COLON	RECTO
4 <sup>a</sup> SEMANA	78.2 ± 5.2	64.8 ± 2.7	33.2 ± 3.4	33.4 ± 4.1	43.4 ± 6.8	70.4 ± 6.3
12 <sup>a</sup> SEMANA	36.2 ± 1.9	36.8 ± 2.5	26 ± 3.1	31 ± 3.1	50.4 ± 5.4	61.6 ± 3.3

TABLA 6 GRADO DE AFECTACIÓN DE LA SUPERFICIE DIGESTIVA TRAS LIGADURA DE VENA PORTA + NEBIVOLOL GRUPO II						
GRUPO II	ANTRO	DUODENO	YEYUNO	ILEON	COLON	RECTO
4 <sup>a</sup> SEMANA	70-80%	70%	10%	70-80%	60-70%	50-60%
12 <sup>a</sup> SEMANA	60-70%	60-70%	10%	60-70%	50-60%	30-40%

TABLA 7 COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DE DIÁMETROS A LAS CUATRO SEMANAS ENTRE LOS DIFERENTES SEGMENTOS DIGESTIVOS DEL GRUPO II						
	ANTRO	DUODENO	YEYUNO	ILEON	COLON	RECTO
ANTRO		0.0000	0.0005	0.1392	0.5875	0.0001
DUODENO	0.0000		0.0000	0.0000	0.0039	0.1393
YEYUNO	0.0005	0.0000		0.0067	0.0159	0.0000
ILEON	0.1392	0.0000	0.0067		0.5951	0.0000
COLON	0.5879	0.0039	0.0159	0.5951		0.0003
RECTO	0.0001	0.1393	0.0000	0.0000	0.0003	

TABLA 8 COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DE DIÁMETROS A LAS DOCE SEMANAS ENTRE LOS DIFERENTES SEGMENTOS DIGESTIVOS DEL GRUPO II						
	ANTRO	DUODENO	YEYUNO	ILEON	COLON	RECTO
ANTRO		0.0031	0.8360	0.0915	0.0031	0.0039
DUODENO	0.0031		0.0083	0.5594	0.0100	0.0057
YEYUNO	0.8360	0.0083		0.0706	0.0003	0.0004
ILEON	0.0915	0.5594	0.0706		0.0103	0.0056
COLON	0.0031	0.0100	0.0003	0.0103		0.6216
RECTO	0.0039	0.0057	0.0004	0.0056	0.6216	

El estudio comparativo de los diámetros entre los Grupos I y II demuestran que existe una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) en todos los segmentos y en cada una de las semanas estudiadas. El grado de afectación es superior tanto en diámetros como en superficie digestiva con ectasias en el Grupo I (Tablas 9-14).

TABLA 9 COMPARACIÓN DE DIÁMETROS GRUPO I Y II	
<b>ANTRO</b>	
4ª SEMANA	0.0000
12ª SEMANA	0.0002

TABLA 10 COMPARACIÓN DE DIÁMETROS GRUPO I Y II	
<b>DUODENO</b>	
4ª SEMANA	0.0006
12ª SEMANA	0.0000

TABLA 11 COMPARACIÓN DE DIÁMETROS GRUPO I Y II	
<b>YEYUNO</b>	
4ª SEMANA	0.0010
12ª SEMANA	0.0000

TABLA 12 COMPARACIÓN DE DIÁMETROS GRUPO I Y II	
<b>ILEON</b>	
4ª SEMANA	0.0001
12ª SEMANA	0.0083

TABLA 13 COMPARACIÓN DE DIÁMETROS GRUPO I Y II	
<b>COLON</b>	
4ª SEMANA	0.0000
12ª SEMANA	0.0000

TABLA 14 COMPARACIÓN DE DIÁMETROS GRUPO I Y II	
<b>RECTO</b>	
4ª SEMANA	0.0006
12ª SEMANA	0.0002

La comparación de los diámetros vasculares y su evolución a la 4ª y 12ª semana, entre los Grupos I y II, en los distintos segmentos digestivos estudiados (antro gástrico, duodeno, yeyuno, íleon, colon y recto) se exponen en los Gráficos 1-6.

GRÁFICO 1  
DIÁMETROS VASCULARES  
ANTRO

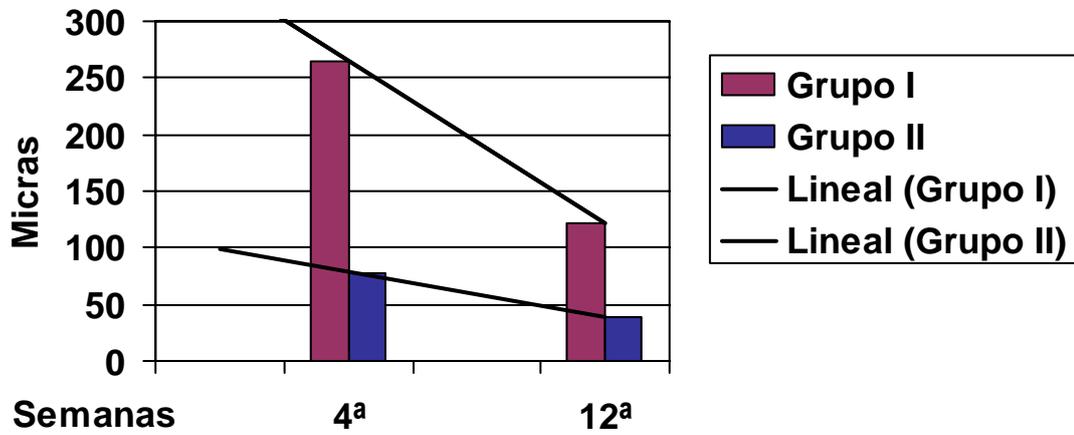
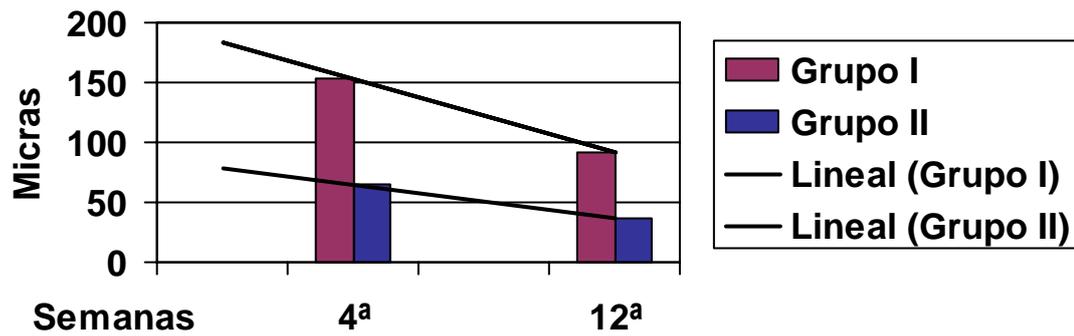
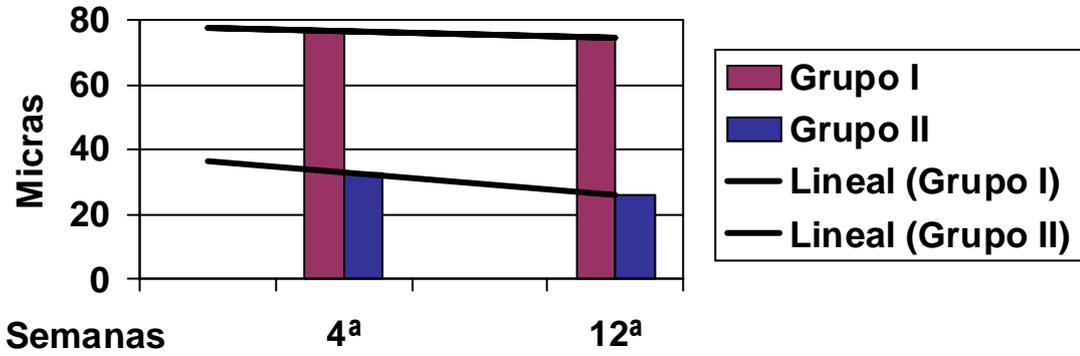


GRÁFICO 2  
DIÁMETROS VASCULARES  
DUODENO



**GRÁFICO 3**  
**DIÁMETROS VASCULARES**  
**YEYUNO**



**GRÁFICO 4**  
**DIÁMETROS VASCULARES**  
**ÍLEON**

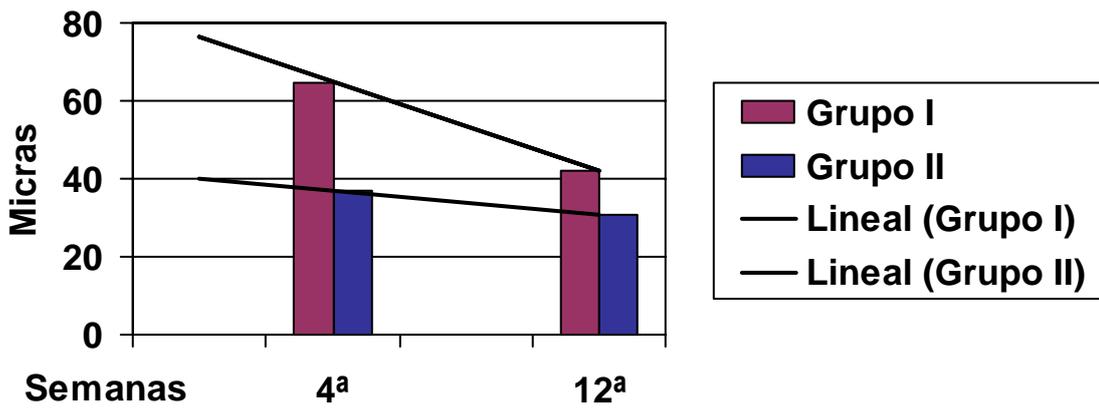


GRÁFICO 5  
DIÁMETROS VASCULARES  
COLON

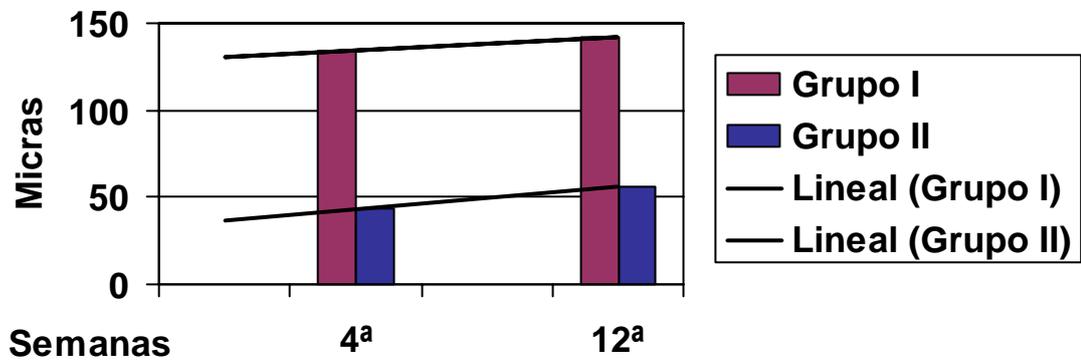
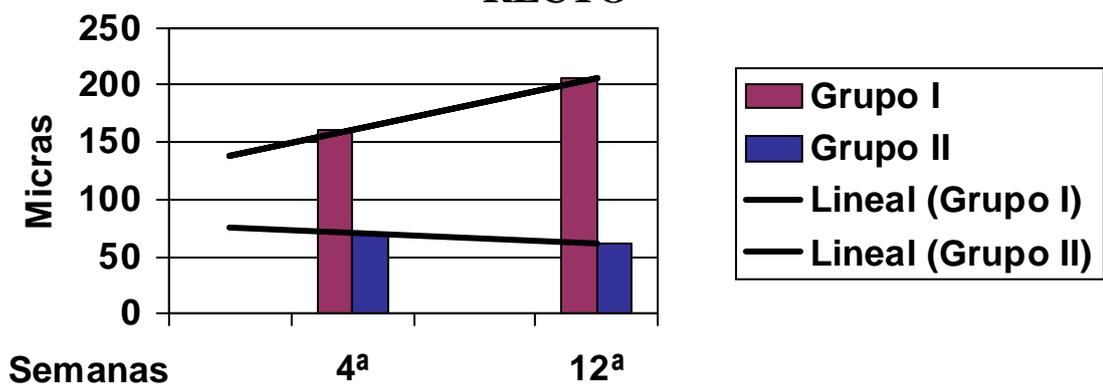


GRÁFICO 6  
DIÁMETROS VASCULARES  
RECTO



### **V.C. RESULTADOS GRUPO III (CONTROL).**

No se evidencian cambios en relación con la laparotomía en la superficie digestiva como tampoco se observan modificaciones en el estudio macroscópico de la cavidad abdominal. El diámetro medio de los vasos en la preparaciones histológicas, en los distintos tramos del tubo digestivo estudiado (antro gástrico, duodeno, íleon, yeyuno, colon y recto) es de 8  $\mu$ .

## **VI. DISCUSIÓN.-**

La hipertensión portal se define como el aumento sostenido de la presión hidrostática en el sistema venoso portal, con lo cual el gradiente de presión que se genera entre la vena porta y la vena cava inferior sobrepasa los 5 mmHg, considerado el valor límite de lo normal. A consecuencia de ello, se desarrolla una extensa circulación colateral, la que deriva una parte importante del flujo portal a la circulación sistémica. El aumento de la presión venosa en este territorio hace que se desarrollen nuevas vías de circulación sanguínea hepatófugas en vasos no preparados para recibir tal torrente de sangre. Las consecuencias son bien conocidas: hemorragias digestivas por rotura de estos vasos (30), la derivación de sustancias que deben ser metabolizadas en hígado (1), las cuáles tienen una especial trascendencia en el desarrollo de la encefalopatía, y el estado hiperdinámico de la hipertensión portal (6, 23, 24). La presión portal está establecida entre dos parámetros: el flujo venoso portal y la resistencia al flujo en el interior del hígado. El aumento de la presión venosa en el territorio esplácnico no sólo va a afectar a grandes vasos, sino que también va producir una serie de alteraciones en la microcirculación del tubo digestivo. Se han descrito episodios de sangrado gástrico secundarios a modificaciones de vasos mucosos que fácilmente son lesionados por factores agresivos como el alcohol y el ácido acetilsalicílico (186, 201). Se determina entonces una entidad nosológica denominada gastropatía portal hipertensiva o congestiva con sus peculiares connotaciones terapéuticas y de pronóstico (183, 184, 185, 186, 187, 188, 202, 221). Actualmente, se considera a estas lesiones como la segunda causa de hemorragia digestiva alta tras el sangrado por varices esofagogástricas en pacientes cirróticos.

El conocimiento de la presencia de hemorragia digestiva baja en el marco de la anemia ferropénica del hipertenso portal hace pensar en el desarrollo de estas alteraciones en la microcirculación de la mucosa

intestinal, además de la determinación de la gastropatía portal hipertensiva o congestiva. Se tienen conocimientos de estas alteraciones vasculares distales en biopsias tomadas de duodeno y colon en el curso de estudios de hemorragias digestivas no filiadas en enfermos hipertensos portales (59, 222). En ellas se describen lesiones similares a las gástricas. Conjuntamente al estudio y desarrollo de la entidad gastropatía portal hipertensiva, se han desarrollado publicaciones que insinúan la afectación de la microcirculación de la pared entérica secundaria al aumento de la tensión venosa en el territorio esplácnico. Al igual que en la gastropatía, se produciría un aumento en el número y diámetro de los vasos mucosos y submucosos del tubo digestivo subsecuentes a la hipertensión portal (202, 223, 224, 225, 226). Las alteraciones descritas no han sido uniformes, según la zona del tubo digestivo estudiado, siendo en algunos de ellos no concluyentes (226, 227, 228).

La entidad nosológica enteropatía portal hipertensiva o vasculopatía intestinal hipertensiva portal, se suma así a la gastropatía como potencial origen de cuadros de hemorragia digestiva de origen desconocido o anemias ferropénicas idiopáticas en el enfermo hipertenso portal, afectando todo el tubo digestivo, no solamente al complejo gastroduodenal.

Ante estas circunstancias desarrollamos un modelo experimental (Grupo I) donde se estudia los efectos de la hipertensión portal en la microcirculación de todo el tubo digestivo con el fin de comprobar la extensión de estas lesiones que no deben estar solamente circunscritas a nivel gástrico.

Los resultados de este estudio han sido relevantes demostrando que estas alteraciones afectan a todo el sistema gastrointestinal, objetivándose

las lesiones más importantes en la mucosa antral y colónica, así como en la submucosa rectal. Por lo tanto, podemos hablar de una enteropatía portal hipertensiva así como de una gastropatía, caracterizadas por la dilatación de los capilares mucosos (tanto en profundidad como en la porción apical de la lámina propia) y submucosos en ausencia de cualquier fenómeno erosivo o inflamatorio asociado.

El yeyuno es el segmento menos afectado con respecto a la mucosa control sin que hayamos podido identificar el motivo.

Estas modificaciones en el calibre de la red vascular de la pared gastrointestinal guardan una estricta relación con la evolución cronológica de la hipertensión portal. En las primeras semanas se produce una dilatación progresiva de la microcirculación mucosa como se expresa en las ratas sacrificadas a la 4ª semana, que se estabilizan y/o incrementan en los animales sacrificados a la 12ª semana. Esta estabilización sigue un desarrollo paralelo a la formación de la red circulatoria colateral hepatófuga. El crecimiento de las varices esofágicas, rectales y de las colaterales del sistema de Retzius adquieren su máximo auge a las 10-12 semanas de la producción de la hipertensión portal. Este intervalo de tiempo coincide con la máxima expresión de la gastroenteropatía portal hipertensiva y con el inicio de la estabilización progresivo de su diámetro hasta mantenerse constante a partir de la 12ª semana. Una vez formada plenamente las varices esofágicas, rectales y retroperitoneales se mantiene una presión constante que mantiene la hiperemia gastrointestinal y, por tanto, la gastroenteropatía portal hipertensiva.

En ningún momento del estudio histológico se han asociado las modificaciones de la microcirculación con signos inflamatorios de gastritis

o enteritis como se ha descrito en los estudios previos de la gastropatía portal hipertensiva (184, 185, 186, 187, 188, 202, 221).

La etiopatogenia de esta lesión vascular de la mucosa y submucosa gastroentérica no está todavía concretada, aunque se haya intentado relacionar con diferentes procesos. No está claro que su desarrollo se relacione con la insuficiencia hepática, ya que la mayoría de los estudios publicados no han hallado una relación evidente entre el detrimento de la función hepática y la aparición de las lesiones en la microcirculación. Además, pueden aparecer también en pacientes con hipertensión portal no cirrótico, en los cuales la función hepática está preservada como en nuestro modelo experimental, donde la hipertensión portal se crea mediante la ligadura de la vena porta prehepática.

Tampoco se ha demostrado que esté en relación con; hipersecreción ácida, ni con fenómenos inmunológicos, ni con la infección por *Helicobacter pylori* (192, 208, 209). Está claro que la obstrucción al flujo venoso portal debe ser el factor desencadenante, ya que sólo ocurre en pacientes con hipertensión portal como se demuestra en el Grupo I de este trabajo experimental.

Sin embargo, no podemos establecer que dicha obstrucción sea la única explicación a la dilatación de los vasos de la pared digestiva, ya que se ha comprobado que no existe una correlación directa entre el grado de presión portal y la magnitud de la dilatación vascular de la mucosa y submucosa gastroentérica en los pacientes con hipertensión portal (204, 231, 232). Hoy en día sabemos que la dilatación vascular gástrica y entérica es en parte debida a la obstrucción venosa y en parte propiciada por un incremento en el flujo sanguíneo gastrointestinal como consecuencia del síndrome

hiperdinámico esplácnico de la hipertensión portal (189, 190, 193, 202).

No son bien conocidos los factores responsables de esta hiperemia de la pared digestiva. Se ha sugerido que niveles plasmáticos elevados de ciertas sustancias vasoactivas, como el glucagón, podrían ser responsables de la vasodilatación generalizada observada en el territorio esplácnico (13, 206). También se ha implicado una posible reducción de la sensibilidad a determinados vasoconstrictores endógenos como la norepinefrina. De hecho, la mayoría de los pacientes hipertensos portales tienen niveles elevados de sustancias vasoactivas como el glucagón, vasopresina, secretina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) o norepinefrina (7, 9, 14, 15, 16). Sin embargo, la posibilidad de que alguna de estas sustancias sea directamente responsable de la alteración vascular es poco probable, ya que los niveles séricos basales de todas ellas no son significativamente diferentes en los pacientes cirróticos con o sin gastroenteropatía portal hipertensiva (192, 203, 204, 232).

Recientemente se ha señalado que la mayoría de las alteraciones hemodinámicas esplácnicas de los animales con hipertensión portal podrían ser reguladas con la administración de fármacos moduladores de la liberación del óxido nítrico (*NO*) en el endotelio vascular, sustancia que ha sido identificada como un importante regulador del tono vascular, que da lugar a la relajación del vaso y a una disminución de la resistencia vascular. Se ha demostrado que estos animales presentan una especial sensibilidad a la inhibición de este sistema vasodilatador endógeno (192, 193, 194, 197, 245, 251). Además, se ha podido demostrar alteraciones *in vitro* en la relajación adrenérgica mediada por óxido nítrico de venas mesentéricas en la hipertensión portal (195). Con respecto a la hiperemia gastroentérica asociada a la hipertensión portal, algunas evidencias han

sugerido también una participación del óxido nítrico endógeno en la alteración hemodinámica de este territorio vascular (192, 241). Por otro lado, las prostaglandinas, también juegan un papel relevante en la hiperemia del tubo digestivo que se desarrolla en esta entidad, ya que puede ser parcialmente atenuada al inhibir la síntesis endógena de prostaglandinas mediante la administración de indometacina y otros fármacos (15, 282). Considerando que ambos factores endoteliales, óxido nítrico y prostaglandinas, tienen una función considerable en la etiopatogenia de la hiperdinamia esplácnica de la hipertensión portal, se debe pensar en la posibilidad de que exista algún factor estimulante común para la síntesis de estos dos importantes vasodilatadores, aunque hoy por hoy es desconocido.

Basados en estos estudios, establecemos la hipótesis de la potencial mejoría de las alteraciones macroscópicas e histopatológicas en la gastroenteropatía portal hipertensiva establecida en el Grupo I, con el uso del fármaco betabloqueante nebivolol (Grupo II). Éste es un fármaco antagonista altamente selectivo de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, con acción en los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos endoteliales, lo cual ofrece protección de los cambios metabólicos isquémicos y contribuye a reducir la presión vascular (243, 244).

Nebivolol modula simultáneamente la liberación del óxido nítrico (*NO*), sustancia que ha sido identificada como un importante regulador del tono vascular, que da lugar a la relajación del vaso y a una disminución de la resistencia vascular (245, 246). La alteración de esta respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio y mediada por *NO* se ha relacionado con la fisiopatología de la hipertensión y resistencia vascular (247, 248). Se sabe que todos los bloqueadores de los receptores adrenérgicos  $\beta$  aplicados con fines terapéuticos bloquean los receptores  $\beta_1$ ,

mediante lo cual enlentecen la frecuencia cardíaca y por tanto reducen la tensión vascular. Algunos  $\beta$ -bloqueadores, no obstante, bloquean también de forma sustancial los receptores  $\beta_2$ , dando lugar a efectos adversos: broncoconstricción y vasoconstricción (249, 250). El endotelio de los vasos sanguíneos desempeña un papel clave en la regulación del tono vascular, a través de la liberación de factores relajantes y constrictivos. Estos factores modulan la actividad contráctil del músculo liso de la pared vascular y, de esta forma, interactúan con la resistencia vascular (251).

En nuestro estudio experimental, el Grupo I (ligadura prehepática de la vena porta), frente al Grupo II (ligadura prehepática de la vena porta más tratamiento con nebivolol), presenta un mayor desarrollo, con un aumento significativo, de las alteraciones macroscópica e histopatológicas de la microcirculación en la pared digestiva.

Se demuestra un incremento de la hiperdinamia vascular, con aumento del diámetro de las varices esofágicas, rectales y venas retroperitoneales. La valoración macroscópica de las ectasias vasculares es concluyente, demostrando una mayor congestión sanguínea en la pared gastroentérica. Las alteraciones son más objetivas a nivel de la microcirculación donde las dilataciones de los vasos mucosos y submucosos adquieren diámetros realmente significativos, comparadas con el Grupo II, llegando a medir en algunos casos más de 200 micras ( $\mu$ ) como ocurre a nivel antral gástrico y rectal.

Si se realiza un estudio comparativo pormenorizado entre el Grupo I y II no sólo se observan modificaciones cuantitativas en el diámetro de los vasos sanguíneos, sino también una aparición más precoz de las lesiones. Los hallazgos macroscópicos demuestran que la vasodilatación venosa del

mesenterio que se observa en el Grupo I en la 4ª semana no corresponde a la encontrada en la 4ª semana de Grupo II. Valoraciones posteriores demuestran siempre una mayor tortuosidad y calibres de las venas mesentéricas en el Grupo I con respecto a los hallados en el Grupo II.

La circulación colateral rectal y retroperitoneal, también, presenta una aparición más temprana en el Grupo I. Las varices rectales se hacen patentes ya en las primeras semanas (4ª semana) del Grupo I, adquiriendo rápidamente importantes diámetros y tortuosidad frente al Grupo II. Sin embargo, donde las alteraciones son más características es en la circulación retroperitoneal. Se aprecia un aumento de la vascularidad en la raíz del mesenterio, observándose claras varices que drenan hacia la vena cava inferior en los animales de las últimas semanas (12ª semana). Es significativo el drenaje sanguíneo que se realiza hacia la vena renal izquierda que llega a adquirir diámetros de 3 y 4 milímetros (mm), consolidándose como una auténtica derivación esplenorrenal distal en el Grupo I frente al Grupo II.

Los hallazgos macroscópicos de la observación de la mucosa gastrointestinal, también, demuestra diferencias significativas. Las imagen en forma de mosaico “piel de serpiente”, modificación en la coloración de la mucosa gastrointestinal, son muy difíciles de valorar en el intestino de la rata ya que la gran congestión sanguínea que se produce por la hiperemia secundaria a la hipertensión portal hace que la simple apertura del tubo digestivo sangre profusamente y no permita valorar adecuadamente estas alteraciones. Estas modificaciones en la coloración de la mucosa gastroentérica están en relación con la presencia de un mayor número de ectasias de mayor diámetro como se ha observado en las preparaciones histopatológicas de ambos grupos (más acentuada en el Grupo I). Estos

hallazgos se relacionan con la mayor incidencia, en la clínica, de hemorragia digestiva en aquellos pacientes hipertensos portales que presentan estas lesiones en los estudios endoscópicos.

Existen varios grados de gravedad de estas lesiones en el examen endoscópico (184, 187, 203, 204), aunque en el estómago de la rata no hemos podido diferenciarlos, quizás, influenciados por el traumatismo y el sangrado profuso tras la apertura de la pared gástrica. Las condiciones de la endoscopia permiten una visión en circunstancias más fisiológicas y con una mejor iluminación. Están clasificadas en leve; de aparición más frecuente en cuerpo gástrico, las cuales tiene un aspecto de entramado reticular denominado patrón en mosaico, que sólo es específico de hipertensión portal si tiene coloración rojiza en el centro. Una forma moderada; que se manifiesta como hiperemia difusa tipo petequiral que aparece en cualquier región del estómago. Finalmente, existe una lesión severa; caracterizada por la presencia de múltiples manchas rojizas de pequeño tamaño y a menudo confluentes, que son los que se visualizan en la rata, y que pueden aparecer en cualquier parte del estómago, pero que suelen ser más prominentes en el antro. Se considera que alrededor del 25-30% de los pacientes hipertensos portales presentan alguna de las formas de gastropatía portal hipertensiva. En la mayoría de los casos se trata de lesiones leves o moderadas y sólo un 25-30% de los mismos presentan lesiones severas (184, 187).

En el Grupo I la imagen en “piel de serpiente” aparece con una mayor intensidad y en un mayor número de animales con respecto al Grupo II. Se localizan preferentemente a nivel de la mucosa gástrica, aunque también aparecen en el 50% de los casos a nivel duodenal sobre todo en el subgrupo de la 12ª semana. La observación de estas lesiones en el resto del intestino

delgado y grueso fue muy puntual. En el Grupo II aparece casi en el 50% de los animales en la mucosa antral del subgrupo de la 4ª semana pero sin signos claros de su aparición a nivel duodenal. Este porcentaje en el Grupo II disminuye hasta el 20% en el subgrupo de la 12ª semana. En el Grupo II no se observaron estas lesiones a nivel del resto del intestino delgado y grueso.

No podemos realizar en este estudio una clasificación de los hallazgos macroscópicos y microscópicos como han realizado ciertos autores con las alteraciones observadas en la biopsias gástricas (196, 198). Las lesiones, como ya se han descrito, sufre modificaciones según el momento evolutivo de la hipertensión portal, variando el porcentaje de afectación mucosa en breves periodos de tiempo. Además, se ha observado que no se pueden cuantificar las ectasias vasculares ya que varían según el lugar donde se toma la muestra. Se requieren amplias zonas de tejido mucoso y submucoso para cuantificar el grado con que se afecta la microcirculación. Esto cuestiona el valor de las clasificaciones realizadas por los endoscopistas que obtienen escasas muestras de tejidos y, por tanto, aportan una idea orientativa subjetiva de las alteraciones de la microcirculación gastroduodenal.

Por lo tanto, con los hallazgos que hemos obtenido en el estudio no tenemos los suficientes datos para efectuar la clasificación de estas lesiones. Sólo creemos indicado hablar de porcentajes de afectación de la mucosa en muestras amplias de tejidos.

La manifestación clínica de estas lesiones, como se ha demostrado en la gastropatía, debe ser el sangrado insidioso que produce anemia ferropénica. Rara vez puede originar una hemorragia súbita y severa ya que el caudal sanguíneo que circula por estas ectasias no es de gran cuantía y requiere lesiones de amplias zonas del tubo digestivo para que la pérdida sanguínea tenga significación hemodinámica. Las lesiones leves tipo mosaico raramente son causa de hemorragia digestiva. En cambio, las lesiones hiperémicas difusas, y con mayor probabilidad las manchas rojizas múltiples, pueden ser causa de hemorragia digestiva aguda o de anemia crónica por microsangrados persistentes o intermitentes (187). La probabilidad de presentar el primer episodio de hemorragia por estas lesiones es del 30% a los 4 años de seguimiento para las formas leves o moderadas y del 60% para las formas severas (186, 187). Asimismo, la probabilidad de presentar anemia ferropénica crónica por microsangrado de estas lesiones durante este mismo período de seguimiento es del 35% para las formas leves y del 90% para las formas graves (187). Por otra parte, una vez que se ha producido el primer episodio de hemorragia digestiva por estas lesiones, la probabilidad de recidiva es del 80% en los dos años siguientes (184).

Esta anemia crónica que presentan los pacientes con gastroenteropatía portal hipertensiva severa puede a su vez ser un factor que agrave la hiperdinamia esplácnica, ya que está demostrado que la anemia provoca en pacientes hipertensos portales un aumento adicional a la hiperemia gastrointestinal.

La demostración en este modelo experimental (Grupo I) de estas alteraciones en todos los segmentos digestivos debe alertar al clínico para incluir a la gastroenteropatía portal hipertensiva en su escala de posibles

causas de hemorragia digestiva, en especial los casos de anemia ferropénica no filiadas en los enfermos hipertensos portales. Por lo tanto, la incidencia y prevalencia de esta patología en el humano deben ser estudiadas para establecer la importancia que tiene este cuadro. Los resultados en la rata han sido concluyentes, se presentan en el 100% de los animales y dado que las ectasias aparecen en todo el tubo digestivo el origen del sangrado puede ser múltiple y producirse en cualquier lugar.

La valoración de los hallazgos histopatológicos en el Grupo I demuestran las consecuencias que tiene la circulación colateral hepatófuga sobre la microcirculación digestiva en la hipertensión portal. Destaca de forma relevante el aumento del diámetro capilar y de la superficie de mucosa afectada por las ectasias en comparación con las mismas series del Grupo II. Es significativo el incremento del número de ectasias submucosas donde los vasos adquieren los mayores calibres.

El antro gástrico se afecta de forma generalizada y presenta ectasias que alcanzan hasta las 250  $\mu$  en la 4ª semana a diferencia de las 78  $\mu$  de máxima que se adquieren en el Grupo II. Estas alteraciones demuestran el incremento de la presión que recibe la microcirculación gástrica como consecuencia de la hipertensión portal. Es significativo el aumento del calibre de los vasos submucosos y el edema submucoso que aparece en las muestras y que no se han observado en el Grupo II (Gráfico 1).

El duodeno tiene una evolución paralela a las lesiones del antro con aumento de la extensión y del tamaño de las ectasias en el Grupo I frente al Grupo II (Gráfico 2).

El yeyuno e íleon continúan siendo los segmentos digestivos menos

afectados. Sin embargo, existe una diferencia significativa del Grupo I con mayores diámetros y mayor afectación de superficie de mucosa y submucosa, frente al Grupo II (Gráficos 3 y 4).

El segmento colorrectal del Grupo I con respecto al Grupo II, presenta alteraciones evidentes. En el Grupo I, aunque no afectan de forma generalizada a toda la superficie mucosa y submucosa (60-70% en la semana 12<sup>a</sup>), las ectasias vasculares adquieren calibres, en el segmento rectal, de hasta 180-200  $\mu$  de diámetro máximo. El edema submucoso se hace presente desde el principio del estudio y es la zona donde se encuentra con más intensidad (Gráficos 5 y 6).

De forma global, en este estudio experimental, las modificaciones del calibre de los vasos, tanto en el Grupo I y Grupo II, tienen una evolución cronológica. En las primeras semanas se produce una dilatación progresiva, como se demuestran en las ratas de 4<sup>a</sup> semana de ambos grupos (siendo significativamente menor en el Grupo II, ratas tratadas con nebivolol). Posteriormente, en la 12<sup>a</sup> semana, se produce una estabilización y reducción gradual del calibre en ambos grupos. La excepción se produce en el segmento colorrectal del Grupo I, donde la dilatación de los vasos mucosos y submucosos no decae, sino que se mantiene estable o incrementa en la 12<sup>a</sup> semana.

Estos hallazgos macroscópicos e histopatológicos, en el Grupo I, confirman el desarrollo de la entidad nosológica Gastroenteropatía Portal Hipertensiva en un modelo de hipertensión portal prehepática. Presenta una serie de repercusiones hemodinámicas en el territorio esplácnico como consecuencia del aumento de la presión sanguínea. Se producen lesiones en la macro y microcirculación del tubo digestivo con una mayor acentuación

en el pedículo portocava inferior y el sistema de Retzius. Esta evidencia experimental, en su correlación clínica, puede justificar el desarrollo de hemorragias subclínicas no filiadas y el establecimiento de anemia ferropénica en los pacientes hipertensos portales.

El aumento de la presión esplácnica determina un aumento de las resistencias vasculares periféricas según la fórmula que determina el flujo de fluidos en cualquier sistema hidrodinámico:  $P = Q \times R$ . Los factores que influyen en las resistencias vasculares son la viscosidad sanguínea, la longitud del vaso y el radio del mismo. Dado que los dos primeros se mantienen relativamente constantes, el factor que más influye en las resistencias vasculares es el radio del vaso. En este modelo experimental, la única forma de compensar el aumento de la presión es una reducción de las resistencias vasculares periféricas mediante el aumento del diámetro de los vasos como ocurre con el desarrollo de las alteraciones en la microcirculación gastroentérica. Por tanto, el aumento de tamaño de las ectasias vasculares, va a propiciar un aumento del potencial sangrante en la gastroenteropatía portal hipertensiva.

Su diagnóstico clínico, al igual que ocurre con la gastropatía vascular portal hipertensiva (203), requiere la visualización directa de la mucosa y la toma de muestras de tejidos para valorar las alteraciones de la microcirculación de la superficie digestiva. El estudio angiográfico o con hematíes marcados queda relegado a la demostración del lugar donde existe la pérdida sanguínea ya que no permite la valoración de los pequeños vasos mucosos y submucosos.

Su tratamiento debería ir dirigido a disminuir la presión vascular del territorio esplácnico (189, 211, 212). Cualquier método terapéutico que

dificulte el drenaje venoso colateral hepatofuga mediante las varices esofágicas, rectales y retroperitoneales, supone un aumento de la presión esplácnica y agravamiento de la gastroenteropatía portal hipertensiva. Un ejemplo típico es el supuesto empeoramiento de la gastropatía portal al esclerosar las varices esofágicas (186, 187, 188, 210). Esta actitud dificultaría el drenaje gástrico y acentuaría la hemorragia a ese nivel.

De ahí, la importancia de filiar adecuadamente el lugar de la pérdida sanguínea ya que dependiendo de la etiología puede tener tratamientos contrapuestos. Cuando en el pasado estas lesiones de la mucosa gástrica eran consideradas de forma unitaria dentro del concepto de gastritis hemorrágica, eran tratadas con antiácidos o antiseoretos, asumiendo la etiología péptica de las mismas. Con este tipo de fármacos no se conseguía ningún beneficio terapéutico, y ello se explica por el hecho de que estas lesiones son de origen vascular, no erosivo o péptico, y por el hallazgo de que en estos pacientes no sólo no existe hipersecreción ácida, sino que muchos de ellos pueden presentar hipoacididad (57, 64, 199, 208).

La resección de los segmentos intestinales sangrantes no es un método correcto como se demostró con las exéresis gástricas parciales (184, 219). La gastroenteropatía portal hipertensiva, como se ha demostrado en este estudio, es un fenómeno difuso y, por tanto, existirá siempre el riesgo de recidiva en las lesiones remanentes. Por este mismo motivo, la fotocoagulación puede ser un método para paliar una situación de urgencia pero que no erradica la causa de la alteración de la microcirculación gastrointestinal (210).

Por tanto, el tratamiento de la gastroenteropatía portal hipertensiva debería ir dirigido a disminuir la presión venosa en el territorio esplácnico

(189, 211, 212). En el modelo experimental del Grupo II (hipertensión portal prehepática tratada con el fármaco betabloqueante nebivolol), frente al Grupo I (hipertensión portal prehepática sin tratamiento), se confirma la disminución significativa de las ectasias capilares que se producen según valoración a la 4ª y 12ª semana.

Estos hallazgos macroscópicos e histopatológicos, en el Grupo II frente al Grupo I, confirman la utilidad del fármaco nebivolol (antagonista altamente selectivo de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, con acción en los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos endoteliales) en la reducción de las alteraciones macroscópicas e histopatológicas circulatorias de la pared del tubo digestivo, en un modelo experimental de gastroenteropatía portal hipertensiva como demuestran los comparativos en el número, calibre y presencia de ectasias vasculares entre ambos grupos.

Existen estudios clínicos previos del uso de fármacos que reducen el flujo y la presión portal. Estos constituyen, por tanto, tratamientos potenciales para el control de la hemorragia digestiva por hipertensión portal (88, 89, 90, 92, 100). Su capacidad terapéutica debe ir encaminado a conseguir no sólo la hemostasia, sino también a prevenir la recidiva.

En la gastroenteropatía portal hipertensiva, desde su caracterización como entidad vasculopática de la pared del tubo digestivo, se entiende que un posible beneficio terapéutico en la misma debe buscarse a través de fármacos que de alguna manera puedan modificar el flujo sanguíneo de la mucosa y submucosa gastrointestinal o actuar sobre la pared vascular. Este es el motivo por el que se ha evaluado la posible eficacia terapéutica del propanolol, un  $\beta$ -bloqueante adrenérgico, que disminuye la presión portal por reducir el gasto cardíaco en su acción sobre los receptores adrenérgicos

$\beta_1$  y disminuir el flujo sanguíneo esplácnico por su efecto sobre los receptores  $\beta_2$  (108, 109, 110, 111). Así, se ha demostrado la eficacia del propranolol en la prevención de la recidiva hemorrágica por gastropatía portal hipertensiva. Sin embargo, el hecho de que todavía bajo este tratamiento un 50% de los pacientes presentan recidiva hemorrágica en el transcurso de dos años de seguimiento hace imprescindible encontrar alternativas terapéuticas que mejoren esta vía (1, 23, 156, 191).

En el estudio desarrollado en este trabajo de investigación se demuestra, con el uso del fármaco  $\beta$ -bloqueante nebivolol, la modulación y disminución de las alteraciones macroscópicas e histopatológicas en la circulación de la mucosa y submucosa de la pared digestiva, provocadas en un modelo experimental de gastroenteropatía portal hipertensiva. Su previsible utilidad en su aplicación clínica para la disminución y prevención de las posibles hemorragias digestivas y anemias crónicas en los pacientes hipertensos portales con gastroenteropatía portal hipertensiva, necesita de su valoración en ensayos clínicos prospectivos y randomizados.

## **VII. CONCLUSIONES.-**

1.- La entidad nosológica gastroenteropatía portal hipertensiva se caracteriza por alteraciones macroscópicas e histopatológicas en la circulación de la pared del tubo digestivo.

2.- La gastroenteropatía portal hipertensiva, macroscópicamente, se manifiesta mediante un aumento en la tortuosidad y extensión de la circulación vascular colateral y hepatófuga esplácnica, la dilatación vascular del mesenterio intestinal así como cambios de coloración en la mucosa digestiva. La presentación más frecuente se produce en la mucosa gástrica y duodenal en forma de múltiples manchas rojizas de pequeño tamaño, a menudo confluentes. No se evidencian en el resto del tubo digestivo. Se asocia a una hiperemia arterial y venosa de la pared gastrointestinal y a un profuso sangrado ante mínimos traumatismos.

3.- Las lesiones histopatológicas más representativas de esta entidad se caracterizan por presentar un aumento de las ectasias y diámetros vasculares en la mucosa (tanto en profundidad como en la porción apical de la lámina propia) y submucosa, acompañadas en su mayoría de edema submucoso, rara vez de mucoso. No se evidencia, en ningún caso, infiltrado de células inflamatorias.

4.- Estas alteraciones histopatológicas en la microcirculación de la mucosa y submucosa de la pared digestiva se presentan en todos los segmentos gastroentéricos estudiados. Sin embargo, el grado de afectación es desigual en los distintos tramos del tubo digestivo:

4.1.- Los segmentos del tubo digestivo más afectados por la gastroenteropatía portal hipertensiva son la mucosa antral gástrica y colónica así como la submucosa rectal, donde las ectasias vasculares son

más numerosas y adquieren un mayor diámetro.

4.2.- El segmento del tubo digestivo menos afectado por esta entidad es el yeyuno.

5.- El tratamiento médico con el fármaco nebivolol (antagonista altamente selectivo de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, con acción en los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos endoteliales), en un modelo experimental de gastroenteropatía portal hipertensiva, mejora macroscópicamente las alteraciones producidas por dicha entidad como son la tortuosidad y extensión de la circulación colateral y hepatófuga, la dilatación y ectasia vascular del mesenterio intestinal así como la hiperemia que se produce en la mucosa gastroentérica.

6.- Las lesiones histopatológicas de la gastroenteropatía portal hipertensiva tratada con nebivolol mejoran objetivamente en todos los segmentos digestivos, presentando una disminución de las ectasias y diámetros vasculares mucosos y submucosos, con un menor edema submucoso.

## **VIII. BIBLIOGRAFIA.-**

- 1.- Aller MA, Nava MP, López L, Méndez M, Méndez-López M, Arias JL. Hipertensión portal clínica y experimental. Col. Línea 300, Vol. 23. Madrid. Editorial Complutense 2005:1-148.
- 2.- D'Amico G, García-Taso G. Diagnosis of Portal Hypertension: How, and When. De Francis R (ed): Portal Hypertension III. Proceedings of the third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Blackwell Science Inc 2001.
- 3.- Gao H, Grozmann RJ, Wiest R. Changes in portal pressure are associated with the development of gastro-oesophageal varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2005; 42: 23-25.
- 4.- Merli M, Nicolini G, Angeloni S. Incidence and natural history of small oesophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38:266-272.
- 5.- García-Taso G. Prevention and management of variceal haemorrhage. *Gastroenterology & Hepatology Annual Review* 2006; 1:89-93.
- 6.- Colle I, Geerts AM, Van Steenkiste C, Van Vlierberghe H. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *Anat Rec* 2008; 291:117-119.
- 7.- Toubia N, Sanyal AL. Portal Hypertension and variceal haemorrhage. *Med Clin North Am* 2008; 92:551-574.
- 8.- Reynaert H, Urbain D, Geerts A. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension. *Anat Rec* 2008; 291:693-698.

- 9.- Bosch J, García Pagán JC. Complications of cirrhosis. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32:141-156.
- 10.- Huo TI, Lee SD, Lin HC. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int* 2008; 28:606-613.
- 11.- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:839-851.
- 12.- Flucke U, Fischer HP. Pathology along the liver sinusoids: intrasinusoidal findings. *Pathologe* 2008; 29:27-36.
- 13.- Tsiu CP, Sung JJ, Leung FW. Role of acute elevation of portal venous pressure by exogenous glucagon on gastric mucosal injury in rats with portal hypertension. *Life Sci* 2003; 73:1115-1129.
- 14.- Jiao LR, Seifalian AM, Mathie RT, Habib N, Davidson BR. Portal flow augmentation for liver cirrhosis. *Br J Surg* 2000; 87: 984-991.
- 15.- Wu ZY, Chen XS, Qiu JF, Cao H. Role of PGI<sub>2</sub> in the formation and maintenance of hyperdynamic circulatory state of portal hypertensive rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11:752-755.
- 16.- Romero M, Ramos R, Grande L, de Terán LC, Corpas R. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 41:49-54.
- 17.- Matsutani S, Maruyama H, Sato G, Fukuzawa T, Mizumoto H, Saisho H. Hemodynamic response of the left gastric vein to glucagon in patients

with portal hypertension and oesophageal varices. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:13-17.

18.- Smith T, Befeler AS. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9:54-59.

19.- Wier R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35:478-491.

20.- Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36:374-380.

21.- Arroyo V, Colmenero J. Ascitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2002; 36:315-320.

22.- Bashin DK, Malhi NJ. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34:119-128.

23.- Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008; 134:1715-1728.

24.- Arroyo V, Jiménez W. Clinical need for antidiuretic hormone antagonists in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38:258-266.

25.- Li ZF, Zhang S, Ly GB, Huang Y, Zhang W, Ren S, Yang J. Changes in count and function of splenic lymphocytes from patients with portal

hypertension. *World J Gastroenterol* 2008; 14:2377-2382.

26.- Hama T, Takifuji K, Uchiyama K, Tani M, Kawai M, Yamamue H. Laparoscopic splenectomy is a safe and effective procedure for patients with splenomegaly due to portal hypertension. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15:304-309.

27.- Aucejo F, Ibrahim Z, Hashimoto K, Quintini C, Kelly D, Vogt D, Eghtesad B, Fung J, Miller C Tuthill R. Cruveilhier Baumgarten disease in patient with Turner syndrome: a case report of rare indication for liver transplantation. *Liver Transplant* 2008; 14:299-302.

28.- Giday SA, Clarke JO, Buscaglia JM, Shin EJ, Ko CW, Magno P, Kantsevov SV. EUS-guided portal vein catheterization: a promising novel approach for portal angiography and portal vein pressure measurements. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:338-342.

29.- Zhang MM, Jin XQ, Yan LN, Kang Q, Guo CB. Living-related liver transplantation for cavernous transformation of portal hypertension vein: a clinical study of three cases. *Z Gan Zang Bing Za Zhi* 2008; 16:270-273.

30.- Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; 15:7-34.

31.- James FE, Knowles GW, Mansfield CS, Robertson ID. Ascitis due to pre-sinusoidal portal hypertension in dogs: a retrospective analysis of 17 cases. *Aust Vet J* 2008; 86:180-186.

- 32.- Arruda SM, Barreto VS, Amaral FJ. Duplex sonography study in schistosomiasis portal hypertension: characterization of patients with and without a history of variceal bleeding. *Arg Gastroenterol* 2008; 45:11-16.
- 33.- Anderson KL, Chung RT. Hepatic schistosomiasis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10:504-512.
- 34.- Ravindra KV, Eng M, Marvin M. Current management of sinusoidal portal hypertension. *Am Surg* 2008; 74:4-10.
- 35.- Maeda M, Silva CD, Harima LS, Ctenas B, Alves VA. Vascularisation in hepatic cirrhosis: an immunohistochemical study on necropsies. *Arg Gastroenterol* 2008; 45:38-45.
- 36.- Kumar M, Sakhuja P, Kumar A, Manglik N, Choudhury A, Hissar S, Rastogi A. Histological subclassification of cirrhosis based on histological-hemodynamic correlation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:771-779.
- 37.- Bancu S, Borz C, Popescu G, Torok A, Muresan A, Bancu L, Turcu M. Spleno-renal distal and proximal shunts for hypersplenism due to hepatic cirrhosis. *Chirurgia* 2007; 102:665-668.
- 38.- Panagiotou I, Kelekis DA, Karatza C, Nikolaou V, Mouyia V, Broutzos E. Treatment of Budd-Chiari syndrome by transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatogastroenterology* 2007; 54:1813-1816.
- 39.- Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation and

management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000; 118:201-221.

40.- Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:595-604.

41.- Pennazio M, Eisen G, Goldfarb N, ICCE. ICCE consensus for obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2005; 37:1046-1050.

42.- Vázquez-Iglesias JL, Yáñez López J, Souto Ruzo J. Hemorragia digestiva alta (HDA). En: Vázquez-Iglesias JL, Díaz-Rubio M, Herrerías Gutiérrez JM (eds). *De los signos y síntomas al diagnóstico y tratamiento en patología digestiva*. Sociedad Española de Patología Digestiva. *Sugestión Gráfica* 2003; 165-188.

43.- Strater LL. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:643-664.

44.- ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper GI haemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:497-504.

45.- Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000; 46:1-15.

46.- Wandono H. Diagnosis and treatment of hematochezia: guideline for clinical practice. *Acta Med Indones* 2007; 39:202-206.

47.- Amaro R, Barkin JS. Diagnostic and therapeutic options in obscure gastrointestinal blood loss. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2:395-398.

48.- Özatlı D, Köksal AS, Haznedaroglu IC, Simsek H, Karakus S, Büyükasik Y, Kosar A, Özcebe O, Dündar S. Erythrocytes: Anemias in Chronic Liver Diseases. *Haematology* 2000; 5:69-76.

49.- Hearnshaw S, Travis S, Murphy M. The role of blood transfusion in the management of upper and lower intestinal tract bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22:355-371.

50.- Amarteifio E, Sohns C, Heuser M, Püsken M, Lange B, Obenauer S. Detection of gastrointestinal bleeding by using multislice computed tomography--acute and chronic haemorrhages. *Clin Imaging* 2008; 32:1-5.

51.- Zed PJ, Loewen PS, Slavik RS, Marra CA. Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1528-1534.

52.- Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolleta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: is second look necessary?: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:62-67.

53.- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356:1318-1321.

54.- Huang CS, Lichtenstein DR. Non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:1053-1078.

55.- Sanders DS, Carter MJ, Goodchap RJ, Cross SS, Gleeson DC, Lobo AJ. Prospective validation of the Rockall risk scoring system for upper gastrointestinal haemorrhage in subgroups of patients with varices and peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:630-635.

56.- Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006; 130:2217-2228.

57.- Ripoll C, García-Tsao C. Treatment of gastropathy and gastric vascular ectasia in patients with portal hypertension. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10:483-494.

58.- Green BT, Rockey DC, Portwood G, Tamasky PR, Guarisco S, Branch MS. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal haemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2395-2402.

59.- Bresci G, Parisi G, Capria A. Clinical relevance of colonic lesions in cirrhotic patients with portal hypertension. *Endoscopy* 2006; 38:830-835.

60.- Lin S, Rockey DC. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:679-698.

61.- Nakamura M, Niwa Y, Ohmiya N, Miyahara R, Ohashi A, Itoh A. Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2006; 38:59-66.

62.- Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, Willert J, Vogel T, Moslein G. Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:27-37.

63.- Goulas S, Triantafyllidou K, Karagiannis S, Nicolaou P, Galanis P, Vafiadis I, Tzivras M, Mavrogiannis C. Capsule endoscopy in the investigation of patient with portal hypertension and anemia. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:469-474.

64.- Zapata-Colindres JC, Cepeda-Gómez S, Montano-Loza A, Vázquez-Ballesteros E, Villalobos J, Valdovinos-Andraca F. The association of helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Can J Gastroenterol* 2006; 20:277-280.

65.- Cellier C, Green PH, Collin P. ICCE consensus for celiac disease. *Endoscopy* 2005; 37:1055-1059.

66.- Chen YY, Yen HH, Soon MS. Upper gastrointestinal bleeding with a difficult endoscopy. *Gut* 2007; 56:1528-1556.

67.- Valle PC, Breckan RK, Amin A, Christiansen MG, Husebay E, Nordgard K. Test, score and scope: a selection strategy for safe reduction of upper gastrointestinal endoscopies in young dyspeptic patients referred from primary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:709-719.

68.- Escourrou J, Salcedo J, Buscail L. Upper gastrointestinal endoscopy. In: Classen M, Tygat GNJ, Lightdale CJ (eds.). *Gastroenterological*

Endoscopy. Stuttgart-New York. Thieme 2002; 113-123.

69.- Williams CB. Insertion technique. In: Waye JD, Rex DK, Williams CB (eds.). Colonoscopy, Principles and Practice. Massachusetts. Blackwell Publishing 2003; 318-338.

70.- Davila RE, Rajan E, Adler DG, Egan J, Leighton JA. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:656-660.

71.- Dickey W. Does fluoroscopic imaging still have a role in colonoscopy? *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:676-679.

72.- Crosta C, Trovato C, Fiori G. Metal stent placement in acute malignant colorectal obstruction. *Dig Liver Dis* 2006; 38:341-346.

73.- Wu K, Titzer D, Soetkino R, Tradafilopoulos G. Use of a colonoscope instead of a sigmoidoscope to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:720-724.

74.- Rana SS, Bhasin DK. Gastrointestinal bleeding: from conventional to nonconventional. *Endoscopy* 2008; 40:41-44.

75.- Liangpunsakul S, Chadalawada V, Rex DK, Maglinte D, Lappas J. Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with normal results from state of the art enteroclysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 68:1295-1298.

76.- Diehl SJ, Ko HS, Dominguez E, Kaare Tesdal I, Kähler G, Böhm C,

Düber C. Negative endoscopy and MSCT findings in patients with acute lower gastrointestinal haemorrhage. Value of (99m)Tc erythrocyte scintigraphy. *Radiologe* 2007; 47:64-70.

77.- Lin S, Suhocki PV, Ludwig KA, Shetzline MA. Gastrointestinal bleeding in adults patients with Meckel's diverticulum: the role of the technetium 99m pertechnetate scan. *South Med J* 2002; 95:1338-1341.

78.- Matsumoto T, Esaki M, Moriyama T, Nakamura S, Lida M. Comparison of capsule endoscopy and enteroscopy with the double balloon method in patients with suspected small bowel bleeding and polyposis. *Endoscopy* 2005; 37:827-832.

79.- Regula J, Wronska F, Pachlewski J. Vascular lesions of gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22:313-328.

80.- Mylonaki M, Fritsche-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003; 52:1122-1126.

81.- Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K. Diagnostic value of endoscopy capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35:576-584.

82.- Matsumoto T, Esaki M, Moriyama T, Nakamura S, Lida M. Performance of anterograde double-balloon enteroscopy: comparison with push enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:392-398.

83.- Rastogi A, Schoen RE, Slivka A, Diagnostic yield and clinical outcomes of capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:959-961.

84.- Ba MC, Qing SH, Huang XC, Wen Y, Li GX, Yu J. Application of laparoscopy in diagnosis and treatment of massive small intestinal bleeding: report of 22 cases. *World J Gastroenterol* 2006; 12:7051-7054.

85.- Berzigotti A, Gilbert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and oesophageal varices in patients with compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1159-1167.

86.- García-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding: unresolved issues. Summary on an American Association for study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; 47:1764-1772.

87.- Grace ND, García-Pagán JC, Bosch J. Primary prophylaxis for variceal bleeding. De Francis R (ed): *Portal Hypertension IV. Proceedings of the Fourth Baveno International Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Treatment*. Blackwell Publishing Ltd 2006; 168-199.

88.- De Francis R, Bosch J, Grace ND, García-Pagán JC. Somatostatin, somatostatin analogues and others vasoactives drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2004; 36:93-100.

89.- D'Amico G, Palgriaro L, Sorensen T. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opin Pharmacother* 2004;

5:349-360.

90.- Huang HC, Wang SS, Lee FY, Chang CC, Chang FY, Lin HC, Hou MC, Lee SD. Vasopressin response and shunting modulation in cirrhotic rats by chronic nitric oxide inhibition. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 134-152.

91.- Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anaesthesiology* 2006; 105:599-612.

92.- Nevens F. Review article: a critical comparison of drug therapies in currently used therapeutic strategies for variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:18-22.

93.- Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Gastroenterology* 2002; 122:923-930.

94.- Bruha R, Marecek Z, Spicak J, Hulek P, Lata J, Petryl J, Urbanek P, Taimr P. Double-blind randomized comparative multicenter study of terlipressin in the treatment of acute oesophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1161-1166.

95.- Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute oesophageal variceal haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1:CD002147.

96.- Villanueva C, Ortíz J, Sabat M, Gallego A, Torrax X, Soriano G, Sainz S. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the

treatment of acute oesophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1999; 30:384-389.

97.- Villanueva C, Planella M, Aracil C, López-Balaguer JM, González B, Miñana J. Hemodynamic effects of terlipressin and high dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:624-630.

98.- Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Somatostatin or its analogs and terlipressin: different evidence levels, same recommendations? *Hepatology* 2008; 47:1428-1434.

99.- Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 25; 1:CD000193.

100.- Mejías M, García-Prat E, Tiani C, Bosch J, Fernández M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med* 2008; 11: 116-123.

101.- Baik SJ, Jeong PH, Ji SW, Yoo BS, Kim HS, Lee DK, Kwon SO, Kim YJ, Park JW, Chang SJ, Lee SS. Acute hemodynamic effects of octeotride and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:624-630.

102.- Bidozola M, Kravetz D, Argonz J, Romero G, Suárez A, Jmelnitzky A. Efficacy of octreotide and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding in cirrhotic patients. A prospective, multicentric, and

randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:419-425.

103.- Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003; 38:238-243.

104.- Yang YY, Lin HC, Huang YT, Lee TY, Lee WC, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Adaptive vasodilatory response after octreotide treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:117-123.

105.- Kotzampassi K, Koufogiannis D, Eleftheriadis E. Sustained reduction of portal pressure by administration of octreotide-LAR in portal hypertensive rats. *Hepatol Res* 2001; 19:108-116.

106.- Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moithinho E, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Desensibilization to the effects on intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120:161-169.

107.- Chatila R, Ferayorni L, Gupta T, Groszmann RJ. Local arterial vasoconstriction induced by octreotide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 572-576.

108.- Kim MY, Baik SJ, Park DH, Lim DW, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Kim YJ. Damping index of Doppler hepatic vein waveform to assess the severity of portal hypertension and response to propranolol in liver cirrhosis: a prospective nonrandomized study. *Liver Int* 2007; 27:1103-1110.

109.- Schepke M, Wiest R, Flacke S, Heller J, Stoffel-Wagner B, Herold T, Ghauri M, Sauerbruch T. Ibersartan plus low-dose propranolol versus low-dose propranolol alone in cirrhosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1152-1158.

110.- Sánchez del Monte J, Ramos Gómez MV, Velázquez Ochoa E. Comparative study of propranolol versus propranolol plus isosorbide 5-mononitrate in portal hypertension in cirrhotics. Evaluating splanchnic hemodynamic with colour Doppler ultrasound. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70:557-564.

111.- Andreu V, García-Pagán JC, Lionetti R, Piera C, Abraldes JG, Bosch J. Effects of propranolol on venous compliance in conscious rats with pre-hepatic portal hypertension. *J Hepatol* 2006; 44:1040-1045.

112.- Turnes J, García-Pagán JC, Abraldes JG, Hernández-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:506-512.

113.- Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:413-419.

114.- De Madaria E, Palazón JM, Pérez-Mateo M. Hemodynamic response to a single dose of intravenous propranolol in the prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28:658-664.

115.- Kleber G, Fisher G, Geigenberger G, Paumgartner G, Sauerbruch T: Metoclopramide lowers intraesophageal variceal pressure in patients with portal hypertension. *J. Hepatol* 1999; 9:50-53.

116.- Avgerinos A, Viazis N, Armonis A, Vlachogiannakos J, Rekoumis G, Stefanidis G, Papadimitriou N, Manolakopoulos S, Raptis SA. Early increase of lower oesophageal sphincter pressure after band ligation of oesophageal varices in cirrhotics: an intriguing phenomenon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:1319-23.

117.- Collyer TC, Dawson SE, Earl D. Acute upper airway obstruction due to displacement of a Sengstaken-Blakemore tube. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:341-344.

118.- Nehoda H, Weiss H, Labeck B, Lanthaler M, Hourmount K, Oberwalder M. Sengstaken balloon tamponade for life-threatening pouch haemorrhage after laparoscopic gastric banding. *Endoscopy* 2001; 33:99.

119.- Lin TC, Bilir BM, Powis ME. Endoscopic placement of Sengstaken-Blakemore tube. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:29-32.

120.- Hotta M, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Bando K, Mizuguchi Y, Kakinuma D, Kanda T, Watanabe K, Tajiri T. Successful management of duodenal varices by balloon-occluded retrograde obliteration. *J Nippon Med Sch* 2008; 75:36-40.

121. ASGE Guideline. The role of endoscopy in the management of variceal haemorrhage, update July 2005. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:651-655.

122.- Dagher L, Burroughs A. Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:81-88.

123.- De Franchis R, Primignani M. Portal hypertension: natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5:645-663.

124.- Luketic VA. Portal hypertension: management of portal hypertension after variceal haemorrhage. *Clin Liver Dis* 2001; 5:677-707.

125.- Gross M, Schiemann U, Mühlhöfer A, Zoller WG. Efficacy of therapeutic regimens ongoing variceal bleeding. *Endoscopy* 2001; 33:737-746.

126.- Crafoord CF. New surgical treatment of varicose veins of oesophagus. *Acta Otolaryngol* 1939; 27:27-422.

127.- Russo MW, Brown JR. Endoscopic treatment of patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11:1-14.

128.- Shigemitsu T, Yoshida T, Harada T, Takeo Y, Nakamura H, Okita K. Endoscopic injection sclerotherapy with ligation versus endoscopic injection sclerotherapy alone in the management of oesophageal varices: a prospective randomized trial. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:733-777.

129.- Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M. Endoscopic treatment versus endoscopic pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35:609-615.

130.- Tajiri T, Onda M, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yamashita K. Comparison of the long-terms results of distal spleno-renal shunt and oesophageal transaction for the treatment of oesophageal varices. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:1619-1621.

131.- Santambrogio R, Opocher E, Costa M, Bruno S, Ceretti AP, Spina GP. Natural history of a randomized trial comparing distal spleno-renal shunt with endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding: a lesson from the past. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6331-6338.

132.- Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33:802-807.

133.- Villanueva C, Ninana J, Ortiz J. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345:647-655.

134.- Luketic VA, Sanyal AJ. Oesophageal Varices I. Clinical presentation, medical therapy and endoscopic therapy. *GI Clin North Am* 2000; 29:337-385.

135.- Corley AC, Cello JP, Atkinson W, Ko WF. Octreotide for acute oesophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001; 120:946-954.

136.- Bashin DK, Siyad I. Variceal bleeding and portal hypertension: new

lights on old horizon. *Endoscopy* 2004; 36:120-129.

137.- Vlachogiannakos J, Kougioumtzian A, Triantos C, Viazis N, Sgouros S, Manolakopoulos S, Saveriadis A, Markoglou C, Economopoulos T, Karamanolis DG. Clinical trial: The effect of somatostatin vs octreotide in preventing post-endoscopic increase in hepatic venous pressure gradient in cirrhotics with bleeding varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1479-87.

138.- Plevris JN, Hayes PC. Treating bleeding oesophageal varices with vasoactive agents: good value for money? *Current Med Res Opin* 2007; 23:1745-1757.

139.- McAuley D, Jaffer U. Best evidence topic report. Terlipressin or sclerotherapy for acute variceal bleeding. *Emerg Med J* 2006; 23:301-312.

140.- Sarin SK, Sharma BC. Portal hypertensive bleeding. In: Ginsberg GG, Kochman ML, Norton I, Gostout CJ. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*. Philadelphia. Elsevier Saunders 2005; 165-184.

141.- Dagher L, Patch D, Burroughs A. Management of oesophageal varices. *Hosp Med* 2000; 61:711-777.

142.-. Khaderi S, Barnes D. Preventing a first episode of oesophageal variceal haemorrhage. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:235-244.

143.- Susuki T, Matsutani S, Umebara K, Sato G, Maruyama H, Mitsuhashi O, Nakano Y. EUS changes predictive for recurrence of oesophageal varices in patients treated by combined endoscopic ligation and

sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 611-617.

144.- Krige JE, Bornman PC, Goldberg PA, Terblanche J. Variceal rebleeding and recurrence after endoscopic injection sclerotherapy: a prospective evaluation in 204 patients. *Arch Surg* 2000; 135:1315-1322.

145.- Orozco H, Mercado MA, Chan C, Guillén-Navarro E, López-Martínez LM. A comparative study of the elective treatment of variceal haemorrhage with beta-blockers, transendoscopic sclerotherapy and surgery: a prospective, controlled and randomized trial during 10 years. *Ann Surg* 2000; 232:216-219.

146.- Razumouskii AU, Rachkov VE, Feoktistova EV, Galibin IE, Paramonova SV. Portal hypertension at children: current aspects of portal-systemic bypass. *Khirurgiia* 2007; 9:41-45.

147.- Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascitis in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2002; 1:72-79.

148.- Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal spleno-renal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130:1643-1651.

149.- Boyer T, Haskal Z. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41:386-400.

150.- Rossle M, Grant D. TIPS: an update. *Best Pract Res Clin*

Gastroenterol 2004; 18:99-123.

151.- Masson S, Mardini HA, Rose JD, Record CO. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. QJM 2008; 101:493-501.

152.- Van Stiegmann G. Variceal bleeding prophylaxis: variceal banding or propranolol. HPB Surg 2000; 11: 425-428.

153.- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective randomized trial. Hepatology 2000; 32:461-465.

154.- Evrard S, Le Moine O, Devière J. The role of nonselective beta-blockers in the prevention of gastric variceal bleeding. Endoscopy 2008; 40: 168-175.

155.- García-Pagán JC, Morillas R, Bañares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, Balanzo J, Bosch J. Spanish Variceal Bleeding Study Group. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5mononitrate in the prevention of a first variceal bleeding: a double-blind RCT. Hepatology 2003; 37:1260-1266.

156.- De la Peña J, Brullet E, Sánchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martín-Lorente JL. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. Hepatology 2005; 41:572-578.

157.- Bhuiyan MM, Rahman MM, Kibria MG, Hassan M. Comparative study of endoscopic band ligation and sclerotherapy for treatment of oesophageal varices in cirrhotic patients. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2007; 33:31-39.

158.- Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttorp MJ, Edelstein MA. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of oesophageal variceal haemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005; 50:399-406.

159.- Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuru R, Tanoue K, Tomikawa M, Okita K. Long-term results of endoscopic histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10 years experience. *Surgery* 2002; 131:176-181.

160.- Khuroo MS, Khuroo NS, Farhat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:347-361.

161.- Lay CS, Lee FY, Lai YL, Yu CJ, Chen CB. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:413-419.

162.- Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003; 124:1700-1710.

163.- Wong F, Pantea L, Sinderman K. Mododrine, octreotide, albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome.

Hepatology 2004; 40:55-64.

164.- D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy vs vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. Gastroenterology 2003; 124:1277-84.

165.- Fergunson JW, Tripathi D, Hayes PC. The management of acute variceal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:253-262.

166.- Orozco H, Mercado MA, Chan C, Ramos-Gallard G, Galvez-Trevino R, Salgado-Nesme N, Cisneros R. Current role of surgery for the treatment of portal hypertension. Ann Hepatol 2002; 1:175-178.

167.- Helton WS, Maves R, Wicks K, Johansen K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs surgical shunt in good-risk cirrhotic patients: a case-control comparison. Arch Surg 2001; 136:17-20.

168.- Wright A, Rikkers L. Current management of portal hypertension. J Gastrointest Surg 2005; 9:992-1005.

169.- Maluf-Filho F, Sakai P, Ishioka S, Matugma SE. Endoscopic sclerosis versus cyanocrilate endoscopic injection for the first episode of variceal bleeding: a prospective, controlled, and randomized study in Child-Pugh class C patients. Endoscopy 2001; 33:421-427.

170.- Ripolleta L, Bianco MA, Psicopo R. Argon plasma coagulation prevents variceal recurrence after band ligation of oesophageal varices: preliminary results of prospective randomized trial. Gastrointest Endosc 2002; 56:467-471.

171.- Van Buren HR, Wils A, Rauws EA, Van Hoek B, Drenth JP, Kuipers EJ, Pattynama PM. Dutch study on the optimal treatment strategy for patients with a first or second occurrence of gastro-oesophageal variceal bleeding: the TIPS –TRUE trial. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008; 152:643-645.

172.- Therapondos G, Wong F. Miscellaneous indications for transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:1161-1166.

173.- Kim WR, Kamath PS. Hepatic vein pressure gradient > 10 mm Hg: prognostic or reflective. *Gastroenterology* 2008; 134:641-644.

174.- Wong F. The use of TIPS in chronic liver disease. *Ann Hepatol* 2006; 5:5-15.

175.- Park KS, Kim YH, Choi JS, Hwang JS, Kwon JH, Jang BK, Chung WJ, Cho KB, Ko SM. Therapeutic efficacy of ballon-occluded retrograde transvenous obliteration in patients with gastric variceal bleeding. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47:370-378.

176.- Vignali C, Bargellini I, Grosso M, Passalacqua G, Maglione F, Pedrazzini F, Filauri P, Niola R, Cioni R, Petruzzi P. TIPS with expanded polytetrafluorethylene-covered stent: results of an Italian multicenter study. *Am J Roentgenol* 2005; 185:472-480.

177.- Shimoda R, Horiuchi K, Hagiwara S, Suzuki H, Yamazaki Y, Kosone T, Ichikawa T, Arai H, Yamada T, Abe T, Tagaki H, Mori M.

Short-term complications of retrograde transvenous obliteration of gastric varices in patients with portal hypertension: effects of obliteration of major portosystemic shunts. *Abdom Imaging* 2005; 30:306-313.

178.- Hassoun Z, Pomier-Layragues G. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1-4.

179.- Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48:68-92.

180.- Kapoor R, Agarwal S, Pawar G, Verghese M. Transabdominal gastro-oesophageal devascularisation without oesophageal transaction for emergency treatment of variceal haemorrhage. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18:149-151.

181.- Jin G, Rikkers LF. Transabdominal oesophagogastric devascularisation as treatment for variceal haemorrhage. *Surgery* 1999; 120:641-650.

182.- Hillert C, Fischer L, Broering D, Rogiers X. Liver transplantation in patients with liver cirrhosis and oesophageal bleeding. *Lagenbeck Arch Surg* 2003; 388:150-154.

183.- Sarfeh J, Tarnawzki A. Portal hypertensive gastropathy. *Problems in General Surgery* 1992; 9: 431-435.

184.- Selinger CP, Ang YS. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an

update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion* 2008; 77:131-137.

185.- Sarin SK, Shahi HM, Jain M, Jain AK, Issar SK, Murthy NS. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2888-2893.

186.- Shevchenko IL, Obukhouskii BI, Iakovenko AV. The clinical course of portal hypertensive gastropathy after ligation of oesophageal varicose veins. *Klin Med* 2007; 85:47-51.

187.- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1959-1965.

188.- Poddar U, Thapa BR, Singh K. Frequency of gastropathy and gastric varices with extrahepatic portal venous obstruction treated with sclerotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:1253-1256.

189.- Bellis L, Nicodemo S, Galossi A, Guarisco R, Spilabotti L, Durola L, Dell'Unto O, Puoti C. Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16:273-277.

190.- El-Rifai N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Boman F, Tuck D, Gottand F. Gastropathy and gastritis in children with portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:137-140.

- 191.- McKiernan PJ. Use of beta-blockers for primary prophylaxis of variceal bleeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:93-94.
- 192.- Palma MD, Aller MA, Vara E, Nava MP, García C, Arias-Díaz J. Portal hypertension produces an evolutive hepato-intestinal pro and anti-inflammatory response in the rat. *Cytokine* 2005; 31: 213-226.
- 193.- Pizcueta P, Pique J, Bosch J, Whittle B, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splachnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 2002; 105:184-190.
- 194.- Kai S, Bandoh T, Ohta M, Matsumoto T, Tominaga M, Kitano S. Expression of endothelin receptors in the gastric mucosa of portal hypertensive rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:242-250.
- 195.- Martinez Cuesta M, Moreno L, Pique J, Bosch J, Rodriguez J, Esplugues J. Nitric oxide mediated beta2-adrenoreceptor relaxation is impaired in mesenteric veins from portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1999; 111:727-735.
- 196.- Mesihovic R, Prohic D, Gribajcevic M, Vanis N, Gornjakovic S, Sarac A. Portal hypertensive gastropathy (PHG). *Med Arh* 2004; 58:377-379.
- 197.- Moreira AJ, Fraga C, Alonso M, Collado PS, Zettler C, Marroni C, Marroni N, González-Gallego J. Quercetin prevents oxidative stress and NF-kappaB activation in gastric mucosa of portal hypertensive rats. *Biochem Pharmacol* 2004; 68:1939-1946.

198.- Stewart CA, Sanyal AJ. Grading portal gastropathy: validation of a gastropathy scoring system. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1758-1765.

199.- Arafa UA, Fujiwara Y, Higuchi K, Shiba M, Uchida T; Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Arakawa T. No additive effect between helicobacter pylori infection and portal hypertensive gastropathy on inducible nitric oxide synthase expression in gastric mucosa of cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48:162-168.

200.- Le Q, Zhang J, Xu Q, Gao H. Effects of nitric oxide and prostaglandin on gastric mucosal perfusion in rats with portal hypertensive gastropathy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2001; 9:232-244.

201.- Auroux J, Lamarque D, Roudot-Thoroval F, Deforges L, Chaumette MT, Richardet JP, Delchier JC. Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1118-1123.

202.- Martín Zurita, I. Gastroenteropatía portal hipertensiva. Tesis Doctoral. Dirección: Prof. S. Morales Méndez. Universidad de Sevilla 2001.

203.- Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001; 49:866-872.

204.- Fisher NC. Gastric antral vascular ectasia and its relation with portal hypertension. *Gut* 2000; 46:441-442.

205.- Goulas S, Triantafyllidou K, Karagianins S, Nicolaou P, Galanis P, Vafiadis I, Tzivras M, Mavrogiannis C. Capsule endoscopy in the investigation of the patients with portal hypertension and anemia. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:469-474.

206.- Tsui CP, Sung JJ, Leung FW. Role of acute elevation of portal venous pressure by exogenous glucagon on gastric mucosal injury in rats with portal hypertension. *Life Sci* 2003; 18:1115-1129.

207.- Yang YY, Lin HC, Huang YT, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Inhibition of glucagon improves splanchnic hyporesponse to terlipressin in cirrhotic rats with blood retention in the gastric lumen. *J Hepatol* 2005; 42:652-658.

208.- Urso G, Interlandi D, Puglisi M, Abate G, Bertino G, Raciti C, Sciacca C, Bruno M, Panarello A, Di Prima P, La Rosa G. Role of helicobacter pylori in patients with portal hypertensive gastropathy by liver cirrhosis hepatitis C virus-related. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52:303-308.

209.- Batmanabe V, Kate V, Anathakrishman N. Prevalence of helicobacter pylori in patients with portal hypertensive gastropathy: a study from south India. *Med Sci Monit* 2004; 10:133-136.

210.- Herrera S, Bordás JM, Llach J, Ginés A, Pellisé M, Fernández-Esparrach G, Mondelo F, Mata A, Cárdenas A, Castell A. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI haemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2008; 3:13-21.

211.- Zhang R, Liu XY. Effect of losartan on portal hypertensive gastropathy in rats. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 32:494-497.

212.- Huo LJ, Huang HF, Yang BY. The effect of angotensin II type 1 receptor blocker valsartan in rats with portal hypertensive gastropathy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2001; 9:232-244.

213.- Bellis L, Berzigotti A, Abraldes JG, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:378-384.

214.- Pkalambokis G, Economou M, Paraskevi K, Konstantinos P, Pappas C, Katsaraki A, Tsianos EV. Effects of somatostatin, terlipressin and somatostatin plus terlipressin on portal and systemic hemodynamic and renal sodium excretion in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1075-1081.

215.- Panes J, Casadevall M, Fernandez M, Pique J, Bosch J, Casamitjana R. Gastric microcirculatory changes of portal hypertensive rats can be attenuated by long term estrogen-progestagen treatment. *Hepatology* 1994; 20:1261-1270.

216.- Elwood DR, Pomposelli JJ, Pomfret EA, Lewis WD, Jenkins RL. Distal spleno-renal shunt: preferred treatment for recurrent variceal haemorrhage in the patient with well-compensated cirrhosis. *Arch Surg* 2006; 141:385-388.

217.- Ma YG, Li XS, Zhao J, Chen H, Wu MC. Modified Sugiura procedure for the management of 160 cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3:399-401.

218.- Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of complications of portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10:30-35.

219.- Lubel JS, Angus PW. Modern management of portal hypertension. *Intern Med J* 2005; 35:45-49.

220.- De la Mora-Levy JG, Baron TH. Endoscopic management of the liver transplant patient. *Liver Transpl* 2005; 11:1007-1021.

221.- Domínguez-Adame E, Ponce JF, Borrero JJ, Palma F, Morales S. Gastroduodenopatía portal hipertensiva. *Cir Esp* 1995; 57: 534-537.

222.- Ponce JF, Domínguez-Adame E, Martín I, Morales S. Portal hypertensive colopathy: histological appearance of the colonic mucosa. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:40-43.

223.- Piccini G, Angrisano A, Marzullo A, Nacchiero M. Diagnosing and treating bleeding portal hypertensive duodenopathy. *J Laparoendosc Adv Teach* 2006; 16:294-296.

224.- Menchén L, Ripoll C, Marín-Jiménez I, Colón A, Gómez-Camarero J, González-Asanza C, Menchén P, Cos E, Bañares R. Prevalence of portal

hypertensive duodenopathy in cirrhosis: clinical and hemodynamic features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:694-653.

225.- Rana SS, Bhasin DK, Jahagirdar S, Raja K, Nada R, Kochhar R, Joshi K. Is there ileopathy in portal hypertension? *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 2:392-397.

226.- Ito K, Shiraki K, Sakai T, Yoshimura H, Nakano T. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:3127-3130.

227.- Desai N, Desai D, Pethe V, Deodhar KP, Sawant P, Nanivadekar S. Portal hypertensive jejunopathy: a case control study. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23:99-101.

228.- Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagán JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 1:3-25.

229.- Spier BJ, Fallad AA, Lucey MR, Johnson EA, Wojtowycz M, Rikkers L, Harms BA, Reichelderfer M. Bleeding stoma varices: case series and systematic review of the literature. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:346-352.

230.- Thouveny F, Aubé C, Konaté A, Lebigot J, Bouvier A, Oberti F. Direct percutaneous approach for endoluminal glue embolization of stomal varices. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:774-777.

231. Jiménez-Saenz M, Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez A, Herrerías-Gutiérrez JM. Capsule endoscopy: a useful tool in portal hypertensive enteropathy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:152-154.
- 232.- Rondonotti E, Villa F, Signorelli C, De Franchis R. Portal hypertensive enteropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; 16:277-286.
- 233.- Ganong WF. Mecanismos de regulación cardiovascular. En: *Fisiología Médica 22<sup>a</sup> ed.* México DF. El Manual Moderno 2003: 557-602.
- 234.- Okuno T, Yabuki A, Shitraishi M, Obi T, Miyamoto A. Histamine-induced modulation of vascular tone in the isolated chicken basilar artery: a possible involvement endothelium. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2008; 147:339-344.
- 235.- Mohammed-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31:187-199.
- 236.- Kishihara F, Hashizume M, Ohta M, Tomikawa M, Higashi H, Tanoue K, Sugimachi K. The effect of prostacyclin on the gastric mucosa in portal hypertensive rats. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:279-284.
- 237.- Tsugawa H, Hashizume M, Tomikawa M, Migoh S, Kawanaka S, Shiraishi S, Sueshi K, Sugimachi K. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in the rat portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:429-437.

- 238.- Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Fernández M, Bosch J, García-Pagán JC. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: a potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology* 2008; 47:1248-1256.
- 239.- Migoh S, Hashizume M, Tsugawa H, Tanoue K, Sugimachi K. Role of endothelin-1 in congestive gastropathy in portal hypertensive rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 142-147.
- 240.- Costa-Neto CM, Dillenburg-Pilla P, Heinrich TA, Parreiras-Silva LT, Pereira MG, Reis RI, Souza PP. Participation of kallikrein-kinin system in different pathologies. *Int Immunopharmacol* 2008; 8:135-142.
- 241.- Seddon MD, Chowiencyk PJ, Brett SE, Casadei B, Shah AM. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo. *Circulation* 2008; 117:1991-1996.
- 242.- Janssen WJ. Pharmacology of nebivolol. *J Pharm Belg* 1992; 47:323-327.
- 243.- Weber MA. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular diseases. *Am J Hypertens* 2005; 18:169-176.
- 244.- Satoh K, Takeda S, Kaneta S. Effects of Nebivolol on ischemia-induced metabolic changes in dog hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41:766-770.
- 245.- Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M. Third-generation beta-blocker stimulate nitric oxide release from endothelial cells

through ATP efflux: a novel mechanism of antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107:2747-2752.

246.- Dessy C, Saliez J, Ghisdal P. Endothelial beta-adrenoreceptors mediate nitric oxide dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112:1198-1205.

247.- Consentino F, Bonetti S, Rehorik R, Eto M, Werner-Felmayer G, Volpe M. Nitric-oxide mediated relaxations in salt-induced hypertension: effect of chronic beta 1 selective receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20:421-428.

248.- Cominacini L, Pasini AF, Garbin U. Nebivolol and its 4-keto derivate increase nitric oxide in endothelial cells reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1838-1844.

249.- Prisant LM. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultrselective, vasodilatory beta1-blocker. *J Clin Pharmacol* 2008; 48:225-239.

250.- Grassi G, Trevano FQ, Facchini A. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press* 2003; 2:34-40.

251.- Cockcroft JR. Exploring vascular benefits of endothelium-derived nitric oxide. *Am J Hypertens* 2005; 18:177-183.

252.- Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine cycli monophosphate levels in

various tissue preparations. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74:3203-3207.

253.- Parenti A, Filippi S, Amerini S. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292:698-703.

254.- Oelze M, Mollnau H, Hoffmann N, Warnholtz A, Bodenschatz M, Smolenski A, Walter U. Vasodilator-stimulated phosphoprotein serine 239 phosphorylation as a sensitive monitor of defective of nitric oxide/cGMP signaling and endothelial dysfunction. Cir Res 2000; 87:999-1005.

255.- Mollnau H, Wendt M, Szocs K, Lassegue B, Schulz E, Oelze M. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. Cir Res 2002; 90:58-65.

256.- Tsukahara H, Ohta N, Tokuriki S, Nishijima K, Kotsuji F, Kawakami H, Ohta N, Sekine K. Determination of asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in umbilical blood. Metabolism 2008; 57:215-220.

257.- Falcani M, Rinaldi B, D'Agostino B. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 38:922-929.

258.- Zyromski NJ, Duenes JA, Sarr MG. Inhibition by nitric oxide and nonadrenergic, noncholinergic (NANC) nerves is preserved in a canine model of extrinsic denervation: implications for small bowel transplantation. Surgery 2005; 138:905-912.

259.- Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for l-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1067-1071.

260.- Sachin S, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol Rev* 2006; 14:259-264.

261.- Brandes RP, Kreuzer J. Vascular NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation. *Cardiovasc Res* 2005; 65:16-27.

262.- Maley WR, Klein AS. Portal Hypertension. In Shackleford's *Surgery of the Alimentary Tract*. Zuidema GD, Yeo CJ, Eds. Philadelphia. WB Saunders Co 2001.

263.- Tsugawa K, Hashizume M, Migou S, Kishihara F, Kawanaka H, Tomikawa M, Sugimachi K. Role of vascular endothelial growth factor in portal hypertensive gastropathy. *Digestion* 2000; 61:98-106.

264.- Cales P. Optimal use of propranolol in portal hypertension. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:207-208.

265.- Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC, Bronsaer R, Van Gestel E, Heemskerk JW. Nebivolol: a third generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release. Endothelial beta2-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 2000; 102:677-684.

266.- Fratta A, Garbin U, Nava MC, Stranieri C, Davoli A, Sawamura T. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and

increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens* 2005; 23:589-596.

267.- Mason RP, Kubant R, Jacob RF, Walter MF, Boychuck B, Malinski T. Effect of nebivolol on the endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: role of antioxidant activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48:862-869.

268.- Townsend CM, Mattox KL, Mark B (eds). *Sabiston Text Book of Surgery* 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Elsevier Saunders 2004.

269.- Hebel R, Stromberg MW. *Anatomy and embryology of the laboratory rat* 2<sup>th</sup> ed. Baltimore. Williams and Wilkins 1976.

270.- Robert A. Proposed terminology for the anatomy of the rat stomach. *Gastroenterology* 1971; 60:344-345.

271.- Cook MJ. *The anatomy of laboratory mouse*. London. Academic Press Inc 1965.

272.- Pérez Bernal, JB. *Hemodinámica sistémica y pulmonar en la cirugía de la hipertensión portal. Estudio experimental. Tesis Doctoral. Dirección: Prof. S. Morales Méndez. Universidad de Sevilla* 1983.

273.- Xu H, Shi BM, Lu XF, Liang F, Jin X, Wu TH, Xu J. Vascular endothelial growth factor attenuates hepatic sinusoidal capillarization in thioacetamide-induced cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14:2349-2357.

274.- Sacco G, Evangelista S, Criscuoli M, Gosos C, Bigioni M, Binaschi M, Manzini S. Involvement of nitric oxide in both central and peripheral hemodynamic effect of D/L-nebivolol and its enantiomers in rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 511:167-174.

275.- Greven J, Gabriels G. Effects of nebivolol, a novel beta1-selective adrenoceptor antagonist with vasodilating properties on kidney function. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 973-979.

276.- De Groot AA, Mathy MJ, Van Zwieten PA. Involvement of the beta 3 adrenoceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42:232-236.

277.- Toblli JE, Cao G, Casas G, Mazza N. In vivo and in vitro effects of nebivolol on penile structures in hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2006; 19:1226-1232.

278.- Guerrero E, Voces F, Ardanaz M, Montero MJ, Arevalo M, Sevilla MA. Long-term treatment with nebivolol improves arterial reactivity and reduces ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42:348-255.

279.- Guerrero E, Ardanaz N, Sevilla MA, Arevalo MA, Montero MJ. Cardiovascular effects of nebivolol in spontaneously hypertensive rats persist after treatment withdrawal. *J Hypertens* 2006; 24:151-158.

280.- Grundt C, Meier K, Lemmer B. Gender dependency of circadian blood pressure and heart rate profiles in spontaneously hypertensive rats: effects of beta-blockers. *Chronobiol Int* 2006; 23:813-829.

281.- Oelze M, Daiber A, Brandes RP, Hortmann M, Wenzel P, Hink U, Schulz E, Mollnau H. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II treated rats. *Hypertension* 2006; 48:677-684.

282.- Lee FY, Chu CJ, Wang SS, Chang FY, Lin HC, Hou MC, Chan CC, Wu SL, Chen CT, Huang HC, Lee SD. Inhibition of prostacyclin by indomethacin ameliorates the splanchnic hyposensitivity to glypressin in haemorrhage-transfused common bile duct-ligated rats. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:145-153.