

T.O.
C/a3



ESTUDIO DE LA HEMODINAMICA SISTEMICA Y PULMONAR EN EL ENFERMO HIPERTENSO PORTAL

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Que ha sido inscrita en el Registro de Tesis Doctorales
en el tomo 34 número 69 del libro
correspondiente al día 28 AGO. 1990
Sevilla,



El Jefe del Negociado de Tesis,

Maria Lafitte

MARIA DEL PILAR CAMACHO CONDE

SEVILLA, 1. 990



Avda. Doctor Fedriani, s/n
Teléfono 437 27 34
41009 - SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
FACULTAD DE MEDICINA



D. SALVADOR MORALES MENDEZ, PROFESOR TITULAR DE CIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

Q

CERTIFICA: Que D^a M^a del Pilar Camacho Conde, ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada, " ESTUDIO DE LA HEMODINAMICA SISTEMICA Y PULMONAR EN EL ENFERMO HIPERTENSO PORTAL", la cual reúne las condiciones exigidas de rigor científico y originalidad para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugia. Y para que conste, firmo el presente en Sevilla a 11 de Julio de 1990



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
FACULTAD DE MEDICINA

Avda. Doctor Fedriani, s/n
Teléfono 437 27 34
41009 - SEVILLA

D. MARIANO DE LAS MULAS BEJAR, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE
CIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICA: Que el trabajo titulado, ESTUDIO DE LA HEMODINAMI-
CA SISTEMICA Y PULMONAR EN EL ENFERMO HIPERTENSO
PORTAL", de D^a M^a del Pilar Camacho Conde y diri-
gido por D. Salvador Morales Mendez, reúne todos
los requisitos exigidos como Tesis Doctoral.
Y para que conste, firmo el presente en Sevilla
a Once de Julio de Mil novecientos noventa.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

A mis padres.

A Daniel y Piluca, mis hijos.

A Asunción.

INDICE

Página

AGRADECIMIENTO

INTRODUCCION.	1
I. - HEMODINAMICA DE LA HIPERTENSION PORTAL.	3
II. - ALTERACIONES CIRCULATORIAS SISTEMICAS EN LAS HEPATOPATIAS. ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.	30
III. - HIPERTENSION PULMONAR EN LA HEPATOPATIAS.	77
OBJETIVOS.	90
MATERIAL.	92
METODO.	100
RESULTADOS.	146
ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS.	155
DISCUSION.	174
CONCLUSIONES.	234
RESUMEN.	239
BIBLIOGRAFIA.	257

AGRADECIMIENTO. -

Al Doctor Morales Méndez, MAESTRO Y AMIGO, no sólo por su inestimable ayuda en este proyecto, sino por haber creado en mí con su ejemplo a lo largo de estos años, la necesidad de seguir trabajando cada día mejor, a pesar de las dificultades.

Gracias, por todo lo que no he sabido expresar con palabras.

Al Doctor Pérez Bernal. COMPANERO Y AMIGO, por su generosidad, dedicándome muchas de sus horas y de sus conocimientos. Sin su paciencia, empuje, ilusión y cariño este trabajo no sería posible.

Al Doctor Ordoñez Fernández por su ayuda en el diseño y realización del soporte gráfico. Al Doctor Ponce González por su colaboración en el estudio estadístico. A los dos, gracias por su amistad.

Al personal de Enfermería de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen del Rocío por su ayuda en la realización de los estudios hemodinámicos. En especial mi agradecimiento a Margarita González, Amalia Mancha y Charo Castaño.

A los Doctores Barrera Santana, Carranza Conde, Romero Parreño y Tovaruela Santos, de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por la ilusión profesional que me han transmitido desde hace años.

INTRODUCCION. -

INTRODUCCION. -

I. - HEMODINAMICA DE LA HIPERTENSION PORTAL

1. - *CONCEPTO HEMODINAMICO DE LA HIPERTENSION PORTAL*
2. - *CIRCULACION HEPATICA Y SISTEMA VENOSO PORTAL*
3. - *FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION PORTAL*
4. - *DESARROLLO DE CIRCULACION COLATERAL Y SHUNTS
PORTO-SISTEMICOS*
5. - *BASES FISIOPATOLOGICAS PARA EL TRATAMIENTO
MEDICO DE LA HIPERTENSION PORTAL*

II. - ALTERACIONES CIRCULATORIAS SISTEMICAS EN LAS HEPATOPATIAS . ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO

1. - *CONCEPTO, DEFINICION Y CLINICA*
2. - *CARACTERISTICAS HEMODINAMICAS*
3. - *ETIOPATOGENIA*
 - *TEORIAS DE LOS FACTORES HUMORALES*
 - *TEORIAS DE LOS FACTORES MECANICOS-
CIRCULATORIOS*
 - *TEORIAS DE LOS FACTORES LOCALES*
4. - *RELACION ENTRE HIPERDINAMIA E INSUFICIENCIA
CARDIACA*
5. - *PRONOSTICO Y MORTALIDAD*

III. - HIPERTENSION PULMONAR EN LAS HEPATOPATIAS

1. - *FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION PULMONAR*

2. - *HIPERTENSION PULMONAR EN LAS HEPATOPATIAS*

3. - *ETIOPATOGENIA*

- *TEORIA DEL HIPERAFLUJO*

- *TEORIA DE LOS EMBOLISMOS PULMONARES*

- *TEORIAS DE LAS SUBSTANCIAS VASOACTIVAS*

- *OTRAS*

4. - *EDEMA PULMONAR EN LAS HEPATOPATIAS*

I. - HEMODINAMICA DE LA HIPERTENSION PORTAL

- 1. - CONCEPTO HEMODINAMICO DE LA HIPERTENSION PORTAL**
- 2. - CIRCULACION HEPATICA Y SISTEMA VENOSO PORTAL**
- 3. - FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION PORTAL**
- 4. - DESARROLLO DE CIRCULACION COLATERAL Y SHUNTS
PORTO-SISTEMICOS**
- 5. - BASES PATOLOGICAS PARA EL TRATAMIENTO MEDICO DE
LA HIPERTENSION PORTAL**

I. - HEMODINAMICA DE LA HIPERTENSION PORTAL

1. - CONCEPTO HEMODINAMICO.

La hipertensión portal se ha definido clásicamente como el síndrome provocado por el incremento de la presión hidrostática en el interior del sistema venoso portal. Como consecuencia de ello se forma una circulación colateral a través de la cual, parte del flujo sanguíneo portal es derivado a la circulación sistémica sin pasar por el hígado.

La presión en el sistema venoso portal puede cuantificarse con muy distintos métodos, dependiendo siempre del nivel donde se efectue 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 y, sobre todo, con el cateterismo de las venas suprahepáticas. Este último procedimiento es el que ofrece mayor información junto a un menor número de complicaciones.

El cateterismo de las venas suprahepáticas consiste en la cateterización, mediante control fluoroscópico, de una vena suprahepática utilizando como vía de abordaje la vena yugular interna, la 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 con su punta la luz venosa, se determina la Presión Suprahepática Enclavada, que refleja de forma muy aproximada la presión en el sinusoides hepático. (BOSCH¹⁷ 1986; FISHER³⁹ 1987).

Actualmente la clasificación de la hipertensión portal se hace de acuerdo con:

- los resultados de cateterismo de las venas suprahepáticas.
- la localización de la lesión etiológica que la provoca.

a) **Hipertensión Portal Presinusoidal**: Es la que presenta una presión sinusoidal, es decir, una Presión Suprahepática Enclavada normal. A su vez se puede subdividir en dos grupos:

- **H.P. Presinusoidal Prehepática**. En este caso la lesión está localizada antes del hígado, en algún lugar del eje esplenoportal. Sus causas más frecuentes son las trombosis espleno-portales y las cavernomas de la porta.

- **H.P. Presinusoidal Intrahepática**. En este caso la lesión está situada en el interior del hígado. La enfermedad causal está afectando las ramificaciones intrahepáticas de la vena porta, sin distorsionar la circulación a través de los sinusoides. La fibrosis hepática congénita, la cirrosis biliar primaria en estadios iniciales, esquistosomiasis y la hipertensión portal idiopática, son las causas etiológicas más frecuentes.

b) **Hipertensión Portal Sinusoidal**: Se denomina 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 mm Hg.

Este es el tipo de hipertensión portal más frecuente en nuestro país, ya que es la que presentan las cirrosis hepáticas.

c) Hipertensión Portal Postsinusoidal: Es la provocada por una dificultad en la salida de la sangre del hígado. En estos casos la Presión Suprahepática Libre se encuentra elevada al igual que la Presión Enclavada (sinusoidal) y la presión portal.

Según la localización del obstáculo, se subdivide en:

- H.P. Postsinusoidal Intrahepática, como ocurre en el Síndrome de Budd-Chiari.
- H.P. Postsinusoidal Posthepática, propia de las pericarditis constrictivas, trombosis de vena cava y algunas malformaciones.

La existencia de hipertensión portal determina la aparición de alteraciones anatómicas, fisiológicas y hemodinámicas que condicionan las manifestaciones clínicas de este síndrome. La hipertensión portal es un factor etiopatogénico imprescindible en la aparición de ascitis. La esplenomegalia congestiva secundaria al aumento de presión en porta provocará otro síndrome clásico, el

hiperesplenismo. El desarrollo de circulación colateral como consecuencia de un gradiente de presión elevado entre la vena porta y la vena cava, condiciona la aparición de varices esofago-gástricas y el riesgo de hemorragias digestivas. (RIGAU¹¹², 1989). Por el mismo mecanismo, la derivación de la sangre portal a la circulación sistémica, cortocircuitando al hígado, es un factor etiopatogénico decisivo en la encefalopatía hepática y en la aparición de alteraciones hemodinámicas sistémicas como el Estado Circulatorio Hiperdinámico.



2.- CIRCULACION HEPATICA Y SISTEMA VENOSO PORTAL.

El hígado es el único órgano de la cavidad abdominal que tiene un doble sistema de aporte de sangre: la vena porta y la arteria hepática.

La sangre procedente de ambos sistemas se mezcla en los sinusoides hepáticos. Toda esta sangre tiene una única salida, por las venas suprahepáticas, que desembocan en la vena cava inferior, cerca del diafragma.

El flujo sanguíneo hepático, en condiciones normales, es de alrededor de 1.500 ml/minuto 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.

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 a numerosas sustancias humorales de origen esplácnico que en su mayor parte son metabolizadas en el hígado.

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 cuales retorna a la circulación sistémica.

Cuando existe una hipertensión portal, una proporción sustancial del flujo portal 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 porto-sistémica por la dilatación de comunicaciones preexistentes pero funcionalmente cerradas.

Existen varios sistemas anastomóticos porto-sistémicos entre el territorio portal y el de las venas cavas: 1) Los más importantes son los radicales, constituidos por el pedículo porto-cava superior. Está formado por colaterales ascendentes que, a partir de las venas coronarias estomáquicas y venas cortas gástricas, forman las varices esofagogástricas. Drenan en la vena cava superior a través de la vena ácigos. 2) El Pedículo

porto-cava inferior, formado por colaterales descendentes, drenan en la vena cava inferior a través de la vena mesentérica inferior y del plexo hemorroidal. 3) El Pedículo posterior o sistema de Retzius está formado por 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 y periumbilicales, canal de Arancius). que comunica la rama izquierda de la porta con el sistema de la vena cava inferior.

3.- FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION PORTAL:

La hemodinámica de la hipertensión portal se rige por los mismos principios que determinan el flujo de fluidos en cualquier sistema hidrodinámico.

En la circulación portal, como en cualquier otro sistema hemodinámico, el Gradiente de Presión entre los dos 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 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. (FISHER³⁹, 1987).

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 de 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.

Se han propuesto teorías que intentan explicar la fisiopatología de la hipertensión portal, basándose en cada uno de estos factores:

La teoría retrograda 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 no aumentaría, sino que se encontraría disminuido. (BOSCH¹⁸, 1987).

Hasta hace pocos años esta era la teoría etiopatogénica que predominaba en la explicación fisiopatológica de la hipertensión portal. Hoy día se ha demostrado en numerosos estudios, sobre todo experimentales, (VOROBIOFF¹³⁸, 1983) 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.

En realidad, hoy día, sabemos que la hipertensión portal se debe, en la inmensa mayoría de los casos, a una combinación de ambos factores. 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 por 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 muy extensa, el aumento del flujo sanguíneo es un factor de gran importancia en el mantenimiento de la hipertensión portal.

La explicación 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 una agresión.

Hoy día se define la cirrosis hepática como una entidad que constituye el estado final de distintas hepatopatías, y que está definida histopatológicamente por la existencia de destrucción difusa del parenquima hepático, regeneración desordenada y proliferación de tejido con-

juntivo, 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, la aparición de colágeno en las áreas muertas (formación de septos pasivos), además de un aumento de la fibrogénesis (formación de septos activos). 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 arquitectura vascular y hepatocitaria, que provocaran un aumento de las resistencias vasculares a flujo portal y, secundariamente, isquemia hepatocitaria con necrosis subsiguiente, lo cual perpetua el proceso.

Con respecto a la teoría anterograda, es evidente que el hiperflujo 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 cuales

tienen además una síntesis aumentada cuando existe hipertensión portal.

Las sustancias vasodilatadoras de origen esplácnico no son bien conocidas, aunque parece que juega un papel primordial el Gucagón. Otras sustancias serían la Histamina, Serotonina, Bradicinina, Prostaglandinas (I₂, E₂, A₁, F_{2A}, D₂), Tromboxano B₂, Colecistocinina, Secretina, Gastrina, Plipeptido Intestinal Vasoactivo (VIP), Neurotensina, Sustancia P, Somatostatina. (RIMOLA¹¹⁴, 1986; ROBERT¹¹⁵, 1989).

A la vasodilatación esplácnica contribuyen, además, otros factores, siendo de gran importancia la disminución de la sensibilidad vascular a los estímulos vasoconstrictores endógenos. Esta anormal reactividad vascular puede ser facilitada por el hiper glucagonismo. Por otra parte, pueden desempeñar un papel importante factores neurogénicos, ya sea por estimulación directa de eferentes vasodilatadores, como por 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 podrían contribuir a la elevación del flujo sanguíneo esplácnico.

Estas alteraciones desencadenan una serie de respuestas neurohumorales destinadas a mantener la tensión arterial en niveles normales, como son la activación del sistema nervioso simpático, del sistema Renina Angiotensina y de la ADH, que tienen importantes consecuencias en la fisiopatología de la ascitis y de la insuficiencia renal funcional del cirrótico.

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 extraespláncnicos, sobre todo el músculo esquelético.



4.- DESARROLLO DE LA CIRCULACION COLATERAL Y SHUNTS PORTO-SISTEMICOS:

La existencia de hipertensión portal, promueve la apertura de vasos que comunican la vena porta con las venas cavas 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 porto-sistémicas o hepatofugales) y el que "puentea" un obstáculo en el eje espleno-portal (hepatopetales).

Este último tipo de circulación colateral se observa, únicamente, en los casos de hipertensión portal de origen prehepático.

Las colaterales hepatofugales se pueden dividir en dos grupos, las ascendentes (colaterales gastro-esofágicas que darán lugar a las varices esofágicas) y las descendentes y posteriores. Ambos tipos de circulación colateral porto-sistémica dan lugar a las manifestaciones asociadas, al "shunting" porto-sistémico, pero se diferencian clínicamente en que las colaterales descendentes y posteriores, a diferencia de las ascendentes, no darán lugar a hemorragias.

El que aparezca uno u otro tipo de circulación colateral depende, básicamente, de factores constitucionales, aunque parece que otros tipos de factores -como los humorales- influyen en su aparición. La aparición de un tipo u otro de colaterales explican el hecho de que podamos encontrar un aumento del Gasto Cardíaco secundario a los shunts porto-sistémicos, en enfermos con clínica hemorrágica junto a otros que nunca sangraron. Ambos tienen circulación colateral y sobrecarga sistémica.

La derivación de sangre portal a la circulación sistémica tiene importantes consecuencias fisiológicas y hemodinámicas. La disminución de la cantidad de sangre portal que perfunde el hígado puede dar lugar a isquemia y atrofia hepática.

De otra parte, con la sangre portal pasan a la circulación sistémica numerosas sustancias normalmente metabolizadas por 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 en sangre periférica de algunas hormonas y de otras sustancias humorales vasoactivas.

Es probable que el shunting porto-sistémico intervenga en la patogénesis del aumento del flujo san-

guíneo 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.

5.- BASES FISIOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL.

El correcto conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión portal permite un enfoque racional del tratamiento médico de este síndrome. Este se basa en la lucha terapéutica contra los dos factores fundamentales que van a provocar la hipertensión portal: el aumento de las resistencias vasculares portales y el hiperflujo a través del sistema venoso portal.

1º. Tratamiento enfocado a disminuir el hiperflujo portal:

Está basado, principalmente, en la administración de fármacos vasoconstrictores y de medicación destinada a disminuir el gasto cardíaco. (BOSCH¹⁶, 1985).

El tratamiento con vasoconstrictores pretende reducir la presión portal a través de una disminución del flujo sanguíneo venoso portal, consecuencia de una vasoconstricción en las arteriolas esplánicas. Se han empleado, principalmente, como tratamiento de urgencia en los episodios de hemorragias digestivas por rotura de varices esofago-gástricas.

Los tres fármacos vasoconstrictores más utili-

zados han sido la vasopresina, glipresina y la somatostatina.

- **Vasopresina:** (arginina-vasopresina, lisina-vasopresina y ornitil-vasopresina).

Fue ampliamente empleado en los episodios de varicorragias. Su efecto sobre los vasos espláncnicos trae, como consecuencia, una disminución de la presión portal, del flujo sanguíneo hepático y de la vena ácigos. Sin embargo tiene numerosos efectos indeseables a nivel sistémico como la disminución del gasto cardiaco, hipertensión arterial, bradicardia, isquemia intestinal, arritmias, isquemia miocárdica, etc. Actualmente se suele administrar en infusión continua, debido a una vida media farmacológica inferior a 5 minutos, a dosis de 0.2-1 Unidades de Vasopresina/minuto. (KRAVETZ⁷², 1984).

Al asociarla con Nitroglicerina se eliminan los efectos adversos sistémicos y se potencia la disminución de la hipertensión portal al actuar el vasodilatador, simultáneamente, sobre las resistencias vasculares intra-hepáticas. (GIMSON⁴⁹, 1986).

- **La Glipresina** (triglicil-vasopresina): Es un análogo sintético de la vasopresina, con una vida media más prolongada, lo que permite una administración más

cómoda (cada 6 horas). Su eficacia y tolerancia son similares a la vasopresina. (FREEMEN⁴⁰, 1982).

- **Somatostatina:** Tiene un efecto esplácnico similar a la vasopresina pero con escasos efectos indeseables a nivel sistémico. La somatostatina reduce el flujo sanguíneo esplácnico por un efecto vascular directo, pero además, suprime la secreción de algunas sustancias vasodilatadoras como el Glucacón.

Aunque produce un menor descenso de la presión portal que la vasopresina, clínicamente su empleo ha mostrado la misma eficacia pero sin sus importantes efectos secundarios. Las dosis recomendadas son de 250 mg intravenosos en forma de bolo inicial, seguidos de una infusión continua de 250-500 mg/ hora durante 24-48 horas. (KRAVETZ⁷², 1984).

Los bloqueantes beta adrenérgicos se han empleado profusamente para disminuir la presión en vena porta. Su mecanismo se basa en la disminución del gasto cardiaco, en el efecto inotrope negativo que ejercen estos fármacos sobre el miocardio.

El betabloqueante más usado ha sido el propanolol pero, debido a sus efectos indeseables, el más usado hoy día es el atenolol. La dosificación del atenolol

oscila entre 50-100-150 mg diarios por vía oral. También se ha llegado a emplear por vía intravenosa en las urgencias de varicorragias.

Existe un tercer grupo de medicamentos que intentan disminuir el hiperflujo portal, la presión portal, sin ser vasoconstrictores ni betabloqueantes. Se trata de los fármacos que aumentan el tono del esfínter esofágico inferior como la metoclopramida o la domperidona. (MASTAI⁹⁰, 1987). Aunque su empleo teórico puede llegar a ser útil, ya que al comprimir los plexos venosos submucosos las varices podrían quedar exangües, existen aún pocos estudios que demuestren una utilidad real.

29. Fármacos destinados a disminuir las resistencias vasculares intrahepáticas al flujo sanguíneo portal:

Se trata de medicación vasodilatadora, preferentemente venodilatadores. Este tratamiento vasodilatador ha adquirido una mayor relevancia desde que se ha demostrado que las resistencias vasculares del hígado cirrótico no son una consecuencia fija e inamovible debida a las deformaciones estructurales del árbol vascular intrahepático, sino que también tienen un componente funcional, activo y, por lo tanto, modificable farmacológicamente.

Los medicamentos vasodilatadores que han demostrado disminuir la presión portal en los pacientes cirróticos y, por lo tanto, los más usados en la clínica diaria han sido: nitroglicerina, nitroprusiato sódico, dinitrato de isosorbide, 5 mononitrato de isosorbide, prazosin, clonidina, captopril y enalapril.

32. Ocasionalmente se ha utilizado la combinación de ambas pautas terapéuticas ya que la mayoría de los agentes vasoconstrictores, además de un efecto beneficioso disminuyendo el flujo sanguíneo portal provocaban, una vasoconstricción intrahepática, un aumento de las resistencias vasculares intrahepáticas y, por lo tanto, un incremento de la presión portal. La combinación de vasodilatadores y vasoconstrictores se ha llegado a recomendar invocando una potenciación de los efectos beneficiosos y, con ello, una mayor eficacia terapéutica. (LEBREC⁷⁶.1988).

Los mayores inconvenientes de todos los fármacos vasoconstrictores son:

- No actúan sobre el factor causal de la hipertensión portal, sobre el aumento de las resistencias vasculares.
- Sólo consiguen reducir, pero no normalizar, la

presión portal.

- Provocan efectos indeseables debidos, principalmente, a su acción extraesplácnica: aumento de la presión arterial, disminución del gasto cardiaco y disminución del flujo coronario.

- Al disminuir la perfusión hepática, pueden provocar un deterioro de la capacidad funcional de hígado.

El tratamiento vasodilatador tiene la ventaja de actuar sobre el factor determinante de la hipertensión portal en la cirrosis: el aumento de las resistencias vasculares intrahepáticas. Sin embargo, ninguno de los medicamentos existentes permiten un descenso suficiente de dichas resistencias vasculares, como para normalizar la presión portal. Podrían ofrecer otra ventaja, en teoría, como la de mejorar la microcirculación hepática y, por lo tanto, la función hepatocelular.

Los vasodilatadores ocasionan invariablemente efectos indeseables a nivel sistémico:

- Descenso de la presión arterial que aparece con todos los vasodilatadores, aunque dependen directamente de las dosificaciones empleadas. Hay que re-

cordar que muchos de estos pacientes cirróticos tienen ya la presión arterial baja y pueden no tolerar esta medicación al provocar hipotensiones importante, con repercusión clínica.

- El descenso de la presión arterial puede provocar una vasoconstricción esplácnica refleja de forma que se puede dar la contradicción y la paradoja de provocar vasoconstricción esplácnica con un medicamento vasodilatador.

- Todos los vasodilatadores tienen una importante acción sobre la circulación pulmonar, pudiendo agravar el intercambio gaseoso ya deteriorado en estos pacientes, contribuyendo así a empeorar la hipoxemia existente en la cirrosis hepática.

Al no disponer aún del fármaco ideal, el tratamiento médico de la hipertensión portal se basa, en una combinación inteligente de diversos fármacos.

Aún quedan muchos interrogantes abiertos:

- ¿Qué tipo de enfermo hipertenso portal se va a beneficiar de un tratamiento vasoconstrictor?.

- ¿Cuál se beneficiará de un tratamiento

vasodilatador?.

- ¿Son todos los enfermos hipertensos portales subsidiarios del mismo tratamiento médico?.

- ¿Existen datos objetivos que nos inclinen a prescribir un fármaco u otro?.

- ¿Qué datos objetivos podrán contraindicarnos un medicamento u otro?.

II.- ALTERACIONES CIRCULATORIAS SISTEMICAS EN LAS HEPATOPATIAS. ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.

- 1.- EVOLUCION HISTORICA.**
- 2.- CONCEPTO, DEFINICION Y CLINICA.**
- 3.- CARACTERISTICAS HEMODINAMICAS DEL ESTADO
CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.**
- 4.- ETIOPATOGENIA**
 - TEORIA DE LOS FACTORES HUMORALES.**
 - TEORIAS DE LOS FACTORES MECANICOS-
CIRCULATORIOS.**
 - TEORIAS DE LOS FACTORES LOCALES.**
- 5.- PRONOSTICO Y MORTALIDAD.**

II.- ALTERACIONES CIRCULATORIAS SISTEMICAS EN LAS

HEPATOPATIAS. ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO

1.- EVOLUCION HISTORICA.

Los primeros autores que describen alteraciones de la hemodinámica sistémica en los enfermos hepáticos fueron KOWALSKY Y ABELMAN⁷¹, en 1.953, tras detectar en el 30 % de sus pacientes cirróticos alcohólico-nutricionales un gasto cardiaco elevado. Desde entonces sabemos que una causa importante de Estado Circulatorio Hiperdinámico es la cirrosis hepática.

Posteriormente se demostró que la hiperdinamia también podía estar presente en otros tipos de hepatopatías difusas, tales como las hepatitis víricas, hepatopatías infecciosas, hepatitis alcohólica agudas. (MURRAY⁹⁴, 1958; DAVIDSON³², 1972; GEUBEL⁴⁸, 1974; BIHARI¹⁴, 1986; BOSCH¹⁷, 1986; NAVASA⁹⁶, 1988).

Cuando a principios de los años 60 se comienza a hacer cirugía de la hipertensión portal, principalmente con shunts porto-cava, aparecieron numerosas publicaciones comunicando la detección de Estado Circulatorio Hiperdinámico tras esta cirugía (GORDON⁵², 1960; EVE³⁵, 1966; JOHNSON Y LAMBERT⁶³, 1967). Todos los autores coin-

cidían en que la aparición de hiperdinamia era una complicación cardiocirculatoria importante, con una incidencia clara en la mortalidad postoperatoria tras la cirugía de los shunts porto-sistémicos. (GORDON Y DEL GUERCIO⁵², 1960; GORLING⁵⁵, 1962; SIEGEL Y WILLIAMS¹²⁶, 1969; SERON¹²³, 1986).

Por este motivo fueron los cirujanos los pioneros en la investigación de esta complicación, así como de la insuficiencia renal funcional o la encefalopatía hepática, que en muchas ocasiones aparecían simultáneamente, motivo por el cual se intuía una etiopatogenia y fisiopatología común.

Más adelante algunos investigadores demostraron, mediante cirugía experimental, que podía aparecer Estado Circulatorio Hiperdinámico tras la ligadura de los conductos biliares en el perro, en ausencia de hepatopatía (SHASHA¹²⁴, 1976; BOSCH¹⁵, 1983).

Con el paso del tiempo se fué demostrando que aparecía hiperdinamia en otras situaciones relacionadas con el hígado. TONNENSEN¹³³ en 1976, observó que todos los cerdos que eran sometidos a devascularización hepática fallecían en fallo cardiocirculatorio. GROSZMAN⁵⁷ en 1978, también observó un aumento excesivo del gasto cardiaco al disminuir la presión de la arteria



mesenterica superior mediante un cateter-sonda de balón.

A partir de entonces se empieza a relacionar los trastornos hemodinámicos, no sólo con la afectación hepática, con las hepatopatías agudas o crónicas, sino con los trastornos circulatorios esplácnicos. (NAVASA⁹⁷, 1985; GARRIDO PALMA⁴⁵, 1986).

Desde que en 1.963 el Doctor STARLZ realizó el primer trasplante hepático en Denver, las alteraciones hemodinámicas que se presentan durante este tipo de cirugía no sólo han tenido una personalidad propia, sino que influyeron decisivamente en la mortalidad intraoperatoria. Todos los autores, todos los cirujanos, coinciden en que los principales problemas peroperatorios no quirúrgicos que aparecen durante esta agresiva intervención, son tres: 1) severas alteraciones hemodinámicas, 2) coagulopatía con graves problemas de sangrado y reposición y, 3) trastornos metabólicos severos. (CISNEROS²⁷, 1988).

Estas graves alteraciones hemodinámicas, debido a su alta morbi-mortalidad, han sido el blanco de numerosos investigadores. Gracias a sus aportaciones se han conseguido reducido con la introducción sistemática de by-pass veno-venoso, mediante una bomba centrífuga sin heparina, y se puede considerar que ello ha constituido en los últimos años el avance técnico más importante para la

realización del trasplante hepático. El objetivo de este by-pass es obviar las graves alteraciones hemodinámicas y metabólicas que se producen durante la fase anhepática del trasplante, cuando se interrumpe el retorno venoso de la cava infrahepática junto con el clampaje de la vena porta, y también amortigua el brusco retorno venoso de sangre retenida en territorio esplácnico, al desclampar y entrar en la fase de revascularización del injerto. (KATELARIS⁶⁶, 1989; EDMON³⁴, 1989).

A pesar de que el Estado Circulatorio Hiperdinámico se ha relacionado con la presencia de hepatopatías con o sin hipertensión portal asociada, con los cambios hemodinámicos a nivel esplácnicos, con shunts porto-sistémicos terapéuticos de distintos tipos, en muy pocas ocasiones se ha descrito asociado exclusivamente a la hipertensión portal aislada.

Recientemente se ha descrito (PEREZ BERNAL Y MORALES MENDEZ¹⁰⁸.1987) hiperdinamia en perros hipertensos portales con hígado sano. Curiosamente, la presencia de hiperdinamia fue beneficiosa, reduciendo la mortalidad tras la realización de un shunt porto-cava. Únicamente sobrevivían los animales hiperdinámicos. Fallecían si la hiperdinamia se asociaba a una hipertensión pulmonar.

Parece claro que en los últimos 37 años, desde KOWALSKY Y ABELMAN⁷¹, se ha avanzado notablemente en el estudio de las alteraciones hemodinámicas que presentan los enfermos hepáticos. Estos trastornos circulatorios se pueden presentar también en ausencia de hepatopatía, en relación con alteraciones de la hemodinámica esplácnica y que, por último, parece que la aparición de hiperdinamia no es un factor de mal pronóstico, como se creía hace unos años, en la evolución de estos pacientes.

2.- CONCEPTO, DEFINICION Y CLINICA.

Se puede definir un Estado Circulatorio Hiperdinámico como una respuesta del aparato circulatorio central y periférico, motivada por distintos procesos y situaciones, que se caracteriza por un aumento del volumen cardíaco en reposo o por un aumento excesivo de dicho gasto cardíaco durante el esfuerzo. (SCHRIER¹²¹, 1989).

La etiología del Estado Circulatorio Hiperdinámico es muy diversa habiéndose descrito, además de en las hepatopatías, en numerosos procesos como: tireotoxicosis, anemia, fistulas arterio-venosas sistémicas, embarazo, enfermedad de Paget, síndrome carcinoide, hiperproteíнемia, ambientes cálidos y húmedos, nefropatía, policitemia vera, obesidad, hipertermia, fase hiperdinámica del shock séptico, excesivo aporte intravenoso de fluidoterapia, displasia poliostótica, algunas dermatopatías y estado circulatorio hiperdinámicos idopático (FRIEDBERG⁴¹, 1969; NOGUERA Y ANTO⁹⁹, 1978).

Los signos clínicos que presentan los pacientes en los primeros estadios de esta afección son muy escasos. Muchos permanecen asintomáticos y sólo algunos pueden presentar disnea a moderados -grandes esfuerzos o crisis de palpitaciones. Más adelante, en fases más avanzadas, pueden presentar insuficiencia cardíaca congestiva

e incluso edema agudo de pulmón. (ABELMAN¹, 1955; MURRAY⁹⁴, 1958; WESTON¹³⁹, 1976; PEREZ BERNAL¹⁰⁸, 1977; TREWBY¹³⁵, 1978).

Los datos exploratorios si pueden llegar a ser más llamativos. Pueden presentar los enfermos con hiperdinamia una piel rojiza y caliente por vasodilatación, arañas vasculares, danza arterial en el cuello, eritema palmar, distensión de las venas del antebrazo debido a un mayor retorno venoso, pulso braquial potente, amplio, saltón y a veces dícroto por aumento del volúmen sistólico y del flujo sanguíneo aórtico. La presión arterial diferencial suele ser amplia por descenso de las presiones diastólicas, es decir, por disminución de las resistencias vasculares sistémicas.

Se puede encontrar un latido hiperdinámico a la palpación en punta, e incluso un latido epigástrico por hiperdinamia del ventrículo derecho. La auscultación cardiaca puede presentar un primer tono fuerte e incluso un R3 o galope ventricular. No suelen auscultarse soplos aunque de aparecer puede ser un soplo de eyección en focos aórtico y pulmonar por aumento del flujo y de velocidad sanguínea.

Puede existir una tendencia a la taquicardia sinusal, aunque no es frecuente.

En las radiografías de tórax, que son muy anodinas, se puede observar una moderada cardiomegalia.

La presión venosa central suele estar normal o discretamente elevada (MURRAY⁹⁴, 1958; DEL GUERCIO³³, 1964; GOULD⁵⁶, 1969; NOGUERA Y ANTO⁹⁹, 1978).

3.- CARACTERISTICAS HEMODINAMICAS DEL ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.

El primer investigador que precisó las características hemodinámicas que deberían reunir los pacientes cirróticos para considerarlos hiperdinámicos, fue FRITTS⁴², en 1963. Para él únicamente deberían reunir tres criterios; tener un Índice Cardíaco Elevado, unas Resistencias Vasculares Sistémicas disminuidas y un Trabajo Ventricular alto.

Los autores que impulsaron el estudio de las alteraciones hemodinámicas a nivel sistémico en los enfermos hepáticos fueron, a nuestro juicio, GORDON Y DEL GUERCIO⁵²⁻⁵³. Ellos definieron en 1960 y, posteriormente en 1972, al Estado Circulatorio Hiperdinámico con los siguientes parámetros:

- Índice Cardíaco superior a 3.2 l/minuto/m^2 .
- Resistencias Vasculares Sistémicas inferiores a $1.200 \text{ dinas/segundo/cm}^{-5}$.
- Índice de Eyección Sistólica Media superior a $160 \text{ ml/minuto/m}^2$.
- Índice de Trabajo Sistólico superior a $60 \text{ gr-m/latido/m}^2$.

Vemos pues que la hiperdinamia no sólo está definida por un volúmen minuto cardiaco alto, por un gasto cardiaco o por un índice cardiaco elevado, sino que tienen que asociarse otros hechos hemodinámicos como la disminución de las resistencias vasculares sistémicas y un mayor trabajo ventricular.

En algunas ocasiones el aumento del gasto cardiaco puede ser el origen de la hiperdinamia y la disminución de las resistencias puede ser un mecanismo de adaptación fisiológico. Por el contrario, la disminución de las resistencias vasculares también pueden provocar hiperdinamia ya que, para compensar la hipotensión arterial que se produciría, el corazón se ve obligado a mantener un volúmen minuto cardiaco alto como respuesta fisiológica para normalizar la situación hemodinámica.

Como el Volúmen Minuto Cardiaco es el resultado del producto de la Frecuencia Cardiaca por el Volúmen Sistólico de Expulsión, el incremento del gasto cardiaco se puede hacer de dos formas: 1) elevando la frecuencia cardiaca y, 2) aumentando el volúmen sistólico de expulsión. En el primer caso van a intervenir factores neurohormonales, principalmente dependientes del sistema nervioso autónomo, que provocarán taquicardia. El volúmen sistólico se puede aumentar variando las presiones de llenado de ambos ventrículos (mecanismo de FRANK STAR-

LING) -precarga- manejando la postcarga ventricular, asociándosele a ello por un efecto inotrope positivo una mayor contractilidad miocárdica. (FRIEDBERG⁴¹, 1969).

ETIOPATOGENIA.

Las teorías que intentan explicar etiopatogénicamente la presencia de Estado Circulatorio Hiperdinámico en el enfermo hepático son muchas y variadas.

Haciendo un gran esfuerzo esquemático han sido agrupadas para su mejor exposición, en tres grupos:

- 1) Teorías de los Factores Humorales.
- 2) Teorías de los Factores Circulatorios.
- 3) Teorías de de los Factores Locales.

1.- Teorías de los Factores Humorales.

Estas teorías defienden la existencia de una serie de sustancias circulantes por el torrente circulatorio, capaces de desencadenar y provocar ella "per se" un Estado Circulatorio Hiperdinámico.

Tanto el origen de dichas sustancias como el mecanismo último de acción son prácticamente comunes en todas las teorías.

La teorías difieren unas de otras, principalmente en el tipo de sustancia humoral causante de esta patología.

Con respecto al origen o procedencia de estas sustancias los autores se dividen en dos grupos claros: 1) Los defensores de que estos factores humorales serían liberados por un hígado enfermo (KARLISH⁶⁵, 1967) y, 2) los que opinan que estas sustancias son producidas en otros lugares del organismo y que, al no poder ser metabolizadas por el hígado enfermo, permanecen en el torrente circulatorio provocando hiperdinamia (KOWALSKY Y ABELMAN⁷¹, 1953; KELLENMEYER⁶⁸, 1968).

En el mecanismo de acción prácticamente todos los autores coinciden al considerar que dichas sustancias disminuyen las resistencias vasculares sistémicas. Estas sustancias vasodilatadoras provocarían una elevación del gasto cardiaco como mecanismo compensatorio para poder mantener fisiológicamente el estado hemodinámico, la presión arterial, equilibrando la relación continente/contenido de los vasos sanguíneos.

Los rasgos comunes, por lo tanto, de estas sustancias son su poder vasodilatador y, principalmente, la degradación hepática inexistente (WILLIAN¹⁴⁰, 1975; SANCHEZ TAPIA¹²⁰, 1975).

Cuando se han empleado métodos de depuración sanguínea en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda, ha mejorado la hiperdinamia que presentaban estos enfermos de forma paralela a la disminución de la encefalopatía hepática.

Se han llegado a emplear hemodialisis, hemoperfusiones, exanguinotransfusiones, plasmaferesis, etc., con la idea de depurar los "factores humorales" causantes de todos los efectos indeseables a nivel sistémico de los enfermos hepáticos.

Con estos métodos depurativos únicamente conseguiríamos un efecto terapéutico transitorio y sintomático, nunca causal. Se trata de obtener un margen de tiempo muy valioso para que la capacidad regeneradora del hígado consiga una recuperación funcional del órgano. (KNELL⁶⁹, 1976; MILAZZO⁹², 1975; OPOLON¹⁰³, 1978).

Consideremos a continuación algunas de estas sustancias:

1-a. Falsos neurotransmisores.

Los neurotransmisores son unas sustancias que tienen la importante misión de intervenir en la transmisión de la señal eléctrica entre las células nerviosas. Cumplen, por lo tanto, un papel fundamental en la regulación de la función cerebral.

Los pacientes con hepatopatías crónicas muestran un patrón característico del aminograma plasmático:

- Descenso de los aminoácidos ramificados (valina, leucina e isoleucina), debido probablemente a un hipermetabolismo muscular secundario al hiperinsulinismo.

- Incremento de los niveles de aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina y triptófano), atribuidos a la incapacidad relativa del hígado para la desaminación de los mismos. Los ácidos grasos de cadena corta, por defecto de su transformación en el hígado, están elevados en sangre. Éstos van a provocar una mayor disponibilidad de triptófano, con su consiguiente incremento adicional.

Dado que los aminoácidos aromáticos y ramifica-

dos compiten en su paso por la barrera hematoencefálica, el desequilibrio existente en sus concentraciones (bajas de ramificados y altas de aromáticos), favorece la entrada de éstos últimos en la neurona, en el Sistema Nervioso Central, donde alcanzan altos niveles.

Los resultados de este desequilibrio son: 1) acción tóxica del triptófano y sus derivados y, 2) alteración del metabolismo neuronal de la fenilalanina y de la tirosina, provocándose un acúmulo intracerebral de los mismos, lo que favorecería la aparición de algunos de sus derivados como la octopamina y la betafenilalanina, que actuarían como falsos transmisores nerviosos, desplazando a los neurotransmisores verdaderos. Se provoca de esta forma alteraciones en la conducción del estímulo nervioso, cuya principal manifestación clínica sería la encefalopatía hepática. (FARAJ³⁶, 1976; CANGUIANO²⁴, 1978; ROSSI⁴⁹, 1976; JAMES⁶², 1976).

La actividad adrenérgica de los falsos neurotransmisores es cien veces inferior a la de las catecolaminas normales o verdaderos neurotransmisores (noradrenalina y dopamina). Al existir una competencia entre estos dos tipos de sustancias en las hepatopatías, con desequilibrio favorable hacia los falsos neurotransmisores, las repercusiones sistémicas de esta anomalía no se harán esperar. A nivel del territorio capilar se

provocará una pérdida del tono del esfínter precapilar, con lo que la sangre tendrá una mayor facilidad para circular por "fistulas arterio-venosas precapilares" (MAS⁸⁸, 1988).

Estas "falsas catecolaminas", con su escaso poder adrenergico, van a convertir la circulación sistémica y pulmonar de enfermo con hepatopatía en una gran fístula arterio-venosa, provocando con ello un hiperflujo al corazón derecho y un Estado Circulatorio Hiperdinámico. (FISHER³⁸, 1971)

Numerosos autores han relacionado la presencia de estos falsos neurotransmisores circulantes con la etiopatogenia común de la encefalopatía hepática, del Estado Circulatorio Hiperdinámico y de la insuficiencia renal funcional. A nivel intracerebral los falsos neurotransmisores desplazarán a los transmisores verdaderos provocando, de esta forma, alteraciones en la conducción del estímulo nervioso y cuya manifestación clínica sería la encefalopatía hepática. A nivel circulatorio, los falsos neurotransmisores con su potente actividad vasodilatadora, provocarían una hiperdinamia cuyo origen estaría en la vasodilatación periférica y en el hiperflujo sanguíneo al corazón por la gran fístula arterio-venosa sistémica que provocarían. A nivel del parénquima renal también abrirían shunts arterio-venosos que dejarían

isquémica la zona cortical renal, con disminución del flujo renal cortical o preglomerular, provocando con ello la aparición de la insuficiencia renal funcional del cirrótico. (REYNOLDS¹¹¹, 1967; PAPPER¹⁰⁵, 1968; HOLLEMBERG⁵⁹, 1968; GARCIA PUIG⁴⁴, 1978; CABRERA²³, 1981).

FISHER³⁸ en 1971, ya defendía que si estos síndromes tenían una etiopatogenia común también podrían tener un tratamiento común. En primer lugar propuso el aporte de levo-dopa, con objeto de que al cruzar la barrera hemato-encefálica compitiera con las aminos tóxicas y las indujeran a entrar en el metabolismo normal de la dopamina y noradrenalina. Posteriormente propuso la Solución de FISHER que intentaba compensar la disregulización del conciente de aminoácidos aromáticos/ramificados que presentan los pacientes hepáticos, intentando normalizar esta proporción. (CERRA²⁵, 1985)

Aunque con estas medidas se obtuvieron unos reativos éxitos terapéuticos con respecto a la encefalopatía hepática, no parece que hayan influido beneficiosamente en la mejoría del Estado Circulatorio Hiperdinámico.

Se ha demostrado repetidamente que los enfermos cirróticos tienen una respuesta vascular periférica a la noradrenalina muy disminuida, quizás por esa competencia

existente entre las falsas y verdaderas sustancias neurotransmisoras. Ello va a tener una importancia decisiva en el manejo terapéutico de esos enfermos.

Ya SHERLOCK¹², en 1956, comunicaba en pacientes con fallo hepático agudo una disminución de las resistencias vasculares, un aumento del gasto cardiaco y una hipotensión arterial que no remontaba con el aporte intravenoso de volúmen y que mejoraba, únicamente, con la perfusión intravenosa de noradrenalina. Más adelante LUNZER⁸², en 1975, comprobó en numerosos estudios hemodinámicos en enfermos cirróticos que la respuesta vascular periférica a la noradrenalina estaba muy disminuida, y que ello podría ser incluso responsable de la aparición de una hiperdinamia secundaria a la vasodilatación. Este mismo autor deducía que en los pacientes cirróticos en circunstancias de stress, como puede ser una hemorragia digestiva o una intervención quirúrgica, en las que normalmente se precisa una gran cantidad de catecolaminas, se puede producir un importante fallo hemodinámico al no responder correctamente las resistencias vasculares periféricas. Por esta causa nos vemos obligados a introducir por vía intravenosa un excesivo aporte de volúmen, corriendo con ello el riesgo de provocar un edema agudo de pulmón.

Estas mismas hipótesis, algo menos ilustradas, ya las apuntaba en 1960 MC DERMOT⁸⁴ y DEL GUERCIO³³, en 1964, cuando afirmaban, el primero, que el aumento del gasto cardiaco debido a disminución de las resistencias vasculares sistémicas era causado por una reducción del almacenamiento tisular de norepinefrina y, el segundo, cuando observaba que en episodios sangrantes tenía que asociar sustancias vasopresoras a la reposición de la volemia para evitar los edemas pulmonares.

Otros autores encuentran resistencias vasculares descendidas incluso cuando el enfermo presenta un shock hipovolémico por varicorrágia, circunstancia en las que los niveles de catecolaminas plasmáticas siempre están elevados (PEREZ BERNAL¹⁰⁷, 1977; ACERO², 1975). Estos enfermos en situación de anemia aguda presentaban un gasto cardiaco elevado y unas resistencias vasculares bajas, junto a una contractilidad miocárdica anormalmente elevada para su situación, ya que suelen tener una reserva miocardia descendida por miocardipatía alcohólica, avitaminosis, desnutrición, etc. Las catecolaminas, que el organismo se encarga de incrementar en cualquier circunstancia en la que descienda el gasto cardiaco, como en los episodios sangrantes, estaban actuando a nivel miocárdico provocando un efecto inotrope positivo pero se mostraban incapaces de provocar un efecto vasoconstrictor normal sobre las resistencias vasculares.

1-b. Endotoxinas.

En las hepatopatías está disminuido el clearance hepático de las endotoxinas, por lo que aumenta su nivel en sangre (JACOB⁶¹, 1977). El hígado enfermo no es capaz de desintoxicar las endotoxinas bacterianas intestinales y éstas entran en la circulación sistémica provocando síntomas extrahepáticos numerosos (NOLAN¹⁰⁰, 1975).

Las endotoxinas pueden ser patológicas por dos mecanismos: Por ser hepatotóxicas per se y por provocar efectos indeseables en la circulación sanguínea. Sus efectos biológicos principales van a ser la hipotensión arterial, fiebre, la activación de la vía alternante del complemento y de la coagulación intravascular diseminada. (LIEHR⁸⁰, 1975).

La disminución de las resistencias vasculares sistémica junto a un gasto cardiaco elevado forman una combinación similar a la que se encuentra en las fases iniciales del shock séptico (shock caliente o hiperdinámico), en el que además existe, como en los enfermos hepáticos, una diferencia arterio-venosa de oxígeno disminuida (SILVERSTEIN¹²⁸, 1956).

1-c. Renina- Angiotensina-Aldosterona.

La alteración que presenta en los enfermos cirróticos el eje Renina-Angiotensina-Aldosterona ha sido utilizada por numerosos autores para explicar la presencia de la hiperdinamia en estos enfermos. (ARROYO⁷, 1988).

Los sistemas neurohormonales reguladores del volúmen de líquido extracelular y de la presión arterial que posee nuestro organismo son:

- Sistema nervioso simpático.
- Sistema Renina, Angiotensina, Aldosterona.
- Hormona antidiurética.

No podemos, pues, ignorar cualquiera de los factores que intervienen en la regulación de la volemia o que actúen sobre las resistencias vasculares sistémicas, ya que van a jugar un papel decisivo en la aparición del Estado Circulatorio Hiperdinámico en el enfermo hepático o hipertenso portal.

La Angiotensina II en sangre está elevado en los pacientes cirróticos. (WRONG¹⁴², 1977; PATRICK¹⁰⁶, 1977). La Angiotensina II es un soporte básico de la presión arterial sistémica al ser un potente vasoconstrictor. No obstante, es bien conocido que en los pacien-

tes cirróticos la elevación de la Angiotensina II en plasma no va a provocar hipertensión arterial. Deben existir otros factores que estén compensando ese efecto vasoconstrictor.

La actividad de la Renina plasmática también está aumentada en los pacientes cirróticos. (ROSOFF¹⁸, 1975; ANDERSON⁵, 1976). Clásicamente se había sugerido que la hipersecreción de la renina en la cirrosis se debía a una activación de los baroreceptores renales causados por la disminución de la perfusión renal que presentan estos enfermos. No obstante, se ha demostrado que el sistema Renina-Angiotensina puede estar muy activado en cirróticos ascíticos y con flujo sanguíneo renal normal, y que la expansión del volumen plasmático produce una supresión de la actividad renina plasmática, con independencia de los cambios hemodinámicos renales.

Todo ello demuestra que la hipersecreción de la Renina en la cirrosis está más relacionada con el trastorno hemodinámico que con los trastornos de la función renal.

En trabajos efectuados con saralasin, un inhibidor competitivo de la acción vascular de la Angiotensina II, se ha demostrado que cuando se administra este fármaco a individuos normales no se produce ningún cambio

significativo en la presión arterial ya que la Angiotensina II no interviene en la regulación de la hemodinámica sistémica en individuos normales. Sin embargo, en los enfermos cirróticos la saralasin produce un descenso notable de la presión arterial, lo que indica que en estos enfermos la Angiotensina II juega un papel importante en el mantenimiento de una presión arterial en los límites de la normalidad. (ARROYO⁶, 1986; ARROYO⁸, 1988).

Parece, pues, que en la cirrosis hepática la hipersecreción de renina constituye un mecanismo homeostático que mantiene la presión arterial en los límites normales y que el estímulo inicial que produce la liberación de renina podría ser la hipotensión arterial producida por sustancias que producen vasodilatación arteriolar. (LENZ⁷⁸, 1989).

También en la cirrosis se ha observado una relación directa entre la actividad de la renina plasmática y la concentración plasmática de la norepinefrina, lo que hace pensar que el Sistema Renina Angiotensina y el Sistema Nervioso Simpático constituyen dos mecanismos importantes en la homeostasis de la presión arterial y que están activados por las mismas causas.

Existe un aumento de los niveles de Aldosterona en sangre de estos pacientes, en parte provocada por una disminución de su metabolismo, de su destrucción, por el hígado enfermos.

La vasodilatación arteriolar esplácnica, la hipotensión arterial, son estímulos continuos para el Sistema Renina Aldosterona. La retención renal de agua y sal inducida por este sistema, produciría un aumento del contenido intravascular que contribuiría, por tanto, a la homeostasis de la circulación.

La expansión del volúmen plasmático debido a la retención renal de sodio y agua, normalizaría la relación existente entre el continente y el contenido vascular (COPPAGE³⁰, 1962; PATRICK¹⁰⁶, 1977; ARROYO⁶, 1986; BETTER¹³, 1983; ARROYO⁸, 1988).

1-d. Sistema Kalicreina-Bradicinina.

Estas sustancias forman parte de los sistemas humorales de origen intrarenal.

Son unos peptido vasoactivos con un gran poder vasodilatador a nivel sistémico y, sobre todo, a nivel renal, y se sabe que tienen una acción fundamental en la génesis de la insuficiencia renal funcional del cirrótico-

co.

La bradiginina está descendida en estos enfermos, y por lo tanto, existe una secundaria vasoconstricción a nivel renal. Quizás por este mecanismo patogénico tenga influencia secundaria en la dinámica circulatoria al aumentar los niveles de Angiotensina II y de Aldosterona, con el consiguiente aumento del volúmen plasmático total y del gasto cardiaco.

La Precallicreina y la Callicreina están también disminuidas en los pacientes cirróticos al estar afectada su síntesis hepática. Se ha comprobado que existen niveles mucho más descendidos en sangre de enfermos con cirrosis hepática que tienen asociada una insuficiencia renal funcional (WONG¹⁴¹, 1972).

Para que la bradiginina actúe a nivel renal provocando vasodilatación, con el consiguiente aumento del flujo plasmático renal, del filtrado glomerular y de la eliminación de sodio y agua, necesita un mediador: la Prostaglandina E. La acción mediadora de esta sustancia se ha puesto de manifiesto en numerosos trabajos gracias a la acción bloqueante de la indometacina sobre las prostaglandinsintetas. Al aportar indometacina a un enfermo cirrótico se le provoca una insuficiencia renal funcional junto a una hiperdinamia, en la mayoría de los

casos, ya que se bloquea la mediación de esta prostaglandina en la acción vasodilatadora de la bradicinina a nivel renal. (BOYERS Y REYNOLDS²⁰, 1976).

1-e. Prostaglandinas.

En la cirrosis hepática existe una síntesis renal aumentada de prostaglandinas, sobre todo si se presenta ascitis.

Las prostaglandinas son potentes antagonistas del efecto vasoconstrictor renal de la Angiotensina II y de la Norepinefrina, así como del efecto tubular de la hormona antidiurética.

Las prostaglandinas renales, sobre todo la PG A, aumentan el flujo plasmático renal, el clearance de agua libre, la excreción salina y el volumen urinario (GINES⁵⁰, 1986).

Existen numerosas evidencias de que la hiperproducción renal de prostaglandinas en la cirrosis constituye un mecanismo homeostático que contribuye al mantenimiento de la función renal.

La inhibición de la producción renal de prostaglandinas en estos enfermos, tras la administración de

antiinflamatorios no esteroideos (indometacina), se asocia a un marcado deterioro de la hemodinámica renal (descenso del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular) y a una disminución de la capacidad renal de excretar agua libre. (KAWASAKI⁶⁷, 1989). Estos trastornos lo presentaron con mayor intensidad los pacientes con una gran activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático. Se ha demostrado que cuando ello ocurre, la supervivencia es corta.

Experimentalmente se demuestra que el nivel sanguíneo de estas prostaglandinas renales, potentes vasodilatadores, se incrementa para compensar la acción vasoconstrictora que provoca la infusión intravenosa de noradrenalina, angiotensina II, o cuando existe estenosis de la arteria renal (MC GUIFF⁸⁵, 1970).

Es evidente que el aumento de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, en un intento fisiológico de compensar la gran activación de los sistemas vasoactivos endógenos de estos enfermos, juega un papel importante en la vasodilatación que presentan a nivel sistémico. La disminución de las resistencias vasculares periféricas que provocarían, influirá en la aparición de un Estado Circulatorio Hiperdinámico, contribuyendo además, con su efecto vasodilatador, en el desequilibrio de la inestable balanza Bradicinina/Angiotensina II.

Con el estudio de las prostaglandinas renales vasodilatadoras encontramos, una vez más, el paralelismo existente, la íntima relación, entre las alteraciones de la función renal y los cambios hemodinámicos sistémicos de los enfermos hepáticos con hipertensión portal.

1-f. Otros factores humorales.

HORTNALG Y SINGER⁶⁰, de la Universidad de Viena (1984), han detectado la presencia de un péptido vasodilatador que denominan Sustancia P Inmunorreactiva (SP-i) en el plasma de los pacientes con insuficiencia hepática. Esta Sustancia P, un undecapéptido, fué descrita ya en 1931 por VON EULER¹³⁷ como una sustancia con un gran efecto depresor de la tensión arterial por su potente acción vasodilatadora.

Secretada por el tracto gastrointestinal, se ha podido demostrar su destrucción en el hígado de algunos animales, como la rata (LEMBECK⁷⁷, 1978). Un hígado enfermo no podría inactivar este polipéptido intestinal vasoactivo, por lo que jugaría un papel importante en los trastornos cardiovasculares típicos de estos enfermos.

HORTNALG y SINGER⁶⁰ han demostrado que en pacientes con coma hepático existen unos niveles plasmáticos muy elevados de la Sustancia P Inmunorreactiva, con

diferencia muy significativa con respecto a un grupo control de personas sanas. Los enfermos con insuficiencia hepática y SP-i elevada hasta 10 veces sobre las cifras normales, presentaban parámetros típicos de Estado Circulatorio Hiperdinámico, con un descenso considerable de las Resistencias Vasculares Sistémicas asociadas a un Índice Cardíaco elevado.

La Ferritina también ha sido relacionada con la Etiopatogenia del Estado Circulatorio Hiperdinámico. Ya en 1968 JOSEPH⁶⁴, demostró su implicación a nivel experimental con perros. Diez años más tarde, STOPICK¹⁰³, demostró en la clínica humana la implicación de la Ferritina reducida en la elevación del Gasto Cardíaco, en la hipotensión arterial, en la vasodilatación periférica y en el efecto shunt intrapulmonar de los enfermos cirróticos.

El aumento de producción de Histamina endógena en las hepatopatías podría también ser responsable de una vasodilatación a nivel sistémico, con circulación hiperdinámica secundaria (STOPICK¹³⁰, 1987).

Se han investigado otras sustancias vasoactivas, casi todas de origen esplácnico y de acción vasodilatadora. Algunos autores defendían que el Glucagón juega un importante papel en estos mecanismos, pero otros han

demostrado en sus estudios experimentales que su influencia es escasa (KORTUIS⁷⁰, 1985).

Otras sustancias estudiadas han sido: la Serotonina, Bradicinina, Colecistoquinina, el Polipéptico Intestinal Vasoactivo (VIP), Gastrina, Nerotensina, Secretina y el Tromboxano B₂. (RIMOLA¹¹⁴, 1986; ROBERT¹¹⁵, 1989).

2.- TEORIAS DE LOS FACTORES CIRCULATORIOS.

Cuando KOWALSKY Y ABELMAN⁷¹, encontraban en 1953 un Gasto Cardíaco elevado en el 30% de los enfermos con cirrosis hepática alcohólica, lo achacaban a tres circunstancias:

- El hígado enfermo no depuraba una serie de sustancias tóxicas circulantes.
- Aumento del volúmen sanguíneo.
- Existencia de cortocircuitos arteriovenosos intrahepáticos y mesentéricos.

Estos tres factores tenían para ellos un valor equivalente. Después de casi 40 años poco hemos avanzado en la explicación etiopatogénica de la hiperdinamia, con respecto a lo aportado por estos dos autores, pioneros en esta línea y que obligatoriamente son citados como referencia.

2-a. Aumento del Volúmen Plasmático Total.

Durante muchos años se ha hablado de la hipervolemia y del aumento del volúmen plasmático total que presentan los enfermos con cirrosis hepática. (MURRAY⁹⁴, 1958; CLAYPOOL²⁸, 1957). Más adelante se añadieron al-

gunas matizaciones a estos conceptos: Se comenzó a hablar de "hipervolemia ineficaz", de "secuestro" de la volemia, de un "tercer espacio", de hipervolemia pero con "reducción del volumen sanguíneo circulante", de "volumen plasmático eficaz". (VESIN¹³⁶, 1976; MC CLOY⁸³, 1967).

En la actualidad la mayoría de los autores defienden que en la hipertensión portal secundaria a una hepatopatía existe un aumento de los líquidos corporales, una vasodilatación arteriolar esplácnica, una tendencia a la hipotensión arterial y una respuesta homeostática del organismo que va a provocar un mayor volumen sanguíneo circulante. (BETTER¹³, 1983).

En la hipertensión portal, todos los mecanismos homeostático de mantenimiento de la volemia están alterados, principalmente cuando existe ascitis.

Tradicionalmente la ascitis se ha considerado como un trastorno debido a la ruptura del equilibrio de Starling a nivel de la circulación esplácnica y hepática, secundario al aumento de la presión portal y al descenso de la presión oncótica plasmática. Ambos fenómenos provocan una trasudación de líquido a la cavidad peritoneal en forma de ascitis. La salida de líquido desde el compartimento intravascular al intraperitoneal determinaría la retención renal de sodio y agua. Este

agua y este sodio se acumularían también en la cavidad peritoneal, perpetuando así la formación de ascitis.

La vasodilatación arteriolar y venosa esplácnica que, al parecer es secundaria a la hipertensión portal, va a desencadenar una acumulación de sangre en esta área vascular. Se va a añadir otro factor que disminuirá el volúmen sanguíneo circulante, además de provocarse una hipotensión arterial por vasodilatación. Todo ello favorece la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, al Sistema Nervioso Simpático y activará también a las hormonas natriuréticas y antidiuréticas. A nivel intrarrenal se provocara una alteración hemodinámica, con vasoconstricción, y una mayor retención renal de sodio y agua que perpetuaran a la ascitis. (AGUILAR⁴, 1988).

En la hipertensión portal poco avanzada todas estas respuestas del organismo para intentar mantener la homeostásis, la hemodinámica del paciente, consiguen estabilizarlo a costa de un aumento del contenido vascular. Esta expansión del volúmen plasmático normalizaría la relación existente entre el "continente y el contenido" vascular, pero en los enfermos con hipertensión portal grave estos mecanismos ya no llegan a normalizar el trastorno circulatorio. Esto se produciría por dos razones: 1) La hipertensión portal grave produciría una



mayor vasodilatación, y 2) Se presentará una mayor extravasación de líquido a nivel peritoneal, una mayor ascitis.

Hay que recordar que paralelamente a estos mecanismos, el riñón del enfermo cirrótico sigue sintetizando prostaglandinas y calikreinas con el fin de combatir el efecto vasoconstrictor de la Angiotensina II y del Sistema Nervioso Simpático, en un intento de mantener el flujo sanguíneo renal.

En clara contradicción con estas teorías que defienden que la hiperdinamia es debida a una "hipervolemia", está el hecho de haberse detectado hiperdinamia en enfermos hipertensos portales en situación de hipovolemia, en pleno episodio sangrante por varicorrágia. Incluso con importantes pérdidas de volúmen sanguíneo, como lo demostraban unas cifras de hematocrito inferiores al 30% y unas presiones venosas muy bajas. PEREZ BERNAL¹⁰⁷, en 1977, demostró que existía un gasto cardiaco muy elevado y unas resistencias periféricas decendidas que respondieron patológicamente a la evidente hipovolemia, ya que no se detectó vasoconstricción fisiológica o "compensadora".

Parece claro que el aumento del volúmen plasmático total puede influir en la aparición de hiperdinamia

en los estadios iniciales de la hipertensión portal, pero no en casos avanzados y, sobre todo, en pacientes ascíticos, en los que no existe esa "hipervolemia" sino un aumento de líquidos corporales, con hipovolemia relativa. (SCHRIER¹²¹, 2989).

2-b. Circulación colateral.

Al crearse una amplia red secundaria de circulación colateral a nivel porto-sistémico, existirá un claro hiperaflujo al sistema venoso, hacia el corazón derecho, que provocará un aumento del gasto cardíaco.

Durante años, la presencia de esta red de circulación colateral con hiperaflujo a la aurícula derecha, fué la explicación etiopatogénica más convincente para explicar la hiperdinamia. Sin embargo, hoy día, está muy en entredicho ya que se ha detectado hiperdinamia en casos de hepatitis fulminantes donde las colaterales eran inexistentes. (COHN²⁹, 1975).

También existen enfermos hipertensos portales de origen extrahepático, con amplia red de circulación colateral demostrada, en los que no existía Estado Circulatorio Hiperdinámico (MURRAY Y SHERLOCK⁹⁴, 1958).

Se ha demostrado que el flujo sanguíneo a través de colaterales esofágicas o de la vena acigos en los enfermos cirróticos con hipertensión portal, sufren una elevación directamente proporcional al incremento de presión en vena porta (BOSCH¹⁶, 1985). Este hiperaflujo se relaciona íntimamente con las varicorrágias y con la elevación del gasto cardiaco. (RIGAU¹¹², 1989).

Se ha objetivado que el empleo de betabloqueantes en el hipertenso portal reduce el flujo sanguíneo a través de la vena acigos y de las colaterales, con lo cual disminuye el hiperaflujo al corazón derecho y, con ello, el gasto cardiaco (BOSCH¹⁸, 1987).

CHRISTENSEN²⁶, en 1983, también demostró que a mayor presión portal existiría un mayor número de cortocircuitos, con lo que relacionaba directamente el hiperaflujo con la hiperdinamia.

Por todo lo expuesto anteriormente, se deduce que el mecanismo de hiperaflujo por circulación colateral es muy importante y decisivo para desencadenar o mantener la hiperdinamia, pero sólo en algunos pacientes hipertensos portales, ya que en otros enfermos no es aceptado como decisivo este mecanismo.

2-c. Cortocircuitos arterio-venosos periféricos.

Se han demostrado en los enfermos hepáticos la presencia de shunts arterio venosos a muy diferentes niveles, como pueden ser la piel (arañas vasculares), mucosa gastro-intestinal, músculos, pulmones, bazo o serosas como la pleura (BERTHELOT¹², 1966; MANABE⁸⁷, 1970).

Todo el organismo del enfermo hepático se ha considerado como una "gran fístula arterio-venosa" por los numerosos shunts que presenta a nivel periférico. Esta "gran fístula" provocará un hiperflujo al corazón derecho que, lógicamente, elevará el gasto cardíaco.

Estos shunts arterio venoso, a nivel de la microcirculación, estarían favorecidos por algunas sustancias humorales circulantes como las descritas anteriormente, y también se ha demostrado que su presencia tienen un paralelismo con el incremento de la presión en vena porta (MANABE⁸⁷, 1977).

2-d. La vasodilatación como causa primaria de hiperdinamia.

Algunos autores defienden que el mecanismo patogénico principal del Estado Circulatorio Hiperdinámico de los enfermos hepáticos, tien su base en una vasodilatación periférica, en una disminución de las resistencias vasculares sistémicas.

TREWBY¹³⁴, en 1977, defiende que ello ocurre por una depresión vasomotora de origen central o neurogónica. Este autor habla de "hipotensión inexplicable" en pacientes con insuficiencia hepática aguda. Descarta otros mecanismos, como sustancias tóxicas circulantes, ya que persistía la hipotensión tras hemodializar a los enfermos.

Ultimamente todos los investigadores insisten en la existencia de una vasodilatación esplácnica secundaria la hipertensión portal. El resultado de esta perturbación sería una hipotensión arterial, activación de los barorreceptores de alta presión, y estimulación de sistemas vasoactivos endógenos que retornarían la presión arterial a sus límites normale (LENZ⁷⁸, 1989).

La vasodilatación del enfermo hepático provocaría un aumento de la capacitancia vascular. Los mecanis-

mos reguladores fisiológicos de la circulación, ya descritos, se activarían e intentarían "rellenar" ese "continente aumentado" con un mayor volúmen sanguíneo. No sólo tendría que aumentar la volemia sino que también el corazón respondería elevando el volumen sistólico, la fuerza contráctil e incluso la frecuencia cardiaca. Ocurriría exactamente igual que en las fases iniciales del shock séptico, en la fase "caliente" de este shock, donde "paradójicamente" existe una hiperdinamia, una gran elevación del gasto cardíaco, compensadores de la gran vasodilatación séptico-tóxica del shock. (BAYLEY¹⁰, 1964; RIMOLA¹¹³, 1984; TERES¹³², 1986)

3.- ALTERACIONES CIRCULATORIAS ESPLÁCNICAS COMO CAUSA DE HIPERDINAMIA.

Muchos autores intentan explicar la etiopatogé-
nia del Estado Circulatorio Hiperdinámico a partir de
los cambios circulatorios a nivel esplácnico, que pre-
sentan los enfermos portadores de hepatopatías y/o hiper-
tensión portal: Cambios en flujos, presiones o de resis-
tencias vasculares a nivel arterial hepático o en terri-
torio portal o sinusoidal. (BENOIT¹¹, 1986).

Cuando se comenzaron a realizar shunts porto-
cavas, pronto se llegó a la conclusión de que la dismi-
nución del flujo portal era un factor importante en el
desencadenamiento de complicaciones sistémicas como son
la encefalopatía hepática, la insuficiencia renal funcio-
nal o el estado circulatorio hiperdinámico. Se intentó
conservar el flujo portal, cuando se practicaba este tipo
de intervención quirúrgica, mediante la arterialización
del muñón hepático de la vena porta. Pronto se comprobó
que disminuía la incidencia de complicaciones. (MAI-
LLARD⁸⁶, 1970).

Al final de la década de los 70 se comprobó que
la arterialización del muñón portal tampoco resultaba ser
la panacea. Con sorpresa se descubrió que también se
provocaban esas complicaciones sistémicas por un exceso

de flujo portal. Cuando a un hígado cirrótico, acostumbrado a un flujo portal disminuido, bruscamente se elevaba el flujo con la arterialización, respondía de igual manera que cuando se disminuía sensiblemente el flujo. (MATZANDER⁹¹, 1975; ADAMSON³, 1978).

Se llegó a la conclusión de que las alteraciones de este flujo hepático total, tanto por defecto como por exceso, podían ser los desencadenantes de la hiperdinamia.. Sería la desproporción entre la demanda y la oferta de flujos la causa de la respuesta anormal del sistema hemodinámico del enfermo (OTTE¹⁰⁴, 1978).

Como la hiperdinamia aparecía con frecuencia tras la cirugía portal, un amplio grupo de autores pensaban que el aumento del gasto cardiaco se producía tras los shunts porto-sistémicos en un intento fisiológico del organismo para intentar compensar y conservar el flujo hepático total disminuido tras la intervención. (LIEHR⁸⁰, 1976).

Algunos cirujanos intentaron buscar la etiología de la hiperdinamia en los problemas de drenaje biliar. Ya en 1976 SHASHA¹²⁴ practicaba ligaduras del conducto biliar en perros y el animal se convertía en hiperdinámico. Muchos años después, BOSCH¹⁵, en 1983, también provocaba hiperdinamia tras la ligadura crónica de con-

ductos biliares en perros. Después de ocho semanas presentaban hipertensión portal sinusoidal, disminución del flujo portal y se demostraban apertura de shunts porto-sistémicos en la mitad de los animales. El gasto cardiaco se incrementaba sensiblemente y las resistencias vasculares descendieron. Llegaban a la conclusión de que la hipertensión portal experimental provocaba apertura de shunts y, mediante este mecanismo de hiperaflujo, una hiperdinamia.

Son muchos los autores que provocaron hipertensión portal experimental y confirman la presencia de hiperdinamia, descartando que ésta sea debida a sustancias humorales circulantes conocida (KORTHUIS⁷⁰, 1985; SIKULER Y GROSZMAN¹²⁷, 1986).

PEREZ BERNAL Y MORALES MENDEZ¹⁰⁷, en 1987, demostraron a nivel experimental que en perros con hipertensión portal prehepática e hígado indemne, aparecía un Estado Circulatorio Hiperdinámico en un 36% de ellos. Estos cambios hemodinámicos sistémicos se relacionaron estadísticamente, no con el incremento de la presión en vena porta, sino con los cambios del Flujo Hepático Total, del Flujo Portal y del Flujo Arterial Hepático. Estos autores comprueban que desaparecía la hiperdinamia, curiosamente, tras practicarle un shunt porto-cava a los animales, con lo que descartaron radicalmente al hipera-

flujo al corazón derecho como causa del incremento del gasto cardiaco.

Parece deducirse de todas las experiencias que, más que el incremento de la presión en vena porta, que la hipertensión portal, influyen en el desencadenamiento de la hiperdinamia las variaciones de los flujos hepáticos que aparecen en este síndrome.

4.- PRONOSTICO Y MORTALIDAD.

La aparición en un paciente hepático de un aumento del gasto cardiaco y de una disminución de las resistencias vasculares periféricas siempre fué considerado como un factor de muy mal pronóstico. (SERON¹²³, 1986).

Generalmente la hiperdinamia se detectaba cuando el deterioro de la función hepática era mayor y, generalmente asociado a encefalopatía e insuficiencia renal funcional. Quizás por ello se llegó a considerar que la aparición de estos cambios circulatorios era un factor pronóstico, a veces más preciso, que los test biológicos clásicos (SIEGEL¹²⁵, 1968). Incluso estos parámetros hemodinámicos llegaron a formar parte de una serie de índices de supervivencia (SIEGEL y WILLIAMS¹²⁶, 1969; LLACH⁷⁹, 1988).

Para muchos cirujanos era una contraindicación absoluta la intervención cuando el enfermo hipertenso portal que necesitaba un shunt porto sistémico, presentaba una hiperdinamia antes de la operación. Este criterio estaba basado, generalmente, en que tras los shunts radiculares aparecía con excesiva frecuencia edema pulmonar, insuficiencia cardiaca e hiperdinamia que precipitaban el fallecimiento del enfermo.

En los últimos años este concepto ha variado notablemente. Se ha demostrado que puede existir un Estado Circulatorio Hiperdinámico en estadios funcionales poco avanzadas, en enfermos con poco deterioro funcional hepático, incluso en pacientes hipertensos portales en Grado A y B de Child.

En trabajos de nuestro Grupo, hemos comprobado como incluso la aparición de hiperdinamia era un factor de buen pronóstico de cara a la intervención quirúrgica, siempre a nivel experimental. PEREZ BERNAL Y MORALES¹⁰⁸ demostraron que únicamente sobrevivían a un shunt porto cava termino lateral los perros hipertensos portales que tenían un Estado Circulatorio Hiperdinámico. Los que no presentaban esta alteración circulatoria sistémica fallecían todos. Afirmaban que quizás era debido a que los perros hiperdinámicos tenían una mayor capacidad de reserva miocárdica, a que presentaban unas curvas de función ventriculares magníficas y que, por ello superaban la agresión que significaba para el miocardio un shunt porto-cava.

III. - HIPERTENSION PULMONAR EN LAS HEPATOPATIAS.

1. - *FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION PULMONAR.*

2. - *HIPERTENSION PULMONAR Y HEPATOPATIAS.*

3. - *ETIOPATOGENIA.*

- *TEORIA DEL HIPERAFLUJO.*

- *TEORIA DE LOS EMBOLISMOS PULMONARES.*

- *TEORIA DE LAS SUSTANCIAS VASOACTIVAS.*

- *OTRAS.*

4. - *EDEMA PULMONAR EN LAS HEPATOPATIAS.*

III. - HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN LAS HEPATOPATIAS.

1. - HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.

La hipertensión pulmonar se define como un aumento anormal de la presión media de la arteria pulmonar.

La presión media pulmonar en reposo es de 15 mm Hg. Se considera que existe hipertensión cuando supera los 19 mm Hg. (ROBIN¹⁶, 1986).

La prevalencia exacta de esta patología no es bien conocida ya que para diagnosticarla se requiere un método invasivo, que es el cateterismo cardiaco derecho. Esta enfermedad, al no producir manifestaciones clínicas, incluso en estadios avanzados, es de muy difícil diagnóstico. Es pues razonable pensar que la incidencia es más alta que las reflejadas en las estadísticas publicadas. (GEERTS⁴⁷, 1986; FISHER³⁹, 1987).

Los posibles mecanismos que conducen a la hipertensión pulmonar, pueden establecerse a través de la ecuación que define a los factores que intervienen en el establecimiento de la presión de arteria pulmonar media, la cual dice:

Presión Media de Arteria Pulmonar = (Gasto Cardíaco x Resistencia Vascular Pulmonar) + Presión Venosa Pulmonar.

De este modo, tenemos que la Presión Media de Arteria Pulmonar puede elevarse por los incrementos del flujo sanguíneo, de las resistencias vasculares o de la presión venosa pulmonar. Además de estas causas existe una entidad llamada Hipertensión Pulmonar Primaria, de etiología no bien conocida.

a) **Aumentos del flujo sanguíneo pulmonar:** El aumento en el riego sanguíneo puede provocar hipertensión pulmonar cuando el incremento es notable o cuando ocurren alteraciones que limiten la capacidad del lecho vascular pulmonar. La presión pulmonar no se eleva de forma significativa al menos que el gasto cardíaco se multiplique por 2 o incluso por 3. Si son cifras de gasto cardíaco moderadamente elevadas se presenta hipertensión pulmonar, tiene que llevar implicado este fenómeno el hecho de un aumento de las resistencias vasculares pulmonares o de una alteración vascular pulmonar independiente.

b) **Aumento de las resistencias vasculares pulmonares.** Básicamente se producirán por cualquiera de los siguientes mecanismos:

- Pérdida estructural del lecho vascular.
- Cambios funcionales en el diámetro medio luminal del mismo.
- Aumento de la viscosidad sanguínea.

La pérdida estructural del lecho vascular se produce por oclusión interna de alguna rama arterial por un émbolo o por la obliteración del lecho vascular debida a fibrosis o a compresión extrínseca.

El aumento de las resistencias vasculares pulmonares puede deberse a cambios en el diámetro luminal del sistema vascular pulmonar, producido generalmente por procesos potencialmente reversible. La hipoxia alveolar produce vasoconstricción precapilar pulmonar. En esta vasoconstricción producida por la hipoxia, probablemente participe una alteración en la síntesis o liberación de mediadores químicos producidos en el pulmón. Se considera que las prostaglandinas, poseedoras de propiedades tanto vasoconstrictoras como vasodilatadoras, funcionan como moduladoras del tono vascular pulmonar durante la hipoxia u otras situaciones fisiopatológica. La acidosis también produce vasoconstricción precapilar. Otras causas de incremento de las resistencias vasculares son la elevación de la presión intraalveolar, como ocurre en algunas neumopatías que comprimen los capilares alveolares. Lo mismo ocurre con el aumento de la presión intersticial

que provocará un co-lapso de los capilares pulmonares.

c) Los aumentos de la presión venosa pulmonar pueden producir, de forma pasiva, aumento de la presión de arteria pulmonar. En este caso se trataría de una hipertensión arterial pulmonar de tipo postcapilar, provocada fundamentalmente por fracasos ventriculares izquierdos.

En la hipertensión pulmonar primaria, llamada también idiopatía, la alteración básica es la oclusión vascular, generalmente de ramas pequeñas, cuya causa no puede definirse. Esta categoría comprende un grupo de enfermedades relacionadas con la hipertensión pulmonar progresivas que comparten un patrón histológico más o menos uniforme.

2.- HIPERTENSION PULMONAR EN LAS HEPATOPATIAS.

El árbol vascular pulmonar del enfermo cirrótico comenzó a estudiarse, principalmente, a raíz de aparecer tras los shunts porto-cavas numerosos edemas agudos de pulmón, que incrementaban sensiblemente la mortalidad de los pacientes.

Aunque algunos autores demostraban presiones de arteria pulmonar y resistencias vasculares pulmonares normales en pacientes cirróticos, otros detectaban hipertensiones pulmonares que habían cursado de forma asintomática. (NAEYE⁹⁵, 1960; BAYLEY¹⁰, 1964; MASSUMI⁸⁹, 1965).

La opinión de LEBREC⁷⁴, (1978) de que la hipertensión pulmonar es una complicación conocida, pero rara, de la hipertensión portal es bastante compartida por todos los autores. (BIHARI¹⁴, 1986).

Que la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión portal forman una asociación "obscura" es también una idea compartida y que plantea pocas discusiones. En lo que ya no existe uniformidad de criterios es en los mecanismos etiopatogénicos que provocan este cuadro.

La clínica es totalmente inespecífica y las

pruebas complementarias de rutina, como la radiografía de tórax o el electrocardiograma, no aportan ningún dato sospechoso de hipertensión pulmonar en el enfermo cirrótico. La exploración clínica también resulta muy imprecisa.

La histología de la hipertensión pulmonar de estos enfermos si que ha sido más estudiada. Siempre se planteará la duda alrededor de estas lesiones histológicas: ¿Son las lesiones anatómo-patológicas las que provocan el aumento de presión en la arteria pulmonar o precisamente estas lesiones histológicas son secundarias a la hipertensión pulmonar mantenida?

Las lesiones histológicas de la arteria pulmonar tienen las siguientes características: hipertrofia muscular de la capa media, proliferación de la capa íntima y signos de arteritis necrosante.

Junto a estas lesiones se han detectado, repetidamente, una vasodilatación de finas ramas arteriales pulmonares terminales a nivel precapilar. (GAZZARD⁴⁶, 1975; COTES³¹, 1968; BERTHELOT¹², 1966; LEBREC⁷⁵, 1979).

3.- ETIOPATOGENIA.

1) Teoría del hiperaflujo.

Una de las causas de hipertensión pulmonar es el aumento del flujo sanguíneo a través del árbol vascular pulmonar. Aunque ya sabemos que para que se desborde la capacidad de reserva de la circulación pulmonar debe multiplicarse por 2 o por 3 el gasto cardiaco, en los enfermos cirróticos puede ocurrir estas circunstancias ya que muchos de ellos presentan un Estado Circulatorio Hiperdinámico, con incrementos muy patológicos de la cifra del gasto cardiaco.

Tras un shunt porto-cava radicular, se produce un importante hiperaflujo sanguíneo hacia la aurícula, hacia el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. Este cambio hemodinámico brusco puede provocar una hipertensión pulmonar aguda debido a que el árbol vascular pulmonar no ha sufrido una adaptación previa, no se ha acostumbrado y se encuentra "desbordado" de forma repentina.

Cuando este hiperaflujo es debido a una hiperdinamia que se ha establecido lenta y progresivamente, la posibilidad de hipertensión pulmonar por hiperaflujo es más remota ya que el proceso de adaptación de la vacu-

latura pulmonar ha sido lento. (HARRIS⁵⁸, 1977; SEGEL¹²², 1963; COTES³¹, 1968).

2) Teoría de los embolismos pulmonares procedentes del árbol portal.

Han sido descritos embolismos pulmonares de repetición en los enfermos hepáticos con hipertensión portal. Los émbolos procederían del sistema vascular portal y su formación se vería favorecida por el estancamiento de sangre que se produce a dicho nivel.

Para que embolismos pulmonares provoquen un aumento de la presión arterial pulmonar, deben ser muy repetidos o deberán afectar a un área vascular muy importante.

Los émbolos pasarían desde el territorio portal a la aurícula derecha a través de los numerosos shunts porto- sistémicos espontáneos que presentan estos enfermos o a través de shunts quirúrgicos. (MORRISON⁹³, 1980)

3) Teoría de las sustancias vasoactivas.

Se ha sugerido que la presencia de vasculopatía pulmonar en los enfermos hepatópatas se debe a la incapacidad del hígado para depurar o eliminar sustancias humo-

rales con propiedades vasoactivas sobre la circulación pulmonar. (RODRIGUEZ- ROISIN¹¹⁷, 1987). Estas sustancias son, predominantemente, vasodilatadoras.

Para mantener el equilibrio homeostático, para compensar la vasodilatación, el paciente desarrolla una serie de mecanismos reflejos como la estimulación del eje Angiotensina II- Aldosterona, que pueden provocar una vasoconstricción de las arteriolas pulmonares, con hipertensión pulmonar secundaria (BOYER y REYNOLDS²⁰, 1976; PATRICK¹⁰⁶, 1977).

4) Otras causas de hipertensión pulmonar.

Algunos autores defienden que la causa del aumento de presión en arteria pulmonar es de origen post-capilar, por un fracaso ventricular izquierdo, por un fallo miocárdico. (SEGEL¹²², 1963).

Todos sabemos que el miocardio del enfermo cirrótico es un músculo con una capacidad de reserva disminuida debido, principalmente, a una miocardiopatía alcohólica y a una avitaminosis. El hecho de que la hipertensión pulmonar de estos enfermos fuese por una insuficiencia ventricular izquierda, implicaría la existencia de una clínica de insuficiencia cardiaca muy evidente. Al cursar la hipertensión pulmonar de forma prác-

ticamente asintomática, resulta muy discutible esta explicación etiopatogénica. GORDON Y DEL GUERCIO⁵³, 1972; PEREZ BERNAL¹⁰⁷, 1977).

La vasoconstricción hipoxica también ha sido citada como causa de hipertensión pulmonar en el enfermo cirrótico. Existe una hipoxemia en los enfermos hepáticos con o sin hipertensión portal de causa no bien conocida, y, sobre todo, una disminución de la saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre arterial.

Aunque la hipoxemia provoca una vasoconstricción reversible, la presencia de una hipoxemia de forma crónica podría provocar una vasoconstricción mantenida. Esta hipertonia constante de la capa muscular de la arteria pulmonar, podría provocar unas lesiones histológicas totalmente compatibles con las citadas en esta patología. (ROBIN¹¹⁶, 1986).

MORRISON⁹³, en 1980, publica una serie de enfermos cirróticos con hipertensión pulmonar e indica unos mecanismos autoinmunes en la producción de esta patología.

La hemolisis moderada que suelen presentar los enfermos cirróticos también podría colaborar en la elevación de la presión de arteria pulmonar. (POWEL¹¹⁰, 1976).

4.- EDEMA PULMONAR EN LAS HEPATOPATIAS.

Es obligado citar en este capítulo a BUDD²², que en 1945 describió la existencia de pulmones "congestionados" en autopsias de cinco enfermos que murieron por insuficiencia hepática.

El edema pulmonar que aparece en las hepatopatías tiene una etiología multifactorial. Se suele presentar en las insuficiencias hepáticas agudas o en las insuficiencias hepáticas crónicas agudizadas, dentro del contexto de un fracaso multiorgánico.

En muchas ocasiones, mediante un cateter de Swan Ganz, se ha comprobado que no existía fracaso ventricular izquierdo en estos edemas pulmonares. (GAZARD⁴⁶, 1975).

Su mecanismo, además de poder ser provocado en muchas ocasiones por hiperaflujo, suele implicar a problemas vasoactivos. Se ha comprobado repetidamente una vasodilatación a nivel precapilar en estos enfermos. Si al hiperaflujo y a la vasodilatación se le añaden otras circunstancias que también alteren el equilibrio de Starling a nivel capilar, como la disminución de las proteínas totales de estos enfermos, la hipoalbuminemia y la hipooncoticidad del plasma que facilitaría una importante

salida del líquido del capilar pulmonar, la "hiperhidratación" de estos pacientes, la "hemodilución", etc, comprendemos que el edema pulmonar que aparece en las hepatopatías tiene un mecanismo complejo.

Cuando aparece edema pulmonar la hipoxemia es severa, exige ventilación mecánica con regímenes especiales en los respiradores y el pronóstico es infausto. Va a existir un efecto shunt intrapulmonar grave, que llega a alcanzar hasta el 40-50% , que provoca un cortocircuito de sangre venosa al territorio arterial y, con ello, un grave problema de transporte de oxígeno y de oxigenación de los tejidos. (O'GRADY¹⁰², 1989).

La mortalidad, cuando aparece, es muy elevada. (TREWBY¹³⁴, 1978).

OBJETIVOS. -

OBJETIVOS. -

Los principales objetivos de este estudio han sido los siguientes:

1.- Estudiar la incidencia de Hipertensión Arterial Pulmonar y Estado Circulatorio Hiperdinámico en un grupo de enfermos diagnosticados de Hipertensión Portal.

2.- Valorar simultaneamente la hemodinámica sistémica, pulmonar y hepática para detectar posibles relaciones entre ellas.

3.- Conocer el momento evolutivo en que aparecen Hipertensión Pulmonar e Hiperdinamia, así como sus posibles implicaciones en el pronóstico del enfermo hipertenso portal.

4.- Conociendo la situación hemodinámica de cada enfermo, intentamos obtener unos criterios objetivos en los que basar la elección entre los distintos fármacos que se podrían utilizar en el tratamiento médico de la Hipertensión Portal.

MATERIAL. -

MATERIAL. -

I. - CENTRO DE TRABAJO

II. - MATERIAL EMPLEADO EN LOS ESTUDIOS HEMODINAMICOS.

1. - CATETER DE SWAN-GANZ.
2. - INTRODUCTORES PARA CATETERISMO CARDIACO.
3. - COMPUTADOR DE GASTOCARDIACO POR TERMODILUCION.
4. - TRANSDUCTORES DE PRESIONES.
5. - MONITOR DE CABECERA.
6. - REGISTRADOR GRAFICO EN PAPEL.
7. - MANOMETRO DE MERCURIO.
8. - EQUIPO DE RADIOSCOPIA, INTENSIFICADOR DE IMAGENES.
9. - SISTEMAS, CONEXIONES, TUBOS Y LLAVES.

III. - MATERIAL DE HISTOPATOLOGIA.

IV. - APARATOS DE LABORATORIO PARA BIOQUIMICA.

V. - MATERIAL DE SOPORTE INFORMATICO.

MATERIAL. -

I. - CENTRO DE TRABAJO.

Este trabajo se ha realizado en el HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO, de Sevilla, perteneciente al SERVICIO ANDALUZ DE SALUD.

Todos los estudios practicados a los 40 enfermos considerados en este trabajo, se han realizado en las siguientes áreas del citado Hospital;

- Departamento de Cirugía.
- Servicio de Cuidados Intensivos.
- Servicio de Angiorradiología.
- Departamento de Medicina Nuclear.
- Departamento de Anatomía Patológica.
- Departamento de Laboratorio y Análisis Clínicos.

II. - MATERIAL EMPLEADO EN LOS ESTUDIOS HEMODINAMICOS.

1) CATETER DE SWAN- GANZ (R).

Cateter heparinizado para Termodilución, con conducto para infusión venosa.

Longitud útil: 110 cm.

Diámetro: 7 F.

Modelo: TD- AEL- 93A- 131H-7F.

American Edwards Laboratories. USA.

2) INTRODUCTORES PARA CATETERISMO CARDIACO.

a) CATHETER SHEATH- INTRODUCER SYSTEM- PLUS- 7F.

Modelo: 501-605, conteniendo guña metálica de
45 cm, dilatadores y ensamblador.

Cordis Corporation. USA.

b) INTRADYN HVI F8 (R).

Modelo: 520976/5.

EINFUEHRUNGSBESTECK.

B. Braun Melsungen A G. W. Germany.

3) COMPUTADOR DE GASTO CARDIACO POR TERMODILUCION.

Thermodilution Cardiac Output Computer.

Modelo: 9520 A - E (R).

Edwards Laboratories. USA.

Division of American Hospital Supply
Corporation.

4) TRANSDUCTORES DE PRESION.

a) TRANSDUCTOR COBE (R).

Modelo: 041- 500- 503.

COBE. Lakewood, Colorado. USA.

b) TRANSDUCTOR SIEMENS - ELEMA AB.

Modelo: 67.06.881 - E.033.E.

Siemens Elema. W. Germany.

5) MONITOR DE CABECERA.

Marca: SIEMENS.

Modelo: SIRECUST 309.

Modelo nº 2390 - 888 - E - 2070.

Monitorización con 4 canales:

1 canal de Electrocardiograma y

3 canales para presiones simultáneas.

SIEMENS. W. GERMANY.

6) REGISTRADOR GRAFICO EN PAPEL.

Modelo: MINGOGRAF 34.

Modelo nº: 6463384 E 002 E.

Características: Registro gráfico en papel de 4 canales simultáneos.

SIEMENS - ELEMA AB. SWEDEN.

7) MANOMETRO DE MERCURIO.

Modelo: 660 - 304.

Rango: 0 - 300 mm Hg.

ERKAMETER. W. GERMANY.

8) EQUIPO DE RADIOCOPIA - INTENSIFICADOR DE IMAGENES,

Marca: SIREMOVIL - 2. SIEMENS,

Modelo: 4861795 G 0966.

MONITOR TV SIEMENS.

Modelo: 4876 363 G 5024.

9) SISTEMAS, CONEXIONES, TUBOS Y LLAVES.

a) LLAVES DE 3 PASOS VIGGO.

Modelo: 4741 - 5 luer - lock,

Características: Con válvula de inyección y tubo de extensión de 7 cm.

VIGGO PRODUCTS - OHMEDA.

b) LLAVE DE 3 PASOS INFLUX.

Modelo: LP3LLF / LP1075,

Características: Con tubo de extensión de 40 cm
INFLUX S.A. - MADRID.

c) MANIFLOD DISCOFIX (R).

Modelo: 408 545 / 0.

Características: Distribuidos Maniflod para la
aplicación en la administración de líquidos,
fármacos y monitorización invasiva de pre-
siones.

Marca: DISCOFIX - HAHBANK.

B. BRAUN MELSUNGEN AG. GERMANY.

III.- MATERIAL DE HISTOPATOLOGIA.

Microscopio Optico LEITZ WETZLAR (Alemania).

Microtomo LEITZ WETZLAR (Alemania).

IV.- APARATOS DE LABORATORIO PARA BIOQUIMICA.

Aparato de H.P.L.C. (Higt Preformance Liquid
Chromatography)

ESA COULOCHEM, Modelo 5100 A.

V.- MATERIAL DE SOPORTE INFORMATICO.

Ordenador PC Investronic, Modelo 640 - X Turbo.

Ordenador IBM Personal Sistem / 2, Modelo 150.

Impresora EPSON FX- 850.

METODO. -

METODO. -

I. - ENFERMOS ESTUDIADOS.

II. - METODOS DIAGNOSTICOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE LOS ENFERMOS.

- A) CATETERISMO CARDIACO DERECHO.
- B) MEDIDA DEL GASTO CARDIACO.
- C) CATETERISMO DE VENAS SUPRAHEPATICAS.

III. - PARAMETROS ESTUDIADOS.

A) PARAMETROS DE HEMODINAMICA SISTEMICA.

- 1. - INDICE CARDIACO.
- 2. - FRECUENCIA CARDIACA.
- 3. - PRESION ARTERIAL MEDIA.
- 4. - RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS.
- 5. - INDICE DE TRABAJO SISTOLICO VENTRICULAR IZQUIERDO.

B) PARAMETROS DE HEMODINAMICA PULMONAR.

- 1. - PRESION AURICULAR DERECHA.
- 2. - PRESION VENTRICULAR DERECHA.
- 3. - PRESION ARTERIAL PULMONAR MEDIA.
- 4. - PRESION CAPILAR PULMONAR.
- 5. - RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES.
- 6. - INDICE DE TRABAJO SISTOLICO VENTRICULAR DERECHO.

C) PARAMETROS DE HEMODINAMICA HEPATICA.

1. - PRESION SUPRAHEPATICA LIBRE.
2. - PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA.
3. - GRADIENTE DE PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA- LIBRE.
4. - FLUJO SANGUINEO HEPATICO.

D) PARAMETROS DE VALORACION FUNCIONAL HEPATICA.

1. - HEPATOGRAMA DE VENAS SUPRAHEPATICAS.
2. - DISTRIBUCION ARTERIAL INTRAHEPATICA.
3. - GRUPOS DE CHILD.
4. - HISTOLOGIA HEPATICA.

E) PARAMETROS DE BIOQUIMICA PLASMATICA.

1. - NORADRENALINA.
2. - ADRENALINA.
3. - DOPAMINA.

IV. - METODO INFORMATICO.

METODO.

I. - ENFERMOS ESTUDIADOS.

Se han estudiado un total de 40 enfermos portadores de un Síndrome de Hipertensión Portal.

La edad media de los pacientes fué de 53,83 +/- 11,68 años.

Con respecto al sexo, 32 enfermos (80%) eran varones y 8 hembras (20%).

II.- METODOS DIAGNOSTICOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO HEMODINAMICO DE LOS ENFERMOS. SISTEMATICA DE ESTUDIO.

A) CATETERISMO CARDIACO DERECHO.-

El cateterismo cardiaco derecho y de la arteria pulmonar es una técnica normalmente utilizada en las Unidades de Cuidados Intensivos y en Anestesia. (GORE⁵⁴, 1986).

Desde que en 1971 se introdujo el empleo del cateter dirigido por flujo por SWAN Y GANZ⁴³, se ha

avanzado sensiblemente en el diagnóstico de muchos enfermos así como en el cuidado de muchos pacientes gravemente enfermos.

La posibilidad de medir las presiones del corazón derecho, de arteria pulmonar, la presión capilar pulmonar e incluso el gasto cardiaco al lado de la cabecera del enfermo, ha llevado al desarrollo de lo que llamamos "monitorización hemodinámica al lado de la cama". Este método es, en la actualidad, de uso corriente en todos los Hospitales del país que dispongan una Unidad de Cuidados Intensivos. (BUCHBINDER²¹, 1976; ARTIGAS⁹, 1988).

Al principio, los cateterismos del corazón derecho se realizaban empleando cateteres rígidos con control radiográfico periódico. Existió una morbilidad significativa asociada a esta técnica. Los pioneros fueron LATEGOLA Y RAN⁷³, que en 1959 presentaron por primera vez la colocación de este tipo de cateteres en un perro, provistos ya de un balón hinchable que permitía medir la presión de arteria pulmonar y estimar la presión del capilar pulmonar.

Sin embargo hay que esperar hasta 1971 para que SWAN Y GANZ⁴³ pongan a punto un catéter radioopaco provisto de varias vías y de un balón hinchable en su

extremo que podría ser utilizado en el hombre.

Este tipo de catéter tiene varias ventajas:

- 1) Su colocación está facilitada por ser un catéter dirigido por flujos, al llevar un balón inflable en la punta;
- 2) Permite una medición fiable de las presiones de corazón derecho y de arteria pulmonar, además de estimar las presiones de llenado de corazón izquierdo. Estas mediciones pueden repetirse, e incluso controlarse, de forma continua;
- 3) Permite medir el gasto cardiaco mediante la técnica de termodilución;
- 4) Es de manejo sencillo y puede ser introducido y colocado en su lugar correcto en la cabecera del enfermo sin necesidad de desplazar al paciente a los sofisticados gabinetes de hemodinámica de los que sólo disponen algunos Hospitales.

Estas ventajas explican el considerable éxito de este tipo de catéteres. Su utilización tiene, principalmente dos objetivos: a) diagnóstico tras el estudio y análisis de los patrones hemodinámicos determinados y b) control fiable de los parámetros hemodinámicos para valorar de forma muy directa las diferentes intervenciones terapéuticas. (SLOAN¹²⁹, 1986; NITENBERG⁹⁸, 1988).

Esta práctica de la monitorización hemodinámica comporta un pequeño, pero indudable, riesgo para el

paciente. No obstante, el catéter con balón dirigido por flujo empleado para el cateteismo del corazón derecho y la monitorización hemodinámica en una Unidad de Cuidados Intensivos, tiene la reputación de ser seguro además de ser de implantación sencilla. No obstante tal como ocurre con cualquier otro método invasivo, no está exento de riesgo.

En amplias series revisadas no se han detectado mortalidad achacable a este cateterismo, aunque si una morbilidad que, en las series más pesimistas llega a alcanzar en 4,4%. Los problemas más frecuentes son arritmias supra y ventriculares, hematomas en zonas de punción venosa y, ocasionalmente algún neumotórax. (BOYD¹⁹, 1983).

Todos los cateterismos cardiacos en nuestros enfermos hepáticos se han realizado dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario "Virgen del Rocio", por dos motivos: 1) por ser un lugar donde se está familiarizado con esta técnica, que se emplea de rutina, y 2) para que en el caso de alguna complicación aparecida durante la técnica poder combatirla en el lugar de máxima garantía del Hospital ya que está dotada para acudir a cualquier emergencia médica o corregir cualquier situación crítica en los enfermos, con el máximo de equipamiento material y de personal

especializado para situaciones de emergencias.

No obstante la morbilidad, durante nuestros estudios ha sido mínima. Únicamente hay que destacar la presencia de extrasistolia ventricular transitoria durante el paso del catéter a través del ventrículo derecho, en el 25% de los casos, y la aparición de un mínimo neumotórax derecho, de un 10%, en un paciente que se corrigió totalmente con medidas conservadoras en 24 horas.

Para realizar los estudios no era imprescindible que el enfermo estuviese ingresado en la U.C.I.. En 28 de los 40 pacientes se realizó de forma ambulatoria, acudiendo los enfermos desde su domicilio, siendo dados de alta al concluir el estudio. Los otros 12 pacientes fueron estudiados aprovechando el ingreso hospitalario para completar su estudio y/o preoperatorio sobre su hipertensión portal.

El abordaje intravascular se realizó a través de vena subclavia derecha en 38 de los 40 pacientes. En uno fué preciso acceder a través de vena subclavia izquierda y en otro por vena yugular interna derecha.

Se realiza esta técnica en condiciones de esterilidad, procediéndose inicialmente a la infiltración

de planos superficiales y profundos con un anestésico local, normalmente escandicaina, mediante una aguja de muy bajo calibre. Se ha empleado siempre la técnica de Seldinger para el abordaje intravascular. Una vez canulada con éxito la vena subclavia, hacemos avanzar en profundidad en la vena la camisa de plástico que recubre la bránula introductora, a medida que retiramos la aguja metálica interna. Tras comprobar una vez más que estamos en espacio intravascular, se introduce el extremo blando de una "guía" metálica flexible, haciéndola avanzar hacia vena cava superior en una longitud de unos 10 -15 cms. Después que la guía ha sido introducida se retira la cánula de plástico. Con la punta de una hoja de bisturí se practica una incisión de 3-4 mm en la piel exactamente en el orificio de entrada de la guía metálica. Esta incisión facilitará el paso del dilatador venoso, así como del catéter, a través de la piel y del tejido subcutáneo.

A continuación se hace avanzar sobre la guía un introductor conteniendo un dilatador coaxial, introduciéndolo en tejido subcutáneo y haciéndolo avanzar hasta la vena. Después que el dilatador se ha introducido completamente y el pabellón del introductor se mantiene fijo sobre la piel del paciente, se solicita al enfermo que mantenga la respiración en espiración completa. El dilatador con el alambre se retira entonces totalmente

dejando insertado exclusivamente el introductor del catéter.

Insertamos el catéter de Swan Ganz y lo hacemos avanzar hacia la posición satisfactoria, siempre a través del introductor.

El dilatador, además de un ocluser con un diafragma en su extremo proximal para evitar reflujos sanguíneos o entrada de aire, proporciona una vía adicional de acceso vascular a través de una entrada lateral que permitiría el aporte de medicación de urgencia si las precisara durante el estudio.

Una vez concluida la exploración se retiran simultáneamente el catéter de Swan Ganz y el introductor. Tras aplicar una solución antiséptica en el orificio de punción, se mantiene una compresión sobre el mismo durante unos minutos y, a continuación, se cubre con un apósito estéril,

Progresión del catéter de Swan Ganz:

La progresión del catéter la realizamos guiándonos de la morfología de las curvas de presión obtenidas en el aparato correspondiente. No obstante, en este estudio, también se ha realizado un control radioscópico de

su progresión mediante un Intensificador de Imágenes.

La punta del catéter progresa a través de la vena cava superior hasta la aurícula derecha, situada a unos 15-20 cms del punto de inserción en la vena subclavia. La aparición de fluctuaciones del nivel de la curva de presión, en función de la ventilación, confirma la situación intratorácica del catéter. Se hincha el balón con 0,7-1 ml de aire para favorecer la progresión del catéter dentro del torrente sanguíneo.

El paso al ventrículo derecho, a través de la válvula tricúspide, produce ocasionalmente algunos extrasístoles ventriculares transitorios. Por ello, en todos los enfermos se ha mantenido una monitorización constante del electrocardiograma para su detección inmediata. La aparición en el monitor de presiones de curvas de morfología típica ventricular nos indica que estamos en ventrículo derecho.

Descubrimos que hemos progresado hasta la arteria pulmonar, a través de las válvulas sigmoideas pulmonares, porque desaparece la curva de presión ventricular y observamos en el monitor una curva de morfología típica de arteria pulmonar, con elevación de la presión diastólica con respecto a la del ventrículo y porque de nuevo aparecen fluctuaciones de la curva relacionadas con los

movimientos respiratorios.

Progresamos el catéter a través de la arteria pulmonar hasta conseguir una curva de Presión Capilar pulmonar o Presión de Oclusión de Arteria Pulmonar (P.C.P. - P.O.A.P.). Al deshinchar el balón observaremos que aparece de nuevo curva de Presión Arterial Pulmonar (P.A.P.).

Verificamos de nuevo la posición del catéter mediante radioscopia y se retira un par de centímetros hasta dejarlo en un tronco de arteria pulmonar y proceder, posteriormente, al estudio de Gasto Cardíaco. Para evitar su oclusión se perfunde a través de sus luces unas soluciones de suero fisiológico.

Todas las presiones obtenidas durante el estudio se registraron en un registrador gráfico de cuatro canales sobre papel, tras su visualización en el osciloscopio.

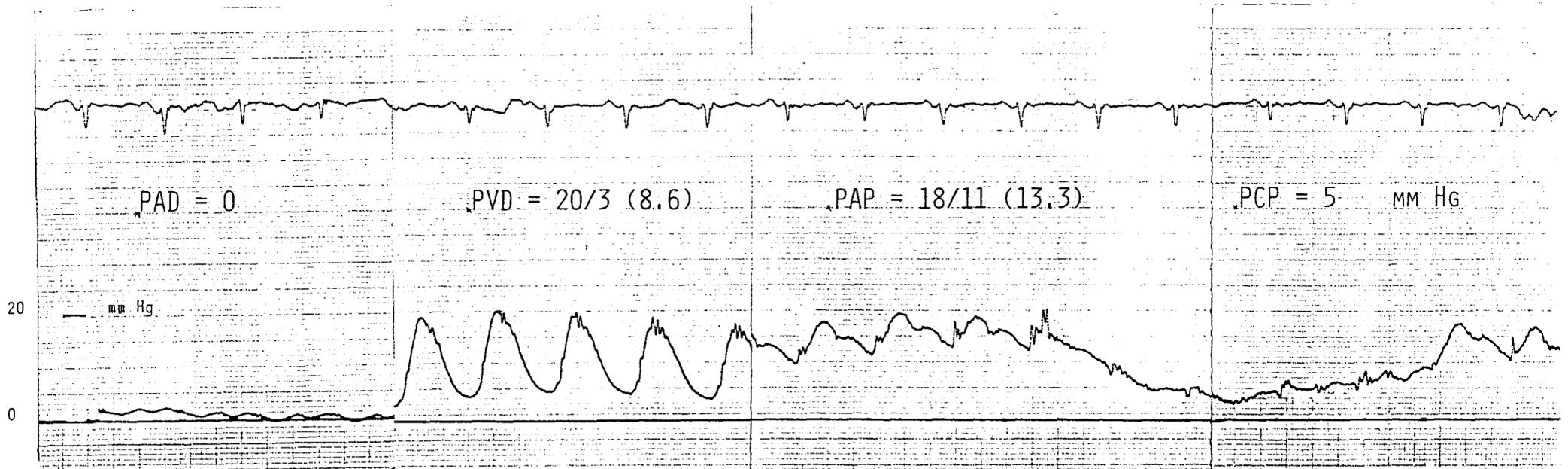
Equipo de Monitorización hemodinámica:

El equipo de monitorización de presiones estaba compuesto, básicamente, por:

- 1) Un sistema de sondas, con catéteres, siste-

CATETERISMO CARDIACO DERECHO.-

Registro gráfico de las curvas de Presiones en Aurícula Derecha (PAD), Ventrículo Derecho (PVD), Arteria Pulmonar (PAP) y Capilar Pulmonar (PCP).



P. M. P.

Nº de Protocolo = 147

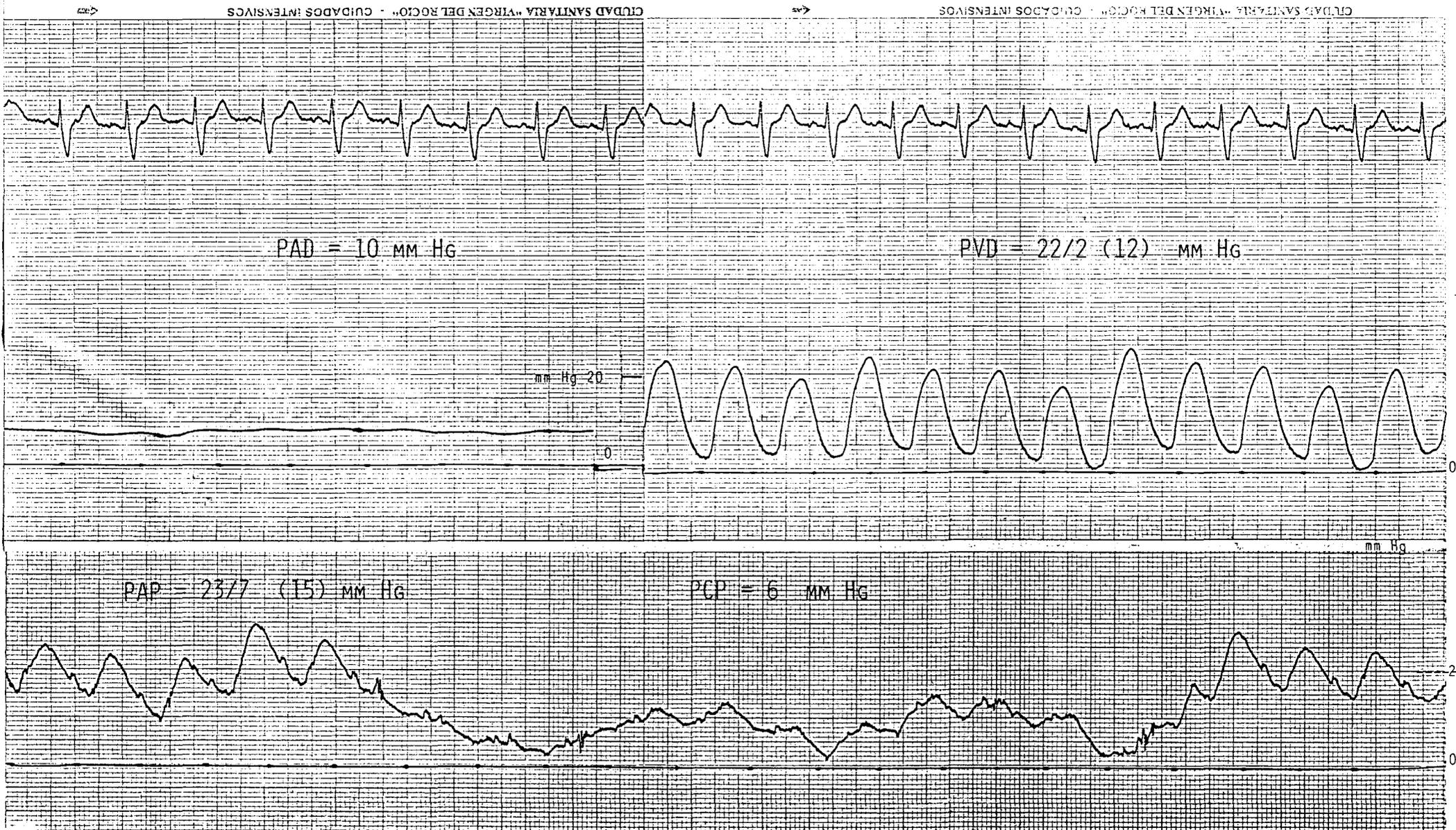
ESTUDIO NORMAL

CATERISMO CARDIACO DERECHO.-

Registro gráfico de las curvas de Presiones en Aurícula Derecha (PAD), Ventrículo Derecho (PVD), Arteria Pulmonar (PAP) y Capilar Pulmonar.

L. V. F. Nº de protocolo= 148

ESTUDIO NORMAL



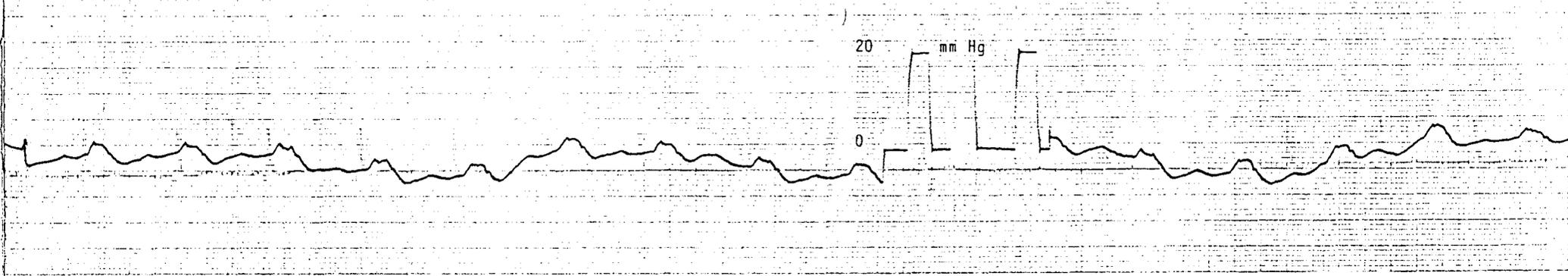
J. C. C.

Nº de Protocolo = 166

ESTUDIO NORMAL



PAD = 2 mm Hg



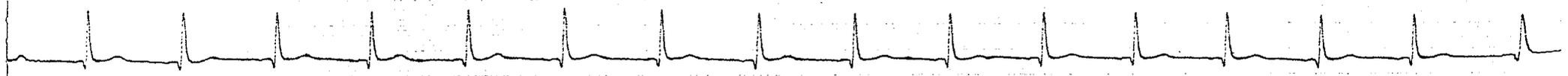
PVD = 23 / 1 (8.3) mm Hg

CATERISMO CARDIACO DERECHO.- Registro gráfico de las curvas de Presiones en Arteria Pulmonar (PAP) y Capilar Pulmonar (PCP).

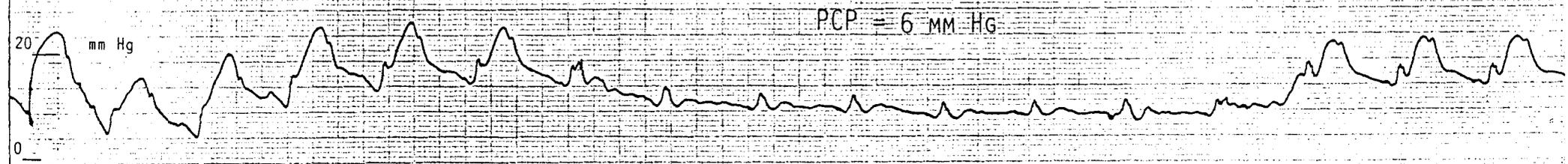
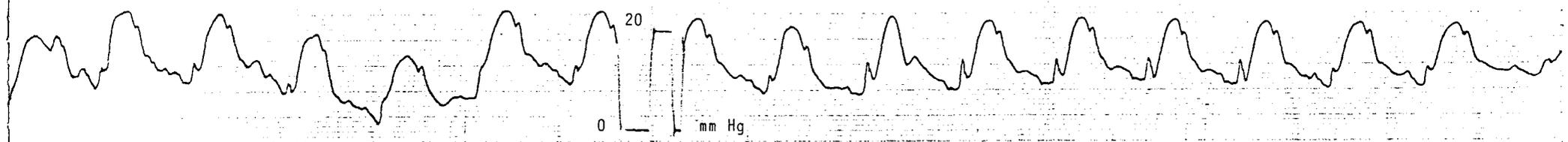
J. C. C.

Nº de Protocolo = 166

ESTUDIO NORMAL

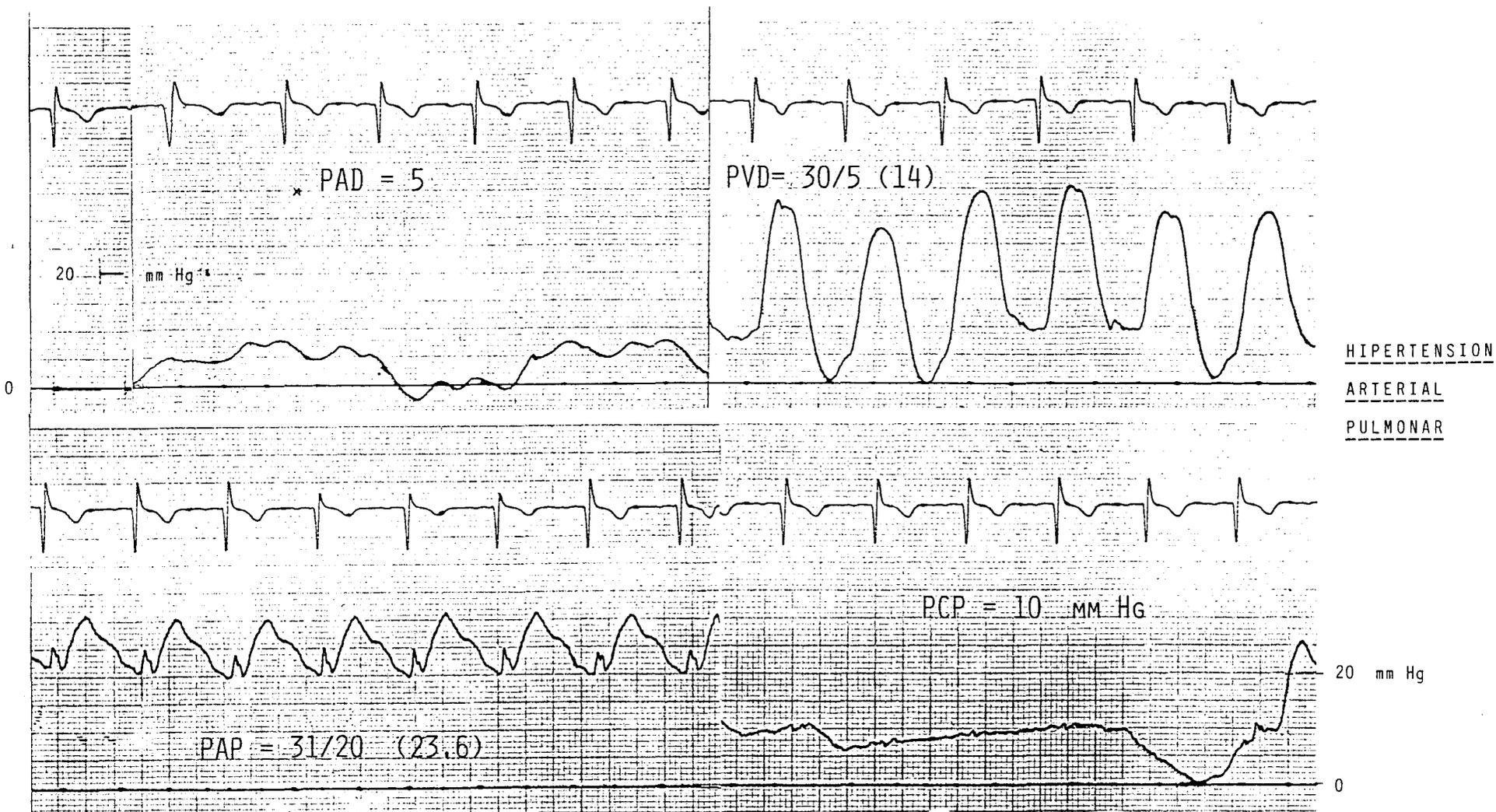


PAP = 22 / 9 (13.3) MM Hg



CATETERISMO CARDIACO DERECHO.-

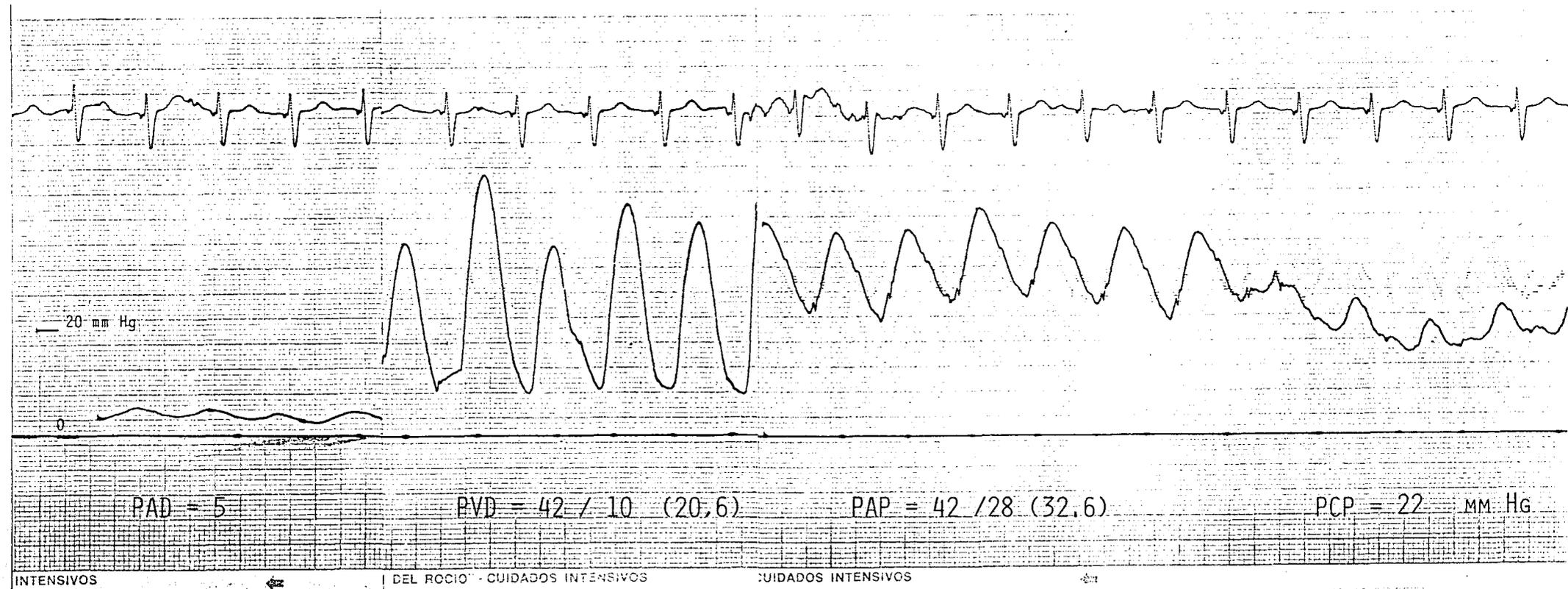
Registro gráfico de las curvas de Presiones de Aurícula Derecha (PAD), Ventrículo Derecho (PVD), Arteria Pulmonar (PAP) Y Capilar Pulmonar (PCP).



J. M. S.

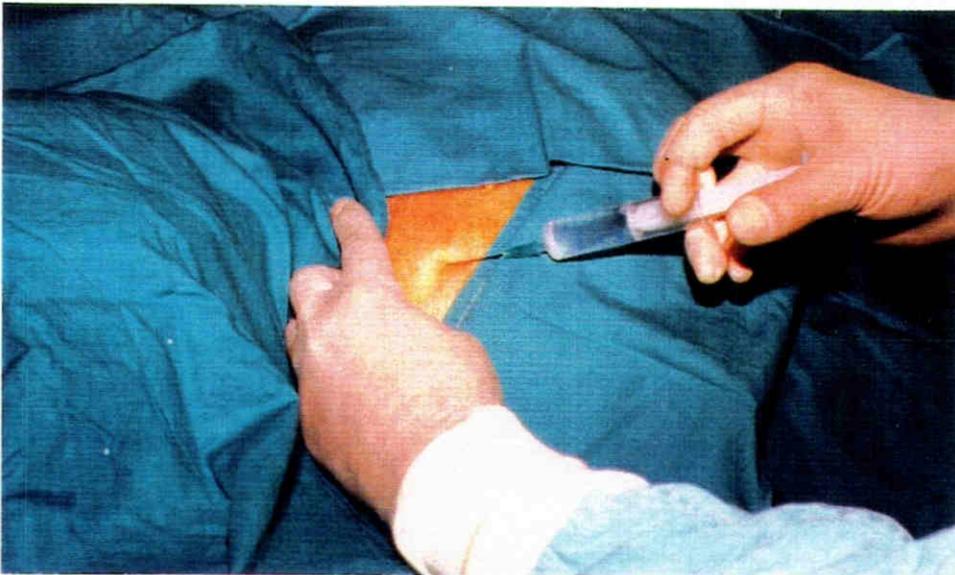
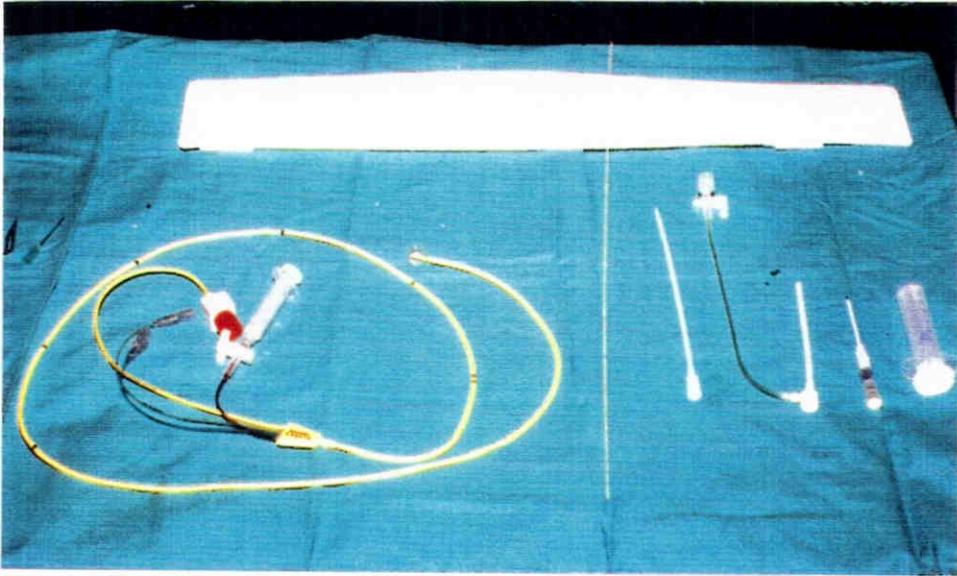
Nº de Protocolo = 179

HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

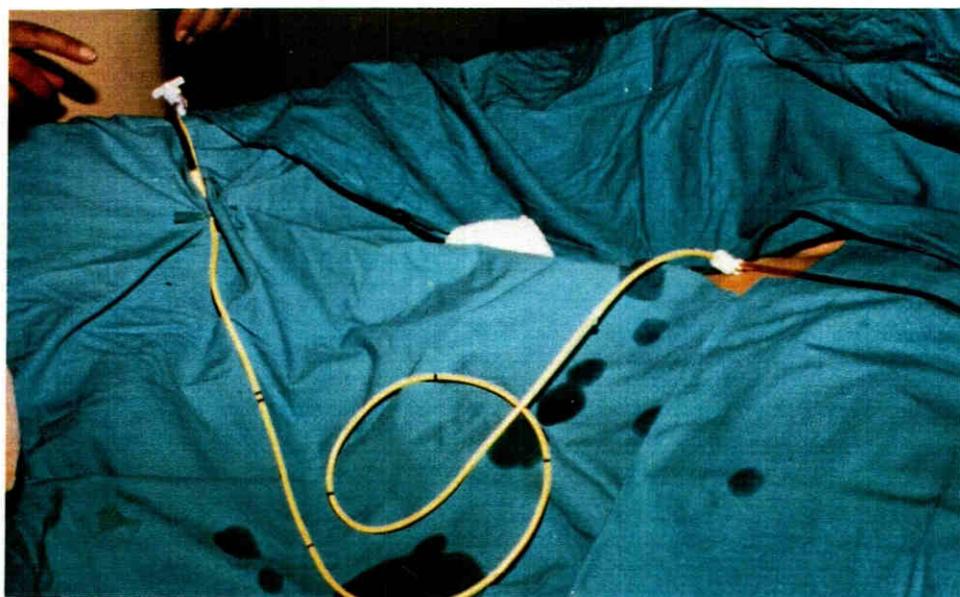
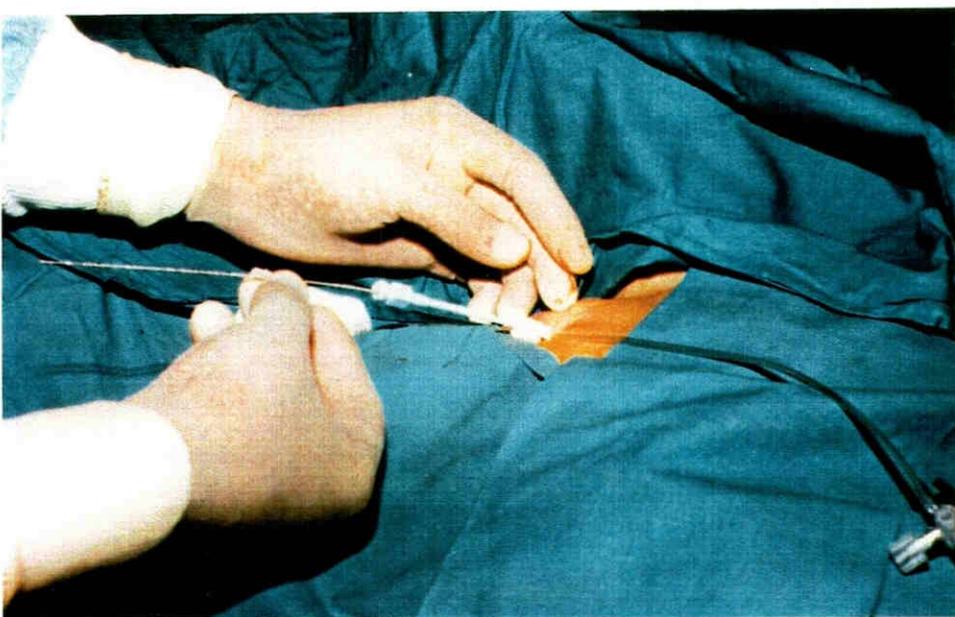
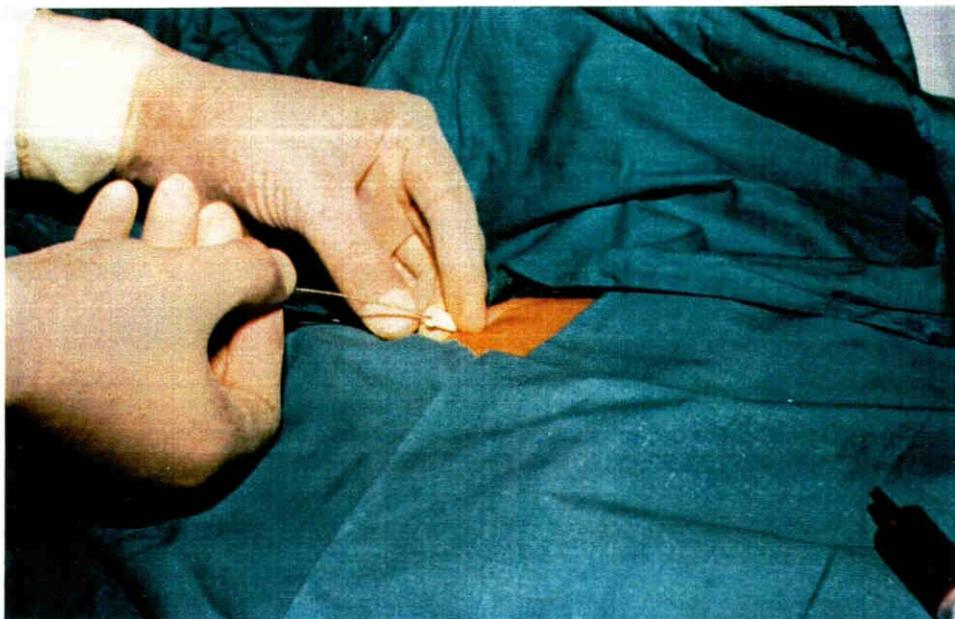


CATETERISMO CARDIACO DERECHO.-

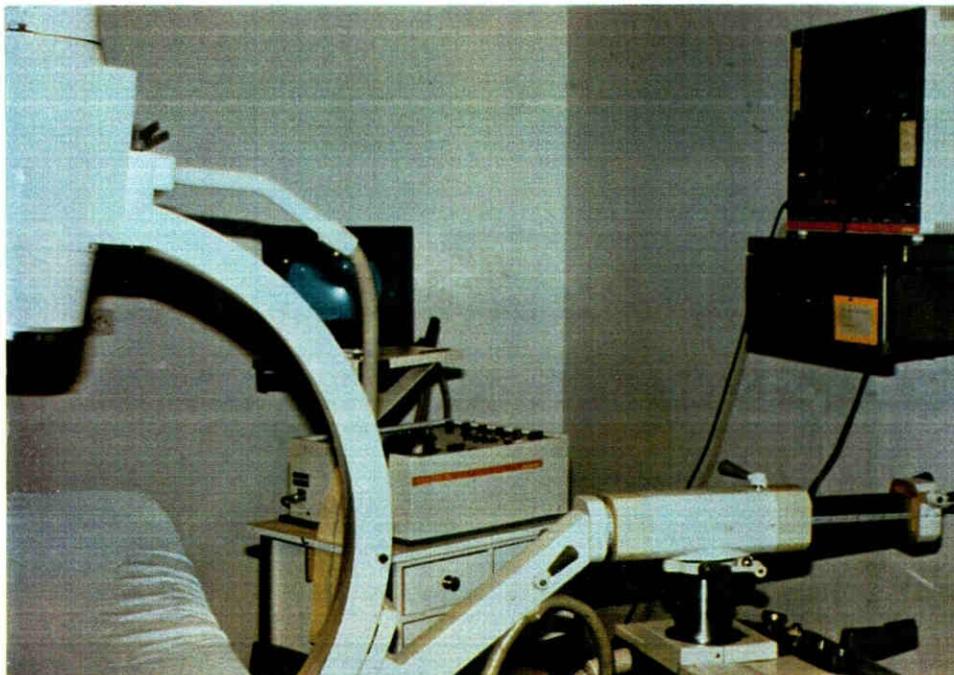
Registro gráfico de las curvas de Presiones de Aurícula Derecha (PAD), Ventrículo Derecho (PVD), Arteria Pulmonar (PAP) y Capilar Pulmonar (PCP).



MATERIAL Y TECNICA DE CATETERISMO CARDIACO DERECHO A TRAVES DE VENA SUBCLAVIA DERECHA.



TECNICA DEL CATETERISMO CARDIACO DERECHO,
COLOCACION DE CATETER DE SWAN - GANZ.



EQUIPO DE RADIOSCOPIA

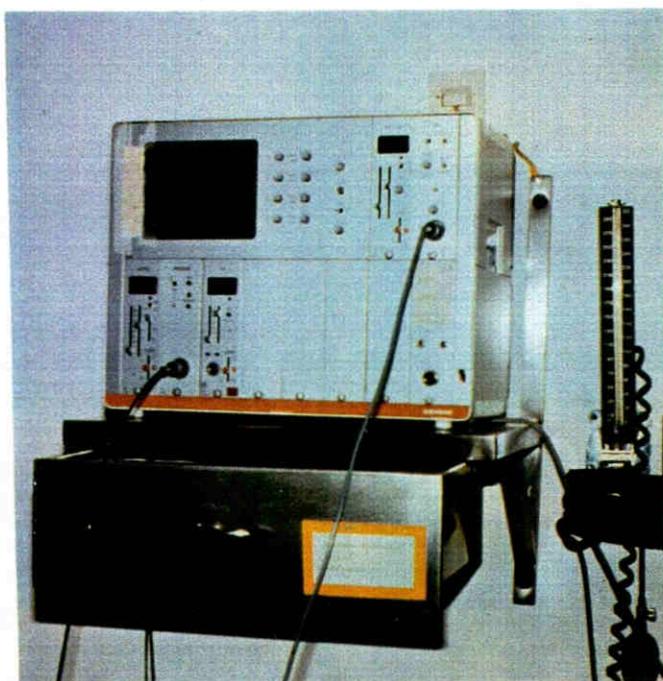
INTENSIFICADOR DE
IMAGENES

MONITOR E.C.G. Y
PRESIONES

REGISTRADOR GRAFICO

TRANSDUCTOR DE
PRESIONES

COMPUTADOR DE GASTO
CARDIACO TERMODILUCION



mas de tuberías y llaves de pasos, todos ellos rellenos de suero fisiológico, a través de los cuales el pulso intravascular se transmite a un transductor.

2) Transductor. Se trata de un dispositivo electromecánico que convierte la señal mecánica de presión de pulso en una señal eléctrica proporcional, para ser empleada por el monitor. Las "cápsulas de presión" o transductores empleados en es estudio fueron de tipo "Statan". Debe estar colocado a la altura de la aurícula derecha o en la línea medioaxilar. Este punto de referencia estandar permanece fijo durante todo el estudio.

3) Monitor. Es el instrumento que da valor y convierte la señal del transductor en la medición de la presión, desarrollando la onda de pulso. Hemos empleado un monitor Siemens Sirecust con pantalla en la que se dibujan las ondas de presión y, simultáneamente, el electrocardiograma. Los valores medidos (Presión Sistólica, Diastólica y Media) han podido representarse de forma continua en la pantalla (osciloscopio analógico) y cuantificados de forma continua con una información digital. Conectado al monitor se adaptó el registro gráfico en papel.

Antes de comenzar el estudio y, también en

varias ocasiones durante el mismo, se ha procedido a la calibración del transductor. Para ello se determina el "cero" abriéndose el transductor a la presión atmosférica y colocando el valor cero en el monitor de presiones y en el registrador en papel. El módulo de presiones posee un mando que automáticamente se calibra al "cero" del transductor.

Una vez cumplido todos estos criterios decimos que el equipo de mediciones está preparado y que el transductor se ha colocado al "cero", nivelado y calibrado, procediendo al comienzo del estudio.

B) MEDIDA DEL GASTO CARDIACO.

Para la medición del Gasto Cardíaco hemos utilizado la técnica de Termodilución.

La medida del Gasto Cardíaco a través de la utilización de un indicador térmico fué introducida ya en 1954 por FEGLER³⁷. No obstante, no fué hasta los trabajos de GANZ⁴³ en 1971, cuando se llevó a la práctica clínica diaria.

Inicialmente, para la medición del Gasto Cardíaco por termodilución se empleaban dos catéteres diferentes. A través de uno de ellos situado en la vena

Cava superior se inyectaba una solución fría. El cambio de temperatura era registrado por el termistor situado en la punta del segundo catéter, colocado previamente en la arteria pulmonar.

Hoy día usamos un único catéter durante toda la exploración. Se trata de un Catéter de SWAN-GANZ de los empleados para la manometría pulmonar, que tiene adaptado en su extremo distal un termistor, junto al balón. Este catéter es de poliuretano y tiene en su interior 4 lúmenes: 1) Uno para la monitorización de la arteria pulmonar que llega hasta su extremo distal; 2) una entrada proximal hasta aurícula derecha; 3) una luz por donde se inyecta el indicador y que conectará con el termistor y, 4) una cuarta luz que permite hinchar el balón situado en la punta del catéter. (SWAN³¹, 1983).

Es preciso para el estudio el empleo de un Computador de Gasto Cardíaco que emplea una curva de tiempo-temperatura.

Primero se inyecta un volumen conocido de líquido (10 ml) a temperatura conocida en el torrente sanguíneo del paciente a través de la entrada proximal del catéter de SWAN-GANZ situada en aurícula derecha. La solución se mezcla con la sangre del paciente, disminuyendo así la temperatura sanguínea. El termistor colocado

en la porción distal del catéter recoge los cambios de temperatura a medida que el líquido inyectado y la sangre pasan, y el computador de Gasto Cardíaco efectúa sus cálculos a través de esta información.

El valor de Gasto Cardíaco aparece en la pantalla del computador cuantificado en litros/minuto.

La sustancia inyectada en estos estudios ha sido siempre suero salino estéril en un volumen de 10 ml. Al ser vital la velocidad de inyección de este suero, hemos empleado una bomba mecánica de inyección que consigue inyectar en un tiempo máximo de 4 segundos. La temperatura del suero inyectado ha sido siempre de 0-4° Centígrados. Consideramos que esta temperatura proporciona mayor precisión en la determinación que cuando se administra a temperatura ambiente.

El volumen de suero inyectado, la temperatura del mismo y el grosor del catéter empleado son tres datos que hemos introducido en el computador antes de comenzar la prueba, proporcionándole al mismo la "constante de computación" que indica su manual de manejo.

En todos los estudios hemos realizado cinco determinaciones de medición de Gasto Cardíaco. Descartamos los valores más altos y más bajos,

promediándose los otros tres valores intermedios. (GORE⁵⁴, 1986).

C) CATETERISMO DE VENAS SUPRAHEPATICAS. -

Esta es la técnica más simple y con menor riesgo en la valoración hemodinámica de la hipertensión portal. El abordaje venoso se realiza mediante la punción de la vena yugular interna derecha o de la vena femoral. Nosotros utilizamos esta última por ser parte del estudio general panangiográfico que practicamos a nuestros enfermos, para el cual utilizamos siempre la vía femoral.

Con la punta del catéter en el interior de la vena suprahepática, sin enclavar, se registra la **Presión Suprahepática Libre**. A continuación se avanza el catéter en la vena suprahepática hasta "enclavarlo", es decir, hasta ocluir con el catéter la luz de la vena suprahepática, registrándose entonces la **Presión Suprahepática Enclavada**.

Recientemente, la Presión Suprahepática Enclavada se suele medir mediante el uso de catéteres provistos de balón en el extremo distal, lo que permite ocluir la vena suprahepática y medir la Presión Enclavada al hinchar el balón. Al deshincharlo se mide la Presión

Libre.

La diferencia entre ambas Presiones representa el **Gradiente de Presión (Presión Enclavada- Presión Libre)**.

La Presión Enclavada refleja en principio, y de forma aproximada, la presión en el sinusoide hepático. Esto es así porque al ocluir con el catéter la vena suprahepática, se detiene el flujo en ese segmento. La columna de sangre inmovilizada recoge la presión existente en el territorio vascular inmediatamente anterior, es decir, el sinusoide hepático. Por este motivo a la Presión Suprahepática Enclavada se le llama también Presión Sinusoidal. Su cuantificación es ligeramente inferior (1mm Hg) a la Presión Portal.

Un Gradiente elevado entre ambas Presiones (superior a 6 mm Hg) indican la existencia de Hipertensión Portal Sinusoidal. Cuando es superior a 12 mm Hg la hipertensión portal es severa y estará asociada a la formación de colaterales y a hemorrâgias por rotura de varices esofago-gástricas.

III.- PARAMETROS ESTUDIADOS.

A) PARAMETROS DE HEMODINAMICA SISTEMICA.-

1.- INDICE CARDIACO (IC):

$$\text{Indice Cardíaco} = \frac{\text{Gasto Cardíaco}}{\text{Superficie corporal}}$$

Valores normales entre 2,5 y 4,3 litros / minuto /m².

El Gasto Cardíaco se ha obtenido con el método de Termodilución. En este estudio no se tratan los valores absolutos sino referidos a la Superficie Corporal de cada paciente, ya que el volumen de sangre impulsado por el ventrículo en cada minuto depende de las necesidades corporales secundarias al sexo, talla y edad de cada paciente. (GORE⁵⁴, 1986).

2.- FRECUENCIA CARDIACA (FC):

La Frecuencia Cardíaca, en latidos/minuto, lo proporciona directamente el monitor electrónico y se confirma mediante la medición directa en el registro gráfico del electrocardiograma.

3.- PRESION ARTERIAL MEDIA (PAM):

La Presión Arterial se ha medido en tres ocasiones, a lo largo del estudio, con manómetro de mercurio en miembro superior izquierdo.

El cálculo de la Presión Arterial Media se ha realizado con la siguiente fórmula:

$$PAM = PA \text{ Diastólica} + \left(\frac{PA \text{ Sistólica} - \text{Diastólica}}{3} \right) \text{ mm Hg.}$$

4.- RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS (RVS).

Unidad de medida: dinas/ cm/ segundos⁻⁵.

Límites normales: 1.100 - 1.300 dinas/cm/sg⁻⁵

Cálculo:

$$RVS = \frac{PAM - PAD}{GC(Ml/sg)} \times 1.332.$$

PAM = Presión Arterial Media.

PAD = Presión Aurícula Derecha.

GC = Gasto Cardiaco (en ml/segundo).

Las resistencias es el equivalente a la diferencia entre la presión a la salida y a la entrada en el circuito, dividido por el flujo de sangre que circula por ese circuito (Gasto Cardiaco).

5.- INDICE TRABAJO SISTOLICO VENTRICULAR IZQUIERDO
(ITSVI).

Unidad de Medida: gramos-metro/ latido /
metro cuadrado.

Límites normales: 45- 60 gr-m/ lat/m².

Cálculo:

$$\text{ITSVI} = \text{IS} \times (\text{PASM} - \text{PCP}) \times 0,0136.$$

IS = Índice Sistólico.

PASM = Presión Arterial Sistólica Media.

$$\text{PASM} = \text{PAS} - \left(\frac{\text{PAS} - \text{PAD}}{3} \right)$$

PAS = Presión Arterial Sistólica.

PAD = Presión Arterial Diastólica.

PCP = Presión Capilar Pulmonar.

Este Índice es el que mejor va a valorar la función ventricular izquierda ya que relaciona la fuerza de salida y de entrada de la bomba, con el volúmen que maneja en cada sístole.

Es un índice de fuerza muscular, de potencia de la bomba micocárdica. (GORE⁵⁴, 1986).

B) PARAMETROS DE HEMODINAMICA PULMONAR. -**1.- PRESION DE AURICULA DERECHA (PAD):**

Unidad de Medida: mm de Hg.

Límites normales: 0-8 mm Hg; Media 5 mm Hg.

Cálculo: Medición directa.

2.- PRESION VENTRICULAR DERECHA (PVD):

Unidad de Medida: mm de Hg.

Límites normales: Presión Sistólica= 17-30 mm Hg.

Presión Diastólica= 0-6 mm Hg.

Cálculo: Medición directa.

3.- PRESION DE ARTERIA PULMONAR MEDIA (PAPM):

Unidad de Medida: mm de Hg.

Límites normales: 10-18 mm Hg.

Cálculo:

$$PAPM = PAPD + \left(\frac{PAPS - PAPD}{3} \right)$$

PAPS = Presión de Arteria Pulmonar
Sistólica.

PAPD = Presión de Arteria Pulmonar
Diastólica.

4.- PRESION CAPILAR PULMONAR (PCP):

También llamada Presión de Oclusión de Arteria Pulmonar y Presión de Enclavamiento de Arteria Pulmonar.

Unidad de Medida: mm de Hg.

Límites normales: 0 - 12 mm Hg. (Media).

Cálculo: Medición directa.

5.- RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES (RVP):

Unidad de Medida: Dinás/Segundos/cm⁻⁵

Límites Normales: 120 - 250 dinas/sg/cm⁻⁵

Cálculo:

$$RVP = \frac{PAPM - PCP}{GC (ML/SG)} \times 1.332$$

PAPM = Presión de Arteria Pulmonar Media.

PCP = Presión Capilar Pulmonar.

GC = Gasto Cardíaco en ml/segundo.

Indican las resistencias vasculares a través de la circulación pulmonar, calculadas valorando las presiones de entrada y de salida del circuito menor con el flujo sanguíneo a través del mismo.

**6.- INDICE DE TRABAJO SISTOLICO DE VENTRICULO DERECHO
(ITSVD):**

Unida de Medida: gramos-metros/Latido/m²

Límites Normales: 5 - 10 gr-m/lat/m²

Cálculo:

$$\text{ITSVD} = \text{IS} \times (\text{PAPM} - \text{PAD}) \times 0.0136$$

IS = Índice Sistólico.

$$\text{IS} = \frac{\text{Índice cardíaco}}{\text{Frecuencia cardíaca}}$$

PAPM = Presión de Arteria Pulmonar Media.

PAD = Presión de Aurícula derecha.

Este Índice nos va a indicar fidedignamente la función ventricular derecha, valorando la potencia de la bomba eyectora al círculo menor. (NITEMBERG⁹⁸, 1988)

C) PARAMETROS DE HEMODINAMICA HEPATICA

1.- PRESION SUPRAHEPATICA LIBRE (PL):

Unidad de Medida: mm de Hg.

Valores Normales: 3 - 6 mm Hg.

Cálculo: Medición directa.

2.- PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA (PE):

Unidad de Media: mm de hg.

Valores Normales: 7 - 10 mm Hg.

Cálculo: Medición directa.

**3.- GRADIENTE DE PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA-LIBRE
(GR. PE-PL):**

Unidad de medida: mm de Hg.

Límites normales: 2 - 6 mm Hg.

Cálculo:

$$GR \text{ PE - PL} = PE - PL$$

PE = Presión Suprahepática Enclavada.

PL = Presión Suprahepática libre.

4.- FLUJO SANGUINEO HEPATICO (FSH):

Unidad de Media: %.

Límites Normales: Superior al 30 % del Volumen Sanguineo Circulante.

Cálculo: La determinación del Flujo Sanguineo Hepático Total se realiza mediante métodos isotópicos.

El Flujo Hepático Total es cuantificado en ml/minuto. Al no tener en cifras absolutas, por las muy diferentes superficies corporales de los enfermos estudiados, se valora en relación al Volumen Sanguineo

Circulante, calculado también por métodos isotópicos.

Más que la cantidad total de Flujo Sanguineo Hepático, nos interesa pues el porcentaje que significa ese flujo en relación al Volumen Sanguineo Circulante.
(PIRTTIAHO¹⁰⁹, 1980)

D) PARAMETROS DE VALORACION FUNCIONAL HEPATICA.

1.- HEPATOGRAMA DE VENAS SUPRAHEPATICAS:

Al inyectar contraste por el catéter cuando se encuentra en posición de "suprahepática libre", se obtiene Hepatograma de Venas Suprahepáticas. En él podemos valorar la afectación del parénquima hepático.

Valoraremos la riqueza de ramificaciones de las venas suprahepáticas, la compresión que ejercen los nódulos hepáticos sobre las citadas ramificaciones venosas. También estudiamos la uniformidad de la "mancha" que aparece cuando se inyecta contraste en posición de enclavamiento.

Hemos establecido cuatro grados de afectación del parénquima hepático según los datos obtenidos del estudio del hepatograma.

GRADOS	RAMIFICACIONES VENAS SUPRAHEPATICAS.	UNIFORMIDAD DE LA "MANCHA" EN ENCLAVADA.	COMPRESION DE LOS NODULOS.
I	3º y 4º ORDEN	SI	NO NODULOS
II	2º y 3º ORDEN	SI/NO	POCA
III	1º Y 2º ORDEN	NO	REGULAR
IV	NULAS O DE 1º ORDEN	NO	MUCHA

2.- DISTRIBUCION ARTERIAL INTRAHEPATICA:

La distribución del árbol vascular arterial intrahepático en el estudio panangiográfico guarda muy estrecha relación con la afectación parenquimatosa.

Su progresiva afectación y desestructuración durante las hepatopatías crónicas provocan un progresivo aumento de las resistencias vasculares arteriolas y, secundariamente, una disminución de flujo sanguíneo a través del sistema arterial.

En un árbol vascular arterial intrahepático se observan ramas de 1º, 2º, 3º y hasta 4º y 5º orden. A medida que el parenquima se afecta, van disminuyendo los diámetros arteriales y desapareciendo ramificaciones distales. Secundariamente se incrementan las resistencias vasculares y el flujo sanguíneo que llega al hígado a través de la arteria hepática, sufre un descenso progresivo y alarmante.

Hemos valorado la afectación del árbol vascular arterial intrahepático, clasificándolo de la siguiente manera:

TIPO	RAMIFICACIONES ARTERIALES
I	NORMALES
II	HASTA 4º ORDEN PERO ESTIRADAS
III	ESCASAS Y ESTIRADAS "ARBOL DE INVIERNO"

Este último Tipo, el Tipo III, es el típico del hígado cirrótico en fase avanzada. La imagen corresponderá al llamado "árbol de invierno": ramas muy escasas, solo de 1º y 2º orden, estiradas, con aspecto rígido y bifurcaciones arteriales de ángulos muy abiertos. (NUNNERLEY¹⁰¹, 1985)

3.- GRUPOS DE CHILD:

La Clasificación de los enfermos con cirrosis hepática más utilizada en la clínica es la de CHILD, de 1.964¹⁷.

Es una clasificación clínico-bioquímica que no solamente resulta muy útil para la valoración en cada momento del enfermo cirrótico, sino que también es de gran utilidad para emitir un pronóstico.

GRUPO DE CHILD	ASCITIS	ALTERACION NEUROLOGICA	NUTRICION	BILIRRUBINA mg %	ALBUMIN gr %
A	NO	NO	EXCELENTE	< 2	> 3.5
B	CONTROLADA CON FACILIDAD	MINIMA	BUENA	2-3	3-3.5
C	MAL CONTROLADA	AVANZADA	MALA	> 3	< 3

Los enfermos del Grupo A tienen una afectación mínima. Los del Grupo B tendrán una afectación moderada de la función hepática y, los del Grupo C de CHILD presentan un avanzado deterioro. Los pacientes encuadrados en el Grupo A tendrán un buen pronóstico, los del Grupo B un pronóstico aceptable y, los del Grupo C un pronóstico infausto.

4.- HISTOLOGIA HEPATICA:

El elemento más característico de la cirrosis hepática son los nódulos de regeneración. Este se caracteriza por la desorganización de la arquitectura trabecular y la existencia de hepatocitos de mayor tamaño de lo normal con nucleos hipercromáticos y tendencia a la división amitótica.

La fibrosis, secundaria al colapso de reticulina o a la proliferación de las fibras de colágeno, constituye otro de los fenómenos sustanciales de la cirrosis y provoca la pérdida de la estructura del lobulillo.

Completa el cuadro básico la necrosis hepatocitaria, de intensidad variable pero siempre presente en algún momento de la enfermedad.

Se distinguen dos tipos morfológicos, la cirrosis micronodular y la macronodular. Estos parecen estar más relacionados con el momento evolutivo de la enfermedad que con la etiología o etiopatogenia de la misma, siendo éste un tema de continua discusión entre los Hepatólogos.

En la forma micronodular, septal o portal, el hígado presenta una superficie homogénea y regular, constituida por nódulos de pequeño tamaño (inferiores a 5 mm). La afectación lobulillar es difusa y compromete a todos los espacios porta. Es la que encontramos, normalmente en las cirrosis de tipo alcohólico o nutricionales o mixtas.

La forma macronodular muestra nódulos de muy distinto tamaño que alcanzan, o superan, el centímetro, separados en ocasiones por anchas bandas de colapso o depresiones fibróticas. Estos confieren a la superficie hepática un aspecto groseramente irregular. Representan a las cirrosis posthepatíticas, criptogenéticas o al estadio final de cualquier otra etiología.

Los estudios histológicos de los 40 pacientes del estudio se clasificaron siguiendo, básicamente, los dos grandes grupos citados anteriormente. Hay que destacar que un pequeño número de pacientes tenían una

histología hepática normal y su hipertensión portal estaba provocada por una trombosis portal. También hay que contemplar la presencia en nuestro estudio de un caso de fibrosis congénita hepática con hipertensión portal.

E.- PARAMETROS DE BIOQUIMICA PLASMATICA.

1.- CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE CATECOLAMINA:

Hemos determinado en nuestros pacientes una muestra de las concentraciones plasmáticas de Noradrenalina, Adrenalina y Dopamina en los enfermos hipertensos portales estudiados.

METODO.- La determinación se ha efectuado mediante cromatografía líquida de alta resolución (Higt Performance Liquid Chromatography -H.P.L.C.-).

En primer lugar se procedió al aislamiento cromatográfico de adsorción sobre alúmina.

En segundo lugar se efectuó valoración mediante HPLC con detector electroquímico.

VALORES NORMALES.-

- NORADRENALINA 100- 600 pgr/ ml.
- ADRENALINA 10- 80 pgr/ ml.
- DOPAMINA 10- 150 pgr/ ml.

La utilidad de la medición de las catecolaminas plasmáticas en este estudio, viene en función de un doble

objetivo:

1.- Consideramos que la determinación de niveles plasmáticos de catecolaminas es útil para estimar la función del Sistema Nervioso Simpático en los pacientes con hipertensión portal.

2.- Se han determinado para evaluar el papel del Sistema Simpato-Adrenal en la regulación de los procesos fisiológicos y fisiopatológicos en estos pacientes.

Los niveles de estas tres catecolaminas estudiadas, reflejan con eficacia la actividad o el estado funcional del Sistema Simpato-adrenal.

Como los valores se ven muy influidos por numerosos factores alguno de ellos muy sutiles como el haber fumado algún cigarrillo, la postura durante la extracción, el dolor y la ansiedad que provoca una venopunción, una hipoglucemia, el ejercicio, etc., la extracción de las muestras han seguido la siguiente metodología:

- La extracción de sangre ha sido siempre a través de un catéter venoso colocado con una anterioridad mínima de 30 minutos.

- El enfermo siempre ha estado en reposo y en decúbito supino durante un mínimo de 45 minutos antes de la extracción.
- Ningún enfermo ha fumado en las 6 horas previas a la extracción.
- El ayuno previo a la toma de muestras sanguíneas nunca superó las 3 horas.
- Ningún enfermo estaría tomando medicación alfa o beta bloqueante adrenérgico.
- Inmediatamente después de la extracción se procedió a la separación del plasma y seguida de la congelación del mismo.

IV.- METODO INFORMATICO.

El estudio informático de los datos obtenidos, de los distintos parámetros valorados en esta Tesis Doctoral, se ha realizado en un ordenador PC Investronic, modelo 640 X- Turbo.

Se han empleado los siguientes programas:

- IBM / MSDOS, versión 3.1.
- d BASE III, versión 1.0, como base de datos.
- STATMODE, versión 1986 de S.C. COLEMAN, como procesador estadístico de datos.

Para la confección de tablas y gráficos se ha utilizado el programa HARWARD GRAPHIC (SOFTWARE PUBLISHING CORPORATION) para cuyo manejo se ha empleado un ordenador IBM Personal Sistem/ 2, Modelo 50 con sistema Operativo DOS 3.3 con disco duro de 40 Mb.

Empleamos una impresora matricial EPSON FX- 850 para su impresión en papel.

Una vez obtenidas las diferentes hemodinámicas y bioquímicas, se aplicó el Test de la T de Studens para datos independientes cuando los elementos que componen los grupos son distintos.

Las medias aritméticas con desviación standart se ha empleado, principalmente, para las representaciones gráficas.

RESULTADOS. -

Nº protocolo	EDAD	SEXO	PO ₂ arterial	PCO ₂ arterial	Saturacion Hb O ₂
	años		mm Hg	mm Hg	%
198	28	H	70	35	96
197	47	V	76	32	98
196	46	V	75	28	96
195	51	V	88	23	97
194	67	V	88	26	99
190	47	V	70	34	95
189	69	V	65	31	95
188	59	H	72	32	92
187	58	V	76	34	95
186	35	V	103	27	99
185	58	V	70	32	95
184	43	V	78	35	93
181	73	V	57	30	91
180	56	V	70	34	93
179	65	V	84	32	96
178	66	H	97	33	98
177	50	V	105	25	99
175	54	H	102	28	99
166	58	V	72	37	96
165	45	V	86	31	96
169	59	V	60	34	94
161	51	V	101	29	99
159	61	H	75	29	95
158	60	H	85	29	97
156	57	V	106	32	98
152	52	V	69	37	93
148	67	H	83	34	96
147	71	V	61	30	91
156	39	V	88	39	95
145	66	V	65	39	92
142	65	V	68	42	94
138	58	V	80	36	97
137	55	H	60	28	91
131	71	V	101	33	97
115	43	V	64	30	89
111	48	V	60	28	90
99	38	V	89	38	97
84	45	V	89	43	96
52	47	V	68	37	93
4	25	V	96	33	97

Nº PROTOCOLO	INDICE CARDIACO l/min./m ²	FRECUENCIA CARDIACA lat/min.	PRESION ARTERIAL MEDIA mm Hg
198	3.91	113	86.6
197	4.85	83	80
196	5.56	100	103.3
195	4.62	67	106.6
194	4.56	83	91.6
190	6.34	109	95
189	4.46	84	83.3
188	10.28	98	113.3
187	8.08	90	93.3
186	5.27	91	103.3
185	5.47	98	100
184	4.50	84	103.3
181	4.15	85	140
180	3.94	80	103.3
179	4.15	80	116.6
178	2.79	70	101.6
177	2.73	77	80
175	5.35	110	110
166	5.47	92	113.3
165	3.1	74	116.6
169	3.23	86	93.3
161	7.80	99	113.3
159	3.72	81	120
158	4.79	90	115
156	4.31	79	106.6
152	6.18	100	83.3
148	3.01	102	150
147	3.28	81	120
146	5.13	94	95
145	2.89	91	106.6
142	5.24	88	86.6
138	4.46	81	93.3
137	2.05	119	100
131	3.81	76	103.3
115	6.74	100	116
111	6.23	130	63.3
99	5.83	113	105
84	5.09	97	100
52	3.42	68	116.7
4	7.25	76	80

Nº PROTOCOLO	PRESION AURICULA DERECHA mm Hg	PRESION VENTRICULO DERECHO mm Hg	PRESION ARTERIA PULMONAR mm Hg	PRESION CAPILAR PULMONAR mm Hg
198	6	13	13	9
197	5	12	15	10
196	4	9	7	3
195	5	10	16	12
194	7	8	14	5
190	0	9	14	5
189	0	3	5	1
188	0	7	10	7
187	4	16	23	15
186	0	5	11	2
185	4	13	22	15
184	2	13	15	11
181	1	13	14	7
180	1	6	11	5
179	2	13	17	12
178	0	5	11	2
177	0	4	3	3
175	-2	3	6	1
166	2	10	15	6
165	1	6	9	5
169	5	13	17	12
161	2	8	9	3
159	0	6	6	3
158	0	5	8	3
156	6	12	15	10
152	1	8	14	8
148	10	12	15	6
147	0	7	13	5
146	7	20	31	22
145	4	10	14	6
142	4	15	21	10
138	1	6	6	1
137	1	15	17	6
131	9	18	19	11
115	1	10	9	2
111	5	13	19	10
99	-2	7	5	4
84	3	9	11	8
52	1	6	9	4
4	3	9	12	6

Nº PROTOCOLO	RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS dinas/sg/cm ⁻⁵	RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES dinas/sg/cm ⁻⁵	INDICE TRABAJO SISTOLICO VENTRICULAR IZQUIERDO gr-m/lat/m ²	INDICE TRABAJO SISTOLICO VENTRICULAR DERECHO gr-m/lat/m ²
198	975	48	36.6	3.3
197	650	43	56.5	4.1
196	754	30	76	2.3
195	887	35	89	10.3
194	713	76	64.8	5.3
190	716	68	71.27	11.1
189	767	38	59.6	3.6
188	642	17	150	14.2
187	469	42	95.7	23.2
186	728	64	80	8.7
185	916	67	65	13.6
184	991	39	65.6	9.3
191	1.443	73	90	8.7
180	1.212	75	66	6.9
179	1.180	52	74	10.6
178	1.614	16	54.2	6.0
177	1.277	16	37.2	1.4
175	1.072	74	74.4	3.9
166	715	58	86.9	10.5
165	1.175	41	76.2	5.5
169	1.227	69	41.6	6.2
161	670	36	153.3	7.5
159	1.399	35	72.8	3.8
158	1.182	52	49.8	2.2
156	996	49	71.7	6.6
152	664	48	70.2	10.9
148	2.160	139	57.8	2.1
147	1.522	101	63.4	7.1
146	714	73	54.5	17.8
145	1.422	121	43.4	1.5
142	772	103	62.2	13.8
138	1.113	57	55.2	8.2
137	2.856	317	22.1	3.7
131	1.092	93	63	6.8
115	785	48	104.5	7.3
111	432	124	40.6	9.1
99	811	8	71	0.7
84	742	61	65.8	5.7
52	1.422	63	78	5.5
4	531	41	96	11.7

Nº PROTOCOLO	PRESION	PRESION	GRADIENTE PRESION
	SUPRAHEPATICA	SUPRAHEPATICA	ENCLAVADA - P.
	LIBRE	ENCLAVADA	LIBRE (PE-PL)
	(mm Hg)	(mm Hg)	(mm Hg)
198	22	50	28
197	11	29	18
196	24	37	13
195	10	20	10
194	7	20	13
190	1	15	14
189	8	20	12
188	12	40	28
187	10	32	22
186	10	28	18
185	10	42	32
184	9	32	23
181	3	15	12
180	14	49	35
179	6	24	18
178	17	43	24
177	10	26	16
175	11	38	27
166	16	26	10
165	14	20	6
169	35	40	5
161	10	30	20
159	9	24	15
158	12	40	28
156	14	51	37
152	6	25	19
148	8	33	25
147	6	26	20
146	19	26	7
145	14	19	5
142	12	18	6
138	15	24	9
137	6	16	10
131	8	28	20
115	12	15	3
111	7	30	23
99	14	16	12
84	4	34	30
52	18	42	24
4	10	49	39

Nº PROTOCOLO	GRUPO DE CHILD	FLUJO SANGUINEO HEPatico (K)	HEPATOGRAMA VENAS SUPRAHEPATICAS (GRADOS)	DISTRIBUCION ARTERIAL INTRAHEPATICA (TIPOS)
198	C	14	IV	II
197	A	21	II	II
196	B	22	III	III
195	B	15	II	I
194	B	25	II	III
190	A	24	II	I
189	A	18	III	III
188	C	15	IV	III
187	B	10	III	III
186	A	22	IV	III
185	C	16	IV	III
184	B	17	II	III
181	C	21	III	III
180	C	15	IV	III
179	B	27	II	II
178	A	27	III	III
177	B	21	III	III
175	A	37	III	III
166	A	19	III	III
165	B	19	III	III
169	C	20	IV	III
161	A	20	IV	III
159	A	31	II	II
158	C	18	IV	III
156	C	21	III	III
152	B	26	II	III
148	A	24	II	II
147	A	20	III	II
146	C	16	IV	III
145	A	25	II	III
142	C	15	III	III
138	A	17	III	III
137	C	11	II	III
131	B	21	III	III
115	A	20	II	I
111	A	21	III	III
99	B	13	II	II
84	A	14	II	II
52	B	26	II	III
4	B	14	III	III

N° PROTOCOLO	NORADRENALINA pgr/ml	ADRENALINA pgr/ml	DOPAMINA pgr/ml
--------------	-------------------------	----------------------	--------------------

198	210	105	100
-----	-----	-----	-----

197	180	175	250
-----	-----	-----	-----

196	130	180	35
-----	-----	-----	----

195	105	100	580
-----	-----	-----	-----

189	95	90	450
-----	----	----	-----

184	105	60	35
-----	-----	----	----

178	120	130	650
-----	-----	-----	-----

175	180	170	280
-----	-----	-----	-----

166	420	130	50
-----	-----	-----	----

158	125	60	40
-----	-----	----	----

156	45	30	25
-----	----	----	----

142	250	105	100
-----	-----	-----	-----

131	105	100	45
-----	-----	-----	----

99	105	110	30
----	-----	-----	----

HISTOLOGIA HEPATICA

Nº PROTOCOLO	NORMAL + TROMBOSIS PORTAL	CIRROSIS POSTHEPATICA	CIRROSIS ALCONOLICO NUTRICIONAL	FIBROSIS CONGENITA HEPATICA
198		X		
197		X		
196			X	
195	X			
194			X	
190			X	
189			X	
188			X	
187			X	
186			X	
185			X	
184			X	
181		X		
180			X	
179			X	
178		X		
177			X	
175		X		
166			X	
165			X	
169			X	
161			X	
159		X		
158	X			
156			X	
152			X	
148		X		
147			X	
146		X		
145			X	
142			X	
138			X	
137			X	
131			X	
115	X			
111			X	
99			X	
84		X		
52			X	
4				X
TOTALES	3	9	27	1

ANALISIS ESTADISTICOS DE LOS RE-

SULTADOS. -

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS. -

Hemos intentado detectar, en una población de enfermos con hipertensión portal, dos grupos bien definidos de pacientes:

- 1) Pacientes con Estado Circulatorio Hiperdinámico.
- 2) Enfermos con Hipertensión Arterial Pulmonar.

Una vez realizados los estudios de hemodinámica hepática, sistémica y pulmonar a los 40 enfermos, se nos planteó la dificultad de definir los criterios de Hipertensión Pulmonar y de Hiperdinamia:

A) CRITERIOS QUE HAN DEFINIDO LA HIPERTENSION PULMONAR.

Consideramos que los pacientes debían pertenecer a este grupo cuando poseían uno de los siguientes datos:

- Presión Media Arterial Pulmonar superior a 19 mmHg.
- Presión Sistólica de Arteria Pulmonar superior a 30 mmHg.

Ambas determinaciones debían ser tomadas siempre en situación de reposo.

b) CRITERIOS QUE HAN DEFINIDO EL ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.

Hemos considerado que para que uno de nuestros pacientes perteneciera a este grupo, debía presentar todas y cada una de las siguientes características:

- Índice Cardíaco superior a 4.5 l/minuto/m^2 .
- Resistencias Vasculares Sistémicas inferiores a $1.200 \text{ dinas/cm/segundo}^{-5}$.
- Índice de Trabajo Sistólico de Ventrículo Izquierdo superior a $60 \text{ gramos/latido/m}^2$.

Estos criterios seguidos para la inclusión de nuestros enfermos en los grupos con alteraciones hemodinámicas, han sido mucho más estrictos que los establecidos clásicamente por GORDON Y DEL GUERCIO⁵³.

En un total de 40 enfermos estudiados con hipertensión portal, hemos detectado las siguientes alteraciones hemodinámicas:

- 19 enfermos, el 47 % del total, cumplieron los criterios establecidos para ser considerado portadores de un ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO, como única alteración hemodinámica.

- 6 pacientes, el 15 % del total, cumplieron los criterios de inclusión en el grupo de HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.

De estos 6 enfermos:

* 5 pacientes, el 83,3 % de los hipertensios pulmonares, presentaron simultaneamente ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO + HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR. Contando a estos enfermos, vemos que el total de enfermos hiperdinámicos ha sido el 24.

* Solamente en 1 enfermo diagnosticamos una HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR aislada.

- Unicamente 15 pacientes, el 37.5 % del total, no presentaron ninguna de estas dos alteraciones hemodinámicas. (GRAFICO 1)

Agrupando a los pacientes según los hallazgos hemodinámicos, podemos esquematizar los resultados de la siguiente forma:

- Enfermos con ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO..	24..	60%
- Enfermos con HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.....	6..	15%
- Total de enfermos estudiados.....	40.	100%

HEMODINAMICA SISTEMICA Y PULMONAR HIPERTENSION PORTAL

ECH = 24 (60%)

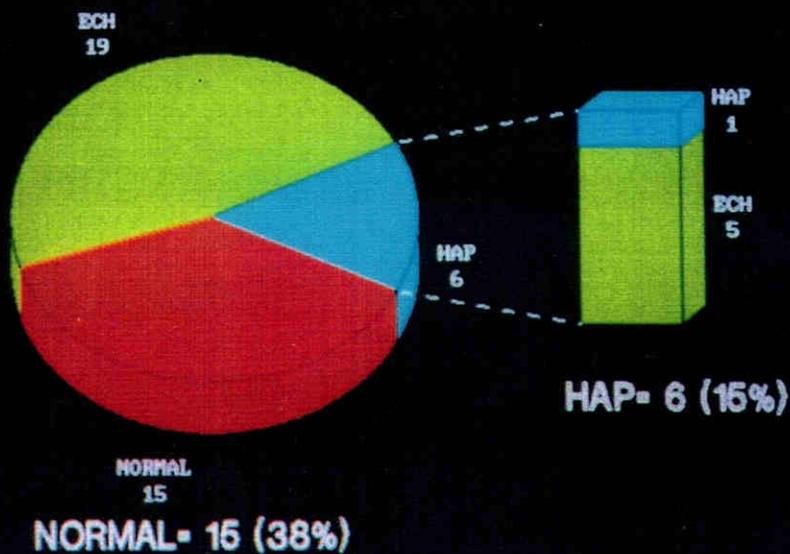


GRAFICO 1

Como ya se expuso en el apartado correspondiente, los dos principales objetivos de este estudio han sido:

- 1) Detectar grupos de Hiperdinamia y de Hipertensos Pulmonares en una población de pacientes portales.
- 2) Estudiar aisladamente ambos grupos para profundizar en sus mecanismos etiopatogénicos.

Una vez detectados y definidos los dos grupos principales, uno con 24 pacientes hiperdinámicos y otro con 6 enfermos hipertensos pulmonares, se ha procedido a:

- * Estudiar aislada e individualmente cada uno de estos grupos.

- * Realizar un análisis estadístico comparativo entre estos dos grupos bien definidos de enfermos y la totalidad del grupo de pacientes estudiados. En dicho análisis estadístico se incluyen la totalidad de los parámetros de hemodinámica sistémica, pulmonar y hepática, y los niveles de catecolaminas. (TABLAS I, II, III)

- * Efectuar un análisis estadístico individual de los principales parámetros de hemodinámica hepática y de

función hepática estudiados en este trabajo, relacionándolos con la totalidad de los parámetros de hemodinámica sistémica, pulmonar y hepática valorados en el estudio.

DESCRIPCION DE LAS SIGLAS UTILIZADAS

IC	Indice Cardiaco
FC	Frecuencia Cardiaca
PAM	Presion Arterial Media
PAD	Presion Auricula Derecha (Media)
PVD	Presion Ventriculo Derecho (Media)
PAP	Presion Arterial Pulmonar (Media)
PCP	Presion Capilar Pulmonar
RVS	Resistencias Vasculares Sistemicas
RVP	Resistencias Vasculares Pulmonares
ITSVD	Indice Trabajo Sistolico Ventriculo Derecho
ITSVI	Indice Trabajo Sistolico Ventriculo Izquierdo
Pa O2	Presion arterial de Oxigeno
Sat HbO2	Saturacion de Oxigeno de la hemoglobina
Pa CO2	Presion arterial de Anhidrido Carbonico
FSH	Flujo Sanguineo Hepatico
PL	Presion Suprahepatica Libre
PE	Presion Suprahepatica Enclavada
GR PE-PL	Gradiente Presion Enclavada - Presion Libre
N.S.	No Significativo
mm Hg	Milimetros de Mercurio
ml	Mililitros
pgr	Picogramos
HAP	HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR
ECH	ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO

	<u>TOTAL</u> N=40	<u>H.A.P.</u> N=6	<u>E.C.H.</u> N=24
EDAD años	53.8 ± 11.6	56.5 ± 11.5	50.6 ± 10.6
SEXO	32 V - 8 H	6 V	21 V - 3 H

I C l/min/m ²	4.86 ± 1.64	5.78 ± 1.67	5.81 ± 1.39	P=0.02 (TOTAL-ECH)
F C lat/min.	90.4 ± 14.3	96.8 ± 18.2	94.0 ± 13.3	N.S.
P A M mm Hg	102.7 ± 29.4	90.2 ± 14.3	97.7 ± 13.4	N.S.

P A D mm Hg	2.61 ± 2.7	5.50 ± 2.1	2.41 ± 2.24	P<0.01 (HAP-ECH)
P V D mm Hg	9.43 ± 3.7	15.83 ± 2.7	9.50 ± 4.1	P<0.001 (TOTAL-HAP)

TABLA I

	<u>TOTAL</u> N=40	<u>H.A.P.</u> N=6	<u>E.C.H.</u> N=24	
P A P	13.0 ± 5.6	22.5 ± 4.4	13.2 ± 6.4	P<0.001 (TOTAL-HAP)
P C P	6.9 ± 4.7	13.8 ± 4.6	7.1 ± 5.3	P=0.001 (TOTAL-HAP)

R V S	1035.2 ± 464.8	732.5 ± 254.7	768.1 ± 185.7	(TOTAL-ECH) P=0.003
R V P	65.2 ± 50.3	83.6 ± 29.1	54.2 ± 25.3	P=0.01 (HAP-ECH)

ITSVI	70.1 ± 25.7	63.5 ± 18.1	77.3 ± 26.9	N.S.
ITSVD	7.5 ± 4.7	14.1 ± 5.9	8.9 ± 5.2	P<0.01 (TOTAL-HAP) P<0.05 (HAP-ECH)

TABLA II

	<u>TOTAL</u> N=40	<u>H.A.P.</u> N=6	<u>E.C.H.</u> N=24	
PE mm Hg	29.8 ± 10.6	29.3 ± 7.8	28.5 ± 9.28	N.S.
PL mm Hg	11.6 ± 6.1	11.0 ± 4.2	10.8 ± 4.7	N.S.
GRADIENTE PE - PL mm Hg	18.1 ± 9.7	18.3 ± 10.0	17.7 ± 9.7	N.S.
F S H %	20.0 ± 5.4	16.6 ± 4.1	20.8 ± 11.0	P=0.05 (TOTAL-HAP)

NOR- ADRENALINA pgr/ml	155.3 ± 92.8	177.5 ± 102.5	169.5 ± 100.5	N.S.
ADRENALINA pgr/ml	110.3 ± 44.3	102.5 ± 3.5	121.1 ± 46.2	N.S.
DOPAMINA pgr/ml	190.7 ± 218.9	72.5 ± 38.8	155.5 ± 186.1	N.S.

TABLA III

FLUJO SANGUINEO HEPATICO

	TIPO I n=3	TIPO II n=19	TIPO III n=18	
IC l/mn/m ²	4.59 ± 0.8	4.33 ± 1.27	5.36 ± 1.91	P<0.05
PAP mm Hg	9.00 ± 5.19	12.5 ± 4.1	14.3 ± 6.9	S.L.
GRADIENTE PE - PL mmHg	20.0 ± 6.24	16.1 ± 8.37	20.1 ± 11.3	N.S.
ITSVI gr-m/lt/m ²	67.9 ± 9.9	67.5 ± 17.2	70.5 ± 34.4	N.S.
PAM mm Hg	103.3 ± 20.8	107.1 ± 17.5	98.1 ± 13.9	N.S.
Pa O ₂ mm Hg	84.3 ± 15.3	79.3 ± 16.4	78.3 ± 12.2	N.S.

TABLA IV

GRUPOS DE CHILD

	A n=16	B n=13	C n=11	
IC l/min/m ²	4.86[±] 1.47	4.95[±] 1.55	4.77[±] 2.07	N.S.
PAP mm Hg	11.18[±] 4.10	12.53[±] 5.75	16.27[±] 6.52	P=0.01
FSH %	25.31[±] 3.20	19.69[±] 5.55	16.63[±] 3.13	P<0.01
GRADIENTE PE - PL mmHg	17.18[±] 8	17.23[±] 9.3	20.72[±] 12.6	N.S.
ITVI gr-m/lt/m ²	71.22[±] 27.15	73.59[±] 15.42	59.95[±] 22.71	N.S.
PAM mm Hg	104.3[±] 19.7	99.97[±] 13.3	103.62[±] 15.3	N.S.
PO2 mm Hg	79.1[±] 15.3	84.8[±] 11.4	73.2[±] 14.5	P<0.05

TABLA V

PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA

	15 - 30 mm Hg n=22	⏏ 30 mm Hg n=18	
IC l/min/m ²	4.52 ± 1.4	5.28 ± 2.1	S.L.
PAP mm Hg	13.1 ± 6.3	12.9 ± 4.9	N.S.
FSH %	22.4 ± 10.8	19.5 ± 6.3	P=0.05
ITSVI gr-m/lt/m ²	66.8 ± 17.9	73.9 ± 32.7	N.S.
Pa O ₂ mm Hg	77.9 ± 14.2	81.0 ± 12	N.S.
PAM mm Hg	102.3 ± 15.5	102.6 ± 17.8	N.S.

TABLA VI

PRESION SUPRAHEPATICA LIBRE

	< 14 mm Hg N=27	> 14 mm Hg N=13	
IC l/min/m ²	5.18 ± 1.79	4.18 ± 1.0	P=0.04
PAP mm Hg	13.25 ± 5.2	12.53 ± 6.6	N.S.
FSH %	20.14 ± 5.9	19.53 ± 4.5	N.S.
P E mm Hg	28.1 ± 9.2	34.1 ± 12.6	S.L.
GRADIENTE PE - PL mmHg	19.1 ± 8.2	15.7 ± 12.2	N.S.
RVP dinas/sg/cm ⁻⁵	63.1 ± 32	52.8 ± 18	N.S.

TABLA VII

GRADIENTE PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA-LIBRE

	n=11 <10 mmHg	n=14 10 - 20 mmHg	n=15 > 20 mmHg	
IC l/min/m ²	4.48 ± 1.39	4.78 ± 1.35	5.23 ± 2.03	N.S.
PAP mm Hg	14.5 ± 7.4	11.5 ± 4.7	13.3 ± 4.9	N.S.
FSH %	17.3 ± 3.85	26.1 ± 12	19.2 ± 6.9	P=0.02
ITSVI gr-m/lt/m ²	63.9 ± 24.1	73.4 ± 26.1	70.7 ± 27.7	N.S.
Pa O ₂ mm Hg	74.5 ± 12.1	80.7 ± 16.3	81.4 ± 13.9	N.S.
PAM mm Hg	102.6 ± 9.5	100.5 ± 17.5	102.6 ± 19.3	N.S.

TABLA VIII

HEPATOGRAMA DE VENAS SUPRAHEPATICAS

	GRADO II n=15	GRADO III n=16	GRADO IV n=9	
IC l/min/m ²	4.53 ± 1.36	4.85 ± 1.5	5.53 ± 2.20	P<0.05
PAP mm Hg	12.7 ± 3.82	12.1 ± 6.04	14.6 ± 7.53	N.S.
FSH %	24.2 ± 13	20.2 ± 5.9	17.4 ± 2.74	P<0.05
GRADIENTE PE - PL mm Hg	15.2 ± 8.3	18.6 ± 10.1	22.3 ± 10.6	P<0.001
ITSVI gr-m/lt/m ²	66.7 ± 18.7	69.1 ± 16.9	77.1 ± 44.2	N.S.
PAM mm Hg	102.8 ± 20.7	99.3 ± 18.8	102.3 ± 10.5	N.S.
Pa O ₂ mm Hg	71.2 ± 15.7	81.6 ± 17.3	79.8 ± 15.1	N.S.

TABLA IX

DISTRIBUCION ARTERIAL INTRAHEPATICA

	TIPO I n=3	TIPO II n=8	TIPO III n=29	
IC l min m2	5.90 \pm 1.12	4.23 \pm 0.95	4.93 \pm 1.78	P<0.05
PAP mm Hg	13.0 \pm 3.6	11.8 \pm 4.3	13.3 \pm 6.2	N.S.
FSH %	19.6 \pm 4.5	20.5 \pm 6.2	18.9 \pm 5.4	N.S.
ITSVI gr/m/lt/m2	88.1 \pm 16.4	61.7 \pm 12.3	70.1 \pm 28.5	N.S.
PAM mm Hg	105.6 \pm 10.5	109.6 \pm 22.1	100.1 \pm 14.9	N.S.
Pa O2 mm Hg	74.0 \pm 12.4	78.3 \pm 9.7	80.1 \pm 15.7	N.S.

TABLA X

HIPOXEMIA ARTERIAL

Pa O ₂	n=19  75 mm Hg	n=21  75 mm Hg	
IC l/min/m ²	4.87 ± 1.86	4.86 ± 1.44	N.S.
PAP mm Hg	13.1 ± 4.8	12.9 ± 6.5	N.S.
FSH %	19.9 ± 5.1	22.2 ± 12.2	P=0.05
GRADIENTE PE - PL mm Hg	16.5 ± 9.6	19.7 ± 9.8	N.S.
ITSVI gr-m/lat/m ²	68.1 ± 28.3	71.3 ± 23.9	N.S.
PCP mm Hg	6.5 ± 3.4	7.2 ± 5.2	N.S.
PAM mm Hg	107.7 ± 11.2	103.9 ± 15.1	N.S.
RVP dinas/cm/sg	79.1 ± 62.9	52.7 ± 28.1	P<0.01

TABLA XI

DISCUSSION. -

DISCUSION. -

1. - HIPERTENSION PORTAL Y ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.
2. - HIPERTENSION PORTAL E HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.
3. - DISCUSION PORMENORIZADA DE PARAMETROS DE HEMODINAMICA HEPATICA Y DE VALORACION FUNCIONAL HEPATICA, RELACIONADOS CON LAS ALTERACIONES DE LA HEMODINAMICA SISTEMICA Y PULMONAR.
 - A. - FLUJO SANGUINEO HEPATICO.
 - B. - GRUPOS DE CHILD.
 - C. - PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA.
 - D. - GRADIENTE ENTRE PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA Y LIBRE.
 - E. - PRESION SUPRAHEPTICA LIBRE.
 - F. - DISTRIBUCION ARTERIAL INTRAHEPATICA.
 - G. - PRESION ARTERIAL DE OXIGENO.

1. - HIPERTENSION PORTAL Y ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.

KOWALSKY Y ABELMAN⁷¹, en 1.953, fueron los primeros autores que describieron la existencia de un Estado Circulatorio Hiperdinámico en los enfermos hepáticos. Detectaron hiperdinamia en el 30 % de una población de cirróticos alcohólicos-nutriciales. Desde entonces, hasta nuestros días, continua teniendo vigencia esa cifra del 30-40 % de hiperdinamia en los pacientes hepáticos. (GONZALEZ⁵¹, 1.981; NAVASA⁹⁶, 1988).

En este estudio, a pesar de que se han establecido unos criterios más estrictos que los empleados por GORDON Y DEL GUERCIO⁵³ para definir el Estado Circulatorio Hiperdinámico, hemos demostrado que en el 60 % de los enfermos hipertensos portales estudiados existía una hiperdinamia. Por lo tanto, la incidencia detectada es bastante superior a la citada en la bibliografía.

a) Hiperdinamia y hemodinámica sistémica.

El grupo de 24 enfermos con Estado Hiperdinámico mantenían:

- Un Índice Cardíaco de 5.81 ± 1.39 l/min/m². Hay

que recordar que la cifra normal de Índice Cardíaco en el adulto oscila entre 2.5 y 4.3 l/min/m², por lo que comprobamos que las cifras detectadas son muy superiores a las normales. Debido a ello, el Índice Cardíaco medio de la totalidad de pacientes estudiados ha sido bastante alto (4.86 ± 1.64/min/m²). A pesar de ello, la diferencia entre el Índice Cardíaco del total de los enfermos y el de los 24 hiperdinámicos fue significativa (P = 0.02). (TABLA I y GRAFICO 2).

- El Índice de Trabajo Sistólico Ventricular Izquierdo de este grupo de enfermos estaba muy por encima de las cifras normales: 77.3 ± 26.9 gr-m/lat/m². (TABLA II).

- Las Resistencias Vasculares Sistémicas de los pacientes hiperdinámicos estaban significativamente descendidas (768 ± 185) - P = 0.003 -. (TABLA II)

A pesar de que estos pacientes estaban manejando un volumen sanguíneo circulante y un Gasto Cardíaco muy elevado, coexistiendo con una importante vasodilatación periférica, se mantenían totalmente aisintómicos.

La relación continente-contenido se encontraba

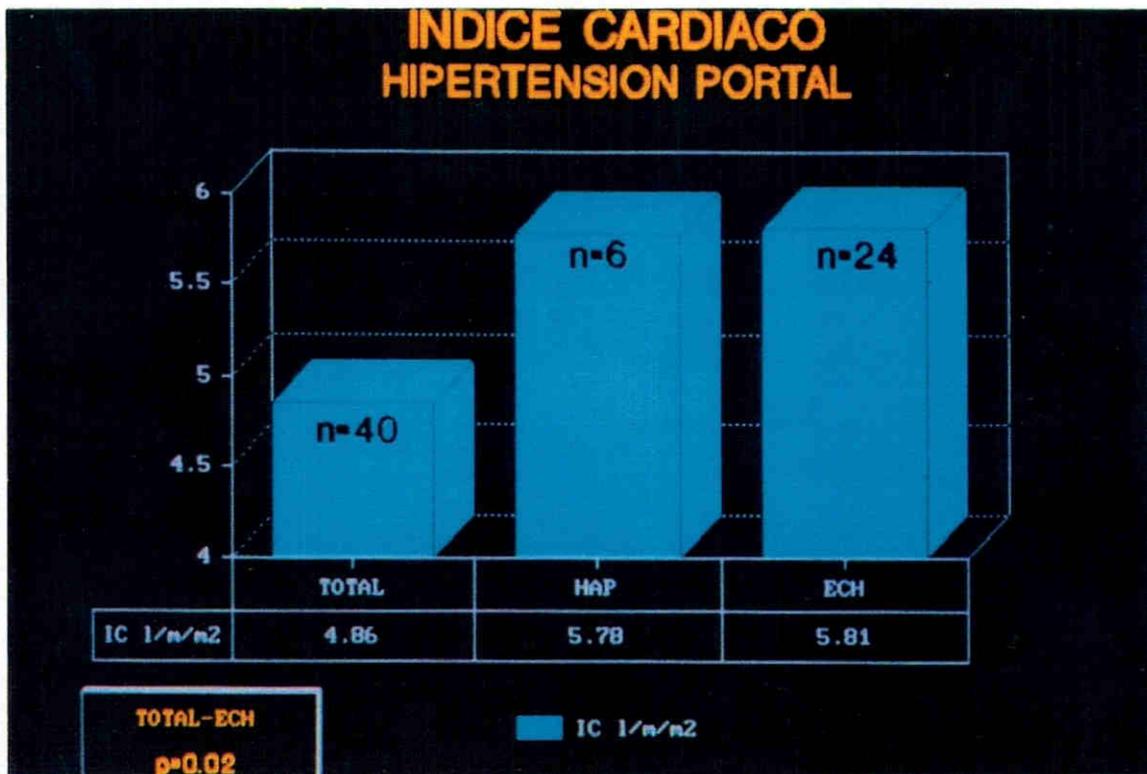


GRAFICO 2

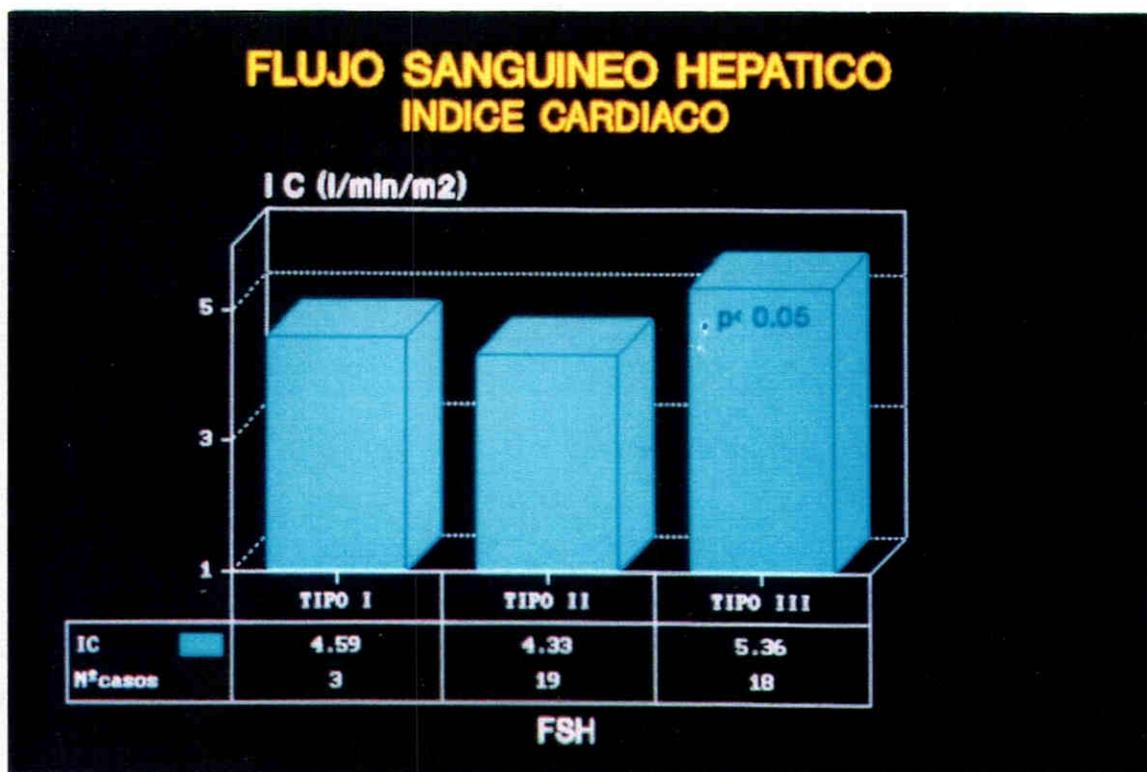


GRAFICO 3

aceptablemente equilibrada, como lo demuestra la presencia de una presión arterial media algo descendida (97.7 ± 13.4 mm Hg) pero dentro de unos límites muy aceptables, suficientes para asegurar una buena perfusión de los tejidos y para que el enfermo no presentara ningún tipo de clínica.

El corazón de estos enfermos, gracias a una magnífica contractilidad miocárdica, ha manejado estos volúmenes sanguíneos circulantes sin ningún signo de desfallecimiento. Las cifras de Índices de Trabajo Ventriculares, tanto izquierdo como derecho, siempre han sido altas, lo que indica que el músculo cardíaco ha estado funcionando como una magnífica bomba, en un punto de la curva de función ventricular de Starling de máxima eficacia. En ningún momento ha "estancado" sangre en las aurículas, como lo demuestra el hecho de que las presiones de llenado de ambas cavidades, las Presiones de Aurícula Derecha e Izquierda, en todo momento se mantuvieron significativamente bajas ($P < 0.01$). (TABLA I)

b) Hiperdinamia y hemodinámica pulmonar.

Resulta muy interesante el hecho de que en el árbol vascular pulmonar de los enfermos hiperdinámicos no repercutió este gran aumento del gasto cardíaco incrementando la presión de arteria pulmonar.

A pesar de manejar cifras de Índice Cardíaco muy altos, la Presión de Arteria Pulmonar Media de este grupo de enfermos fue rigurosamente normal: 13.2 ± 6.4 mmHg. (TABLA II).

Pacientes con importante hiperaflujo no tenían hipertensión pulmonar. Sin embargo, como vemos en el Gráfico 1, observamos que el grupo de enfermos con hipertensión pulmonar también presentaba unas cifras elevadas de Índice Cardíaco. La diferencia entre el grupo de hiperdinámicos y el otro grupo de hipertensos pulmonares ha radicado en las Resistencias Vasculares Pulmonares. El enfermo hiperdinámico presentaba una importante disminución de estas Resistencias, mientras que el que se convertía en hipertenso pulmonar las incrementaba significativamente ($P = 0.01$).

Los enfermos hiperdinámicos compensaban el hiperaflujo pulmonar mediante una vasodilatación del árbol vascular pulmonar, mientras que el que no era capaz de mantener las Resistencias Vasculares Pulmonares descendidas desencadenaba una Hipertensión Arterial pulmonar.

A pesar del hiperaflujo a través de la arteria pulmonar, ninguno de estos pacientes hiperdinámicos presentó hipoxemia o desaturación de la hemoglobina en

sangre arterial. No obstante, mantuvieron la tendencia a la hiperventilación que han presentado la totalidad de los enfermos de este estudio ($PCO_2 = 32.6 \pm 5$ mm Hg).

c) Hiperdinamia y hemodinámica hepática.

Nos ha sorprendido el hecho de no haber encontrado diferencia significativa entre las cifras de Presión Suprahepática Enclavada, Presión Suprahepática Libre y el Gradiente entre Enclavada y Libre entre los enfermos hiperdinámicos, hipertensos pulmonares y la totalidad de pacientes estudiados.

Todos los pacientes hiperdinámicos tenían Presión Suprahepática Enclavada elevada (28.5 ± 9.2 mmHg), Presión Suprahepática Libre también alta (10.8 ± 4.7 mm Hg), y un Gradiente entre ambas Presiones Enclavada-Libre sensiblemente elevado (17.7 ± 9.7 mm Hg. (TABLA III). Sin embargo, estas cifras eran muy similares a las del total de enfermos. Podemos, pues, afirmar que el enfermo hiperdinámico va a tener presiones similares en el árbol portal al normodinámico.

Nos llamó la atención el hecho de que estos enfermos hiperdinámicos que estaban manejando un Gasto Cardíaco alto, un volúmen sanguíneo circulante muy elevado que probablemente provocaría un hiperflujo a nivel

del sistema vascular hepático, no tuvieran Presiones más elevadas en el sistema portal.

Enfermos que en teoría presentaban un hiperaflujo a través del sistema vascular debido a un Índice Cardíaco muy alto, presentaban las mismas Presiones de Enclavamiento, Libre y Gradientes que otros enfermos que tenían Índices Cardíacos Bajos.

Todo parecía indicar que un mayor volúmen circulante, un mayor Índice Cardíaco, un teórico hiperaflujo no iba a desencadenar un mayor grado de hipertensión portal. Sospechábamos, en una principio, que no íbamos a comprobar la "Teoría anterograda" de la etiopatogenia de la hipertensión portal, la que defendía que el aumento de presión portal estaba desencadenado por un hiperaflujo a través de su árbol vascular.

Pero cuando hemos analizado individualmente a la Presión Suprahepática enclavada, aislando un grupo de enfermos con Presiones de Enclavamiento superiores a 30 mmHg, es decir, a los de mayor hipertensión portal (Tabla VI), hemos comprobado que los pacientes con mayor hipertensión portal tenían un Índice Cardíaco significativamente más elevado (5.28 ± 2.1 l/min/m²) que los que padecían un menor grado de hipertensión portal (4.52 ± 1.4 l/min/m²).

Un Índice Cardíaco elevado no va a implicar aumento de presiones sinusoidales, pero si parece evidente que en los enfermos con mayor hipertensión portal, ese mayor volúmen sanguíneo circulante está jugando un papel claro en su etiopatogenia.

A pesar de que el gradiente entre presión Enclavada y Libre de los enfermos hiperdinámicos era muy similar al del total de pacientes, incluso al de los hipertensos pulmonares (Tabla III), al estudiar aisladamente este Gradiente, encontramos que cuando el Gradiente es muy elevado, superior a 20 mm Hg, el Índice Cardíaco es sensiblemente superior (5.23 ± 2.03 l/min/m²) al que encontramos cuando el Gradiente era mínimo (IC 4.48 ± 1.39 l/min/m²).

Cuando estudiamos la Presión Suprahepática Libre, encontramos que el Índice Cardíaco es significativamente más alto ($P = 0.04$) cuando la Presión Libre es menor de 14 mm Hg. (GRAFICO 20).

A mayores niveles de Presión Libre, el Gradiente PE - PL desciende. Sabemos que el grado de hipertensión portal está en relación con el Gradiente de presiones, que a su vez está íntimamente relacionado con la existencia de circulación colateral, de shunts porto-sistémicos, y por lo tanto con una sobrecarga circulato-

ria.

Ante estos hallazgos podemos afirmar, aunque no de una forma concluyente, que los factores que favorecen la aparición de hiperdinamia:

- Niveles altos de Presión Suprahepática Enclavada.
- Niveles bajos de Presión Suprahepática Libre.
- Gradientes amplios entre la Presión Suprahepática Enclavada y Libre.

Cuando analizamos el Flujo Sanguíneo Hepático, encontramos que precisamente los enfermos que tienen un menor FSH son los que presentaron un Gasto Cardíaco más elevado ($P < 0.05$).

En nuestra casuística 18 de los 40 enfermos tenían un FSH muy disminuido (Tipo III), es decir, inferior a un 19 % del volumen sanguíneo circulante. Precisamente este grupo tenía un Índice Cardíaco de 5.36 ± 1.91 l/minuto/m², frente al resto de los pacientes que poseían un FSH normal o aceptablemente conservado (4.33 ± 1.27 l/m/m²).

Una vez más comprobamos que el hecho de tener un Gasto Cardíaco muy alto no implica tener un Flujo Sanguíneo Hepático total incrementado, sino más bien todo lo contrario. El FSH de la totalidad de los 40 pacientes fué de $21.1 \pm 5.47 \%$ y el de los 24 pacientes hiperdinámicos de $20.8 \pm 11.1 \%$. No hubo diferencias significativas entre ellos, lo que nos indica que las variaciones del estado hemodinámico del enfermo, la aparición de una hiperdinamia no ha influido en los cambios del Flujo Sanguíneo Hepático total. Sin embargo, como comprobamos anteriormente, el hecho de que el enfermo tuviese un FSH muy descendido (Tipo III), si que influyó decisivamente para que se incrementara el Índice Cardíaco, para que apareciese hiperdinamia. (GRAFICO 3)

Llegamos a las mismas conclusiones cuando estudiamos la Distribución Arterial Intrahepática, un parámetro angiográfico que nos va a informar de las Resistencias Vasculares Intrahepáticas, del Flujo Sanguíneo Arterial Intrahepático.

La mayoría de los enfermos presentaban una Distribución Arterial Intrahepática Tipo III (típico "árbol de invierno" en la imagen arteriográfica) y manejan un Índice Cardíaco sensiblemente más alto ($4.63 \pm 1.68 \text{ l/min/m}^2$) que el resto de los enfermos que teóricamente tenían una mejor vascularización arterial ($4.23 \pm$

0.95 l/min/m²) - P < 0.05 -. (TABLA X) -GRAFICO 4-.

Hemos encontrado resultados paralelos entre un parámetro ganmagráfico, como es el Flujo Sanguineo Hepático y otro parámetro arteriográfico, como es la Distribución Arterial Intrahepática. Con ambos llegamos a la conclusión de que los enfermos con menores flujos sanguíneos hepáticos, con peor vascularización, son los que presentan un Índice Cardíaco más elevado.

Con independencia de los estudios de catecolaminas circulantes, que más adelante comentaremos, vamos intuyendo una clara relación entre la presencia de hiperdinamia con los cambios de presiones en el árbol portal y con los Flujos Sanguineos Hepáticos.

Estamos consiguiendo ASOCIAR HIPERDINAMIA CON ALTERACIONES DE LA HEMODINAMICA HEPATICA.

d) Hiperdinamia y parámetros de valoración funcional hepática.

Uno de los parámetros que hemos seleccionado para valorar el estado funcional hepático ha sido el Hepatograma de Venas Suprahepática.

El Hepatograma ofrece una valoración muy

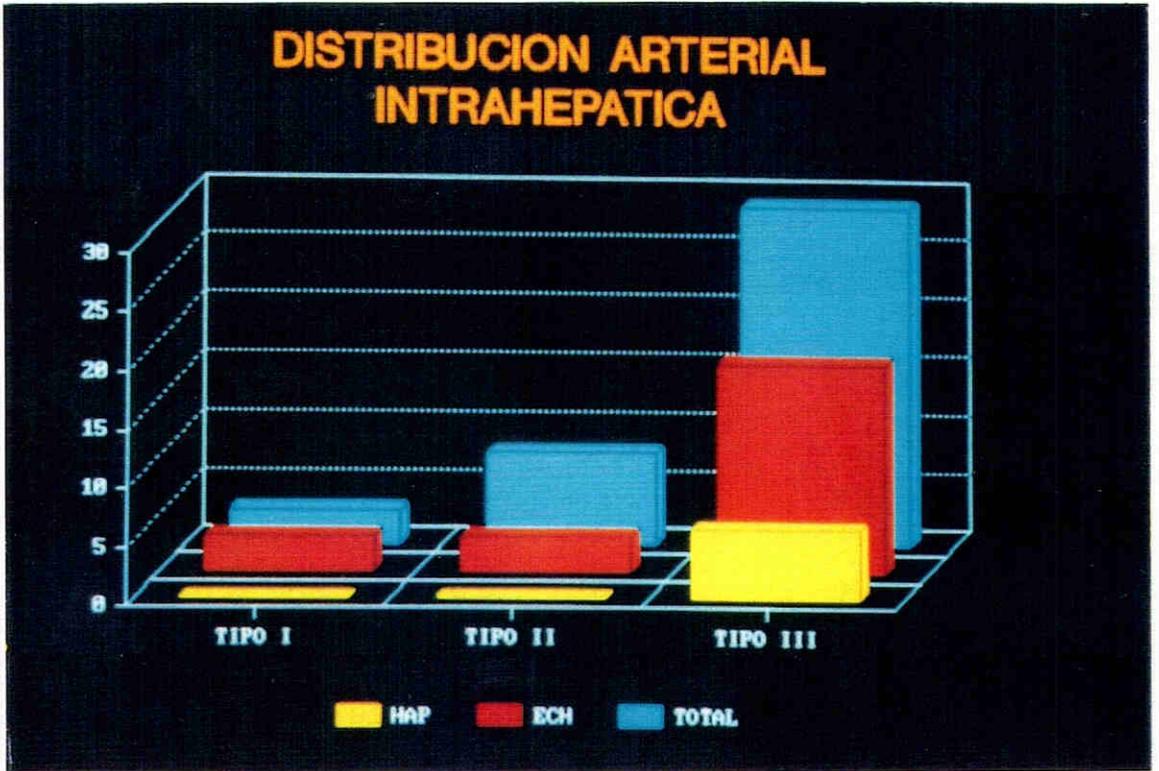


GRAFICO 4

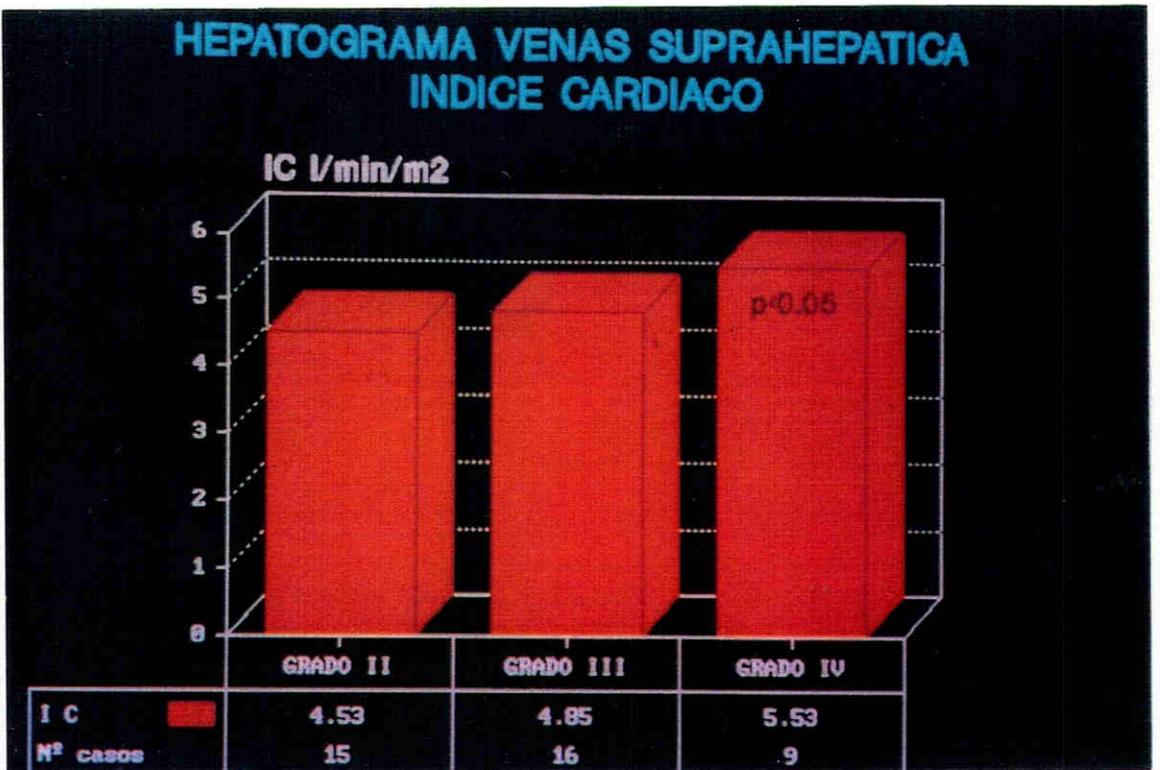


GRAFICO 5

directa del grado de afectación funcional del parénquima hepático. Hemos clasificado los hallazgos del Hepatograma en cuatro grados, tras valorar, principalmente, el número de ramificaciones venosas y la compresión que sobre ellas ejercen los nódulos de regeneración.

La mayoría de los enfermos de este estudio pertenecían a los Grados III y IV, es decir a los Grados de mayor afectación parenquimatosa.

Hemos encontrado un Índice Cardíaco significativamente elevado en los pacientes que presentaban un Hepatograma tipo IV, es decir, en los enfermos que padecían una mayor afectación del parénquima hepático (Tabla IX). El Índice Cardíaco de este grupo fue de 5.53 ± 2.20 frente a 4.53 ± 1.36 l/min/m² que presentaban los enfermos con menor afectación ($P < 0.05$). (GRAFICO 5)

Hemos comprobado que a medida que se afectaba el Hepatograma, el Flujo Sanguíneo Hepático iba disminuyendo. Los Enfermos con una afectación Grado IV presentaban en nuestro estudio un descenso muy importante y significativo ($P < 0.05$) del Flujo Sanguíneo Hepático.

Hasta ahora, todos los datos disponibles indican que aparece hiperdinamia en los enfermos con un Flujo Sanguíneo Hepático disminuido y en los que

presentan una mayor afectación parenquimatosa.

Nos sorprendió, cuando continuábamos analizando los resultados de este estudio, que la gran mayoría de los enfermos hiperdinámicos, el 80 % de ellos, pertenecían a los Grupos A y B de CHILD. Únicamente 5 enfermos, el 20.8 %, estaban en el Grupo C. (GRAFICO 6)

En la revisiones bibliográficas normalmente encontramos descrita la hiperdinamia asociada a insuficiencia hepática avanzada, en pacientes con deterioro general, con ascitis, coincidiendo con hemorragia digestiva o con insuficiencia renal funcional, o sea, en enfermos del Grupo C de CHILD.

En la Tabla V observamos como el Índice Cardíaco se mantenía muy similar, sin diferencias significativas, en todos los enfermos con independencia de pertenecer al Grupo A, B o C de CHILD.

De los 40 enfermos de este estudio, únicamente 11 (28 %) pertenecían al Grupo C de CHILD. De estos enfermos, que teóricamente tenían un mayor deterioro funcional hepático, solamente 5 (60 %) presentaban hiperdinamia.

Aunque no hemos podido relacionar la presencia

de hiperdinamia con el Grupo C de CHILD, con una hipertensión portal más evolucionada, si podemos afirmar que estos enfermos tenían un Índice de Trabajo Ventricular izquierdo, una contractilidad miocárdica, sensiblemente menor que el resto. (59.9 ± 22.7 frente a 71.22 ± 27.1 gr-m/latido/m²).

En nuestro estudio, los enfermos que pertenecían al Grupo C de CHILD tenían un significativo descenso del Flujo Sanguíneo Hepático, que era muy inferior al resto de los pacientes de los Grupos A y B. Como anteriormente hemos encontrado asociada la hiperdinamia con los menores Flujos Sanguíneos Hepáticos, sospechamos que deben existir otros factores que estén influyendo en la aparición de la hiperdinamia, distintos a los cambios en el Flujo, que justifiquen esta aparente contradicción.

Hemos encontrado hiperdinamia en muchos pacientes en Grado A y B de CHILD, en enfermos sin ascitis, sin hemorragias digestivas, en pacientes que se desenvolvían haciendo una vida normal sin signos de encefalopatía hepática e incluso sin padecer insuficiencia renal funcional. Por lo tanto, no coincidimos con la mayoría de los que defienden que la hiperdinamia es un proceso que aparece en los estadios terminales de la enfermedad.

GRUPOS DE CHILD HAP - ECH

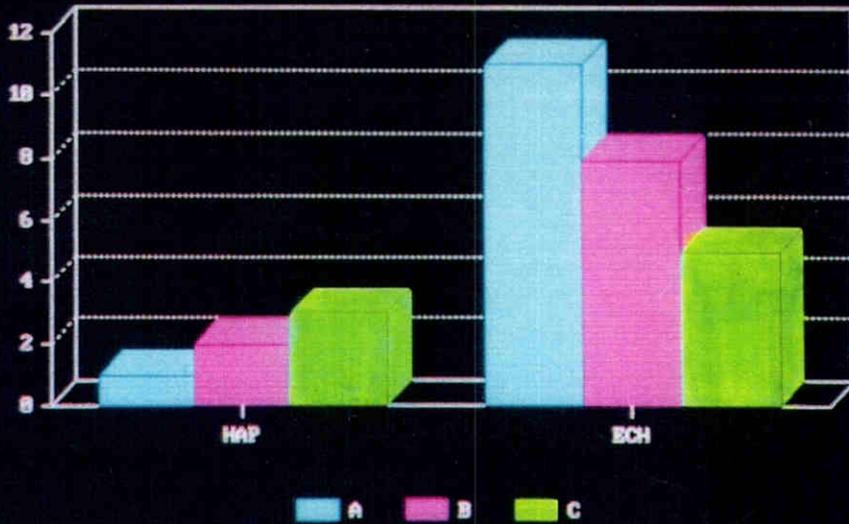


GRAFICO 6

HISTOLOGIA HEPATICA HEMODINAMICA

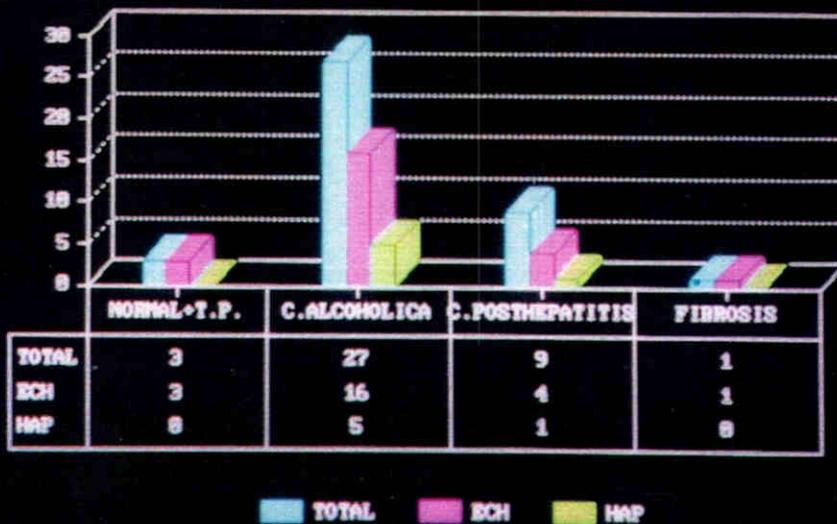


GRAFICO 7

Al valorar la histología hepática de los enfermos de este estudio, destacamos el hecho de que la mayor parte de los pacientes hiperdinámicos, el 66%, padecían una cirrosis de tipo alcohólica. (GRAFICO 7)

También presentaban hiperdinamia 3 pacientes (12.5 %) con histología hepática normal e hipertensión portal presinusoidal prehepática por trombosis portal, 1 paciente con fibrosis hepática congénita y, únicamente 4 enfermos, el 16.6 % de todos los hiperdinámicos, padecían una cirrosis post-hepatítica.

En la revisión bibliográfica hemos observado que otros autores también encuentran un predominio de cirrosis alcohólico-nutricionales entre los enfermos que padecen alteraciones circulatorias tipo Estado Circulatorio Hiperdinámico. Muchos coinciden en que la incidencia de hiperdinamia en las cirrosis posthepatíticas es baja. (VOROBIOFF¹³⁸, 1983; MAS⁸⁸, 1988)

E) Hiperdinamias y catecolaminas plasmáticas.

En un intento de detectar algunas sustancias humorales como causantes de hiperdinamia, hemos cuantificado los niveles en plasma sanguíneo de algunas catecolaminas: Dopamina, Noradrenalina y Adrenalina en los 40 enfermos hipertensos portales.

Analizando la totalidad de los enfermos, encontramos que la cifra media de Noradrenalina (155.3 ± 92.8 pcgr/ml) estaba dentro de los límites normales. Los niveles de Noradrenalina no variaron significativamente, aunque se elevaron débilmente, cuando apareció un Estado Circulatorio Hiperdinámico (169.5 ± 100.5 pcgr/ml).

Resulta muy interesante el hecho de que hayamos detectado niveles altos de Dopamina en todos los enfermos estudiados (190.7 ± 218.9 pcgr/ml/), mientras que en los enfermos hiperdinámicos descendía sensiblemente, aunque sin significación estadística (155.5 ± 156.6 pcgr/ml). La existencia de una dispersión de datos en dos enfermos aislados hizo que éstas variaciones no tuvieran una relevancia estadística.

Hemos encontrado niveles altos de Adrenalina plasmática en la totalidad de enfermos estudiados. Llama la atención que los niveles de Adrenalina eran ligeramente superiores en los enfermos hiperdinámicos, precisamente en los pacientes con una mayor vasodilatación periférica, con menores resistencias vasculares sistémicas, aunque las diferencias no fueron significativas. (TABLA III)

Con los niveles obtenidos de catecolaminas plasmática podemos afirmar que hemos detectado, como

otros autores, una hiperreactividad del Sistema Nervioso Simpático en estos enfermos hipertensos portales, con cifras de Adrenalina y Dopamina que tienden a elevarse.

Para que, a pesar de esta hiperreactividad simpática, los enfermos hayan mantenido resistencias vasculares muy descendidas, han debido existir otros mecanismos vasodilatadores que no solamente compensen estos efectos vasoconstrictores de las catecolaminas, sino que los superen, descendiendo las resistencias vasculares.

Esperábamos encontrar en los enfermos hiperdinámicos un descenso notable de las catecolaminas circulantes, ya que éstos presentaban unas resistencias vasculares muy disminuidas. Al no haber podido confirmar este aspecto, afirmamos que, en este estudio, la disminución de las resistencias vasculares sistémicas no han sido debidas a un descenso de las catecolaminas plasmáticas.

2.- HIPERTENSION PORTAL E HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.-

A pesar de que habíamos establecido unos criterios muy estrictos para considerar a un enfermo hipertenso pulmonar, el 15 % de los pacientes estudiados presentaron criterios de hipertensión arterial pulmonar.

De los 6 enfermos hipertensos pulmonares, 5 presentaban además un Estado Circulatorio Hiperdinámico, es decir, coexistían ambas alteraciones hemodinámicas.

Ello nos hizo pensar que el principal factor desencadenante de la hipertensión pulmonar era un hiperflujo, por un Índice Cardíaco elevado. Si fuese así, deberíamos haber encontrado los mayores niveles de presión en arteria pulmonar en los enfermos con mayor Índice Cardíaco. Cuando relacionamos éste con la presión arterial pulmonar nos encontramos que el grupo de 24 enfermos hiperdinámicos, los de mayor Índice Cardíaco, tenían unos niveles de presión de arteria pulmonar dentro de los límites normales, más bien bajos (13.2 ± 6.4 mm Hg). Sin embargo, los enfermos que de verdad tenían Hipertensión Pulmonar, no eran estrictamente hiperdinámicos y mantenían una Presión Arterial Media muy elevada (22.5 ± 4.4 mm Hg) (TABLA II). Ello nos hacía pensar que la hiperdinamia no fue la principal desencadenante de la

hipertensión pulmonar, que tendrían que existir otros factores ya que de los 24 enfermos hiperdinámicos solamente 5 padecían hipertensión pulmonar.

Cuando valoramos las presiones en las cavidades cardiacas derechas encontramos que, efectivamente, los enfermos hipertensos pulmonares tenían unas Presiones de Ventrículo Derecho significativamente elevadas ($P = 0.001$) con respecto a la totalidad de enfermos, ya fuesen hiperdinámicos o normodinámicos. (TABLA I)

El hecho de que el ventrículo derecho tuviese que susperar unas Presiones en Arteria Pulmonar altas, hicieron que las Presiones Ventriculares Derechas Medias se incrementaram significativamente. También se elevaron, aunque no de forma significativa, las Presiones de Aurícula Derecha. Esto nos indica que el corazón derecho no llegó a claudicar en ningún momento en estos enfermos hipertensos pulmonares. (GRAFICO 8).

Es muy interesante comprobar que la hipertensión pulmonar de estos enfermos hipertensos portales no era de tipo postcapilar. Cuando estudiamos la Presión Capilar Pulmonar de todos los enfermos, ésta se mantenía en cifras absolutamente normales (6.9 ± 4.7 mm Hg) (TABLA II). En los enfermos hiperdinámicos cifras muy similares (7.1 ± 5.3 mm Hg), no existiendo diferencias

PRESIONES CAVIDADES DERECHAS Hipertension Portal

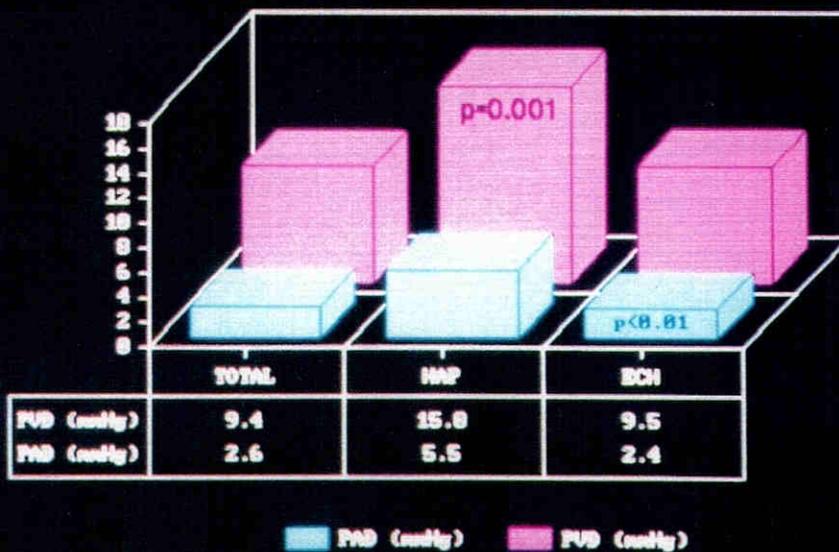


GRAFICO 8

PRESIONES PULMONARES HIPERTENSION PORTAL

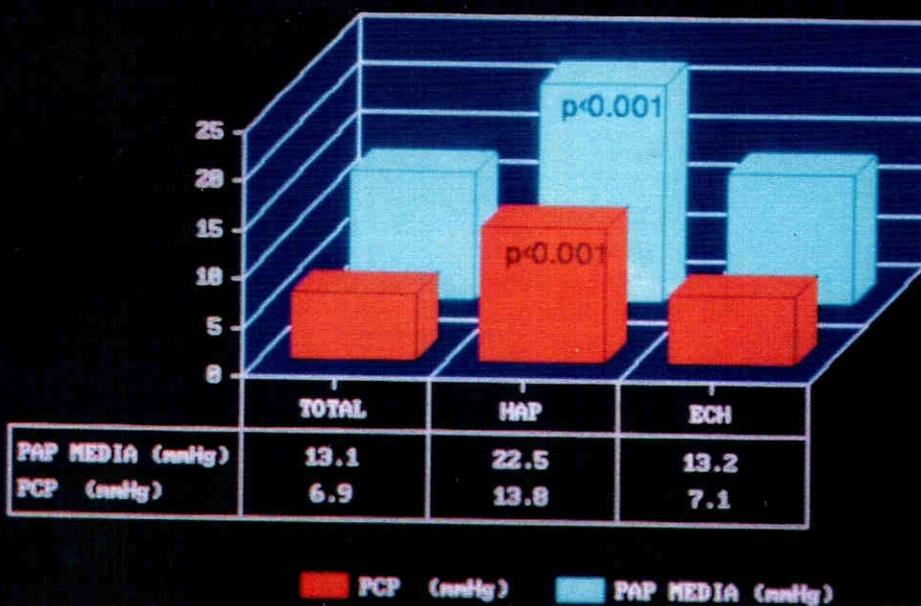


GRAFICO 9

significativas. No obstante en los enfermos hipertensos pulmonares se incrementó sensiblemente (13.9 ± 4.6 mm Hg) ($P = 0.001$). A pesar de que la Presión Capilar Pulmonar estaba más elevada que en el resto de los pacientes, ésta se encontraba dentro de los límites de absoluta normalidad, lo que nos llevó a deducir que la Hipertensión Pulmonar nunca fué de tipo postcapilar, es decir, por un fracaso ventricular izquierdo. (GRAFICO 9).

Profundizando en la etiología de esta Hipertensión Pulmonar nos encontramos con unas Resistencias Vasculares Pulmonares significativamente incrementadas ($P < 0.001$) en los enfermos hipertensos pulmonares. Este grupo de 6 enfermos mantenían, además, un Gasto Cardíaco bastante elevado al igual que el resto de pacientes hiperdinámicos. Únicamente se hicieron hipertensos pulmonares los enfermos que incrementaron las Resistencias Vasculares Pulmonares por algún motivo. Ello provocó un desequilibrio en la relación Flujo/Resistencia, por lo que se incrementó la presión hidrostática de arteria pulmonar.

Es destacable el hecho de que los enfermos hiperdinámicos tuviesen unas Resistencias Vasculares Pulmonares muy bajas, lo que compensó el incremento del Gasto Cardíaco sin elevar las presiones pulmonares. (TABLA II).

Los enfermos con hipertensión pulmonar tuvieron un Índice de Trabajo Ventricular Derecho muy elevado ($P < 0.01$). El corazón derecho, para enviar sangre a los pulmones, tenía que superar una presión de arteria pulmonar elevada, luchar contra unas Resistencias Vasculares Pulmonares muy altas y, además, soportar un hiperflujo o gasto cardiaco muy importante. A pesar de todo ello, el ventrículo derecho respondió muy favorablemente en estos pacientes incrementando su contractilidad, su Trabajo Ventricular, sin signos de desfallecimiento.

Sin embargo, en estos pacientes con Hipertensión Pulmonar, detectamos los peores ventrículos izquierdos de toda la población de enfermos cirróticos estudiados. Tenían unos Índices de Trabajo Sistólico Ventricular Izquierdo muy inferiores a la media (TABLA II). Estos hallazgos son paralelos, se corresponden exactamente con las cifras de Presiones Capilares Pulmonares citadas anteriormente.

El ventrículo izquierdo del enfermo cirrótico con hipertensión pulmonar tiene una clara predisposición a desfallecer, presenta una curva de función ventricular aceptable pero en los límites de la normalidad.

Estos hallazgos son compatibles con los encontrados anteriormente por nuestro grupo en estudios

experimentales con perros. (PEREZ BERNAL Y MORALES MENDEZ¹⁰⁸, 1987)

La Presión Arterial Media del grupo de hipertensos pulmonares se mantuvo en cifras similares a los demás enfermos, no existiendo diferencias significativas entre ellos.

La Frecuencia Cardiaca estuvo discretamente elevada (96.8 ± 18.2 latidos/min) frente a la totalidad de pacientes (90.4 ± 14.3), pero la diferencia no fue significativa. El enfermo hipertenso pulmonar estaba discretamente más taquicárdico que el resto de los pacientes.

Es muy llamativo que el grupo de enfermos hipertensos pulmonares tuviese un Flujo Sanguíneo Hepático más disminuido que el resto de los pacientes, ya fuesen normodinámicos o hiperdinámicos ($P < 0.05$). En el GRAFICO 10 se puede observar como aumenta progresivamente la Presión de Arteria Pulmonar a medida que se va deteriorando el Flujo Sanguíneo Hepático.

De igual manera llama la atención que la mayoría de los enfermos con hipertensión pulmonar, el 83 % , pertenecían a los Grupos B y C de Child, mientras que sólo eran un 17 % los del Grupo A . Esto se corresponde

con lo anterior, ya que hemos demostrado que los enfermos del Grupo C de Child eran los que menor Flujo Sanguíneo Hepático presentaban ($P < 0.001$). (GRAFICO 6).

Los 11 enfermos que pertenecían al Grupo C de Child tenían la presión de Arteria Pulmonar significativamente más alta que el resto de los pacientes.

La Presión de Arteria Pulmonar media de los 16 enfermos del Grupo A de Child era de 11.2 ± 4.1 mm Hg. No hubo diferencia con respecto a los 13 pacientes del Grupo B que presentaron una PAP Media de 12.5 ± 5.7 mm Hg. Sin embargo, esos 11 pacientes del Grupo C incrementaron su PAP significativamente, hasta 16.2 ± 6.5 mm Hg. ($P < 0.01$). (GRAFICO 11).

Con la Hipertensión Arterial Pulmonar y los Grupos de CHILD ha ocurrido exactamente lo contrario que con el Estado Circulatorio Hiperdinámico. Mientras que los enfermos hiperdinámicos se encontraban principalmente en los Grupos A y B de CHILD, es en el Grupo C donde se encuentran los enfermos con Presiones de Arteria Pulmonar más altas y un mayor número de pacientes hipertensos pulmonares.

En este caso no existe contradicción cuando los

FLUJO SANGUINEO HEPATICO PRESION ARTERIAL PULMONAR

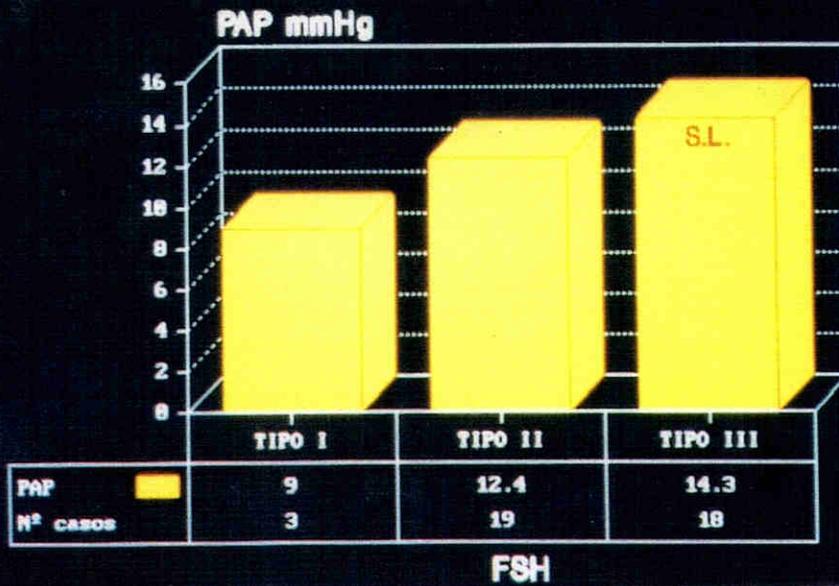


GRAFICO 10

GRUPOS DE CHILD PRESION ARTERIAL PULMONAR

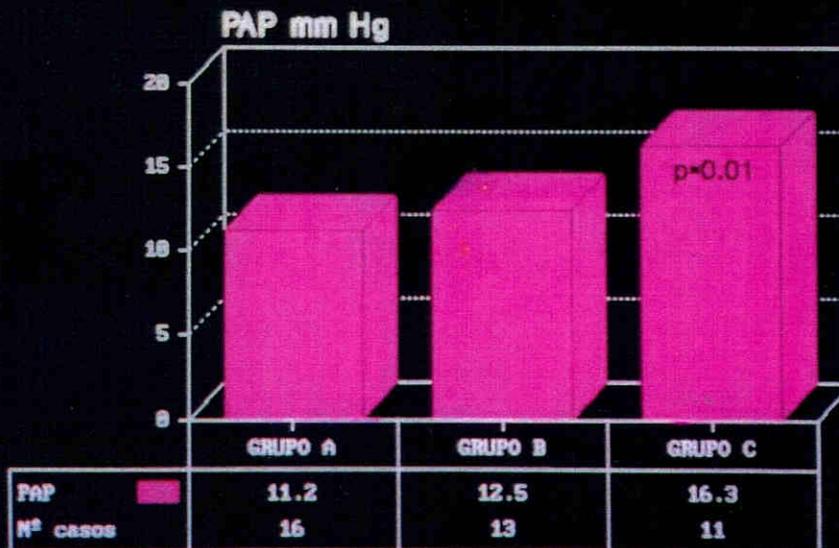


GRAFICO 11

relacionamos con el Flujo Sanguíneo Hepático. Se han relacionado estrechamente Grupo C de Child, Flujos Sanguíneos Hepáticos bajos y Presiones de Arteria Pulmonar más elevadas.

Cuando valoramos las Resistencias Vasculares Intrahepáticas mediante las imágenes arteriográficas, manejando la Distribución Arterial Intrahepática, hemos encontrado que todos los enfermos hipertensos pulmonares pertenecían al Tipo III, al que mayor deterioro vascular angiográfico tenía. No obstante, cuando hemos intentado relacionar los tres tipo angiográficos con la Presión Arterial Pulmonar no ha resultado estadísticamente significativo, sencillamente porque la mayoría de los pacientes, el 72.6 % pertenecían al Tipo III angiográfico, al patrón denominado "árbol de invierno". Esta desigualdad en los Grupos influyó para que el estudio estadístico no resultase positivo. No obstante, resulta evidente que el 100 % de los enfermos con hipertensión pulmonar pertenecían al grupo de mayor deterioro angiográfico, al de mayor resistencias vasculares intrahepáticas. (GRAFICO 4).

La mayoría de los enfermos con hipertensión pulmonar e hipertensión portal, padecían una mayor afectación hepática, Grados III y IV del Hepatograma de Venas Suprahepáticas.

Con respecto a la histología hepática, sigue resultando llamativo el hecho de que el mayor número de enfermos hipertensos pulmonares (el 83.3 %) padecían una cirrosis alcohólica.

Parece que este tipo de lesión histológica es el que mayores trastornos hemodinámicos provoca, ya sea a nivel sistémico o pulmonar. Sólo el 16.6 % presentaba una histología compatible con cirrosis posthepatítica (GRAFICO 12).

Habíamos comprobado que el grupo de enfermos con Hipertensión Pulmonar tenía unas Resistencias Vasculares Pulmonares significativamente elevadas con respecto a los demás enfermos, ya fuesen normodinámicos ó hiperdinámicos. No obstante, los hipertensos pulmonares tenían unas Resistencias Vasculares Sistémicas igual de disminuidas que los hiperdinámicos (732.5 ± 254.7 dinas/sg/ cm⁻⁵). Intentamos estudiar el perfil de las catecolaminas plasmáticas en este grupo de hipertensos pulmonares y nos llamaba la atención que éstos eran los que presentaban los niveles más altos de Noradrenalina del total de los enfermos, mientras que poseían las cifras más bajas de Dopamina.

A pesar de que la Dopamina tiene un efecto vasoconstrictor a nivel de la arteria pulmonar, el hecho

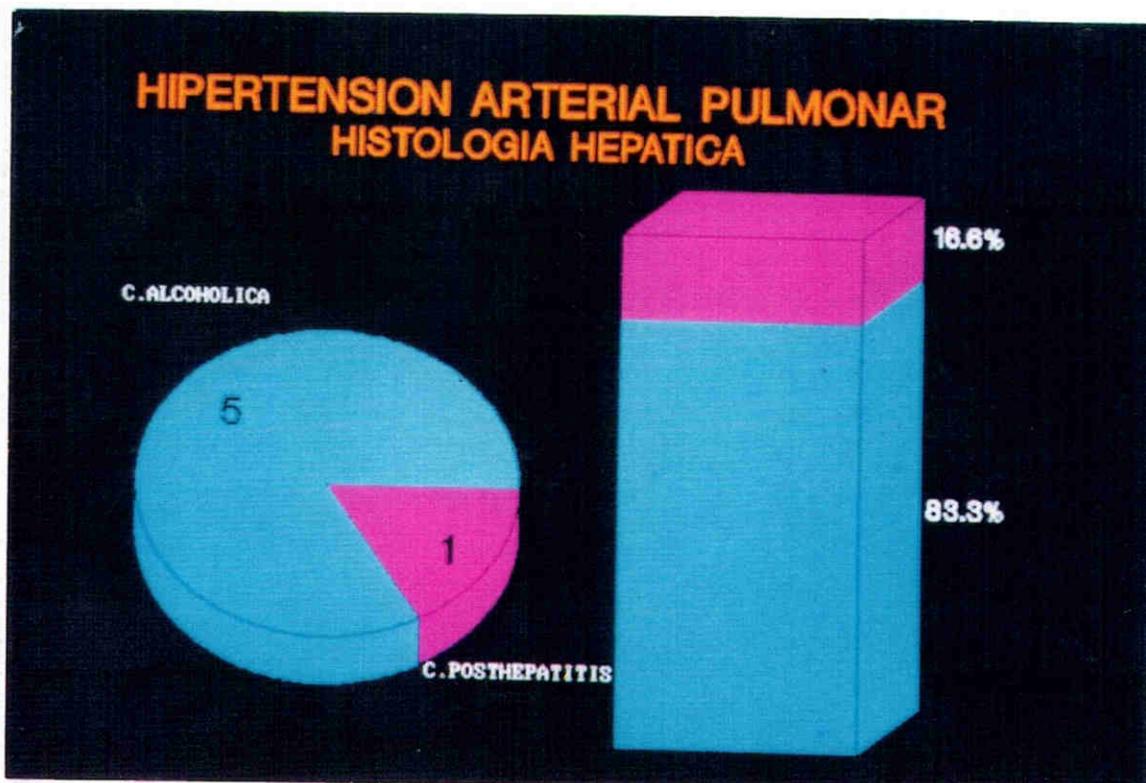


GRAFICO 12

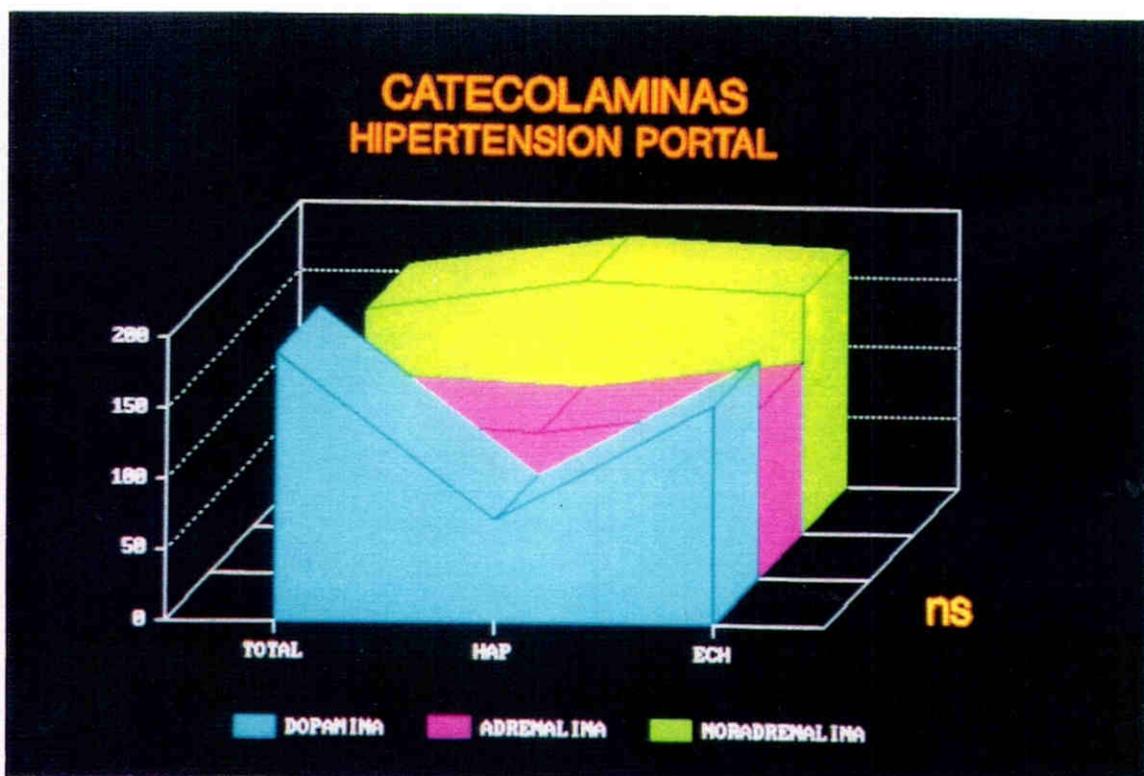


GRAFICO 13

de que los enfermos hipertensos pulmonares tuviesen los niveles más bajos en plasma (72.5 ± 32.8 pcg/ml), nos hace deducir que existían otros factores que provocaban vasoconstricción a nivel vascular pulmonar. (GRAFICO 13).

Posiblemente el Indice Cardiaco elevado y la Vasoconstricción arteriolar pulmonar debida a la Noradrenalina plasmática circulante, sensiblemente elevada en estos enfermos (hiperaflujo y vasoconstricción) estaban provocando una elevación de la presión pulmonar, junto a otros posibles factores no detectados.

3.- DISCUSION PORMENORIZADA DE PARAMETROS DE HEMODINAMI-
CA Y DE AFECTACION PARENQUIMATOSA HEPATICA, RELACIO-
NANDOLOS CON LAS ALTERACIONES DE LA HEMODINAMICA
SISTEMICA Y PULMONAR.

A.- FLUJO SANGUINEO HEPATICO.

Habíamos dividido el Flujo Sanguíneo Hepático de estos enfermos en tres grupos. Al Tipo I pertenecían los enfermos con un magnífico FSH, superior al 30 % del Volúmen Sanguíneo Circulante. En el Tipo II se mantenía en FSH entre el 19 y el 30 %. En el Tipo III los pacientes tenían un FSH muy disminuido, siempre por debajo del referido 19 % (TABLA IV).

Unicamente encontramos en este estudio a 3 pacientes con FSH normal (Tipo I), el 7.3 % del total. Quiere decir que muy pocos enfermos hipertensos portales tienen un Flujo Sanguíneo Hepático Total normal.

Un Flujo hepático deteriorado (Tipo II) lo presentaron 19 pacientes, un 47.5 % del total de enfermos. Otros 18 pacientes, el 45 %, tenían Flujo Sanguíneo Hepático muy disminuido (Tipo III).

Ha resultado muy evidente el hecho de que los
pacientes con menor Flujo Sanguíneo Hepático tuviesen un

Índice Cardíaco más elevado ($P < 0.005$). (GRAFICO 3).

Los enfermos con menor Flujo Hepático, los del Tipo III han presentado igualmente unas Presiones de Arteria Pulmonar sensiblemente más altas que el resto de los pacientes (14.2 ± 6.8 mm Hg frente a 11.9 ± 4.2 mm Hg). (GRAFICO 10).

Está claro que los enfermos con menor Flujo Sanguíneo Hepático son los que mayores alteraciones hemodinámicas van a presentar, tanto a nivel sistémico como pulmonar.

Es evidente que cuando el FSH está más disminuido, la hipoxemia es más intensa en los enfermos hipertensos portales. En nuestro estudio la significación estadística estuvo en el límite, quizás por la escasez de la muestra. Los hipoxémicos presentaron una clara disminución del FSH frente a los que no tenían hipoxemia.

Parece claro que el flujo Sanguíneo Hepático iba descendiendo a medida que los enfermos pasaban del Grupo A al B y al C de Child. Este último grupo tenía un FSH de 16.6 ± 3.1 %, significativamente inferior al resto de los enfermos ($P < 0.01$).

El Flujo Sanguíneo Hepático también estuvo más disminuido en los pacientes que tenían una mayor afectación parenquimatosa, conforme demostrábamos con el Hepatograma de las Venas Suprahepáticas: Los del Tipo IV tenían un FSH de $17.4 \pm 2.7 \%$, mientras que los del Tipo I tenían un $24.6 \pm 13 \%$ del volúmen sanguíneo circulante ($P < 0.05$). (GRAFICO 14).

Con respecto a la vascularización arterial hepática, confirmamos una vez más que los enfermos con peor imagen arteriográfica (Tipo III), tenían un FSH muy inferior al resto: $19.8 \pm 5.4 \%$ frente al $20.5 \pm 6.1 \%$, aunque las diferencias no fueron significativas.

Resulta demostrativo que el Flujo Sanguíneo Hepático estuviese muy descendido en los enfermos con Gradientes entre Presión Enclavada y Libre altos. En Gradientes moderados, entre 10 y 20 mm Hg, el FSH se mantenía dentro de los límites normales ($26.1 \pm 12 \%$). Cuando el Gradiente fué superior a 20 mm Hg, el FSH descendió hasta $19.26 \pm 6.9 \%$, con una significación estadística de $P = 0.02$. Esto quiere decir que cuando los Gradientes no son excesivos, el FSH se mantiene en límites aceptables, pero cuando el Gradiente es muy alto desciende "en picado" el Flujo Sanguíneo Hepático.

De igual manera, el Flujo Sanguíneo Hepático se

HEPATOGRAMA VENAS SUPRAHEPÁTICA FLUJO SANGUÍNEO HEPÁTICO

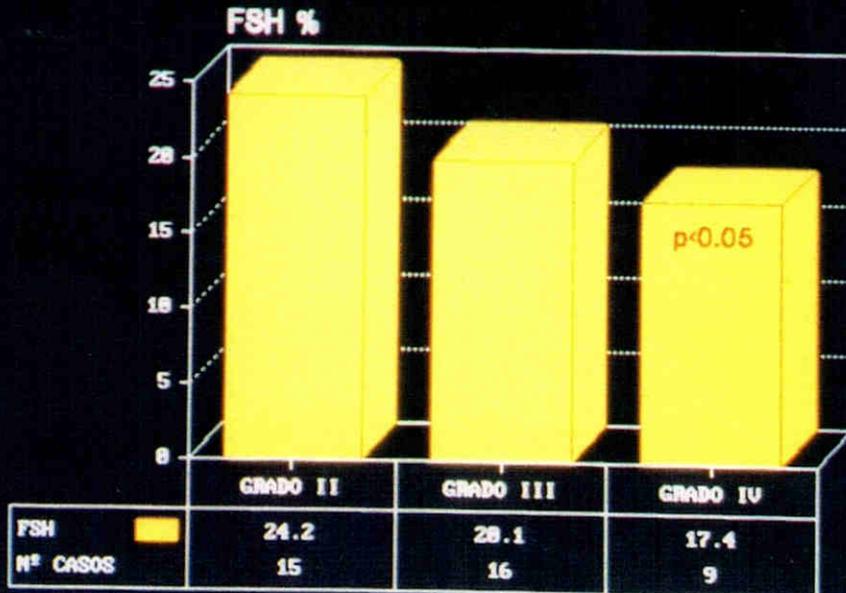


GRAFICO 14

GRUPOS DE CHILD FLUJO SANGUÍNEO HEPÁTICO

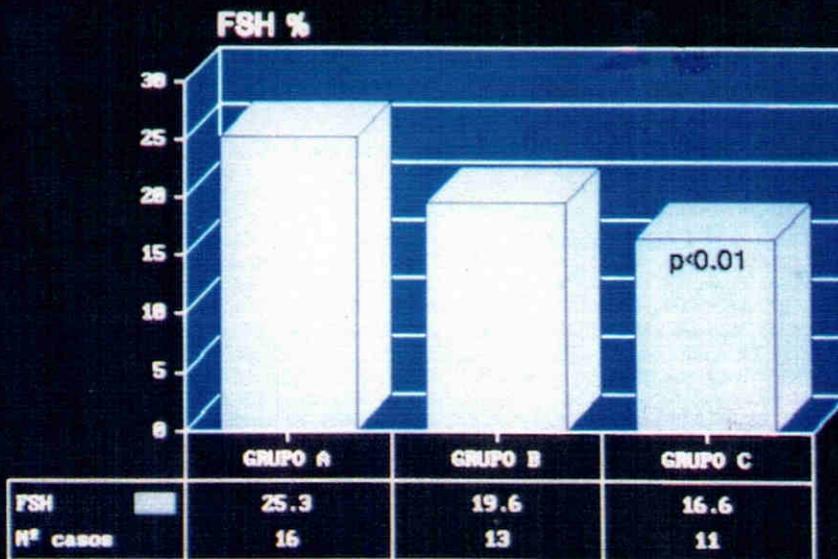


GRAFICO 15

altera en relación con las Presiones Suprahepáticas Enclavadas: Cuando son muy elevados hemos encontrado un FSH significativamente descendido (P = 0.05).

Sin embargo, el Flujo Sanguíneo Hepático no se modificó en relación con las Presiones Suprahepáticas Libres. Cuando la Presión Libre se mantenía en niveles inferiores a 14 mm Hg el FSH fué de 20.14 \pm 5.9 %, mientras que niveles superiores el FSH fué de 19.53 \pm 4.5 %, cifras discretamente inferiores.

B.- GRUPOS DE CHILD.

Aunque no ha existido diferencias significativas entre las cifras de Índice Cardíaco de los pacientes que pertenecían a los Grupos A, B, ó C de Child (Tabla V), nos sorprendió el hecho de que la mayoría de los enfermos hiperdinámicos pertenecieran a los Grupos A y B. Muy pocos tenían un C de Child. (GRAFICO 6). Esperábamos haber encontrado a los pacientes hiperdinámicos entre los que padecían un grado más avanzado de su hepatología y de su hipertensión portal.

Con respecto a la Presión de Arteria Pulmonar, sí que hemos detectado unas diferencias sensibles (P < 0.01) entre los enfermos que pertenecían al Grupo C

y el resto. Los enfermos del Grupo C de Child tenían unas Presiones de Arteria Pulmonar más elevadas que los que presentaban menor deterioro general, en el contexto de su hipertensión portal. (GRAFICO 11).

Los pacientes del Grupo C de Child tenían un Flujo Sanguíneo Hepático significativamente menor que el resto de los enfermos. ($P < 0.01$). Los del Grupo A mostraban unas cifras prácticamente normales de FSH ($25.3 \pm 3.2 \%$). Los del Grupo B ya tenían unas cifras francamente patológicas (19.69 ± 5.5) y el deterioro del FSH fué notable en los pacientes del Grupo C de Child (16.6 ± 3.1).

A pesar de que hemos encontrado en el Grupo C de Child unos Gradientes más altos entre las Presiones Enclavadas y libres, los resultados no tuvieron una significación estadística. No obstante, todos sabemos que Gradientes más elevados se corresponden con pacientes con hipertensión portal más avanzada, con mayor afectación parequimatosa y con el Grupo C de Child.

Los enfermos con un Grupo C de Child han presentado unas Presiones Suprahepáticas libres sensiblemente superiores ($P < 0.01$) (14.4 ± 8.6 mm Hg) al resto (10.5 ± 4.6 mm Hg).

Resulta llamativo el hecho de haber detectado un mayor deterioro de la función ventricular en los enfermos del Grupo C de Child. El Índice de Trabajo Ventricular izquierdo descendió hasta 59.9 ± 22.7 gr-m/latido m^2 en los enfermos del Grupo C con respecto a los del Grupo B, que tenían 73.5 ± 15.4 gr-m/latido m^2 . Este hallazgo guarda una estrecha correspondencia con el hecho de que no hemos encontrado hiperdinamia en los enfermos del Grupo C de Child, en los enfermos que teóricamente presentan encefalopatía hepática, insuficiencia renal funcional o ascitis. Los enfermos con mayores alteraciones hemodinámicas se encuentran en el Grupo B de Child.

En los pacientes del Grupo C el fracaso ventricular es más evidente y ello podría ser el desencadenante de la evolución del enfermo hacia un Fracaso Multiorgánico de una forma rápida y dramática.

La hipoxemia es significativamente más marcada en los enfermos del Grupo C de Child, en los de mayor deterioro ($< P 0.05$).

C.- PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA.

Hemos analizado los distintos niveles de la presión sinusoidal, cuantificada mediante la Presión Suprahepática Enclavada. Todos los enfermos tenían hipertensión portal a nivel clínico y se confirmó con la manometría. Las Presiones Enclavadas medias fueron de 29.8 ± 10.62 mm Hg en los 40 enfermos. (TABLA VI).

Se han relacionado los distintos niveles de hipertensión portal con otros parámetros del estudio. Hemos encontrado cifras de Índice Cardíaco mayores cuando las Presiones Enclavadas eran muy altas, por encima de 30 mm Hg. En estos casos el I.C. fué de $5,28 \pm 2.1$ l/min/m², mientras que cuando las Presiones Enclavadas eran menores de 30 mm Hg el I.C. fué menor, de 4.52 ± 1.5 l/min/m². La significación estadística se mantuvo en los límites, a pesar de que los dos grupos de pacientes fueron muy similares (22 y 18 pacientes respectivamente). Parece claro que a mayores niveles de Presión Portal, de Presión Suprahepática Enclavada, existen Índices Cardíacos más elevados, aunque no de forma concluyente. (GRAFICO 16)

Sin embargo, el Flujo Sanguíneo Hepático fué significativamente menor ($P < 0.05$) en los enfermos que tenían una mayor hipertensión portal, cuando la Presión Suprahepática Enclavada superaba los 30 mm Hg, que



GRAFICO 16

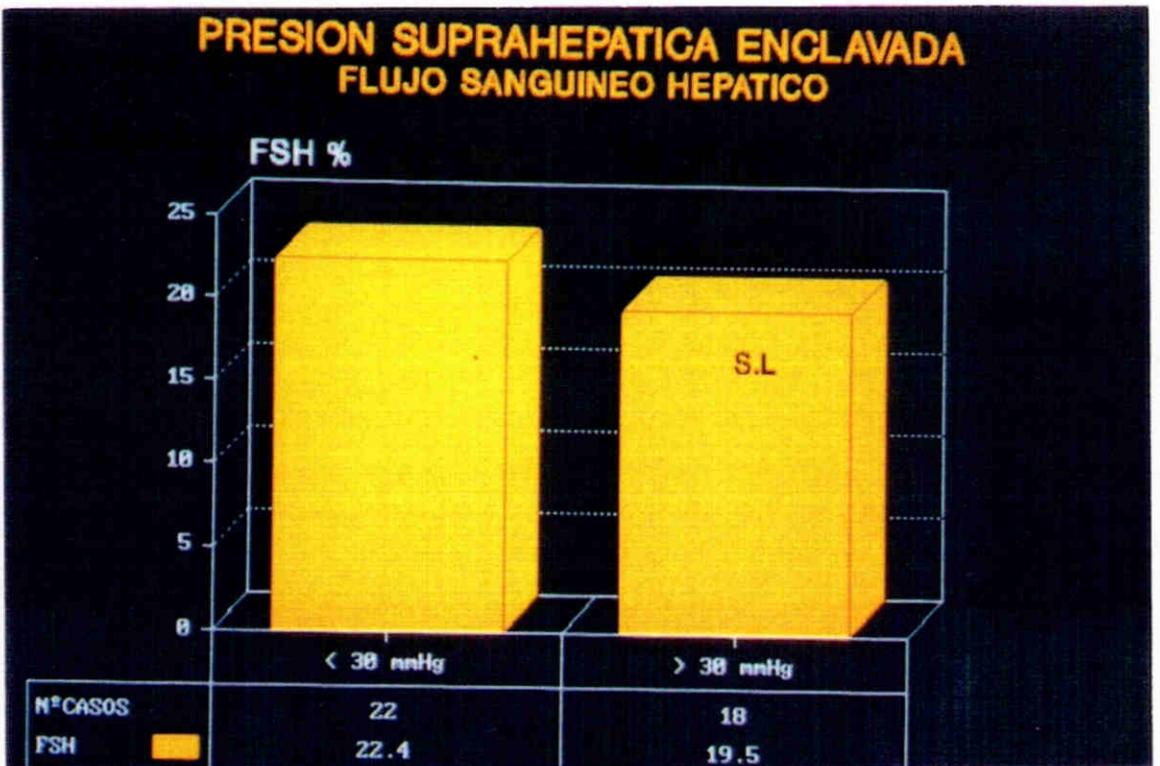


GRAFICO 17

reflejaba un mayor deterioro parenquimatoso hepático (GRAFICO 17).

Posiblemente la hiperdinamia estuvo más relacionada con el descenso del Flujo Sanguíneo Hepático que con los mayores niveles de Presión en Porta.

No existió hipotensión arterial ni un mayor Trabajo Ventricular en los enfermos con Presiones Enclavadas superiores a 30 mm Hg. Tampoco estuvo relacionada la Presión Arterial de Oxígeno, con los distintos niveles de hipertensión portal.

Los distintos parámetros estudiados en este trabajo no se relacionaron estadísticamente, salvo el FSH, con los niveles de Presión Enclavada, es decir, con la cuantía en mm de Hg del valor de la Presión Sinusoidal. Por definición, el Síndrome de Hipertensión Portal está provocado por una elevación de la presión hidrostática en Vena Porta. Existe una evidente relación fisiopatológica entre unos mayores niveles de presión portal y un cuadro clínico o sindrómico más grave: A mayor Presión en Vena Porta tendría que existir una mayor afectación del enfermo, una clínica más florida. Al no haber encontrado una correlación entre los mayores niveles de Presión Enclavada y los numerosos parámetros valorados en estos pacientes, llegamos a preguntarnos:

¿EL SÍNDROME DE LA HIPERTENSION PORTAL ESTA PROVOCADO UNICAMENTE POR UNA ELEVACION DE LA PRESION HIDROSTATICA EN VENA PORTA?.

Intentaremos valorar a continuación otros de los parámetros clásicamente relacionados con la definición de la Hipertensión Portal, e incluso con la aparición de la clínica hemorrágica de estos pacientes:

D.- GRADIENTE ENTRE PRESION SUPRAHEPATICA ENCLAVADA Y LIBRE.

Con el objeto de analizar minuciosamente este parámetro, el estudio del Gradiente entre estas Presiones lo hemos dividido en tres grupos: 1) Enfermos con Gradiente menor de 10 mm Hg, 2) pacientes con un Gradiente entre 10 y 20 mm Hg, y 3) con Gradientes superiores a 20 mm Hg. Los tres Grupos han sido bastante homogéneos en cuanto al número de pacientes (11, 14 y 15 respectivamente). (TABLA VIII)

Al interrelacionarlo con el Índice Cardíaco y las Presiones de Arteria Pulmonar, hemos encontrado que no existía una correlación significativamente estadística entre estos y los distintos niveles de Gradientes, aunque los enfermos con Gradiente superior a 20 mm Hg tenían un Índice Cardíaco más elevado.

Sin embargo, el Flujo Sanguíneo Hepático era muy superior en los enfermos con unas cifras de Gradiente entre 10 y 20 mm Hg. Cuando este era excesivamente alto, volvía a descender notablemente el Flujo sanguíneo Hepático (P = 0.02) GRAFICA 18. Es muy probable pues, que el FSH estuviese relacionado estadísticamente con la Presión Enclavada o con la Presión Libre, al ser el Gradiente la diferencia entre ambas.

Un Gradiente amplio implica varias posibilidades: 1) Presión Enclavada alta con Presión libre normal, 2) Presión Enclavada algo elevada y Presión Libre baja, 3) Ambas elevadas pero con una presión diferencial amplia. Lo que si es evidente que los Gradientes pequeños implican Presiones Libres altas, cercanas a las cifras de Presión Enclavada.

En este estudio, los enfermos con Gradientes pequeños, inferiores a 10 mm Hg eran los que poseían un Flujo Hepático más pobre: solo un 17.36 ± 5.9 % del volumen sanguíneo circulante. Por ello, cuando el Gradiente se elevó moderadamente, resultó estadísticamente significativa la diferencia hasta un FSH de 26.1 ± 12 % ($P = 0.02$).

Este Gradiente medio ocurrió a costa de un descenso de las Presiones Enclavadas, ya que cuando estas eran inferiores a 30 mm Hg también presentaron un sensible aumento del Flujo sanguíneo Hepático ($P < 0.05$). La Presión Suprahepática Libre no se modificó con las distintas variaciones del Gradiente.

El Gradiente tampoco tuvo una variación significativa en relación a la Presión Arterial de Oxígeno, a pesar de que ha sido frecuentemente descrita la aparición de hipoxemia en el enfermo hipertenso

GRADIENTE P.E.- P.L. FLUJO SANGUINEO HEPATICO

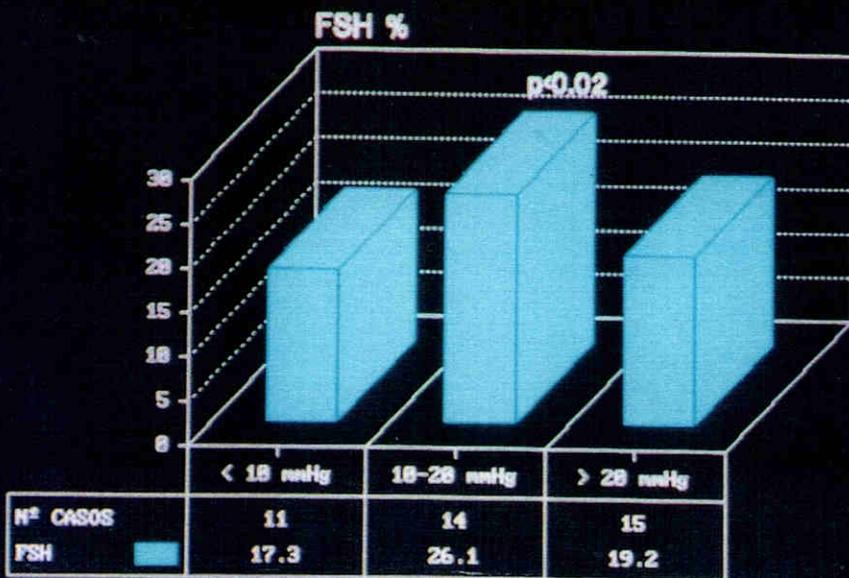


GRAFICO 18

HEPATOGRAMA VENAS SUPRAHEPATICA GRADIENTE P.E.-P.L.

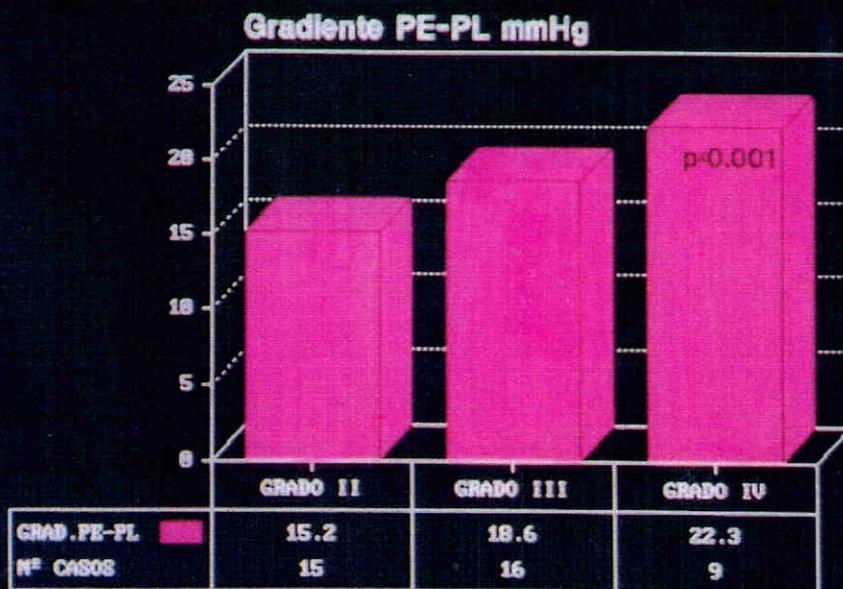


GRAFICO 19

portal, sobre todo en los cuadros más avanzados.

No hemos detectado relaciones significativas entre el Gradiente y numerosos parámetros hemodinámicos como la frecuencia cardiaca, presión arterial media, presiones pulmonares, resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, índices de trabajo ventricular derecho e izquierdo, etc.

Al relacionar el Gradiente entre Presiones con el Hepatograma de Venas Suprahepáticas, es significativamente más elevado el Gradiente ($P < 0.01$) en los pacientes con mayor afectación parenquimatosa. Cuando el Hepatograma era de Grado II el Gradiente fue 15.2 ± 8.3 mm Hg, ascendiendo progresivamente hasta llegar a 22.3 ± 10.6 en los de Grado IV. (GRAFICO 19)

E.- PRESION SUPRAHEPATICA LIBRE.

La Presión Suprahepática Libre del total de los enfermos estudiados alcanzó una media de $11.6 \pm$ mm de Hg. Prácticamente no variaba esta cifra cuando el enfermo se hacía hiperdinámico (10.83 ± 4.7 mm Hg) o cuando apareció hipertensión arterial pulmonar (11 ± 4.2 mm Hg).

En anteriores estudios (CAMACHO CONDE²³, 1986) habíamos demostrado que la elevación de las Presiones Suprahepáticas Libres definían a un grupo de pacientes hipertensos portales muy especial -con niveles altos de Presión Libre prácticamente ya no aparecía varicorrágia, siendo esta casi exclusiva de Presiones libres inferiores a 15-20 mm Hg. (P < 0.001)-.

Por ello hemos dividido a los enfermos en dos grupos : 1) con Presiones Libres inferiores a 14 mm Hg y, 2) con Presiones Libres superiores a 14 mm Hg. No hemos subido el límite a 20 mmHg ya que sólo dos pacientes superaban esa cifra, con lo que obtendríamos dos grupos tremendamente desiguales. (TABLA VII)

Ha resultado evidente que los enfermos con niveles más bajos de Presión Libre poseían un Índice Cardíaco sensiblemente superior al resto (5.18 ± 1.79 frente a 4.18 ± 1 litros/minuto/m²) (P = 0.04). No

obstante, esta tendencia al Estado Circulatorio Hiperdinámico no se confirmó al no existir una relación estadística entre la Presión Libre y los otros dos parámetros que lo definían: el descenso de las Resistencias Vasculares Sistémicas y el elevado Trabajo Ventricular. (GRAFICO 20)

No variaron estadísticamente las Presiones de Arteria Pulmonar con los diferentes niveles de Presión Libre. Los enfermos hipertensos pulmonares mostraron una elevación significativa de las Presiones de Aurícula Derecha ($P < 0.01$) y de Ventrículo Derecho (GRAFICO 8) ($P = 0.001$) como consecuencia lógica de la necesidad de manejar mayores presiones que en los demás pacientes, para poder superar las presiones altas del árbol vascular pulmonar. Al estar íntimamente relacionadas las Presiones de Aurícula Derecha con las de Venas Suprahepáticas hubiese sido lógico el haber encontrado unas Presiones Pulmonares más altas en los enfermos con Presiones Libres superiores. Ello puede indicarnos que el miocardio, el corazón derecho, ha actuado como un magnífico amortiguador ante una precarga incrementada por los shunts porto-sistémicos, y una postcarga alta por las presiones y resistencias pulmonares elevadas. El corazón derecho no ha dejado transmitir a las cercanas venas suprahepáticas las sobrecargas de presión y volumen que soporta en los enfermos con hipertensión portal.

Este grupo de enfermos más caracterizado, el de Presiones Libres bajas, además de presentar un Índice Cardíaco y una Presión Pulmonar algo elevados, también presentó unas Resistencias Vasculares Pulmonares moderadamente superiores al resto.

Sorprendentemente el Flujo Sanguíneo Hepático no presentó variaciones según existiesen cifras bajas o altas de Presión Libre. (20.14 ± 5.9 frente a 19.53 ± 4.5 %).

Es obvia la existencia de Gradientes más altos (19.1 ± 8.2 mm Hg) cuando las Presiones Libres eran inferiores a 14 mm Hg. Descendieron a 15.7 ± 12.2 mm Hg cuando las Presiones Libres superaron los 14 mm Hg.

Hemos detectado unas cifras mayores de Presiones Enclavadas (34.1 ± 12.5 mm Hg) cuando las Presiones Libres son más altas. Ello nos explicaría la disminución de los Gradientes encontrados en estos casos.

Ha resultado estadísticamente significativa la existencia de unas Presiones Libres sensiblemente superiores (14.4 ± 8.6 mm Hg) en los enfermos del Grupo C de CHILD. La Presión Libre se incrementó progresivamente desde el Grupo A (9.93 ± 4.3 mm Hg) al Grupo B (11.23 ± 5.1 mm Hg), hasta el C ($P < 0.01$).

Esta relación entre Grupos de CHILD y manometría portal no la hemos encontrado estadísticamente, con la Presión Libre o el Gradiente entre ellas.

De la misma manera, las Presiones Libres ascendieron progresivamente a medida que aparecía un mayor deterioro parenquimatoso y, secundariamente, del sistema vascular intrahepático, ya fuese arterial o venoso.

Cuando la Distribución Arterial Intrahepática mostraba una mayor afectación (Tipo III), las Presiones Libres estaban más altas (13.1 ± 6.8 mm Hg) que cuando la afectación era menor. (9.3 ± 5.6 mm Hg)

Con respecto al Hepatograma de Venas Suprahepáticas, la Presión Libre fue ascendiendo desde la menor afectación, Grado I (9 ± 4.3 mm Hg), al Grado III (11.5 ± 5.1 mm Hg), hasta ser más elevadas en los Hepatogramas Grado IV (16 ± 8.3 mm Hg) ($P = 0.04$) (GRAFICO 21).

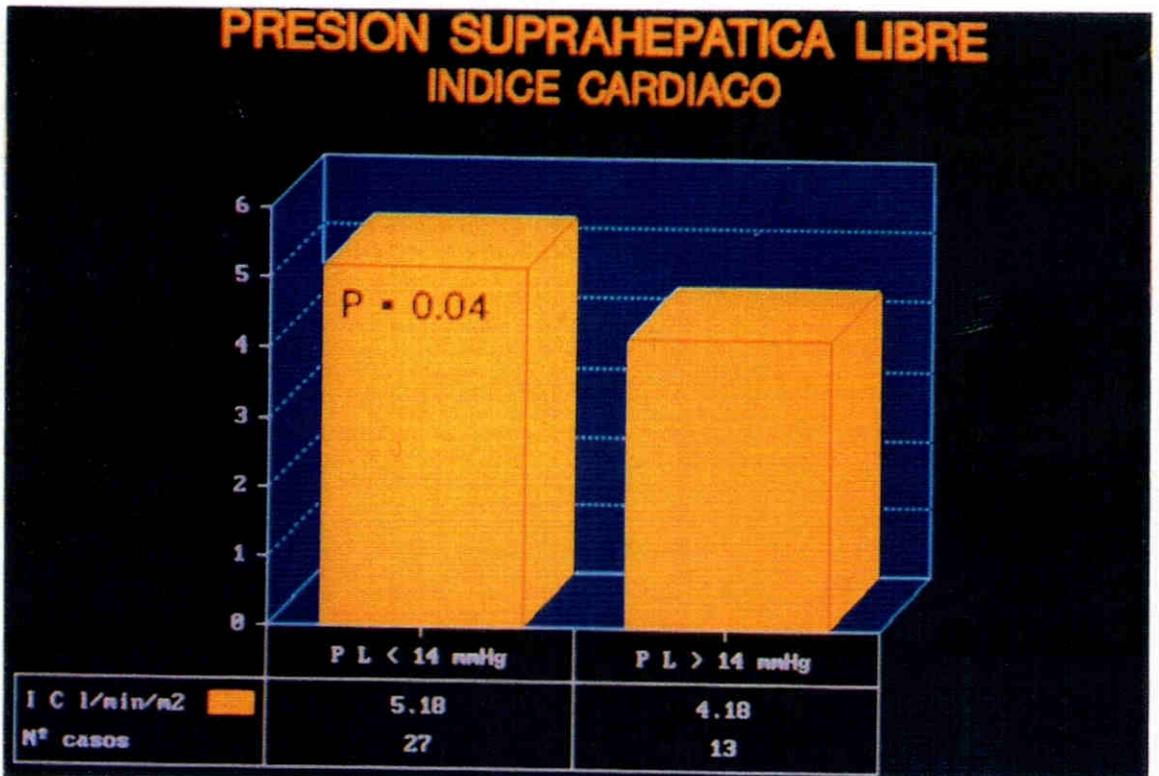


GRAFICO 20

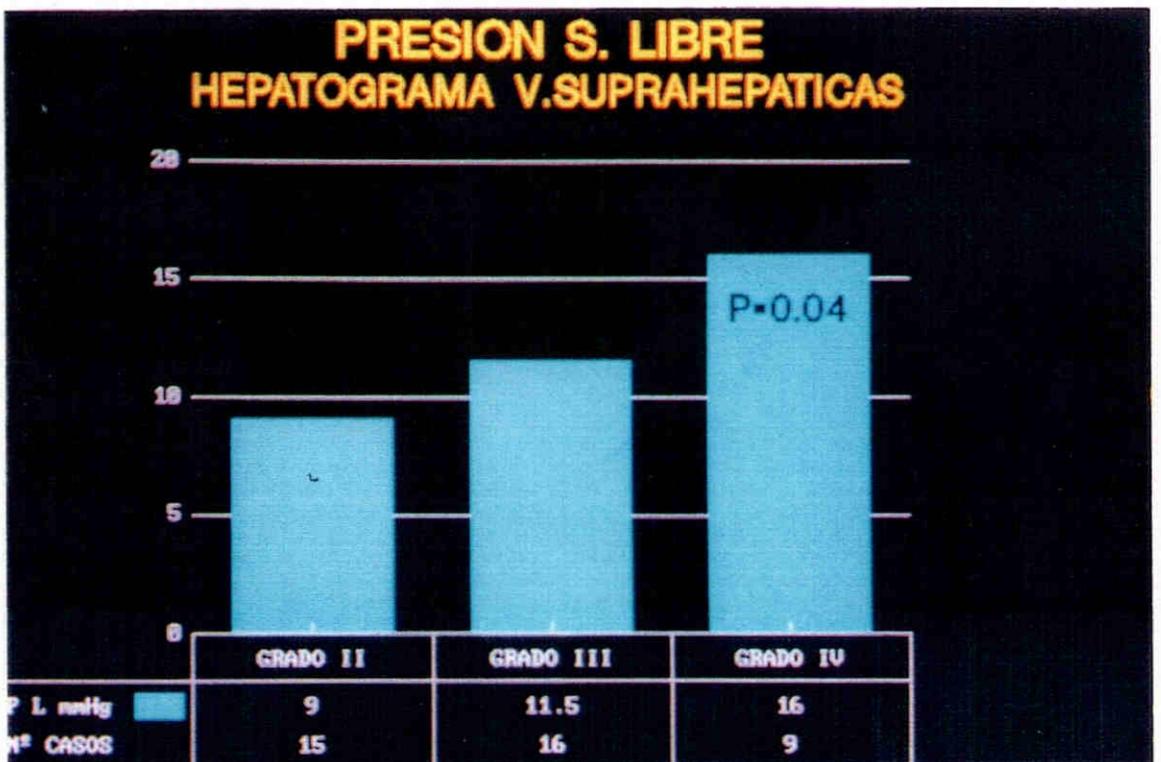


GRAFICO 21

F.- DISTRIBUCION ARTERIAL INTRAHEPATICA.

Los hallazgo angiográficos los hemos valorado en tres Tipos según la vascularización arterial hepática. Esto nos informará sobre las resistencias vasculares intrahepáticas, sobre el deterioro del parenquima hepático que afecta, secundariamente, a su árbol vascular a medida que avanza el proceso etiológico que provoca la hipertensión portal.

El Índice Cardíaco estuvo significativamente elevado en los enfermos con una mayor afectación vascular intrahepática ($P < 0.05$). El Índice Cardíaco se elevó desde 4.23 ± 0.95 hasta 4.93 ± 1.78 litros/minuto/m² al pasar de una Distribución Arterial Tipo II a Tipo III. (TABLA X)

El Flujo Sanguíneo Hepático, lógicamente, estuvo más afectado en los enfermos con una distribución arterial Tipo III, de "árbol de invierno", pero el estudio estadístico no mostró diferencias significativas. Ello podría indicar que a pesar de unas resistencias vasculares intrahepáticas muy altas, que a pesar de la dificultad que encuentra la arteria hepática para introducir sangre en un hígado afectado, el Flujo Sanguíneo Hepático no va a disminuir significativamente por ello, principalmente por dos motivos: por la

compensación de un mayor Flujo Sanguíneo Portal y porque la "compliance" hepática aún permite la entrada sanguínea.

A pesar de que la Presión de Arteria Pulmonar estaba más elevada en los enfermos con Distribución Arterial Tipo III (GRAFICO 4), el análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre los tres grupos. Otros parámetros estudiados tampoco se relacionaron con el tipo de vascularización arterial, presión arterial de oxígeno, presión arterial media, resistencias vasculares, trabajo ventricular, etc.

G.- PRESION ARTERIAL DE OXIGENO.

Encontramos una moderada hipoxemia en los 40 enfermos hipertensos portales estudiados. La Pa O₂ media fué de 79.5 ± 14.7 mm Hg. Presentaron hipoxemia (Pa O₂ inferior a 75 mm Hg) 19 enfermos, el 47.5 %.

Los enfermos con hipertensión pulmonar tenían una discreta disminución de su presión arterial de oxígeno (Pa O₂ = 77.16 ± 14.9). Esta variación no fué significativa.

Hemos detectado cifras algo superiores de Presión Arterial Pulmonar (13.15 ± 4.8 mm Hg) en los enfermos con hipoxemia (Pa O₂ inferior a 75 mm Hg). Cuando la Pa O₂ era normal la Presión pulmonar era muy discretamente inferior (12.9 ± 6.5 mm Hg) y tampoco hubo diferencias relevantes. (TABLA XI)

Aunque no tuvo relación significativa con las Presiones Pulmonares, la hipoxemia se relacionó con las Resistencias Vasculares Pulmonares (P < 0.01). Cuando la Pa O₂ era normal, las Resistencias fueron de 52.7 ± 28 dinas/sg/cm⁻⁵. Al descender la Pa O₂ por debajo de 75 mm Hg, al aparecer hipoxemia, se incrementaron sensiblemente hasta 79.1 ± 62.9 mm Hg. Este parámetro es de difícil valoración ya que, por una parte hemos encontrado

Resistencias Vasculares Pulmonares altas en los enfermos hipertensos portales, catecolaminas circulantes elevadas, pero hay que tener en cuenta que la propia hipoxemia es capaz de provocar una intensa vasoconstricción arteriolar pulmonar. A pesar de esa vasoconstricción, muchos enfermos no elevaron las presiones pulmonares debido a la gran capacidad de adaptación del árbol vascular pulmonar. La vasoconstricción inducida por hipoxemia casi siempre es reversible tras la administración de oxigenoterapia.

Cuando existió hipoxemia no fue debida a un fracaso ventricular izquierdo, ya que las Presiones Capilares Pulmonares se mantuvieron estables con independencia de las cifras de Pa O₂.

Resulta evidente y significativo que los enfermos con Grupo C de CHILD presentaban unas cifras de Pa O₂ menores (Pa O₂ 73.2 ± 14.5 mm Hg), frente a los otros Grupos (Pa O₂ 84.4 ± 11 mm Hg) (P < 0.05).

También hemos detectado unos Flujos sanguíneos Hepáticos sensiblemente menores (19.9 ± 5.1 %) en los enfermos con hipoxemia con respecto a los que tenían una Pa O₂ normales (P = 0.05).

Lo cierto es que la presencia de hipoxemia, debida principalmente a un efecto shunt intrapulmonar, no

estuvo relacionada estadísticamente con una disminución de Resistencias Vasculares Sistémicas o con una vasodilatación arteriolar pulmonar. Tampoco se relacionó con los mayores niveles de Presión Suprahepática Enclavada, Libre o con el Gradiente entre ambas. Tampoco lo estuvo con un posible hiperflujo pulmonar ya que el Índice Cardíaco fue idéntico en los enfermos con y sin hipoxemia.

H. - HEPATOGRAMA DE VENAS SUPRAHEPATICAS.

En la TABLA XI se puede observar la agrupación de los enfermos estudiados según el grado de afectación parenquimatosa, valorado mediante el Hepatograma obtenido al inyectar contraste cuando el catéter se encuentra en Venas Suprahepáticas, en posición de enclavamiento.

Los pacientes del Grado IV, los que tienen un parenquima hepático más deteriorado, forman un grupo muy bien definido con las siguientes características:

- Son los enfermos que presentan un mayor Índice Cardíaco ($P < 0.05$), como se objetiva en el GRAFICO 5.
- Son los pacientes que poseen un Flujo Sanguíneo Hepático más disminuido ($P < 0.05$), como corresponde con su hepatopatía más avanzada. (GRAFICO 14)
- Son los que tienen un Gradiente entre Presión Suprahepática Enclavada y Libre más alto ($P < 0.01$), como se observa en el GRAFICO 19.
- El mayor deterioro del parenquima hepático, el Hepatograma tipo IV, se relacionaban con

Presiones Suprahepáticas Libres más elevadas.

(P < 0.04) - GRAFICO 21-.

- Aunque estos enfermos tenían unas Presiones de Arteria Pulmonar más elevadas que el resto, no llegamos a encontrar una relación significativa entre Hepatograma e Hipertensión Pulmonar.

Esta exploración, relativamente sencilla y de fácil realización, continua dando importantes datos y valiosa información para la valoración del paciente con hipertensión portal.

Al presentar una relación estadística con el Índice Cardíaco y con el Flujo Sanguíneo Hepático, el Hepatograma de Venas Suprahepática nos va a aportar información sobre la hemodinámica sistémica y hepática de estos enfermos.

CONCLUSIONES. -

CONCLUSIONES. -

1.- Encontramos que un alto porcentaje de enfermos hipertensos portales, el 60 %, presentaban un Estado Circulatorio Hiperdinámico de forma totalmente asintomática.

2.- Solo un pequeño grupo de enfermos con Hipertensión Portal, el 15 %, padecía una Hipertensión Arterial Pulmonar.

3.- El enfermo hipertenso portal con Flujo Sanguíneo hepático más disminuido será el que mayores alteraciones de la hemodinámica sistémica y pulmonar va a presentar.

4.- Las alteraciones hemodinámicas sistémicas y pulmonares se relacionan, con base estadística, con los parámetros de afectación vascular del parénquima hepático y con la disminución del Flujo Sanguíneo Hepático, más que con los niveles más altos de presión en el árbol portal.

Por lo tanto, se asocian a un estado evolutivo avanzado de la enfermedad base o a una especial etiología de la hepatopatía, como puede ser la cirrosis alcohólico-nutricional.

5.- El perfil del enfermo hiperdinámico ha sido:

- Cirrosis alcohólica.
- Flujo Sanguíneo Hepático muy disminuido.
- Presión Suprahepática Enclavada superior a 30 mmHg. y Libre inferior a 14 mmHg.
- Gradiente entre Presión Suprahepática Enclavada y Libre mayor de 30 mmHg.
- Hepatograma de Venas Suprahepáticas demostrando gran afectación del parenquima hepático.
- Pobreza vascular en la Arteriografía Hepática.
- Paciente que no pertenece al Grupo C de Child, es decir, con escaso deterioro general.

6.- El perfil del enfermo hipertenso pulmonar ha sido:

- Cirrosis alcohólica.
- Flujo Sanguíneo Hepático muy disminuido.
- Gran afectación en la Arteriografía Hepática y en el Hepatograma de Venas Suprahepáticas.
- Hiperflujo a través del árbol vascular pulmonar debido a un Índice Cardíaco muy elevado.
- Resistencias Vasculares Pulmonares altas, coincidiendo con Resistencias descendidas a nivel sistémico.

- Hiperreactividad simpática.
- Perteneciente al Grupo C de Child.

7.- En relación al Estado Hiperdinámico de los enfermos con Hipertensión Portal, deducimos que:

La Hiperdinamia no es un proceso que aparece en los estadios terminales de la enfermedad. Su presencia representa una garantía de supervivencia para el enfermo, al tener un corazón acostumbrado a trabajar en una zona de alto rendimiento de la curva de función ventricular.

8.- Cuando diagnosticamos Hipertensión Arterial Pulmonar en estos enfermos sabemos que es un hallazgo preocupante y que su pronóstico es malo debido, principalmente, a que su ventrículo izquierdo tiene una clara predisposición a desfallecer.

La asociación de hiperdinamia a la Hipertensión Pulmonar ejerce un efecto beneficioso ya que suple en parte el déficit funcional miocárdico de estos pacientes.

9.- Podemos también deducir que la prescripción de un tratamiento médico de la Hipertensión Portal exige hoy día, a nuestro criterio, un estudio previo de la hemodinámica sistémica del paciente.

No todos los enfermos hipertensos portales son subsidiarios del mismo tratamiento. Conociendo su hemodinámica obtendríamos unos criterios objetivos en los que basar la elección racional de un fármaco para cada paciente.

- Un beta-bloqueante será bien aceptado por un enfermo hiperdinámico, pero estará contraindicado en pacientes con un Índice Cardíaco bajo o con una contractilidad miocárdica deficiente.
- Los fármacos vasoconstrictores que intentan disminuir el flujo portal estarán contraindicados en los pacientes con Resistencias Vasculares elevadas.
- Un vasodilatador estará indicado en pacientes con Resistencias Vasculares Sistémicas o Pulmonares normales o altas. Si estas Resistencias estuviesen disminuidas, como ocurre en los enfermos hiperdinámicos, existirá una clara intolerancia a estos fármacos.

RESUMEN. -

RESUMEN. -

INTRODUCCION

El concepto clásico de Hipertensión Portal es el de un síndrome provocado por el aumento de presión en vena porta. Como consecuencia de ello, aparece una circulación colateral a través de la cual se deriva parte del flujo sanguíneo portal hacia la circulación sistémica, sin pasar por el hígado.

Hoy día sabemos que, aunque el aumento de presión en el árbol portal sea el mecanismo que desencadena este cambio circulatorio, el síndrome de Hipertensión Portal implica unos importantes cambios en la hemodinámica hepática y en el territorio esplácnico.

Se han propuesto teorías que intentan explicar la fisiopatología y la etiopatogenia de la Hipertensión Portal. La Teoría Anterógrada sostiene que el aumento de presión en la porta se debe a un aumento del flujo sanguíneo portal, a un hiperflujo. La Teoría Retrógrada defiende que la distorsión de la arquitectura vascular hepática provoca un aumento de las resistencias vasculares al flujo portal, alterando la relación hemodinámica de Flujo/Presión.

El tratamiento médico de la Hipertensión Portal se basa, fundamentalmente, en combatir estos dos factores: Para disminuir el hiperflujo portal se emplean fármacos vasoconstrictores (Vasopresina, Glipresina, Somatostatina) y bloqueantes beta-adrenérgicos (Propranolol, Atenolol). Para disminuir las resistencias vasculares intrahepáticas se emplean fármacos vasodilatadores (Nitroglicerina, Isosorbide, Prazosín, captopril, etc.). Al no disponer aún del fármaco ideal, este tratamiento se basa en una combinación empírica de estos fármacos.

Junto a los cambios en la hemodinámica hepática que impone la Hipertensión Portal y la hepatopatía, aparecen en estos enfermos importantes alteraciones de la hemodinámica sistémica y pulmonar: Estado Circulatorio Hiperdinámico e Hipertensión Arterial Pulmonar.

a) ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO.

Aunque la existencia de estas alteraciones circulatorias ya se intuían, fueron Kowalsky y Abelman, en 1.953, los primeros autores que describen importantes cambios en la hemodinámica sistémica en estos enfermos, tras detectar en el 30 % de sus pacientes con cirrosis alcohólica un Gasto Cardíaco muy elevado.

Fueron los cirujanos, en los años 60 y 70, los

que profundizaron en la etiopatogenia del estado Circulatorio Hiperdinámico, precisamente porque solía presentarse tras la cirugía derivativa, fundamentalmente tras los Shunts porto-cavas, al provocarse un brusco hiperflujo sanguíneo hacia el corazón derecho.

Gordon y Del Guercio establecieron los criterios que debían cumplir estos enfermos para considerarlos hiperdinámicos. Junto a un incremento del Índice Cardíaco deberán presentar Trabajo Ventricular Izquierdo alto y Resistencias Vasculares sistémicas muy descendidas.

Aunque la hiperdinamia se asoció en un principio a las hepatopatías crónicas con Hipertensión Portal, se ha demostrado su presencia en hepatopatías agudas sin Hipertensión Portal, en otras circunstancias que provocan cambios en la circulación esplácnica e incluso, como lo confirmó nuestro grupo, en Hipertensión Portal prehepática en ausencia de hepatopatía.

Esta patología hemodinámica ha cobrado actualidad hoy día, una vez más de la mano del cirujano, con las técnicas de trasplante hepático, ya que durante el acto quirúrgico aparecen bruscos cambios hemodinámicos severos que agravan la morbi-mortalidad quirúrgica.

Existen numerosas teorías etiopatogénicas que

intentan explicar la hiperdinamia. Las más importantes defienden:

- La presencia de sustancias vasodilatadoras circulantes que o son liberadas por el hígado enfermo o tienen una degradación hepática inexistente.

- El aumento del volumen plasmático total, por la hipervolemía descrita en la cirrosis hepática.

- El hiperflujo al corazón derecho procedente de la amplia red de circulación colateral que "puentea" la circulación hepática.

- La existencia de shunts arterio-venosos a muy diferentes niveles.

- La vasodilatación esplácnica existente en la Hipertensión Portal.

- Se ha demostrado que también se presenta hiperdinamia en relación con cambios de presiones, flujos o resistencias vasculares a nivel arterial hepático, en territorio venoso portal ó sinusoidal.

La aparición de un Estado Circulatorio Hiperdinámico siempre se identificó con estadios avanzados de la hepatopatía, incluso con fases terminales de la enfermedad. También ha sido considerada su presencia como factor de mal pronóstico.

En estudios experimentales previos de nuestro grupo, comprobamos como únicamente sobrevivían a la ci-

rugía derivativa los animales hipertensos portales hiperdinámicos, por lo que sospechábamos que su presencia podría ser, incluso de buen pronóstico.

b) HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

Siempre fué considerada una complicación conocida, pero excepcional de las hepatopatías con Hipertensión Portal.

Su incidencia no está bien determinada ya que no suele producir manifestaciones clínicas y precisa procedimientos invasivos para su diagnóstico.

La Hipertensión Arterial Pulmonar comenzó a estudiarse a raíz de la aparición de numerosos edemas agudos de pulmón en el postoperatorio de la cirugía derivativa de la Hipertensión Portal. Su presencia siempre fué un factor de muy mal pronóstico y cuando se diagnosticaba siempre estaba cercana la muerte del paciente, al coincidir con fases muy avanzadas de la enfermedad.

El hiperaflujo siempre está presente cuando hablamos de etiopatogenia de la Hipertensión Pulmonar. Un Gasto Cardíaco elevado y los numerosos cortocircuitos porto-sistémicos provocan un alto volumen sanguíneo cir-

culante a través de la arteria pulmonar que, en circunstancias normales, no suelen elevar la presión pulmonar a cifras patológicas.

Se han demostrado embolismos pulmonares de repetición procedentes del sistema portal así como una hiperreactividad simpática de estos enfermos, que puede provocar un aumento de las resistencias vasculares pulmonares. La vasoconstricción hipóxica o la hipertensión pulmonar por fracaso ventricular izquierdo también han sido descritas como causantes.

Aunque el árbol vascular pulmonar presenta unas lesiones histológicas bien definidas, predomina la creencia de que éstas no son las causantes de la Hipertensión Arterial Pulmonar sino, más bien consecuencia de ella.

Hipertensión Arterial Pulmonar, Hepatopatía e Hipertensión Portal siempre han formado una asociación oscura. Se ha detectado su presencia en hepatopatías agudas sin hipertensión portal así como en hepatopatías crónicas evolucionadas. Nosotros hemos demostrado su existencia en casos de Hipertensión Portal Prehepática, con hígado sano, a nivel experimental.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1) Estudiar la incidencia de Estado Circulatorio Hiperdinámico y de Hipertensión Arterial Pulmonar en un grupo de 40 enfermos diagnosticados de Hipertensión Portal.

2) Valorar simultaneamente la hemodinámica sistémica, pulmonar y hepática para detectar relaciones entre ellas.

3) Conocer el momento evolutivo en que aparece Hipertensión Pulmonar e Hiperdinamia, así como sus posibles implicaciones en el pronóstico de la enfermedad.

4) Conociendo la situación hemodinámica de cada enfermo, intentamos obtener criterios objetivos en los que basar la elección entre los distintos fármacos que se podría utilizar en el tratamiento médico de la Hipertensión Portal.

MATERIAL Y METODO

Este trabajo se ha realizado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla.

Hemos estudiado 40 enfermos portadores de un síndrome de Hipertensión Portal. A todos los pacientes se les ha practicado un protocolo de pruebas diagnósticas para esta patología: cateterismo de venas suprahepáticas,

panangiografía hepática, estudio del flujo sanguíneo hepático con isótopos radiactivos, e histología hepática.

Simultáneamente realizamos, dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos, un cateterismo cardiaco derecho para estudio de la manometría de las cavidades cardiacas derechas y de arteria pulmonar, y para la determinación del Gasto cardiaco por el método de termodilución. Con estos datos se consigue una amplia valoración de la hemodinámica sistémica y pulmonar mediante parámetros de volúmenes circulatorios, índices de trabajo de ambos ventriculos y de resistencias vasculares tanto sistémicas como pulmonares.

Se completa el estudio con la extracción de muestras sanguíneas para determinaciones gasométricas y de catecolaminas plasmáticas.

Con todos los parámetros obtenidos se realizó un amplio estudio estadístico.

Hemos considerado HIPERDINAMICO al enfermo que reunía todos y cada uno de estos tres criterios:

- Índice Cardiaco > 4.5 l/minuto/m².
- Índice de Trabajo Ventricular Izquierdo > 60 gr-m/latido/m².
- Resistencias Vasculares Sistémicas < 1.100

dinas/cm/sg⁻⁵.

Hemos considerado HIPERTENSO PULMONAR al paciente que cumplía uno de estos dos criterios:

- Presión Media de Arteria Pulmonar > 19 mm Hg, ó
- Presión Sistólica de Arteria Pulmonar > 30 mm Hg.

RESULTADOS

- De los 40 pacientes estudiados, 15 tenían una hemodinámica sistémica y pulmonar normal.

- 19 pacientes cumplieron los criterios establecidos para el diagnóstico de Estado Circulatorio Hiperdinámico puro.

- 6 enfermos presentaban Hipertensión Arterial Pulmonar.

Solamente en un caso existía Hipertensión Pulmonar pura, coexistiendo en los otros cinco una hiperdinamia.

Como nos interesaba estudiar especialmente y por separado, a los enfermos hiperdinámicos y a los hipertensos pulmonares y establecer posibles factores de riesgo, agrupamos a los enfermos con estas patologías hemodinámicas por síndromes:

* GRUPO CON ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO:

24 enfermos —> 60 % del total.

* GRUPO CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR:

6 enfermos —> 15 % del total.

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

Se efectuó relacionando entre sí todos los parámetros obtenidos de los dos grupos de enfermos citados, al poseer una personalidad sindrómica propia, para profundizar en sus posibles interdependencias.

Todos los parámetros de estos dos grupos se han relacionados estadísticamente con los de la totalidad de los pacientes estudiados. Queríamos investigar sus verdades implicaciones en la población real de pacientes con Hipertensión Portal.

Posteriormente se hizo el estudio estadístico de cada uno de los parámetros de hemodinámica hepática, otros de radiología vascular hepática y, aisladamente la valoración funcional mediante los Grupos de Child.

DISCUSION

a) ESTADO CIRCULATORIO HIPERDINAMICO

Hemos encontrado hiperdinamia en el 60 % de los enfermos hipertensos portales estudiados. Esta proporción

es muy superior, casi el doble, a la descrita en la Bibliografía.

De igual manera, las cifras de Índice Cardíaco Medio que maneja la población de 40 enfermos estudiados, estaba por encima de los valores normales. A pesar de ello, solo hemos considerado hiperdinámicos a 24 pacientes, ya que los criterios que debían cumplir implicaban, junto al Índice Cardíaco alto, un Trabajo Ventricular incrementado y unas Resistencias Vasculares Sistémicas descendidas.

La mayoría de los enfermos hiperdinámicos, el 66.6 %, tenía una histología compatible con Cirrosis Alcohólica. Coincidimos pues, con la opinión generalizada de que es en ésta enfermedad donde se producen las mayores alteraciones hemodinámicas sistémicas.

Sin embargo, no coincidimos con la idea actual de que este síndrome aparece en estadios funcionales avanzados de la hepatopatía y de la Hipertensión Portal ya que la mayor parte de los pacientes hiperdinámicos estaban en un Grado A de Child, siendo muy pocos los del Grado C.

Hemos comprobado como los Grupos de Child siguen teniendo un importante valor al confirmar

estadísticamente su estrecha relación con la disminución del Flujo Sanguíneo Hepático.

También hemos encontrado una relación con significación estadística, entre la disminución del Flujo Sanguíneo Hepático y otros parámetros que indican deterioro vascular intraparenquimatoso y altas resistencias vasculares intrahepáticas, como son la Distribución Arterial Intrahepática en la arteriografía y el Hepatograma de Venas Suprahepáticas. El Flujo también se encontraba más descendido cuando la Presión Suprahepática enclavada superaba los 30 mm de Hg.

Las cifras más altas de Índice Cardíaco y la hiperdinamia corresponden a los pacientes con Flujo Sanguíneo Hepático más descendido y, también en los que presentan pobreza vascular arterial en la panangiografía hepática y mayor afectación en el Hepatograma de Venas Suprahepáticas.

Sin embargo no detectamos hiperdinamia en relación con las presiones más altas en el árbol portal. Cuando la Presión Suprahepática Enclavada supera los 30 mm de Hg, el Índice Cardíaco se eleva pero no de forma significativa. Resulta interesante el hecho de haber encontrado hiperdinamia en relación estadística con la Presión Suprahepática Libre, en niveles inferiores a 14

mm de Hg. Por lo tanto, mayores presiones portales no han implicado mayores complicaciones hemodinámicas a nivel sistémico, en este estudio.

Destacan en los parámetros hemodinámicos la magnífica función miocárdica de los enfermos hiperdinámico. Manejan volúmenes sistólicos altísimos con unos índices indicativos de contractilidad ventricular muy potentes. En ningún momento detectamos signos de desfallecimiento miocárdico y la curva de función ventricular de Starling está situada en lugar de máximo rendimiento miocárdico. Deducimos que el corazón del enfermo hiperdinámico es capaz de soportar y de superar muchos de los numerosos problemas que van a padecer estos enfermos hepáticos.

Esperábamos encontrar cifras de catecolaminas plasmáticas bajas, que justificasen la vasodilatación periférica y la disminución de las resistencias vasculares de estos enfermos. Los niveles han estado algo elevados, nunca descendidos, sobre todos los de noradrenalina y dopamina.

b) HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

Hemos diagnosticado Hipertensión Arterial Pulmonar en el 15 % de los enfermos estudiados. En la

Bibliografía están descritas cifras algo inferiores aunque, por las dificultades diagnósticas, son datos poco precisos.

La gran mayoría de estos enfermos, el 83.3 %, eran cirróticos alcohólicos nutricionales, lo que vuelve a confirmarnos que en esta patología se producen más alteraciones hemodinámicas.

Al contrario de lo demostrado en los enfermos hiperdinámicos, solamente un paciente pertenecía al Grupo A de Child. Cuando hacemos la media de las presiones de arteria pulmonar de los enfermos agrupándolos según Child, encontramos presiones mucho más altas ($P < 0.01$) en el Grupo C de Child. Relacionamos hipertensión pulmonar con estadios más avanzados del proceso, con un mayor deterioro general del enfermo con hepatopatía e Hipertensión Portal.

También encontramos presiones pulmonares más elevadas cuando existe menor Flujo Sanguíneo Hepático, cuando el Hepatograma de Venas Suprahepáticas y el árbol arterial hepático se encuentran más afectados.

La capacidad de reserva ventricular de los enfermos con Hipertensión Arterial Pulmonar es muy inferior a la encontrada en los pacientes con

hiperdinamia. Los signos hemodinámicos que nos indican una peor función ventricular, sobre todo izquierda, están significativamente afectados. Deducimos que el corazón y el aparato circulatorio del enfermo con Hipertensión Portal e Hipertensión Pulmonar tendrán muy escasas posibilidades de superar las agresiones continuas a las que van a ser sometidos. Por lo anteriormente expuesto, defendemos que la presencia de Hipertensión Arterial Pulmonar es un signo de mal pronóstico.

Hemos detectado en estos enfermos una tendencia a la hiperreactividad simpática a través de las cifras de catecolaminas plasmáticas. Ello podría explicar la existencia simultánea de Resistencias Vasculares Sistémicas disminuidas y Pulmonares aumentadas, cuando diagnosticamos Hipertensión Pulmonar.

Existía hipoxemia arterial importante, con cifras de Pa O₂ inferiores a 75 mm Hg, en el 47.5 % del total, prácticamente en la mitad de los 40 enfermos estudiados. Esta hipoxemia era asintomática y estuvo estadísticamente relacionada con los Flujos Sanguíneos Hepáticos más descendidos y con las mayores Resistencias Vasculares Pulmonares.

CONCLUSIONES

1.- El 60 % de los enfermos estudiados presentaban Estado Circulatorio Hiperdinámico. Sólo el 15 % padecía una Hipertensión Arterial Pulmonar.

2.- Detectamos una estrecha relación entre Hiperdinamia, Hipertensión Pulmonar y alteraciones hemodinámicas hepáticas, principalmente con la disminución del Flujo Sanguíneo Hepático.

3.- El perfil del paciente hipertenso portal con mayores alteraciones cardio-circulatorias ha sido el siguiente: Cirrosis Alcohólica, Flujo Sanguíneo Hepático muy disminuido, pobreza vascular en la arteriografía hepática y Hepatograma de Venas Suprahepáticas mostrando gran afectación parenquimatosa.

Además, el enfermo Hiperdinámico no pertenecerá al Grupo C de Child y presentará Presiones Suprahepáticas Libres por debajo de 14 mm Hg. El Hipertenso pulmonar tendrá un hiperflujo a través de la arteria pulmonar, Resistencias Vasculares Pulmonares elevadas y pertenece al Grupo C de Child.

4.- Intuimos que la presencia de Hiperdinamia no es un signo de mal pronóstico, más bien una garantía de supervivencia para el enfermo. Por el contrario, una Hipertensión Pulmonar es un hallazgo preocupante que implica un mal pronóstico.

5.- A nuestro criterio, el tratamiento médico de la

Hipertensión Portal exige, hoy día, un estudio previo de la hemodinámica sistémica del paciente para racionalizar la elección del fármaco de acuerdo con las características cardio-circulatorias de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA. -

- 1 ABELMAN W H, KOWALSKI H J, McNEELY W F. The hemodynamic response to exercise in patients with Laennec's cirrhosis. J Clin Invest 1.955, 34:690.
- 2 ACERO D, TERES J, PICADO C, VISA J, GIBERT QUERALTO J. Edema pulmonar tras anastomosis porto cava de urgencia. Medicina Clínica (Barcelona) 1.975, 65:499.
- 3 ADAMSONS R J, BUTT K, IYER S, DEROSE J, DENNIS C R, KINKHABWALA M, GORDON D, MARTIN E. Portocaval shunt with arterialization of the portal vein by means of a low flow arteriovenous fistula. Surg Gynec Obstet 1.978, 146:869.
- 4 AGUILAR J. Ascitis en la hipertensión portal. Rev Soc And Pat Dig 1.988, 3:271-277.
- 5 ADERSON R J, CRONIN R E, Mac DONALD K M, SCHRIER R W. Mechanism of portal hypertension-induced alterations in renal hemodynamic, renal water excretion and renin secretion. J Clin Invest 1.976, 58:964.
- 6 ARROYO V, GINES P, RIMOLA A, GAYA J. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of antiinflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. Am J Med

- 1.986, 81 (supl 2B): 104-119.
- 7 ARROYO V. Fisiopatología y tratamiento de la ascitis y de los trastornos de la función renal en el paciente cirrótico. En: RODES J, CHANTAR C. Actualidades en Gastroenterología y Hepatología. Barcelona. J.R. Prous Editores, S.A., 1.988, 11-56.
- 8 ARROYO V, TITO LL, LLACH J. Tratamiento de la ascitis. Gastroenterol Hepatol, 1.988, 11:89-108.
- 9 ARTIGAS A, DHAINAUT J F, BLANCH L, TRIGINER C. Medida del Gasto Cardiaco. En: DHAINAUT, J F; SAMII, K; ARTIGAS, A: Exploraciones hemodinámicas en reanimación. Barcelona. Masson, S.A., 1.988, pp 45-62.
- 10 BAYLEY T J, SEGEL N, BISHOP J M. The circulatory changes in patients with cirrhosis of the liver and during exercise. Clin Sc 1.964, 26:227.
- 11 BENOIT J N, GRANGER N. Splachnic hemodynamics in chronic portal hypertension. Semin Liver Dis 1.986, 6:287-298.
- 12 BERTHERLOT P, WALKER J G, SHERLOCK J, REID L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver. New England J Med, 1.966, 274:291.

- 13 BETTER O S, SCHRIER R W. Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver. Kidney Int 1.983, 23:303-311.
- 14 BIHARI D J, GIMSON A E, WILLIAMS R. Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure. Semin Liver Dis 1.986, 6:119-128.
- 15 BOSCH J, ENRIQUEZ R, GROSZMANN R J, STORER EH. Chronic bile duct ligation in the dog: hemodynamic characterization of a portal hypertensive model. Hepatology 1.983, 3:1002-1007.
- 16 BOSCH J. Effects of pharmacological agents on portal hypertension. A hemodynamic appraisal. Clin Gastroenterol 1.985, 14:169-184.
- 17 BOSCH J, MASTAI R, KRAVETZ D, NAVASA M, RODES J. Hemodynamic evaluation of patients with portal hypertension. Sem Liv Dis 1.986, 6:309-317.
- 18 BOSCH J. Resistencia vascular hepática en la cirrosis. Implicaciones en la fisiopatología y tratamiento de la hipertensión portal. Gastroenterol Hepatol 1.987, 10:416-421.
- 19 BOYD K. THOMAS S J, GOLD J, BOYD A D. A prospective

- study of complications of pulmonary artery catheterization in 500 consecutive patients. Chest 1.983, 84:245-259
- 20 BOYER T D, REYNOLDS T B. Prostaglandin insufficiency: a role in hepatorenal syndrome?. Gastroenterology 1976, 71:899.
- 21 BUCHBINDER N, GANZ W. Hemodynamic monitoring: Invasive techniques. Anesthesiology 1.976, 45:146-152.
- 22 BUDD G. Fatal jaundice in diseases of the liver. Lee & Blanchard. Philadelphia 1.845, 234-281.
- 23 CAMACHO CONDE M^a PILAR. Valoración clínica y hemodinámica del enfermo con hipertensión portal. Tesis de Licenciatura. Universidad de Sevilla. Junio 1.986.
- 24 CANGUANO C, ROSSI-FANELLI F, BOZZI A. Plasma phenylethanolamine in hepatic encephalopathy. J Clin Invest 1.978, 8:183.
- 25 CERRA F B, CHEUNG N K, FISHER J E. Disease specific aminoacid infusion (FO80) in hepatic encephalopathy. A prospective, randomized, double-blind controlled trial. J Parent Enteral Nutr 1.985, 9:288-295.

- 26 CHRISTENSEN U, SORENSEN I, JENSEN L I, AAGAARD J, BURCHARTH F. The free portal pressure in awake patients with and without cirrhosis of the liver. Liver 1983, 3:147-150.
- 27 CISNEROS C, DIAZ M A, MONTERO A, MORENO E, PEREZ F. Trasplante hepático ortotópico. Evolución postoperatoria en Cuidados Intensivos. Rev Clin Esp 1.988, 5:241-245.
- 28 CLAYPOOL J G, DELP M, LIN T K. Hemodynamic studies in patients with Laennec's cirrhosis. Am J M Sc 1.957, 234:48.
- 29 COHN J N. Insuficiencia hepatocirculatoria. Clin Med North Am 1.975, 4:957.
- 30 COPPAGE W S, ISLAND D P, COOWER A E, LIDDLE G W. The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. J Clin Invest 1962, 41:1672.
- 31 COTES J E, FIELD G B, BROW G J, READ A E. Impairment of lung function after portacaval anastomosis. Lancet 1.968, 10:952.
- 32 DAVIDSON CH S. Fisiopatología del hígado. Página

214-236. Ediciones Toray, S.A. Barcelona 1.972.

- 33 DEL GUERCIO L R M, COMMARASWAMY R P, FEINS N R, WOLLMAN S B, STATE. Pulmonary arteriovenous admixture and the hyperdynamic state in surgery for portal hypertension. Surgery 1.964, 56:57-65.
- 34 EDMON J C, ARAN P P, WHITINGTON P F, BROELSCH C E. BAKER A L. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1.989, 21:2431-2434.
- 35 EVEN P, NICOLLO F, BENHAMOU J P. Le debit cardiaque au coves des maladies du folie. Effects de l'anastomose porto-cave et des diuretiques. Rev Int Hepat 1.966, 16:955.
- 36 FARAJ B A, BOWEN P A, ISAACS J W. RUDMAN, D.: Hipertyraminemia in cirrhotic patients. New Engl J Med 1.976, 294:1360.
- 37 FEGLER G. Measurement of Cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. Q J Exp Physiol 1.954, 39:152-164.
- 38 FISHER J E, BALDESSARINI R J. False neurotransmitters and hepatic failure. Lancet 1.971 2:75.

- 39 FISHER J, MACK R J, LIKIER H M, SCHIFF A N.
Diagnóstico y tratamiento del paciente con hipertensión pulmonar. Card Rev Report 1.987, 8:366-370.
- 40 FREEMEN J G, COBDEN F, LISHMAN A H, RECORD C O.
Controlled trial of terlipressin (glypresin) versus vasopressin in the early treatment of oesophageal varices. Lancet 1.982, 2:66-67.
- 41 FRIEDBERG CH K. Enfermedades del corazón. Editorial Interamericana, S.A. México. 3ª Edición 1.969 Pg. 1703.
- 42 FRITTS H W Jr. Systemic circulatory adjustments in hepatic disease. M Clin North America 1.963, 47:563.
- 43 GANZ W, DONOSO R, MARCUS H, FORRESTER J S, SWAN H J C. A new technique for measurement of Cardiac output by thermodilution in man. Am J Cardiol 1.971, 27:292-296.
- 44 GARCIA PUIG J, MURO GONZALEZ J, ORTIZ VAZQUEZ J.
Recientes avances en los conocimientos patogénicos de la insuficiencia renal funcional del cirrótico. Rev Esp Enf Ap Digest 1.978, 54:537.
- 45 GARRIDO PALMA, G. Fallo hepático fulminante. En

- Berenguerm, J (Ed.): Gastroenterología y Hepatología. Barcelona. Ediciones Doyma. 1986, pp. 724-734.
- 46 GAZZARD B G, PORTMAN B , MURRAY-LYON I M. Causes of death in fulminant hepatic failure and relationship to quantitative histological assessment of parenchymal damage. O J Med 1.975, 44:615.
- 47 GEERTS W H, GROSSMAN R F. Hipertensión pulmonar: una revisión de los conceptos actuales. Card Rev Reports 1.986, 7:50-60.
- 48 GEUBEL A. Systemic manifestations associated with chronic aggressive hepatitis. Study on 53 cases. Acta Gastro-Ent Belg 1.974, 37:192
- 49 GIMSON A E, WESTABY D, HEGARTY J, WATSON R. A randomized trial of vasopressin and vasopressin plus nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. Hepatology 1.986, 6:410-413.
- 50 GINES P, ARROYO V, GAYA J. Prostaglandinas y función renal en la cirrosis hepática. Gastroenterol Hepatol 1.986, 9:191-203.
- 51 GONZALEZ REIMERS C, SANTOLARIA EJ, LAYNEZ I, DE ARMAS D, HERNANDEZ L. Análisis del gasto cardiaco en

- los pacientes cirróticos. Cardiovascular Reviews Reports 1.981, 2:473-476.
- 52 GORDON M. The acute effects of abdominal paracentesis in Laennec's cirrhosis upon exchanges of electrolytes nad water, renal function, and hemodynamics. Amer J Gastroent 1.960, 33:15.
- 53 GORDON M J, DEL GUERCIO L R M. Late effects of portal systemic shunting procedures on cardiorespiratory dynamics in man. Ann Surg 1.972, 176:672.
- 54 GORE J M, ALPERT J S, BENOTTI J R, KOTILAINEN P.W, HAFFAJEE Ch. Manual de monitorización hemodinámica. Salvat Editores, S.A. Barcelona 1.986, pp. 69-102.
- 55 GORLIN R. The hyperkinetic heart syndrome. JAMA 1.962, 182:823.
- 56 GOULD L, SHARIFF M, ZAHIR M, DI LIETO M. Cardiac hemodynamics in alcoholic with chronic liver disease and a presystolic gallop. J Clin Invest 1.969, 48:860.
- 57 GROSZMANN R J, BLEI A T, KNIAZ J L, STORER E H, CONN H O. Portal pressure reduction induced by partial mechanical obstruction of the superior mesenteric

- artery in the anesthetized dog. Gastroenterology 1.978, 75:187.
- 58 HARRIS P, HEATH D. The human pulmonary circulation, 2nd eds. Churchill Livingstone, Edimburgh 1.977.
- 59 HOLLEMBERG N, EPSTEIN M, ROSEN S. Acute oliguric renal failure in man: evidence for preferential renal cortical ischemia. Medicine (Baltimore) 1.968, 47:455.
- 60 HORTNAGL H, SINGER E, LENZ K, KLEINBERGER G, LOCHS H. Elevación significativa de la sustancia P en el plasma de pacientes en coma hepático. Lancet 1.984, 5:10-13.
- 61 JACOB A I, GOLDBERG P K, BLOOM N. Endotoxin and bacteria in portal blood. Gastroenterology 1.977, 72:1268.
- 62 JAMES J H, HODGMAN J M, FUNOVICS J M, FISCHER J E. Alterations in brain octopamine and brain tyrosine following portacaval anastomosis in rats. J Neurochem 1.976, 27:223.
- 63 JOHNSON G Jr, LAMBERT J. Cardiac output after

- portacaval shunt. Ann Surg 1.967, 166:207.
- 64 JOSEPH W L, FONKALSRUD E.W, LONGMIRE W P. Vasodepressive effects of the venous effluent following canine, liver allo-transplantation. J Surg Res 1.968, 8:367.
- 65 KARLISH A J, MARSHALL R, REID L, SHERLOCK S. Cyanosis with hepatic cirrhosis. Thorax 1.967, 22:555.
- 66 KATELARIS P H, JONES D B. Fulminant hepatic failure. Medical Clinics of North America 1.989, 73:955-997.
- 67 KAWASAKY H, NOSAKA Y, YAMADA S, UEMASU J, HIRAYAMA C, SUYAMA A. Effect of renal prostaglandins on survival in patients with liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 1.989, 84: 285-289.
- 68 KELLERMEYER R W, GRAHAM R C. Kinins. Possible physiologic and pathologic roles in man. New Eng J Med. 1.968, 279:754.
- 69 KNELL A J, DUKES D C. Dialysis procedures in acute liver coma. Lancet 1.976, 2/7982:402.
- 70 KORTHUIS RJ, MENOIT JN, KVIETYS PR, TOWNSLEY MI, TAYLOR AE, GRANGER DN. Humoral factors may mediate

- increased rat hinqarter blood flow in portal hypertension. Am J Phisiol 1.985, 249:827-833.
- 71 KOWALSKY H J, ABELMAN W H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. J Clin Invest 1.953, 32:1025.
- 72 KRAVETZ D, BOSCH H, TERES J, BRUIX J, RIMOLA A, RODES J. A controlled comparison of continuous somatostatin and vasopressin infusions in the treatment of acute variceal hemorrhage. Hepatology 1.984, 4:442-446.
- 73 LASTEGOLA M T, MASSION W, SCHILLING J A. The effect of bilateral pulmonary resection on total oxygen uptake and total pulmonary hemodynamics in the dog. J Thoracic Surg 1.959, 37:606.
- 74 LEBREC D, CAPRON P, FRUCHAUD J, BENHAMOU J P. Hypertension arterielle pulmonaire et hypertension portales. Gastroenterol Clin Biol 1.978, 2,2:233.
- 75 LEBREC D, CAPRON J-P, DHUMEAUX D. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. Am Rev Respir Dis 1.979, 120:849-856.
- 76 LEBREC D. Tratamiento médico preventivo de la hemo-

- rrãgia por varices. Intensive Care Med 1.988, 14:99-101.
- 77 LEMBECK F, HOLZAR R, SHWEDITSCH M, GAMSE R. Elimination of substance P from the circulation of the rat and its inhibition by bacitracin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1.978, 3305:9-16.
- 78 LENZ K, HORTNAGL H, DRUML W, GRIMM G, LAGGNER, A, SCHNEEWEISZ B, KEINBERGER G. Beneficial effect of 8-ornithin-vasopressin on renal dysfunction in decompensated cirrhosis. GUT 1.989, 30:90-96.
- 79 LLACH J, GINES P, ARROYO V. Prosnogtic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1.988, 94:482-487.
- 80 LIEHR H, GRUN M, BRUNSWING D. Endotoxemia in liver cirrhosis: treatment with plymyxin B. Lancet 1.975, 1:810.
- 81 LIEHR H, GRUEN M, THIEL H. Hepatic blood flow and cardiac output after porta caval anstomosis in the rat. Acta Hepato-Gastroenterol 1.976, 23:31.
- 82 LUNZER M R, MANGHANI K K, NEWMAN S P. Impaired

- cardiovascular responsiveness in liver disease. Lancet 1.975, 11:382-385.
- 83 MC CLOY R M, BALDUS P, MAHER F I, SUMMERSKILL W H. Effets of changing plasma volume serum albumin concentration and plasma osmolarity on renal function in cirrhosis. Gastroenterology 1.967, 53:229.
- 84 MC DERMOTT W V Jr. Double porta-caval shunt in treatment of cirrhosis ascites. Surg Gynec Obst 1.960, 110:457.
- 85 MC GIFF J C, CROWSHAW K, TERRAGNO N A, LONIGRO A J, STAND J C, WILLIAMSON M A, LEE J B. Prostaglandin-like substances in canine renal venous blood during renal ischemia. Circ Res 1.970, 27:765.
- 86 MAILLARD J M, BENHAMOU J P, RUEFF B. Arterialization of the liver with portocaval shunt in the treatment of portal hypertension due to intrahepatic block. Surgery 1.970, 67:883.
- 87 MANABE T, SUZÜKY T, HONJO I. A hemodynamic study on the development of gastric mucosal injury in liver cirrhosis. Jap J Gastroent 1.977, 74/1:40.
- 88 MAS A. Encefalopatía hepática. MEDICINE (Madr.)

- 1.988, 5:420-425.
- 89 MASSUMI R A, RIOS J C, TICKTIN H E. Hemodynamic abnormalities and venous admixture in portal cirrhosis. Am J M Sc 1.965, 250:275.
- 90 MASTAI R K, GRANDE L, BOSCH J. Effects of metoclopramide and domperidone on azygos venous blood in patients with cirrhosis and portal hypertension. Hepatology 1.987, 5:1244-1247.
- 91 MATZANDER V. Methodology and clinical results of the pressure adapted arterialization of the liver with portacaval anastomosis. Chir Gastroent 1.975, 9:503.
- 92 MILAZZO F, VIGEVANI G M. Management of fulminant viral hepatitis. G Mal Infett 1.975, 27/8:633.
- 93 MORRISON E B. Severe pulmonary hypertension associated with macronodular (postnecrotic) cirrhosis and autoimmune phenomena. Am J Med 1.980, 69:613.
- 94 MURRAY J.F, DAWSON A M, SHERLOCK S. Circulatory changes in chronic liver disease. Amer J Med 1.958, 24:358.
- 95 NAEYE R.L. "Primary" pulmonary hypertension with

- coexisting portal hypertension. A retrospective study of six cases. Circulation 1.960, 22:376.
- 96 NAVASA M. Insuficiencia hepática aguda grave. Medicine (Madr.) 1.989, 5:426-431.
- 97 NAVASA M, PANES J, TERES J. Insuficiencia hepática aguda grave. Análisis de 51 casos. Gastroenterol Hepatol 1.985, 9:221-227.
- 98 NITENBERG A. Hemodinámica derecha y función ventricular izquierda. En: DHAINAUT J F, SAMII K, ARTIGAS A. Exploraciones hemodinámicas en reanimación. Barcelona 1.988, Masson S.A.. pp.75-85.
- 99 NOGUERA FERRER L, ANTO BOQUET J. Estados circulatorios hiperdinámicos. JANO 1.978, 38:315.
- 100 NOLAN J P. The role of endotoxin in liver injury. Gastroenterology 1.975, 69/6:1346.
- 101 NUNNERLEY H B. Diagnostic angiography of the liver. Clin Gastroenterol 1.985, 14:331.
- 102 O'GRADY J G, ALEXANDER G J, HAYLLARD K M, WILLIAMS R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1.989, 97:439-445.

- 103 OPOLON P, JAVAUDIN L, DELORME M.L, BOSCHAT M, RAPIN J R. Effects de l'hémo-perfusion avec du charbon activé sur les neurotransmetteurs dans le coma hépatique expérimental. Gastroenterol Clin Biol 1.978, 2:231.
- 104 OTTE J B, REYNAERT M, GEUBEL A, LAMBOTTE L, GRIBOMONT B, KESTENS P J. Etude comparée de l'anastomose porto-cave avec et sans artérialisation de la veine porte. Acta Gastro-Enterol Belg 1.978, 41:493.
- 105 PAPPER S, VAAMONDE C A. Renal failure in cirrhosis, role of plasma volume. Ann Intern Med 1.968, 68:958.
- 106 PATRICK Y W, TALAMO R C. WILLIAMS G H. Kallikrein-Kinin and renin-angiotensin systems in functional renal failure of cirrhosis of the liver. Gastroenterology 1.977, 73:1114.
- 107 PEREZ BERNAL J B, HERRERA CARRANZA M, MURILLO F, MUÑOZ M A. Alteraciones hemodinámicas en la cirrosis hepática con hemorragia digestiva aguda. Medicina Intensiva 1.977, 1/4:50.
- 108 PEREZ BERNAL J B, MORALES MENDEZ S. Estudio experimental de nuevos factores de riesgo en la cirugía de la hipertensión portal. Rev Soc And Pat Dig 1.987,

2:159-183.

- 109 PIRTTIAHO H, PITKANEN U, AHONEN A. A comparison of three methods of measuring liver blood flow. Acta Radiol Diag 1.980, 21:531-539.
- 110 POWELL L W, HALLIDAY J W, COOKSLEY W G E. Haemolysis in liver disease: relationship to erythrocyte membrane function, serum bilirubin concentration and plasma electrolyte disturbances. Aust N Z J Med 1.976, 6/1:3.
- 111 REYNOLDS T B, LIEBERMAN F L, REDEKER A G. Functional renal failure with cirrhosis; the effect of plasma expansion therapy. Medicine (Baltimore) 1.967, 46:191.
- 112 RIGAU J, BOSCH J, BORDAS JM, NAVASA M, MASTAI R, KRAVETZ D, BRUIX J, FEU F, RODES J. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. Gastroenterology 1.989, 96: 873-880.
- 113 RIMOLA A. Insuficiencia Hepática aguda grave. Medicine (Madr.) 1.984, 4:435-444.
- 114 RIMOLA A, GINES P, ARROYO V. Urinary excretion of 6-

- Keto-prostaglandin F₁, Thromboxane B₂ and prostaglandin E₂ in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome). J Hepatol 1.986, 3:11-117.
- 115 ROBERT R, MATUCHANSKY C, PICKER F, GUITTON P, PATTE D. Hipoxemia grave de un caso de tumor carcinoide en la porción media del intestino. Intensive Care Med 1.989, 15:508-510.
- 116 ROBIN E D. Enfermedad vascular pulmonar y cor pulmonale. En: RUBENSTEIN E, FEDERMAN D D: MEDICINA Scientific American. Mexico. Editora Científica Médica Latinoamericana S.A. 1.986, 1/XIX:1-22.
- 117 RODRIGUEZ- ROISIN R, ROCA J, AGUSTI A G, MASTAI R, WAGNER P D, BOSCH J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. Am Rev Respir Dis 1.987, 135: 1085-1092.
- 118 ROSOFF L Jr, ZIA P, REYNOLDS T, HORTON R. Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 1.975, 69:698.
- 119 ROSSI FANELLI F, CAMGUIANO C, ATTILI A. Octopamine plasma levels and hepatic encephalopathy: a reappraisal of the problem. Clin Chim Acta 1.976,

76/3:255.

- 120 SANCHEZ TAPIA J M. Encefalopatía hepática. Medicine (Barcelona) 1.975, 2:89.
- 121 SCHRIER R W. Pathogenesis of sodium and water retention in high and low output cardiac failure, cirrhosis, nephrotic syndrome and pregnancy. N Engl J Med 1.989, 93:258-261.
- 122 SEGEL N, BAYLEY T J, PATON A, DYKES P W, BISHOP J M. The effects of synthetic vasopressin and angiotensin on the circulation in cirrhosis of the liver. Clinical Science 1.963, 25:43.
- 123 SERON C, IZURA J, ITURRALDE J, LARRIPA S, RAMOS J, SANCHEZ I. Importancia de la valoración hemodinámica sistémica en el pronóstico y en la evolución de los pacientes sometidos a un shunt porto-cava. Medicina Intensiva 1.986, 10:12-17.
- 124 SHASHA S M, BETTER O S, CHAIMOVITZ C. Haemodynamic studies in dogs with chronic bile duct ligation. Clin Sci Mol Med 1.976, 50/6:533.
- 125 SIEGEL J H, GREENSPAN M, COHN J D, DEL GUERCIO L R M. Prognostic implications of altered physiology in

- operations for portal hypertension. Surg Gynec Obstet 1.968, 126:248.
- 126 SIEGEL J H, WILLIAMS J B. Computer based index for the prediction of operative survival in patients with cirrhosis and portal Hypertension. Ann Surg 1.969, 169:191.
- 127 SIKULER E, GROSZMANN RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. Am J Phisiol 1.986, 250: 205-212.
- 128 SILVERSTEIN E. Peripheral venous oxygen saturation in patients with an without liver disease. J Lab Clin Med 1.956, 47:513.
- 129 SLOAN, K. Cuidados corrientes, empleo y mantenimiento de las líneas de monitorización hemodinámica. En: GORE, J.M.; ALPERT, J.S.; BENOTTI, J.R.; KOTILAINEN, P.W.; HAFFAJEE, CH. Manual de monitorización hemodinámica. Barcelona 1.986, Salvat Editores, S.A.: pp. 63-82.
- 130 STOPICK D, HAMPEL K E, BEGER H G. Plasma histamine concentration and hemodynamic changes in liver cirrhosis. Leber Magen Darm 1.978, 8/2:91.

- 131 SWAN H J C, GANZ W. Hemodynamic measurements in clinical practice: A decade in review. J Am Coll Cardiol 1.983, 1:103-115.
- 132 TERES J. La insuficiencia hepática aguda. Un tema de renovada actualidad. Med Clin (Barc) 1.986, 87:18-22.
- 133 TONNESEN K. Total devascularization of the liver. An experimental model of acute liver failure. Scand J Gastroent 1.976, 11/37:23.
- 134 TREWBY P N, WILLIAMS R. Pathophysiology of hypotension in patients with fulminant hepatic failure. GUT 1.977, 18:1021,
- 135 TREWBY P N, WARREN R, CONTINI S, CROSBIE W A, WILKINSON S P, LAWS J W, WILLIAMS R. Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1.978, 74:859.
- 136 VESIN P. Trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-básico en las enfermedades hepáticas. Clínica de los trastornos hidroelectrolíticos. M.H, MAXWELL. Pag 851. Ed. Toray S.A., Barcelona 1.976.
- 137 VON EULER US, GADDUM JH, An unidentified depressor

- substance in certain tissue extracts. J Physiol 1.931, 72:74-87.
- 138 VOROBIOFF J, BREFDELDT JE, GROSZMANN RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. Am J Physiol 1.983, 244:52-57.
- 139 WESTON M J, TALBOT I C, HOWORTH P J N. Frequency of arrhythmias and other cardiac abnormalities in fulminant hepatic failure. Br Heart J 1.976, 38:1179.
- 140 WILLIAMS R. Insuficiencia hepática aguda grave. Medicine (Barcelona) 1.975, 1:129.
- 141 WONG P Y, COLMAN R W, TALAMO R C, RABIOR B M. Kallikrein-bradykinin system in chronic alcoholic liver disease. Ann Intern Med 1.972, 77:205.
- 142 WRONG P Y, TALAMO R C, WILLIAMS G H. Kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in functional renal failure of cirrhosis of the liver. Gastroenterology 1.977, 73:1114.

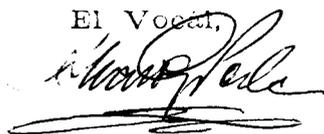
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Peñal del Tiber Canadas Lunde
titulada _____

acordó otorgarle la calificación de Apto. cum laude

Sevilla, 27 de Septiembre 1990

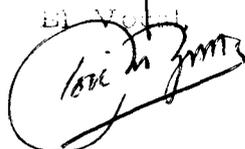
El Vocal,



El Presidente



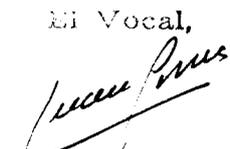
El Vocal



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

