



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

Programa de doctorado: Avances en Medicina Interna

INFLUENCIA DEL SHUNT PORTOSISTÉMICO ESPONTÁNEO EN LA EVOLUCIÓN NATURAL DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

Tesis Doctoral presentada por D^a Vanessa Lucía Ortega Quevedo

Dirigida por el Dr. D. Juan Cabrera Cabrera

Codirigida por la Dra. D^a. Dolores Fiuza Pérez

El Director

La Directora

La Doctoranda

Las Palmas de Gran Canaria, a 13 de Febrero de de 2013

AGRADECIMIENTOS

Al someter a la consideración del tribunal el presente trabajo de investigación para obtener el Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, quiero manifestar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible su realización.

Mi más sincero agradecimiento a los Directores de esta Tesis Doctoral; al Doctor Juan Cabrera Cabrera por darme la oportunidad de desarrollar su proyecto de investigación y transmitirme la ilusión y los conocimientos necesarios y a la Doctora Dolores Fiuza Pérez por su orientación y entusiasmo que me han dado fuerza y voluntad en todo momento.

Quiero agradecer de corazón a todos mis compañeros del Servicio de Digestivo del Hospital Doctor Negrín la comprensión, el ánimo y las facilidades que me han dado durante el tiempo que le he dedicado a este proyecto. Además de mis compañeros de Servicio, entre los que se encuentran los compañeros de Hepatología (Doctor Quiñones, Doctor Chang y nuestra enfermera Rita), también han contribuido a hacer más fácil este trabajo, la Doctora Carmen Rosa Hernández Socorro (Servicio de Radiodiagnóstico) y Miguel Angel García Bello (Estadístico de la Unidad de Investigación) que me han ayudado desinteresadamente.

Por último nombrar a las personas más importantes de mi vida, mis padres, mis hermanas, mis sobrinas, mis amigos y Salva, que son las personas a las que no se les puede agradecer tanto solo con palabras.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. CIRROSIS HEPÁTICA	1
1.1. CONCEPTO.....	1
1.2. PREVALENCIA.....	2
1.3. ETIOLOGÍA.....	2
1.4. HISTORIA NATURAL.....	3
1.4.1. CONCEPTOS CLÁSICOS.....	3
1.4.2. CONCEPTOS ACTUALES.....	5
1.4.3. CURSO CLÍNICO DE LA CIRROSIS COMPENSADA.....	8
1.4.4. CURSO CLÍNICO DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA.....	11
1.5. INDICADORES PRONÓSTICOS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.....	19
2. HIPERTENSIÓN PORTAL.....	21
2.1. CIRCULACIÓN PORTAL NORMAL.....	21
2.2. DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL.....	25
2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL.....	28
3. SHUNT PORTOSISTÉMICO ESPONTÁNEO	34
3.1. CONCEPTO Y DATOS HISTÓRICOS.....	34
3.2. FISIOPATOLOGÍA.....	34
3.3. SISTEMAS ANASTOMÓTICOS PORTOSISTÉMICOS.....	37
3.4. PREVALENCIA.....	39
3.5. METODOS DIAGNÓSTICOS.....	41
3.5.1. ESPLENOPORTOGRAFÍA TRANSHEPÁTICA.....	41
3.5.2. ARTERIOGRAFÍA CELÍACO-MESENTÉRICA.....	42
3.5.3. ECOGRAFÍA DOPPLER.....	43
3.5.4. TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA.....	46
3.5.5. RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.....	48
4. PAPEL DEL SHUNT P-S ESPONTÁNEO EN LA CIRROSIS HEPÁTICA.....	50
4.1. INTRODUCCIÓN.....	50
4.2. INFLUENCIA DEL SHUNT P-S ESPONTÁNEO EN LA CIRROSIS HEPÁTICA.....	51

5.	CIERRE DEL SHUNT P-S ESPONTÁNEO COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA.	58
5.1.	ANTECEDENTES	58
5.2.	PRINCIPALES MÉTODOS DE CIERRE DEL SHUNT.	64
6.	PAPEL DEL SHUNT P-S ESPONTÁNEO EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.	70
II.	JUSTIFICACIÓN.	77
III.	OBJETIVOS.	79
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.	80
1.	TIPO DE ESTUDIO.	80
2.	FUENTE DE INFORMACIÓN.	83
3.	MÉTODOS UTILIZADOS DURANTE LA RECOGIDA DE INFORMACIÓN.	85
3.1.	RECOGIDA DE DATOS.	85
3.2.	MÉTODOS DE IMAGEN.	87
3.3.	ÍNDICES PRONÓSTICOS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA	88
3.4.	CONCEPTO DE ENCEFALOPATÍA CRÓNICA	89
4.	ESTUDIO ESTADÍSTICO.	90
5.	ASPECTOS ÉTICOS	91
V.	RESULTADOS.	94
1.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE AMBOS GRUPOS	94
1.1	EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.	94
1.2	FUNCIÓN HEPATOCELULAR	96
1.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.	98
1.4	DATOS ECOGRÁFICOS (CALIBRE Y FLUJO DE LA VENA PORTA).	100
2.	SEGUIMIENTO DE AMBOS GRUPOS.	102
2.1	SEGUIMIENTO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.	102
2.2	COMPLICACIONES CLÍNICAS	106
2.3	SEGUIMIENTO DEL DIÁMETRO Y FLUJO DE LA VENA PORTA.	110
2.4	MORTALIDAD.	114

VI. DISCUSIÓN.....	117
1. ESTUDIO BASAL DE AMBOS GRUPOS.....	121
2. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO.....	126
VII. CONCLUSIONES.....	132
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	133

ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

Figura 1- Evolución natural de la cirrosis hepática	4
Figura 2- Estadios clínicos de la cirrosis hepática.....	8
Figura 3- Modelo simplificado del curso clínico y pronóstico de la cirrosis.	11
Figura 4- Esquema de la circulación venosa y arterial hepática. Patrón lobulado normal del hígado.....	22
Figura 5- Esquema anatómico de la circulación venosa portal.....	24
Figura 6- Alteraciones vasculares en la cirrosis hepática con hipertensión portal.	27
Figura 7- Anatomía de la microvasculatura hepática.....	30
Figura 8- Alteraciones vasculares en le hipertensión portal y lugares de acción de los tratamientos que reducen la presión portal..	32
Figura 9- Venas tributarias de la vena porta y anastomosis portocava.	38
Figura 10- Prevalencia de los principales tipos de shunt portosistémico espontáneo..	40
Figura 11- Imagen de portografía (varices esofágicas)..	42
Figura 12- Imagen de TAC; Shunt esplenorenal..	47
Figura 13- Imagen de TAC; Cirrosis con colaterales portosistémicas.	48
Figura 14- Imagen de shunt esplenorrenal en angio- RMN abdominal.....	49

Figura 15- Cierre de un shunt mesorenal.....	60
--	----

RESULTADOS

Figura 1- Frecuencia del estadio Child C en el seguimiento de ambos grupos.	104
--	-----

Figura 2- Seguimiento de la puntuación MELD en ambos grupos.....	105
--	-----

Figura 3- Desarrollo de EPS crónica durante el seguimiento.	107
--	-----

Figura 4- Curva de tiempo libre de encefalopatía crónica durante el seguimiento....	108
---	-----

Figura 5- Frecuencia de trombosis portal en el seguimiento.	112
--	-----

Figura 6- Curva de tiempo libre de trombosis portal durante el seguimiento.	113
--	-----

Figura 7- Mortalidad en ambos grupos.....	114
---	-----

Figura 8- Curva de supervivencia según la existencia o no de shunt portosistémico espontáneo.....	115
---	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Etiología de la cirrosis.	95
Tabla II. Función hepatocelular de ambos grupos.....	96
Tabla III. Comparación basal de los parámetros de función hepática y renal de ambos grupos.	97
Tabla IV. Frecuencia de encefalopatía y hemorragia por HTP previa al seguimiento..	98
Tabla V. Frecuencia de varices y terapéutica previa al inicio del seguimiento.....	99
Tabla VI. Frecuencia de ascitis e insuficiencia renal basal.....	99
Tabla VII. Comparación del diámetro de la vena porta basal.	100
Tabla VIII. Análisis comparativo de la dirección del flujo en la vena porta y presencia de trombosis portal en el estudio Doppler basal.....	101
Tabla IX. Seguimiento de la evolución clínica según la clasificación Child-Pugh.	103
Tabla X. Seguimiento de la función hepatocelular según la puntuación MELD.	106
Tabla XI. Desarrollo de EPS crónica durante el seguimiento.	106
Tabla XII. Aparición de complicaciones durante el seguimiento de ambos grupos....	109
Tabla XIII. Seguimiento del diámetro portal en ambos grupos.	110
Tabla XIV. Frecuencia de trombosis portal en el seguimiento de ambos grupos.....	111
Tabla XV. Tasa de mortalidad en ambos grupos.	114
Tabla XVI. Regresión logística de variables con influencia en la mortalidad.	116

GLOSARIO DE TÉRMINOS

OMS - Organización Mundial de la Salud

HTP - Hipertensión portal

VHC - Virus hepatitis C

VHB - Virus hepatitis B

AASLD - American Association for the Study of the Liver

EASL - European Association for the Study of Liver

GPVH - Gradiente de presión venosa hepática

DPPI - Derivación portosistémica percutánea intrahepática

PBE - Peritonitis bacteriana espontánea

SHR - Síndrome hepatorrenal

HDA - Hemorragia digestiva alta

MELD - Model for end stage liver disease

CHC - Carcinoma hepatocelular

HPCS - Hipertensión portal clínicamente significativa

NO - Oxido nítrico

VEGF - Factor de crecimiento del endotelio vascular

Shunt P-S - Shunt portosistémico

TAC - Tomografía axial computarizada

RMN - Resonancia magnética nuclear

EPS - Encefalopatía portosistémica

INTRODUCCIÓN

1. CIRROSIS HEPÁTICA.

1.1. CONCEPTO.

La cirrosis hepática es la fase más avanzada de la mayoría de las enfermedades crónicas del hígado. Según las recomendaciones del grupo de expertos de la OMS (Organización Mundial de la Salud) se define como un “proceso difuso caracterizado por la fibrosis y el cambio en la arquitectura hepática normal, que pasa a formar estructuras nodulares anómalas” ⁽¹⁾.

Los hallazgos patológicos reflejan un daño crónico e irreversible del parénquima hepático y consisten en fibrosis extensa, acompañado de la formación de nódulos de regeneración. Estos rasgos son consecuencia de la necrosis de hepatocitos, el colapso de la red de soporte de reticulina con posterior depósito de tejido conjuntivo, de la distorsión del lecho vascular y de la regeneración nodular del parénquima hepático restante. El hecho central que produce la fibrosis hepática es la activación de las células hepática estrelladas. Cuando estas células se activan por los factores liberados por los hepatocitos y las células de Kupffer, asumen una conformación de tipo miofibroblasto, y bajo la influencia de citocinas como el factor de crecimiento transformador β (TGF- β), produce colágeno de tipo I formador de fibrillas. El punto exacto en el que esta fibrosis se vuelve irreversible se desconoce ⁽²⁾.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis son consecuencia de las alteraciones morfológicas del hígado y a menudo reflejan la gravedad de la lesión hepática más que la etiología de la hepatopatía subyacente. La reducción de la masa hepatocelular funcionante es la causante de la insuficiencia hepática (ictericia, coagulopatía, etc); mientras que la fibrosis y la distorsión vascular conducen a la hipertensión portal (HTP) y sus complicaciones ⁽²⁻⁴⁾.

1.2. PREVALENCIA.

No se conoce con exactitud la prevalencia de la cirrosis en la población, ya que la clínica en muchos casos es silente. Más de un 30% de los casos pueden ser descubiertos en la autopsia y una proporción desconocida queda no diagnosticada. Se estima que la prevalencia de la cirrosis en España es de 1- 2% de la población; siendo más frecuente en varones a partir de los 50 años. Además, los casos de cirrosis en España podrían multiplicarse en los próximos años debido al incremento en la incidencia de sobrepeso, que actualmente afecta a la mitad de la población, y a los nuevos casos de hepatitis C crónica⁽²⁾.

1.3. ETIOLOGÍA.

En España, las causas más frecuentes de cirrosis hepática en los adultos son el consumo excesivo de alcohol y la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y, en menor frecuencia, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Causas menos frecuentes son la cirrosis biliar primaria,

INTRODUCCIÓN

hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la hepatitis autoinmune y la esteatohepatitis no alcohólica. Hay otras causas excepcionales como las colestasis obstructivas crónicas, la obstrucción al drenaje venoso y la toxicidad por algunos fármacos. En ocasiones, un mismo paciente puede presentar más de un factor etiológico de cirrosis. Existe también una proporción de pacientes cirróticos en los que no es posible identificar la etiología. La cirrosis criptogenética es la cirrosis sin una causa identificada: no debe considerarse una entidad en sí, sino una cirrosis con varias causas potenciales no identificadas ⁽³⁾.

1.4. HISTORIA NATURAL.

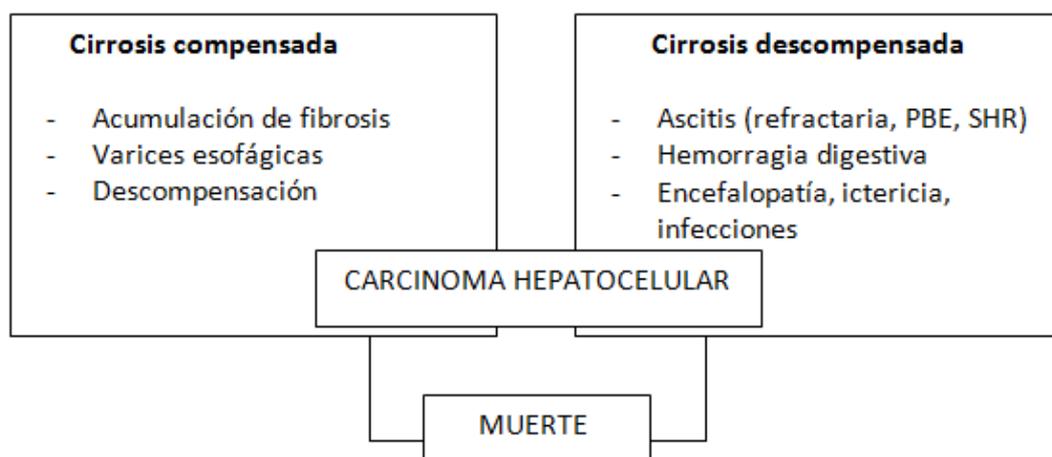
1.4.1. CONCEPTOS CLÁSICOS

La historia natural de la cirrosis hepática se caracteriza por una fase asintomática de duración variable, conocida como “*cirrosis compensada*”, seguida por una fase rápidamente progresiva en la que aparecen complicaciones derivadas de la hipertensión portal y/o la disfunción hepática, llamada “*cirrosis descompensada*”. La media de supervivencia en la fase de cirrosis compensada es de más de 12 años, siendo la causa de la muerte o bien la descompensación u otras causas no relacionadas con la enfermedad hepática. El riesgo de sufrir una descompensación en esta fase es de un 5-7% por año, y la supervivencia media en el momento de pasar a cirrosis descompensada pasa a ser de 2 años ^(5, 6).

INTRODUCCIÓN

En la fase de cirrosis compensada la presión portal puede ser normal o estar por debajo del umbral necesario para el desarrollo de varices o ascitis (lo que se denomina *hipertensión portal clínicamente significativa*) ⁽⁷⁾. Las varices esofágicas pueden aparecer en la fase de cirrosis compensada, pero cuando la enfermedad progresa, aumenta la presión portal y empeora la función hepática, es cuando aparecen las complicaciones como ascitis, sangrado digestivo por hipertensión portal, encefalopatía e ictericia. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca la transición de cirrosis compensada a cirrosis descompensada. La progresión de la enfermedad puede acelerarse si además se añaden otras complicaciones como resangrado, insuficiencia renal (ascitis refractaria y síndrome hepatorenal), síndrome hepatopulmonar y sepsis (peritonitis bacteriana espontánea). La aparición de hepatocarcinoma puede empeorar el curso de la enfermedad en cualquier estadio ⁽⁸⁾ (Fig. 1).

Figura 1- Evolución natural de la cirrosis hepática



Treatment of liver disease. Vicente Arroyo y col. Ars Medica 2009. Página 143.

INTRODUCCIÓN

Los indicadores pronósticos difieren según la fase de la enfermedad. En la cirrosis compensada los signos clínicos o analíticos de hipertensión portal (varices, recuento de plaquetas, tamaño del bazo, gammaglobulinas) son predictores de mortalidad. Mientras que en la fase de descompensación, los signos de disfunción circulatoria (por ejemplo, la hiponatremia e insuficiencia renal) y el desarrollo de carcinoma hepatocelular son mejores predictores de mortalidad ⁽⁵⁾.

1.4.2. CONCEPTOS ACTUALES

La estadificación de la cirrosis en enfermedad compensada o descompensada es fácil de aplicar y útil en la práctica clínica diaria. Sin embargo, ambos grupos incluyen una población muy heterogénea de pacientes con una supervivencia llamativamente diferente. Es por ello que en una conferencia de consenso reciente entre la AASLD (American Association for the Study of the Liver) y la EASL (European Association for the Study of Liver) ^(8, 9), se combinaron los resultados de 2 grandes estudios sobre la historia natural de la cirrosis hepática ^(6, 10) y se propuso una clasificación para dividir a los pacientes en 4 estadios diferentes basados en el riesgo esperado de muerte al año. (Fig. 2)

Los estadios 1 y 2 incluyen a pacientes con cirrosis compensada y los estadios 3 y 4 se refieren a la enfermedad descompensada.

INTRODUCCIÓN

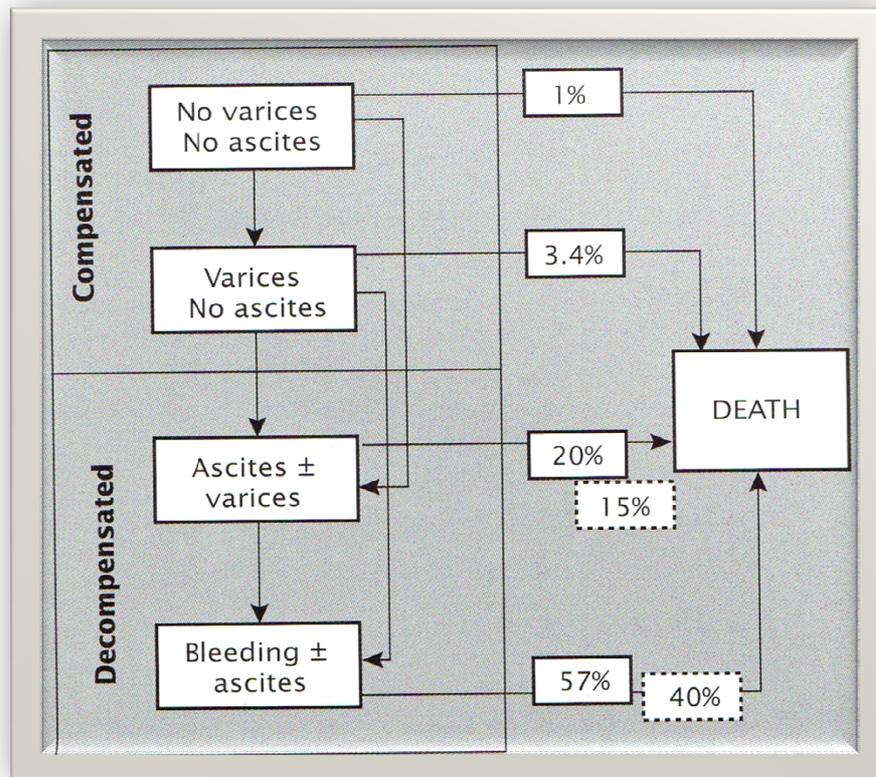
- Estadio 1; Los pacientes no tienen varices ni ascitis y presentan un buen pronóstico con una mortalidad de 1% al año. Pueden abandonar este estadio con el desarrollo de varices (7% de pacientes al año) o con el desarrollo de ascitis (4.4% cada año).
- Estadio 2; Incluye a pacientes con varices esofágicas, sin ascitis y sin sangrado. La mortalidad en este estadio es de 3.4% al año. Los pacientes abandonan este estadio cuando se descompensan con ascitis (6.6% al año) o con sangrado por varices (4% al año).
- Estadio 3; Los pacientes tienen ascitis, sin varices o con varices que nunca hayan sangrado. La mortalidad esperada es del 15-20% al año, significativamente mayor que los 2 estadios anteriores ⁽¹⁰⁾. Pueden pasar al estadio 4 si sangran las varices, lo que ocurre en un 7.6% de pacientes al año.
- Estadio 4; Se caracteriza por pacientes que sangran por varices, independientemente de la presencia o no de ascitis. La mortalidad al año es del 57% (casi la mitad de estas muertes ocurren en las primeras 6 semanas que siguen al primer episodio de sangrado). En estudios más recientes, la mortalidad comunicada ha sido del 35-40% ^(12, 13).

Sin embargo, este sistema de estadiaje aún no se ha validado. El único estudio dirigido a evaluarlo se publicó en abstract y demostró diferencias significativas en la supervivencia entre los estadios 1 y 2 ⁽¹⁴⁾. Un respaldo indirecto para el uso de este sistema en la enfermedad compensada puede derivar de un estudio que evaluó la historia natural de los pacientes con cirrosis

INTRODUCCIÓN

por VHC en dicho estadio ⁽¹⁵⁾. Este estudio concluye que la presencia de varices esofágicas es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones asociadas a la enfermedad hepática (ascitis, encefalopatía hepática, ictericia o sangrado variceal).

Figura 2- Estadios clínicos de la cirrosis hepática



Treatment of liver disease. Vicente Arroyo y col. Ars Medica 2009. Página 150.

1.4.3. CURSO CLÍNICO DE LA CIRROSIS COMPENSADA.

Cuando se diagnostica la cirrosis, alrededor de la mitad de los pacientes aún están en fase de cirrosis compensada. La media de supervivencia al año y a los 2 años de estos pacientes es de 95 y 90%, respectivamente ^(5, 16). El desarrollo de varices esofágicas y de descompensación son los eventos clínicos más importantes que pueden ocurrir en esta fase de la enfermedad y dependen principalmente de la progresión de la fibrosis y la hipertensión portal.

✓ Progresión de la fibrosis

Es un proceso silente en relación con la actividad inflamatoria que ocurre en la fase subclínica de la enfermedad. En los últimos años se han estudiado varios tests para medir la cantidad de fibrosis pero aún tienen una aplicación clínica limitada. Se ha demostrado que el hallazgo de nódulos pequeños y septos gruesos en la biopsia hepática, se asocia de forma significativa con la presencia de un GPVH (gradiente de presión venosa hepática) > 10 mm Hg, lo que se considera ya hipertensión portal clínicamente significativa ⁽¹⁷⁾. Este umbral en el GPVH identifica a pacientes con alto riesgo de desarrollar varices esofágicas y eventos clínicos asociados con la hipertensión portal, así como predice una mayor rapidez en la progresión de la enfermedad.

✓ Aparición de varices esofágicas

La prevalencia de varices en los pacientes cirróticos es muy alta y su presencia y tamaño se correlacionan con la etiología, duración y gravedad de la

INTRODUCCIÓN

cirrosis. Cuando se efectúa el diagnóstico de cirrosis existen varices en el 40% de los pacientes con cirrosis compensada y en el 60% de los pacientes con cirrosis descompensada ^(7, 16). En los pacientes cirróticos sin varices el riesgo de desarrollarlas es de un 5% anual si el GPVH es < 10 mm Hg y del 10% anual si es ≥ 10 mm Hg ^(9, 18-20). Cuando ya existen varices el riesgo de crecer de pequeño a gran tamaño es aproximadamente del 10% al año ⁽⁵⁻²¹⁾. Diferentes estudios han demostrado que las varices no se desarrollan hasta que el de GPVH no alcanza los 10 mm Hg (hipertensión portal clínicamente significativa) y que el GPVH ha de ser al menos de 12 mm Hg para que se produzca la rotura de las varices ⁽¹⁸⁾. El aumento o disminución del GPVH se asocia con la correspondiente variación en el riesgo de desarrollar varices o el tamaño de las mismas si ya están presentes ^(18, 22-23). El grado de insuficiencia hepática, la etiología alcohólica de la cirrosis y la presencia de signos rojos en las varices son los factores que se correlacionan de forma independiente con la progresión del tamaño de las varices. Por el contrario, la mejora de la función hepática y la abstinencia alcohólica pueden producir disminución del tamaño o, incluso, desaparición de las varices ^(19,21). El aumento del tamaño de las varices se asocia a mayor riesgo de sangrado (el riesgo se multiplica por cuatro al pasar de no tener varices a tener varices pequeñas y por dos o tres cuando las varices aumentan de pequeñas a grandes). Además también se asocia el aumento de tamaño de las mismas a desarrollo de ascitis y riesgo de muerte. Mientras que en pacientes con cirrosis compensada sin varices esofágicas, el

INTRODUCCIÓN

riesgo de muerte es de 0.5-1% al año ^(5, 7, 19), este riesgo se incrementa a 2-3,5% por año tras el desarrollo de varices ^(5, 19, 23).

✓ Descompensación

La descompensación aparece en una proporción constante de 5-7% por año. La ascitis es la descompensación más frecuente, seguida del sangrado por varices, ictericia y encefalopatía ^(10, 24). Es de resaltar que la ictericia y encefalopatía aparecen de forma infrecuente como primer evento de descompensación, apareciendo fundamentalmente después del primer episodio de ascitis o sangrado ⁽²⁴⁾. La aparición de descompensación se asocia a una esperanza de vida al año y a los 2 años de 60% y 45%, respectivamente, en comparación con la esperanza de vida de 95% y 90% en la fase aún compensada ⁽⁷⁾.

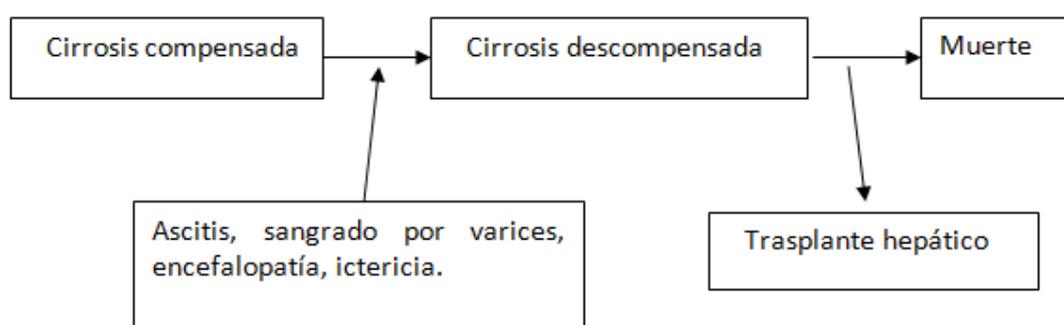
✓ Mortalidad

La mortalidad en pacientes con cirrosis compensada es baja, aproximadamente 2-4% por año, como ya se explicó dependiendo de la presencia o no de varices esofágicas. Normalmente la mortalidad se precede de la aparición de descompensación; habitualmente sangrado, síndrome hepatorenal o insuficiencia hepática precipitada por sepsis u otras complicaciones. En el resto de los casos, la causa de la muerte no tiene relación con la enfermedad hepática ⁽⁷⁾.

1.4.4. CURSO CLÍNICO DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA.

La aparición de ascitis, sangrado por varices, encefalopatía e ictericia, las principales complicaciones de la cirrosis, marcan la transición de cirrosis compensada a cirrosis descompensada. (Fig. 3)

Figura 3- Modelo simplificado del curso clínico y pronóstico de la cirrosis.



Treatment of liver disease. Vicente Arroyo y col. Ars Medica 2009. Página 149.

➤ ASCITIS

La ascitis aparece cuando el GPVH sobrepasa los 10-12 mm Hg y la vasodilatación esplácnica asociada estimula la retención renal de agua y sodio. La incidencia de ascitis en la cirrosis compensada es aproximadamente del 5% por año y la supervivencia media tras la aparición del primer episodio de ascitis era aproximadamente de 2 años, según lo publicado en la década de los 80 ^(10, 25), y de aproximadamente 4 años según publicaciones más recientes ⁽¹¹⁾. Por tanto, aunque la supervivencia de los pacientes con ascitis ha mejorado mucho en las últimas décadas, la mortalidad tras su desarrollo es aún notablemente

INTRODUCCIÓN

elevada. El curso clínico de los pacientes con ascitis se caracteriza por la aparición de varias complicaciones que limitan la esperanza de vida, como el desarrollo de ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y/o síndrome hepatorenal.

✓ Ascitis refractaria

Se define como la ascitis que no puede ser eliminada satisfactoriamente o cuya recidiva precoz no puede ser evitada con tratamiento médico (bien por una falta de respuesta a los diuréticos, *ascitis resistente a los diuréticos*, o bien por aparición de efectos secundarios por los mismos, *ascitis intratable con diuréticos*). Aparece aproximadamente en un 10% de los pacientes con ascitis y la supervivencia esperada al año tras su desarrollo es de aproximadamente 36-50% ^(11, 26-27). Tras la introducción de la DPPI (derivación portosistémica percutánea intrahepática) como posibilidad terapéutica de la ascitis refractaria la supervivencia al año ha aumentado al 60% aproximadamente ⁽²⁸⁾. Este aumento en la supervivencia es esperable en pacientes con bilirrubina < 3mg/dl, sodio sérico >130 mEq/L y edad inferior a 60 años.

El estadio Child-Pugh C y la infección por hepatitis C son factores de riesgo independientes para el desarrollo de ascitis refractaria. Además, una baja cantidad de proteínas en el líquido ascítico, un score Child-Pugh elevado, un episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea o historia de consumo de alcohol de riesgo, son indicadores pronósticos de corta supervivencia en pacientes con ascitis refractaria ⁽²⁸⁾.

✓ Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una de las infecciones más frecuentes que aparecen en el cirrótico (25% del total de las infecciones). La incidencia puede ser tan alta como del 65% por año en pacientes de alto riesgo; con disfunción renal, proteínas en el líquido ascítico por debajo de 1,5 g/dL, estadio Child-Pugh ≥ 9 o bilirrubina ≥ 3 mg/dL ⁽³¹⁾. El diagnóstico precoz y el inicio rápido del tratamiento antibiótico han aumentado la supervivencia a los 30 días al 80% ⁽³¹⁾, en comparación con la supervivencia del 0% publicada en la década de los 60 cuando la enfermedad se describió por primera vez ⁽³²⁾. La indicación de expansión de volumen plasmático con albúmina intravenosa (1,5 g/Kg de peso el primer día y 1 g/Kg de peso el tercer día) ha reducido la incidencia de insuficiencia renal y mejorado la supervivencia, especialmente en pacientes con elevación de la urea plasmática (BUN > 30 mg/dL) y/o de la bilirrubina sérica (>4 mg/dL). Sin embargo, es habitual el retraso del inicio del tratamiento, lo que disminuye la supervivencia a los 30 días al 30-50%. Tras el primer episodio de PBE, la probabilidad de un nuevo episodio en el primer año es del 70% ⁽³¹⁾, disminuyendo a un 20% con la profilaxis diaria recomendada con quinolonas ⁽³³⁾.

✓ Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal (SHR) es una insuficiencia renal funcional secundaria a una intensa vasoconstricción arterial renal que aparece en pacientes con cirrosis hepática con ascitis y disfunción circulatoria grave. Los

INTRODUCCIÓN

criterios para su diagnóstico han sido revisados recientemente e incluyen ⁽³⁴⁾; aumento de la creatinina plasmática > 1,5 mg/dL que no mejora tras la expansión plasmática con albúmina, ausencia de shock, exclusión de exposición reciente a fármacos nefrotóxicos y exclusión de enfermedad renal parenquimatosa.

Hay dos tipos de SHR: El SHR tipo 1 consiste en un deterioro rápido y progresivo de la función renal a niveles de creatinina > 2,5 mg/dL en menos de 2 semanas. Habitualmente está precipitado por infecciones bacterianas, hemorragia digestiva o intervenciones quirúrgicas mayores en pacientes con insuficiencia hepática crónica. El SHR tipo 2 es una insuficiencia renal moderada con niveles de creatinina entre 1,5-2,5 mg/dL y un curso más estable pero lentamente progresivo. Lo más habitual es que sean pacientes con ascitis refractaria y tienen un alto riesgo de desarrollar en algún momento SHR tipo 1.

En pacientes con ascitis y función renal normal, la incidencia de síndrome hepatorenal en los siguientes 5 años es del 39% según los estudios publicados en la década de los 90 ^(34, 35), mientras que en un estudio reciente es del 15% ⁽¹¹⁾. Sin embargo en pacientes con ascitis refractaria, la incidencia de síndrome hepatorenal puede ser tan alta como del 53% en un año ⁽³⁶⁾. En el SHR tipo 1, la supervivencia esperada durante la hospitalización es inferior al 10% en un periodo de solo 2 semanas. Mientras que en el SHR tipo 2 la supervivencia media es mucho mayor, aproximadamente 6 meses ⁽³⁷⁾.

➤ SANGRADO POR VARICES ESÓFAGO-GÁSTRICAS

La hemorragia digestiva alta (HDA) por varices esofago-gástricas es una de las principales complicaciones de la hipertensión portal por cirrosis. Aparece en el 25-35% de los pacientes cirróticos y es la responsable del 70-90% de los episodios hemorrágicos que éstos presentan ^(16, 22). Alrededor del 15-20% de los episodios hemorrágicos iniciales pueden ser mortales y aproximadamente el 60% de los supervivientes presentarán una recidiva hemorrágica posterior si no se aplican tratamientos preventivos eficaces ⁽³⁸⁾. El 30-40% de las recidivas hemorrágicas ocurren tras las primeras 6 semanas del episodio hemorrágico inicial. Tras la supervivencia del primer episodio hemorrágico la probabilidad de supervivencia al año se reduce aproximadamente al 50% ^(8, 38).

Los pacientes con cirrosis y varices presentan una incidencia media anual de hemorragia por varices que oscila entre el 5-15% ⁽³⁹⁾. Los principales factores relacionados con el riesgo de presentar la primera hemorragia por varices son el tamaño de las varices, la presencia de signos rojos en su superficie y el grado de insuficiencia hepática evaluado según la clasificación de Child-Pugh ⁽⁴⁰⁾.

Para que se produzca la rotura de las varices esofágicas el GPVH debe ser superior a 12 mm Hg ^(5, 40). Varios estudios longitudinales han demostrado que si el GPVH se reduce por debajo de 12 mm Hg el riesgo de hemorragia y de recidiva hemorrágica desaparece por completo y las varices disminuyen de tamaño. También se ha comprobado que la reducción del GPVH \geq 20%

INTRODUCCIÓN

respecto al valor basal disminuye significativamente el riesgo de recidiva hemorrágica ^(41,42).

El sangrado por varices para espontáneamente en un 40-50% de los casos y aplicando el tratamiento inicial de elección (farmacológico y endoscópico) la hemorragia se controla hasta en el 80-90% de los casos ^(16, 41). Los factores pronósticos independientes del fracaso hemostático en la hemorragia aguda por varices son la hemorragia activa en el momento de la endoscopia, la hemorragia por varices gástricas, la presencia de infección bacteriana, el pertenecer al grupo C de la clasificación del Child-Pugh y un GPVH > 20 mm Hg determinado precozmente tras el ingreso hospitalario ⁽⁶⁾.

Alrededor de un 15-20% de los pacientes cirróticos con hemorragia por varices fallecen dentro de las primeras 6 semanas. La recidiva hemorrágica precoz, la insuficiencia renal, un estadio Child-Pugh o un score MELD (Model for End Stage Liver Disease) elevado y la presencia de infección bacteriana y carcinoma hepatocelular son probablemente los factores pronósticos más importantes para la mortalidad a las 6 semanas ⁽⁶⁾.

Los pacientes que superan un primer episodio de hemorragia por varices presentan un elevado riesgo de recidiva hemorrágica y muerte en el siguiente año. La incidencia de recidiva hemorrágica en pacientes no tratados oscila entre el 55 y el 67% al cabo de 1-2 años y fallecen alrededor del 33% de ellos. Por ello todos los pacientes que sobreviven al primer episodio hemorrágico deben ser tratados, teniendo el tratamiento farmacológico el objetivo de

INTRODUCCIÓN

conseguir una disminución del GPVH por debajo de 12 mm Hg o $\geq 20\%$ con respecto al valor basal, ya que ambos valores previenen por completo la recidiva del sangrado ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

➤ ENCEFALOPATÍA E ICTERICIA

La incidencia de encefalopatía en la cirrosis hepática es aproximadamente del 2-3% por año; sin embargo en ausencia de ascitis o de episodios previos de sangrado es aún inferior. Cuando la encefalopatía aparece en pacientes sin ascitis y con función hepática conservada hay que pensar en la presencia de un shunt portosistémico espontáneo como factor precipitante de la misma.

La ictericia aparece con una incidencia similar del 2-3% por año y casi siempre en el contexto de otras complicaciones de la cirrosis ⁽²⁴⁾.

La supervivencia media tras la aparición de ictericia o encefalopatía es de 1-2 años. Por tanto, los indicadores más importantes de cirrosis descompensada son la ascitis y el sangrado, mientras que la encefalopatía y la ictericia aparecen en una fase muy avanzada de la enfermedad ⁽⁶⁾.

➤ SEPSIS

Las infecciones bacterianas pueden aparecer en cualquier momento a lo largo de curso de la cirrosis pero son más frecuentes en pacientes con ascitis ⁽⁴⁶⁾. Se ha postulado que la traslocación bacteriana es el principal mecanismo en la patogénesis de las infecciones espontáneas en la cirrosis. La infección

INTRODUCCIÓN

más frecuente es la peritonitis bacteriana espontánea (aproximadamente 25%), la infección del tracto urinario (cerca del 20%), infecciones respiratorias (15%) y bacteriemia (12%)⁽⁴⁷⁾.

La mortalidad en el primer año tras un episodio de infección es de 58,6%. El riesgo de infecciones es especialmente alto en pacientes con ascitis o con hemorragia digestiva, siendo en ambas situaciones mayor del 40%⁽⁴⁸⁾.

➤ CARCINOMA HEPATOCELULAR.

Los pacientes con cirrosis tienen un alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) a lo largo de su vida (70-90%). Globalmente, la infección crónica por VHC y VHB son los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de CHC en la cirrosis. La incidencia difiere según el área geográfica. En Europa y EEUU, la incidencia de CHC en un periodo de 5 años es aproximadamente del 17% en la cirrosis por VHC y del 15% en la cirrosis por VHB⁽⁴⁹⁾. Otros factores relacionados con la aparición de CHC en la cirrosis son la edad superior a 55 años, sexo masculino, alfa-fetoproteína elevada (>20 ng/ml) y la obesidad^(50, 51). Más recientemente, también se ha encontrado asociación significativa entre la presencia de varices esofágicas y el desarrollo de carcinoma hepatocelular⁽⁵²⁾.

La supervivencia en pacientes con cirrosis y CHC depende de la gravedad de la enfermedad hepática y del grado de hipertensión portal^(13, 53-54). De hecho, la supervivencia media en pacientes con CHC y varices esofágicas es

INTRODUCCIÓN

alrededor de 24 meses y de 36 meses en ausencia de varices. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el CHC es el evento clínico de mayor importancia en el curso de la cirrosis, puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad y siempre da lugar a una reducción significativa en la supervivencia ⁽⁶⁾.

1.5. INDICADORES PRONÓSTICOS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.

A pesar de todos los datos anteriormente expuestos sobre supervivencia según vayan apareciendo las complicaciones en la cirrosis, hay pocos estudios que demuestren factores pronósticos independientes de mortalidad. Las clasificaciones de gravedad más utilizadas en el manejo de estos pacientes, así como en establecer la indicación de trasplante, se basan en estos estudios.

Una revisión sistemática de 118 estudios sobre el pronóstico de la cirrosis evaluó un total de 174 variables diferentes ⁽⁵⁾. Se encontró que el estadio Child-Pugh era la variable independiente más común predictora de muerte. Las siguientes variables con más significación como predictores independientes de mortalidad fueron los componentes del score Child-Pugh (albúmina, bilirrubina, ascitis, encefalopatía y tiempo de protrombina). La edad fue la única variable que, sin formar parte del score Child-Pugh, demostró ser un predictor independiente de supervivencia en 10 estudios. Entre las variables que demostraron ser predictores independientes de supervivencia en al menos un estudio, el GPVH, el score MELD y la presencia de carcinoma hepatocelular

INTRODUCCIÓN

destacaron por demostrar en al menos dos tercios de los estudios en los que fueron evaluadas que predecían mortalidad. Casi la mitad de las variables evaluadas no demostraron significación estadística en ninguno de los estudios, incluyendo la ALT que se incluyó en 31 estudios. Cuando se restringió el análisis a los 31 estudios considerados los de mejor calidad, se confirmó que las variables pronósticas con más valor fueron el estadio Child-Pugh, sus componentes y la edad.

Esta misma revisión sistemática ha hecho énfasis en que es más eficiente identificar factores de riesgo de descompensación en pacientes con cirrosis compensada que estudiar los factores de riesgo asociados a mortalidad, ya que estos pacientes de forma casi universal se descompensarán antes de morir. Sin embargo, el aumento en la incidencia de carcinoma hepatocelular y, por tanto, de muerte no asociada necesariamente a descompensación, hace que esta afirmación no se ajuste por completo a la realidad⁽⁵⁾.

Cuando se realizó el análisis de los estudios que incluían cirrosis compensada de forma separada de los que incluyeron cirrosis descompensada, se encontró que las variables predictoras con mayor valor en cada grupo fueron diferentes. En la cirrosis compensada, eran variables independientes de mortalidad las relacionadas con la hipertensión portal (recuento de plaquetas, varices, tamaño del bazo), con la función hepática (bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina), el género masculino y la edad. Mientras que en la cirrosis descompensada las variables con más valor

predictivo eran el estadio Child-Pugh, la presencia de sangrado digestivo, insuficiencia renal o carcinoma hepatocelular ⁽⁶⁾.

2. HIPERTENSIÓN PORTAL.

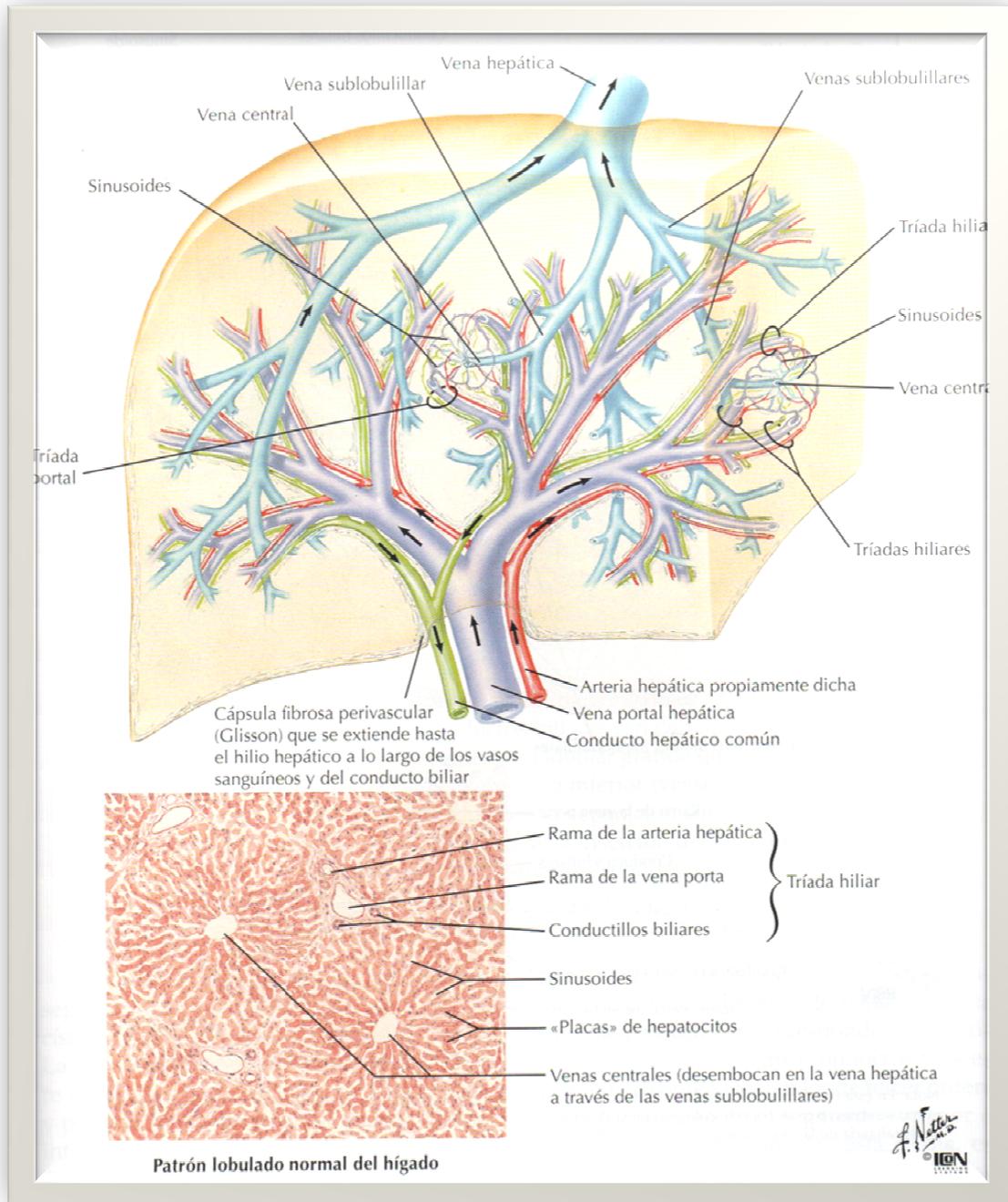
La hipertensión portal es la consecuencia de la progresión de la fibrosis hepática y es el detonante principal de la mayor parte de las complicaciones de la cirrosis, así como del desarrollo de circulación colateral portosistémica.

2.1. CIRCULACIÓN PORTAL NORMAL.

El hígado es el único órgano de la cavidad abdominal que tiene un doble sistema de aporte sanguíneo, la vena porta y la arteria hepática. La sangre procedente de ambos sistemas se mezcla en los sinusoides hepáticos. Esta peculiar configuración anatómica tiene importantes implicaciones fisiológicas y condiciona las técnicas utilizadas en la exploración y tratamiento de la hipertensión portal.

El flujo sanguíneo hepático, en condiciones normales, es de alrededor de 1500 ml/min (o el 25% del gasto cardíaco). La arteria hepática, procedente del tronco celíaco, aporta aproximadamente un tercio del flujo sanguíneo total y la mitad del oxígeno utilizable por el hígado; el resto lo suministra la vena porta. (Fig. 4)

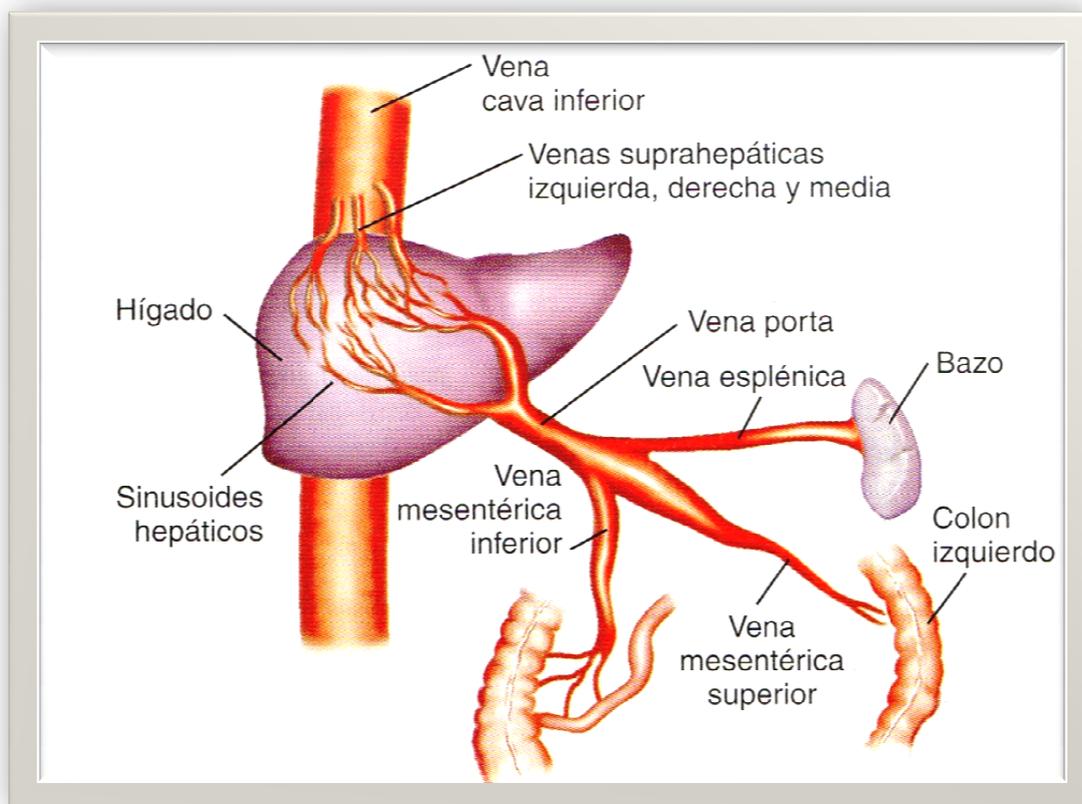
Figura 4- Esquema de la circulación venosa y arterial hepática. Patrón lobulado normal del hígado.



INTRODUCCIÓN

El sistema venoso portal transporta la sangre capilar del esófago, el estómago, el intestino delgado y grueso, el páncreas, la vesícula biliar y el bazo hacia el hígado. La vena porta está formada por la confluencia de la vena esplénica y la vena mesentérica superior por detrás del cuello del páncreas. También aportan sangre a la vena porta; la vena mesentérica inferior que drena en la vena esplénica y la vena gástrica izquierda que drena en la confluencia de la vena esplénica con la vena mesentérica superior. En el hilio hepático la vena porta se divide en ramas venosas portales derecha e izquierda que irrigan los lados derecho e izquierdo del hígado, respectivamente. La vena umbilical drena en la vena porta izquierda. Estas ramas dan lugar a ramificaciones menores (vénulas portales) que circulan por los tractos portales junto con las ramas de la arteria hepática y los canalículos biliares. Desde ahí, estas ramas irrigan los sinusoides, donde el flujo portal se mezcla con el flujo arterial hepático. El efluente venoso del hígado es recogido por las venas hepáticas terminales (centrolobulillares) que confluyen en las venas suprahepáticas, que a su vez desembocan en la vena cava inferior ^(1,55). (Fig. 4 y Fig. 5)

Figura 5- Esquema anatómico de la circulación venosa portal



Sleisenger and Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. 8ª edición. Página 1900

El sistema circulatorio del hígado normal es un sistema de alta distensibilidad y baja resistencia que es capaz de acomodar un gran volumen de sangre, como sucede después de una comida, sin que aumente sustancialmente la presión portal. Existe una cierta interrelación dinámica entre el flujo sanguíneo derivado de la vena porta y el procedente de la arteria hepática que intenta minimizar los cambios en el aporte sanguíneo hepático total. Cuando disminuye el flujo sanguíneo de la vena porta hacia el hígado,

INTRODUCCIÓN

como sucede en la trombosis de la vena porta, el flujo aferente arterial aumenta intentando mantener constante el flujo sanguíneo hepático total. De igual modo, cuando se produce una oclusión de la arteria hepática aumenta el flujo aferente venoso portal de forma compensadora. Este mecanismo autoregulator se denomina *respuesta de taponamiento arterial hepático o buffer response* ^(1,55).

2.2. DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL.

La hipertensión portal es un síndrome común caracterizado por un aumento patológico crónico de la presión hidrostática en el interior del sistema venoso portal que aparece en la evolución de las enfermedades crónicas hepáticas cuando se llega a la fase de fibrosis severa o cirrosis. Este incremento mantenido de la presión hidrostática determina que el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior se eleve por encima del límite normal (2-5 mm Hg). La trascendencia de este síndrome, cuya causa más frecuente en el mundo occidental es la cirrosis hepática, está determinada por sus graves complicaciones, que representan la primera causa de muerte y de indicación de trasplante en la cirrosis ⁽³⁾. (Fig. 6)

Las manifestaciones clínicas de la hipertensión portal pueden aparecer cuando el gradiente de presión portal, evaluado clínicamente por su equivalente el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), aumenta por encima del umbral de 10 mm Hg, valor que define la *hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS)* ^(3,4).

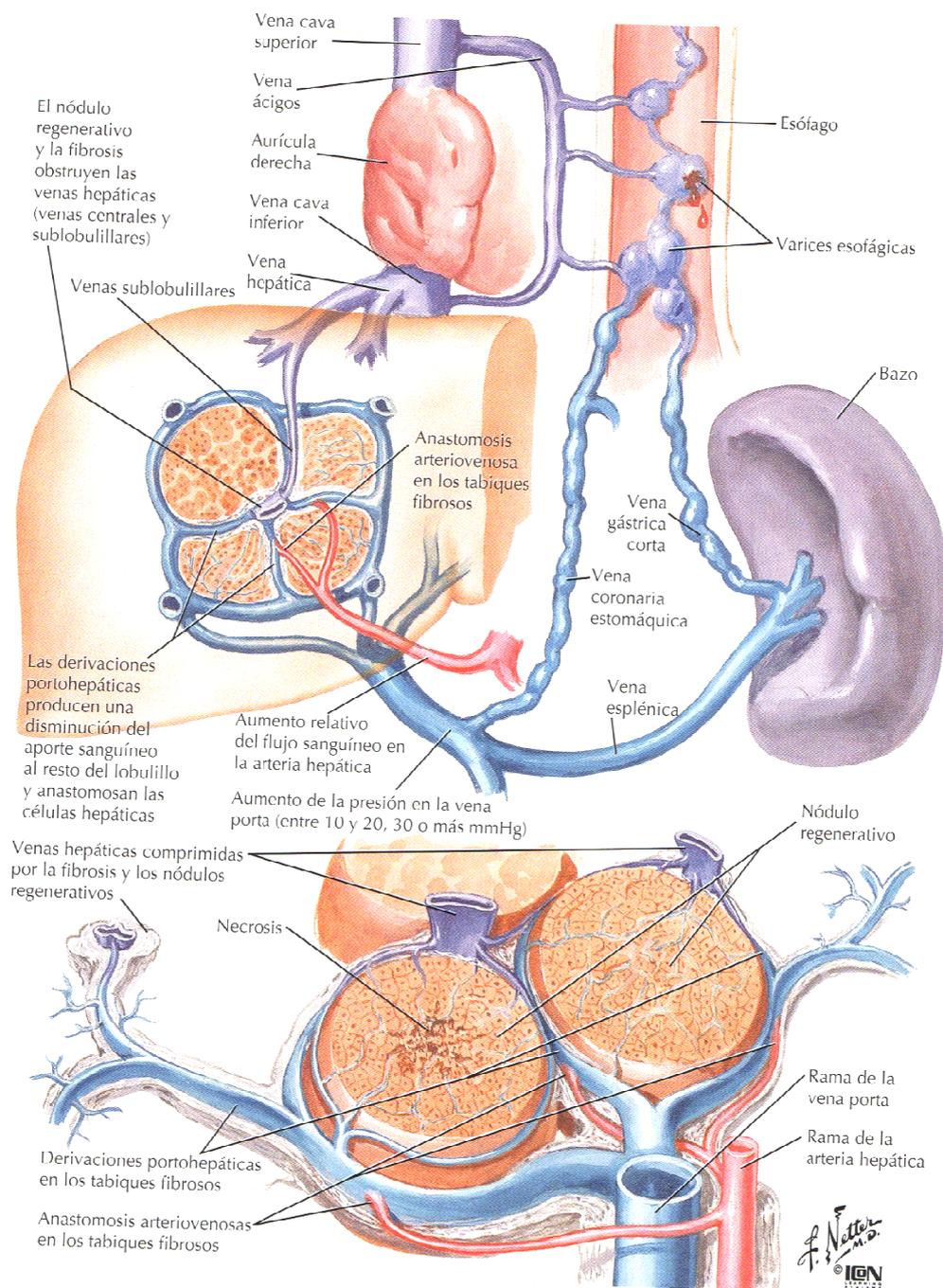
INTRODUCCIÓN

La prevalencia de HPCS en pacientes con cirrosis es muy elevada, siendo del 100% en pacientes con enfermedad descompensada, superior al 70% en los pacientes con cirrosis compensada (con o sin varices esofágicas), y del 50% en los pacientes con enfermedad compensada y sin varices. En estos últimos la presencia de HPCS es un importante factor pronóstico, ya que predice de forma independiente el desarrollo de varices, el desarrollo de primera descompensación de la cirrosis y la aparición de hepatocarcinoma ^(18,5).

La medición del GPVH mediante cateterismo de las venas suprahepáticas es el mejor método objetivo para cuantificar la presión portal y comporta implicaciones pronósticas contrastadas.

INTRODUCCIÓN

Figura 6- Alteraciones vasculares en la cirrosis hepática con hipertensión portal.



Imágenes abdominales. Netter. Página 720.

2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL.

La hipertensión portal en la cirrosis es consecuencia de los cambios que se producen en la resistencia de los espacios porta combinado con cambios en el flujo aferente portal. La influencia del flujo y la resistencia en la presión se representan en la fórmula de la ley de Ohm:

$$\Delta P = F \times R$$

donde el gradiente de presión portal (ΔP) es función del flujo sanguíneo en la totalidad del sistema venoso portal (F) y de la resistencia vascular del sistema venoso portal (R). La resistencia vascular (R) representa la suma de las resistencias de la vena porta, el lecho vascular hepático y las colaterales existentes. Esta relación indica que la presión portal aumenta o disminuye a medida que lo hace el flujo sanguíneo portal y la resistencia vascular. Un descenso en la resistencia vascular debido al desarrollo de colaterales disminuiría teóricamente la presión portal ⁽⁵⁵⁾.

Debido al incremento de la resistencia hepática y al descenso de la distensibilidad de este órgano, los pequeños cambios de flujo que no se traducen en un aumento de la presión en un hígado normal, pueden tener un efecto estimulador en la presión portal del hígado cirrótico. Los cambios que se producen en el flujo y en la resistencia portales parecen derivar de factores mecánicos y vasculares. Los factores mecánicos consisten en la fibrosis y nodularidad del hígado cirrótico que distorsionan la arquitectura vascular con

INTRODUCCIÓN

pérdida de distensibilidad. Los factores vasculares comprenden la vasoconstricción intrahepática y la vasodilatación esplácnica y sistémica ⁽⁵⁵⁾.

➤ AUMENTO DE LA RESISTENCIA INTRAHEPÁTICA

En la cirrosis el aumento de la resistencia portal se produce en su mayor parte como resultado de factores mecánicos que reducen el radio del vaso, de forma que pequeñas reducciones del radio causan incrementos prominentes de la resistencia. La viscosidad de la sangre y la longitud del vaso también pueden influir en la resistencia, aunque en mucho menor grado. Los factores que regulan la resistencia se explican en la Ley de Poiseuille:

$$R = 8\eta L / \pi r^4$$

donde “R” es la resistencia, “ ηL ” es el producto de la viscosidad de la sangre por la longitud del vaso y “r” es el radio del vaso.

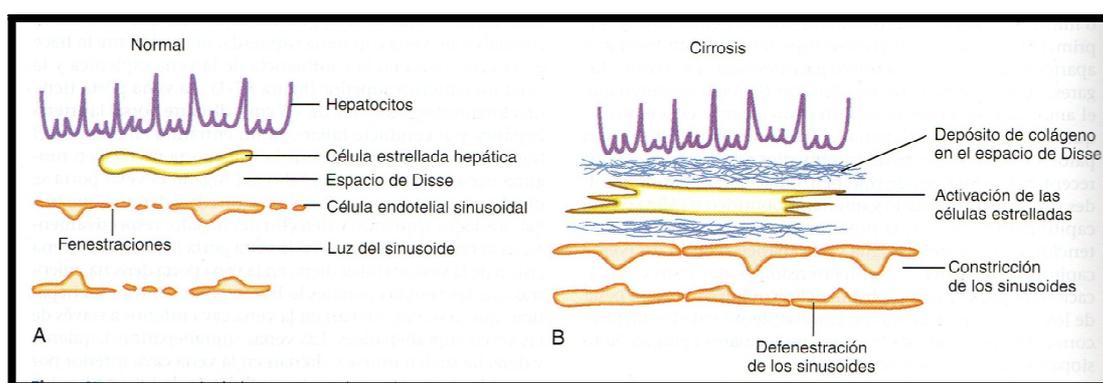
Como ya se ha explicado, además de los factores mecánicos, los cambios hemodinámicos de la circulación hepática también contribuyen al aumento de la resistencia ^(56, 57). Estos cambios se caracterizan por vasoconstricción hepática y alteración de la respuesta a estímulos vasodilatadores y se estima que son responsables de un 10 a un 30% del aumento de la resistencia portal en la cirrosis. En los modelos experimentales de cirrosis, se ha demostrado que la biodisponibilidad intrahepática de óxido nítrico (NO), sustancia vasodilatadora, está disminuída porque se reduce su producción en las células endoteliales. Este descenso en la producción del NO combinado con un

INTRODUCCIÓN

incremento en la producción de endotelina (ET-1), sustancia vasoconstrictora, contribuyen de manera conjunta al incremento de la resistencia vascular intrahepática ⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾.

Se ha demostrado in vitro que los cambios en los niveles plasmáticos de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras promueven el desarrollo y la contracción de células estrelladas hepáticas y de los sinusoides a los que rodean, con el consiguiente aumento de la presión portal. Sin embargo, el papel de estas células en este proceso sigue siendo controvertido. Los datos son confusos con respecto a si el lugar donde aumenta la resistencia intrahepática en la cirrosis se localiza en los sinusoides, donde residen las células estrelladas, o en las vénulas pre o postsinusoidales, que carecen de células estrelladas ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. (Fig. 7)

Figura 7- Anatomía de la microvasculatura hepática. En la cirrosis los cambios en la microcirculación hepática incluyen la pérdida de fenestraciones en las células endoteliales, la constricción de los sinusoides y la activación de las células estrelladas hepáticas, lo que induce el depósito de colágeno.



Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. 8ª edición. Página 1900

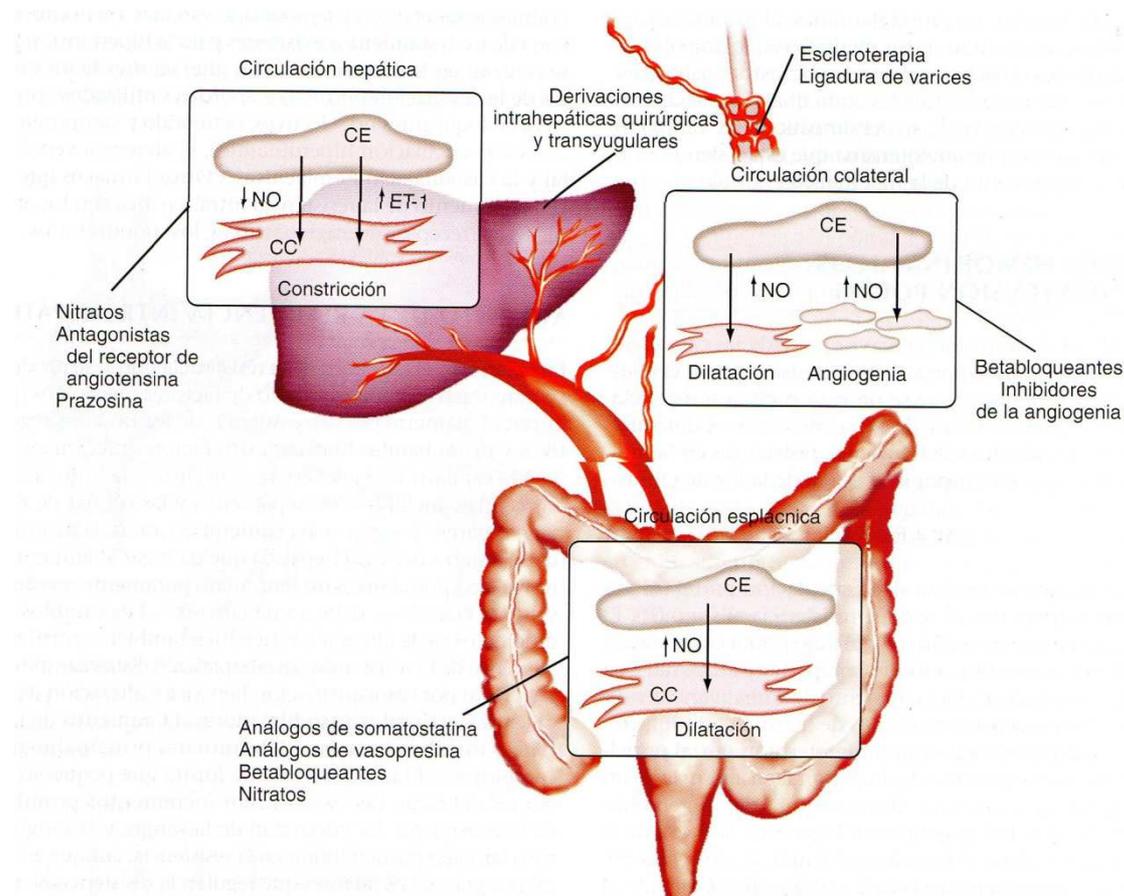
➤ AUMENTO DEL FLUJO SANGUÍNEO PORTAL

Además del aumento de la resistencia intrahepática, un factor principal para el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión portal es el incremento del flujo venoso portal, la *circulación hiperdinámica*. La circulación hiperdinámica se caracteriza por vasodilatación periférica y esplácnica, disminución de la presión arterial media y aumento del gasto cardíaco. La vasodilatación sistémica y en particular, del lecho esplácnico, ocasiona un incremento de la llegada de sangre hacia la circulación portal (*aferencia venosa portal*)⁽⁵⁵⁾.

La vasodilatación esplácnica se debe en gran parte a la relajación de las arteriolas esplácnicas y la hiperemia consecuente. Esta relajación parece estar mediada por una excesiva producción de NO por las células endoteliales esplácnicas, lo que contrasta con lo que ocurre en la circulación intrahepática donde la deficiencia de NO contribuía al aumento de la resistencia intrahepática^(55,65-67). El mecanismo del exceso de producción de NO en las células endoteliales de la circulación arterial sistémica y esplácnica es objeto de una investigación activa. Los estímulos fisiológicos que median este proceso no se conoce con detalle pero afectan también a la producción de endotelina (ET-1) que está aumentada en el suero de los pacientes con hipertensión portal⁽⁶⁸⁻⁷²⁾.
(Fig. 8)

INTRODUCCIÓN

Figura 8- Alteraciones vasculares en la hipertensión portal y lugares de acción de los tratamientos que reducen la presión portal. Se muestran los tratamientos que contrarrestan las alteraciones hemodinámicas y su lugar de acción. CC; célula contráctil. CE; célula endotelial. NO; Oxido nítrico.



Sleisenger y Fordtran. *Enfermedades digestivas y hepáticas*. 8ª edición. Página 1902.

➤ FORMACIÓN DE COLATERALES PORTOSISTÉMICAS

Aunque este tema se tratará con más profundidad en el próximo apartado, haremos un breve resumen por su influencia en la fisiopatología de la hipertensión portal.

INTRODUCCIÓN

A medida que la hipertensión portal progresa se desarrolla y promueve la formación de circulación colateral entre el sistema venoso portal y el sistémico. El lecho circulatorio colateral se desarrolla a través de una combinación de angiogenia (desarrollo de nuevos vasos sanguíneos) y dilatación e incremento del flujo a través de los vasos colaterales preexistentes.

Por definición, una vez que las colaterales se han formado, la resistencia al flujo sanguíneo en las colaterales es inferior al existente en el lecho vascular intrahepático y el cierre de las colaterales solo ocurriría si la resistencia en ellas excediera a la resistencia intrahepática ⁽⁴⁾.

Los datos experimentales indican que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), un factor de crecimiento clave estimulante del NO, contribuyen tanto a la respuesta angiogénica como a la respuesta de los vasos colaterales ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾.

Las bajas presiones existentes en estas ramas colaterales y en la circulación sistémica frente a la presión elevada en la vena porta facilita que la circulación portal se invierta y se derive gran parte de la sangre venosa portal a la circulación sistémica evitando el paso por el hígado. Sin embargo, el desarrollo de circulación colateral extensa no evita que la hipertensión portal persista y progrese, pudiendo aparecer parte de las complicaciones más graves de la hipertensión portal, como veremos en el siguiente apartado ⁽⁵⁵⁾.

3. SHUNT PORTOSISTÉMICO ESPONTÁNEO.

3.1. CONCEPTO Y DATOS HISTÓRICOS.

El aumento sostenido de la presión portal ocasiona que una proporción variable del flujo portal no llegue al hígado y sea derivado a la circulación sistémica a través de una extensa red de colaterales, llamadas cortocircuitos o *shunts portosistémicos (shunt P-S)*, y que incluye las varices esofágicas ⁽³⁾.

Estas conexiones portosistémicas presentes en la cirrosis hepática fueron observadas y descritas por primera vez por Ruysch (1738) y Schmiedel (1744) ⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾. Ellos describieron comunicaciones retroperitoneales entre la vena mesentérica y la vena cava mediante inyección de contraste en la vena cava inferior. Retzius y Cruveilhier confirmaron estos datos y aportaron detalles anatómicos de la circulación portosistémica ^(78,79). Más tarde Rousselot estudió la topografía de estas comunicaciones mediante espleno-portografía en 203 sujetos (150 de ellos con hipertensión portal y 53 sujetos sanos). Encontró que estas comunicaciones estaban presentes en el 97% de las personas con hipertensión portal y en ninguna de las personas sanas ⁽⁸⁰⁾.

3.2. FISIOPATOLOGÍA.

Como hemos explicado, la presión en la vena porta va a estar condicionada por la resistencia vascular intrahepática, por el flujo venoso portal y por la resistencia que ejerce la circulación colateral portosistémica. En la

INTRODUCCIÓN

hipertensión portal avanzada la circulación colateral puede albergar más del 90% del flujo que entra en el sistema portal. En estas circunstancias, es lógico pensar que la resistencia existente en estos vasos influye de forma importante en la resistencia vascular intrahepática y por tanto en la presión portal ⁽⁴⁾.

El sistema portal presenta la característica de ser un sistema de altos flujos y bajos gradientes de presiones. En sujetos sanos, el gradiente portocava es bajo ya que a pesar del alto flujo presente en la vena porta, la resistencia intrahepática de un hígado normal es baja. En la cirrosis hepática, la vena porta no es capaz de recibir el aumento de flujo del territorio esplácnico dado que hay un aumento de la resistencia intrahepática. Cuando se desarrolla circulación colateral portosistémica, la resistencia en estos vasos es inferior a la resistencia intrahepática, por lo que hay una tendencia a que se derive parte del flujo portal a esta circulación. Además la ausencia de válvulas en estas venas favorece la inversión del flujo hacia la circulación colateral ⁽⁸¹⁻⁸³⁾. Estos vasos colaterales tienen una cantidad sustancial de músculo liso lo que les permite sufrir grandes cambios en su diámetro ⁽⁴⁾.

El aumento mantenido de la presión portal promueve la formación de esta circulación colateral portosistémica. La dilatación de comunicaciones preexistentes pero funcionalmente cerradas y/o los procesos de angiogénesis dependientes del VEGF contribuyen al desarrollo de nuevos vasos sanguíneos ⁽³⁾. Se ha demostrado en modelos experimentales de hipertensión portal y

INTRODUCCIÓN

colateralización que la inhibición, tanto del VEGF como del NO, atenúan la propagación de vasos colaterales al inhibir las respuestas de angiogenia ⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾.

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) parece tener un papel importante en la resistencia portal. Los estudios con animales con hipertensión portal han demostrado que la administración de bloqueantes selectivos de los receptores de la serotonina causan un descenso importante de la presión portal sin modificar la hemodinámica sistémica ni el flujo portal. Este hecho sugiere que la resistencia en los vasos colaterales prehepáticos es responsable de parte del aumento de la presión portal y que la relajación de estos vasos puede representar una nueva aproximación en el tratamiento farmacológico de la hipertensión portal ^(4, 66-67).

La resistencia porto-colateral aumenta significativamente con algunos agentes farmacológicos, especialmente fármacos vasoconstrictores, así como estimulantes endógenos ⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾. Este hallazgo es importante porque algunas de estas sustancias se usan para reducir la presión portal; sin embargo un aumento en la resistencia porto-colateral atenúa este efecto reductor en la presión portal. Esto ocurre con fármacos como la vasopresina, el propanolol y la somatostatina, lo que ha llevado a intentar combinaciones de vasoconstrictores espláncnicos con vasodilatadores sistémicos para intentar descensos mayores de la presión portal ⁽⁹²⁻⁹⁵⁾.

3.3. SISTEMAS ANASTOMÓTICOS PORTOSISTÉMICOS.

Existen varios sistemas anastomóticos entre el territorio portal y sistémico. El que predomine un tipo u otro de circulación colateral depende de factores constitucionales. Las anastomosis portosistémicas más importantes son (Fig. 9):

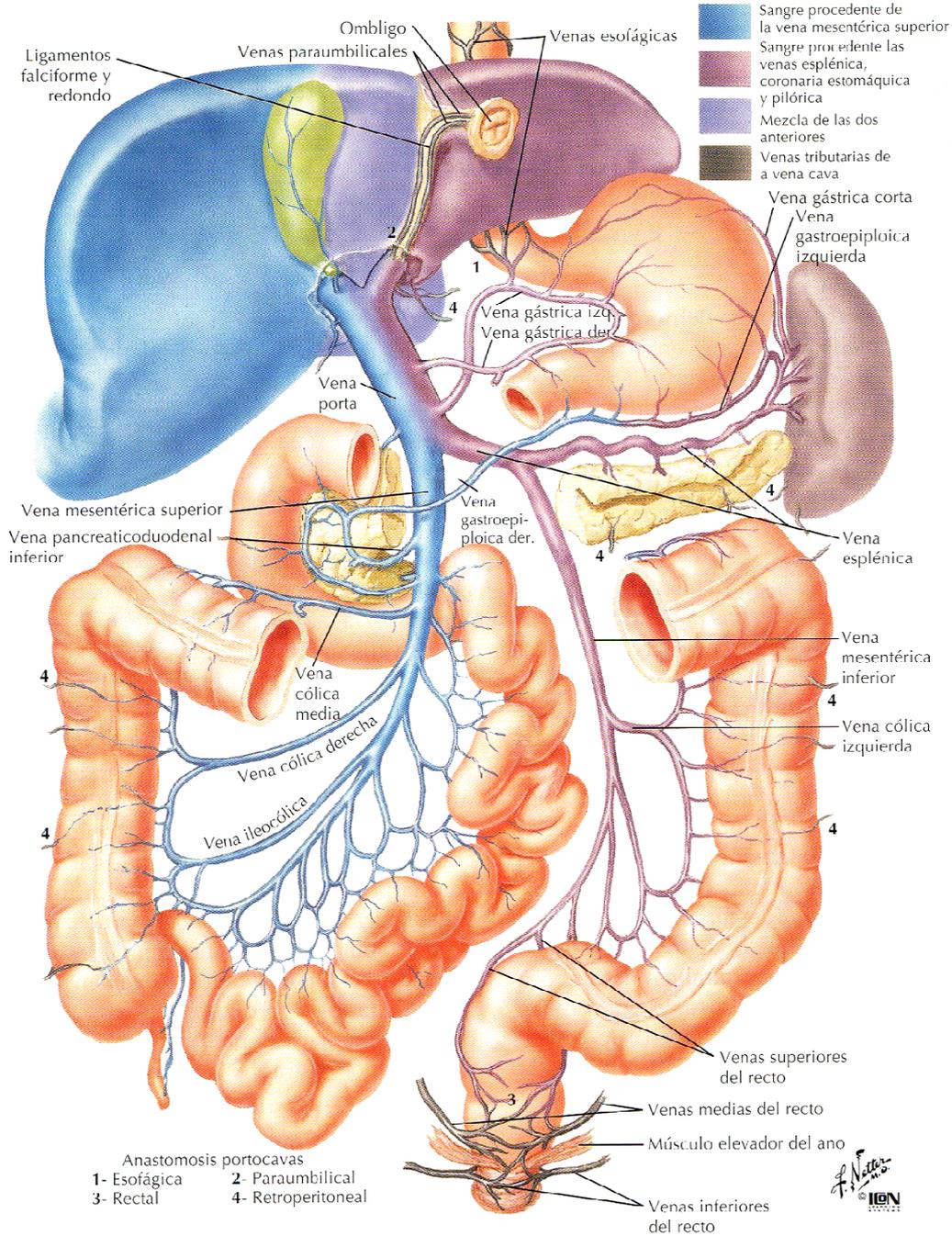
- El pedículo superior; colaterales ascendentes que a partir de la vena coronaria estomáquica (vena gástrica izquierda) o gástricas cortas dan lugar a las *varices esofágicas o gástricas*, respectivamente, que drenan en su mayoría a la vena ácigos.

- El pedículo inferior; colaterales descendentes que a través de la vena mesentérica inferior conectan con la vena pudenda, ocasionando *varices rectales*.

- El pedículo posterior o sistema de Retzius; colaterales retroperitoneales que partiendo de la vena esplénica o las venas gástricas cortas drenan en las venas renales y luego en la vena cava inferior a través del llamado *shunt esplenorenal o gastrorenal* ⁽³⁾.

- Otro sistema colateral importante es el derivado de los remanentes de la circulación fetal (venas umbilicales y paraumbilicales) que comunican la rama izquierda de la porta con la cava inferior a través de las venas epigástricas ⁽³⁾.

Figura 9- Venas tributarias de la vena porta y anastomosis portocava.



3.4. PREVALENCIA.

Los datos disponibles en la literatura sobre la prevalencia de los diferentes tipos de shunt portosistémico espontáneo son muy variables ya que los resultados obtenidos dependen del método diagnóstico utilizado en cada estudio y del tipo de pacientes seleccionado para el mismo. (Fig. 10)

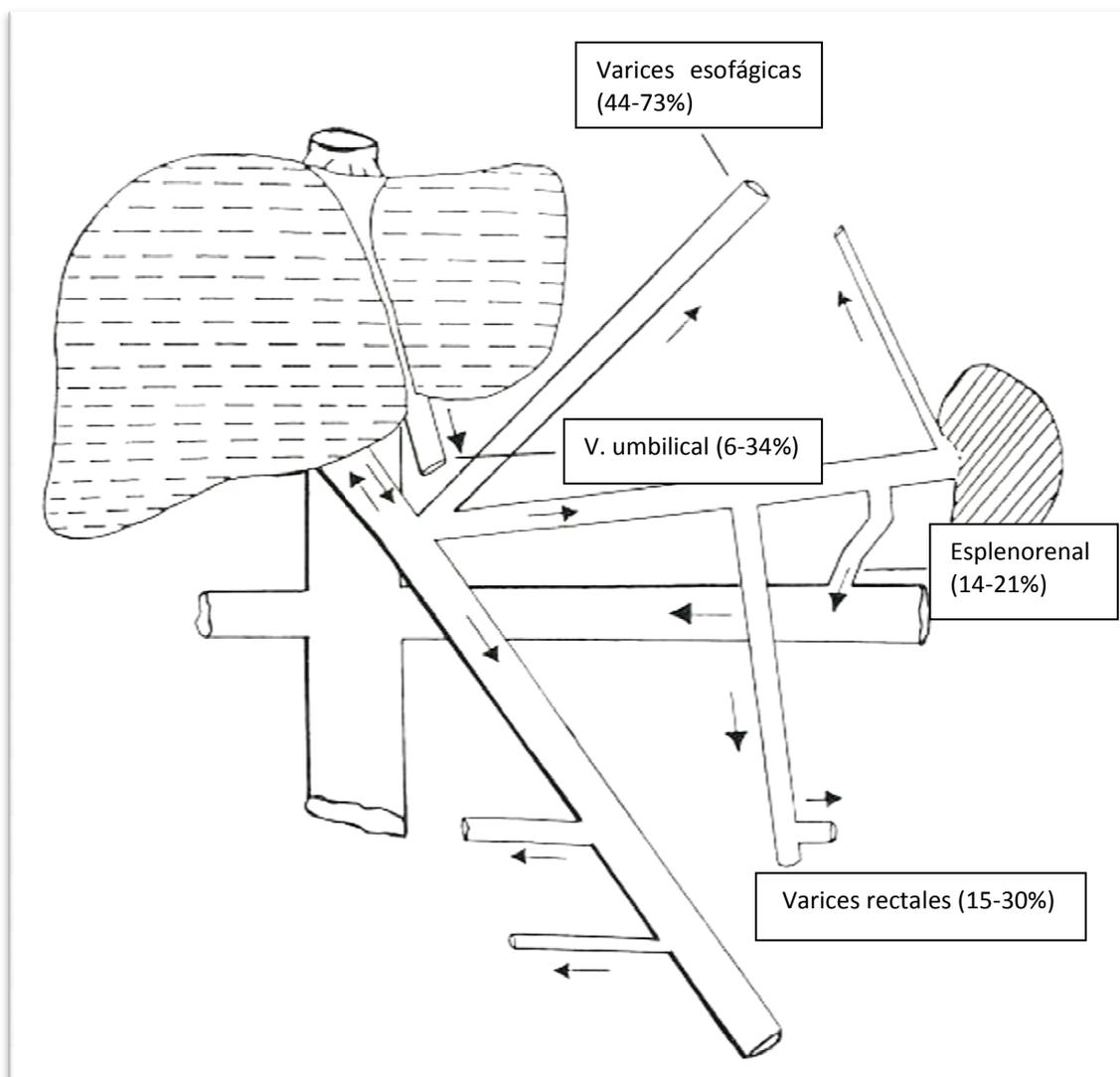
En general encontramos que el tipo de shunt portosistémico más frecuente es la repermeabilización de la vena coronaria o gástrica izquierda presente en el 80-90% de los pacientes con hipertensión portal ^(96, 97). Además es el tipo de circulación colateral con mayor relevancia clínica por su riesgo de complicaciones al dar lugar a las varices esofágicas.

La prevalencia de repermeabilización de la vena umbilical en pacientes con hipertensión portal, considerada una forma de shunt portosistémico, es del 6 al 34% según las series ^(98,99).

La prevalencia de shunt esplenorrenal se estima entre 14-21% y varios estudios han relacionado el aumento de prevalencia y el estadio avanzado de la enfermedad hepática siendo más frecuente encontrar shunt esplenorrenal en pacientes cirróticos con estadio Child-Pugh B y C ^(100,101).

Las varices rectosigmoideas están presentes en cerca de un tercio de los pacientes cirróticos, 4% de las cuales son las causantes de episodios de hemorragia digestiva baja ⁽¹⁰²⁾.

Figura 10- Prevalencia de los principales tipos de shunt portosistémico espontáneo.



Elaboración propia según prevalencias referidas en el apartado.

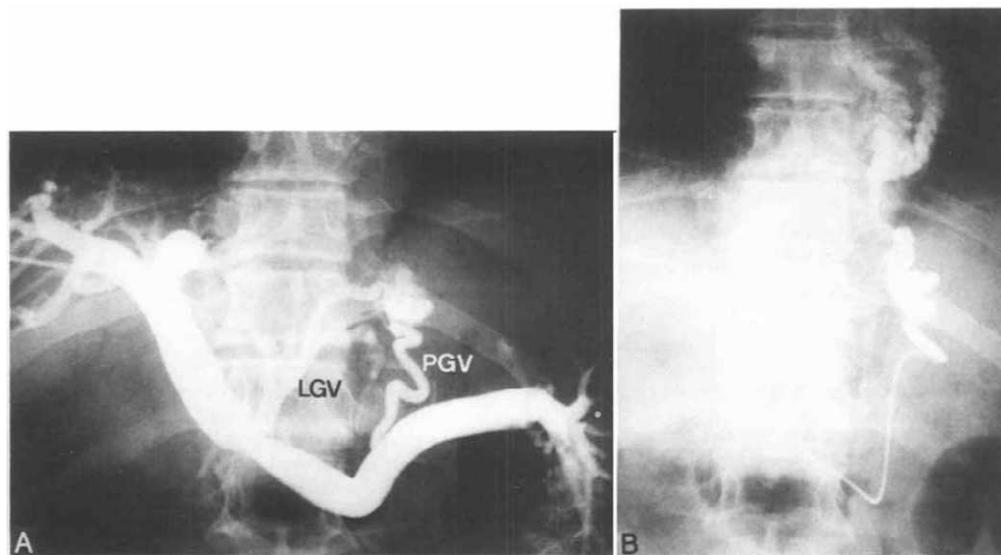
3.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

A lo largo del tiempo se han desarrollado múltiples técnicas de imagen para el estudio de la hipertensión portal y la detección de colaterales portosistémicas. Realizaremos un resumen de las principales, haciendo énfasis en las más utilizadas en la actualidad.

3.5.1. ESPLENOPORTOGRAFÍA TRANSHEPÁTICA.

La esplenoportografía transhepática fue el primer método de investigación anatómica y fisiológica del sistema portal ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾. La técnica consistía en la inyección de contraste en la vena porta por vía transhepática, previa identificación de la vena porta en la fase venosa de un arteriograma celíaco-mesentérico. La opacificación del sistema venoso portal permitía estudiar su anatomía y detectar circulación colateral portosistémica. Su indicación principal era el estudio de la anatomía del sistema venoso portal antes de la actuación quirúrgica en pacientes con sangrado por varices esófago-gástricas. Usando esta técnica la incidencia estimada de shunt esplenorenal fue del 17%. Las técnicas digitales de esplenoportografía, perfeccionadas por el contraste, añadieron sensibilidad aumentando la incidencia estimada a alrededor de un 33% ^(107,108). En la actualidad esta técnica ya no se utiliza y ha sido sustituida por otras pruebas de imagen menos agresivas y con rentabilidad similar. (Fig. 11)

Figura 11- Imagen de portografía (varices esofágicas). A; vena gástrica posterior localizada entre la vena gástrica izquierda y el hilio esplénico, de la cual se originan las venas gástricas cortas. B; La cateterización supraselectiva de la vena gástrica posterior muestra que es la principal formadora de varices esofágicas.



Hepatology 1990; 12: 726.

3.5.2. ARTERIOGRAFÍA CELÍACO-MESENTÉRICA.

La arteriografía celíaco-mesentérica también puede detectar la presencia de shunt esplenorrenal por opacificación precoz de la vena renal izquierda y la vena cava inferior ⁽⁸²⁾. El shunt puede demostrarse tanto en la fase venosa esplénica como en la fase venosa mesentérica, observando la fuga de flujo venoso esplénico hacia la vena cava a través de los vasos gástricos cortos. Si el flujo por el shunt esplenorrenal es escaso, la arteriografía puede no detectar el shunt por escasa opacificación del mismo.

La utilización de las técnicas angiográficas invasivas se limita en la actualidad a los pacientes en que se plantee intervención radiológica vascular o quirúrgica.

3.5.3. ECOGRAFÍA DOPPLER.

La ecografía doppler ha sido descrito siempre como un buen método para evaluar los cambios hemodinámicos de la vena porta, la arteria hepática y las venas suprahepáticas en pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Es una técnica no invasiva y rápida, útil en la determinación de la permeabilidad de los vasos y la dirección del flujo sanguíneo ⁽¹⁰⁹⁾.

Existen numerosos signos ecográficos indicativos de hipertensión portal pero, mientras la presencia de un signo o de una combinación de signos permite establecer el diagnóstico de hipertensión portal, la ausencia de los mismos no la descarta. La dilatación de la vena porta, la vena mesentérica y la vena esplénica son los hallazgos más frecuentemente encontrados en la hipertensión portal. Sin embargo existe controversia sobre el valor normal del diámetro de la vena porta, estableciéndose como límite alto de la normalidad desde 13 mm. hasta 17 mm. según los estudios, lo que hace que no sea un parámetro completamente fiable para el diagnóstico de hipertensión portal ⁽¹¹⁰⁻¹¹⁵⁾. En general, la vena porta dilatada es un signo que sugiere la existencia de hipertensión portal, pero si ésta es de calibre normal no se puede excluir el diagnóstico ⁽¹¹⁶⁾.

INTRODUCCIÓN

La falta de variación de calibre de la vena esplénica y mesentérica durante la respiración es otro parámetro que se ha investigado como indicativo de hipertensión portal, alcanzando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% en un estudio ⁽¹¹¹⁾. No obstante, esta medida tiene una gran variabilidad interobservador.

La ecografía Doppler también permite comprobar la permeabilidad de la vena porta o detectar trombosis, así como medir la velocidad del flujo y establecer su dirección. En general encontramos que en las personas con hipertensión portal la velocidad del flujo sanguíneo en la vena porta está disminuida en comparación con sujetos controles, por lo que el hallazgo de velocidades bajas también es indicativo de hipertensión portal. La medida de este parámetro varía según el observador, el método y el ecógrafo utilizado, además de depender de la presencia de vías colaterales portosistémicas ⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾. El valor de 15 cm/s es el punto de corte mejor considerado en la detección de hipertensión portal con una sensibilidad y especificidad del 88 y 96%, respectivamente ⁽¹²¹⁻¹²³⁾. En la cirrosis avanzada el flujo en la vena porta se va enlenteciendo progresivamente y puede llegar a invertirse (flujo hepatófugo) siendo éste también un parámetro que apoya el diagnóstico de hipertensión portal.

Por todo esto, aunque las medidas de los diámetros de los vasos esplénicos y el cálculo de las velocidades han tenido resultados prometedores en algunos estudios, el hallazgo ecográfico más fiable y extensamente utilizado

INTRODUCCIÓN

para el diagnóstico de hipertensión portal es la presencia de colaterales portosistémicas.

La ecografía-doppler tiene capacidad de evaluar la morfología y la hemodinamia de estas comunicaciones portosistémicas, permitiendo la identificación de los shunts, así como la medición del calibre y dirección del flujo de los mismos ⁽¹²⁴⁾.

Ecográficamente, la vena coronaria o gástrica izquierda se identifica como un vaso que se dirige en dirección craneal y que parte de la confluencia entre la vena esplénica y la vena porta. El lóbulo hepático izquierdo sirve como ventana acústica y cuando éste es pequeño, puede ser difícil observar la vena gástrica izquierda. Como todas las tributarias de la vena porta, el flujo en la vena coronaria normalmente se dirige hacia la vena porta. En la hipertensión portal, la vena coronaria puede estar dilatada (diámetro superior a 5-6 mm) o incluso desarrollar un flujo hepatófugo ⁽¹²⁴⁻¹²⁹⁾. Sin embargo, la dilatación de la vena gástrica izquierda por encima de 6 mm. solo aparece en el 25% de los pacientes con hipertensión portal. Se ha intentado relacionar la presencia de flujo hepatófugo en la vena gástrica izquierda con el tamaño de las varices y/o el riesgo de sangrado de las mismas, sin que hasta ahora se puedan sacar conclusiones firmes ⁽¹³⁰⁾.

Además de la dilatación de las venas tributarias de la vena porta, la ecografía puede identificar vasos desarrollados o recanalizados en el contexto de la hipertensión portal. El más fácil de identificar es la vena umbilical.

INTRODUCCIÓN

Normalmente la vena umbilical es un remanente fibroso obliterado que se identifica como una banda hipoecoica, el llamado ligamento falciforme. En la hipertensión portal la vena umbilical se recanaliza y desarrolla un flujo hepatófugo. En un estudio se demostró que el diámetro de la vena umbilical remanente no debía exceder los 3 mm, por lo que el hallazgo de una vena umbilical mayor o la demostración de flujo hepatófugo era indicativo de hipertensión portal con una sensibilidad de 80% ⁽¹³¹⁾.

El shunt esplenorenal es más difícil de identificar por ecografía que las anteriores y se observa como vasos tortuosos, más o menos dilatados, que se extienden desde la vena esplénica hacia la vena renal izquierda, siendo complicado habitualmente seguir todo su trayecto en continuidad. El abordaje para su detección es posterolateral en hipocondrio izquierdo con el paciente en decúbito supino derecho ⁽⁸¹⁾.

A pesar de que la ecografía es el método diagnóstico de imagen más utilizado en la evaluación de la cirrosis hepática y la hipertensión portal hay que tener en cuenta que tiene algunas limitaciones, la principal de las cuales es la interferencia que ocasiona el gas intestinal y que dificulta en muchas ocasiones la valoración de la vasculatura esplácnica.

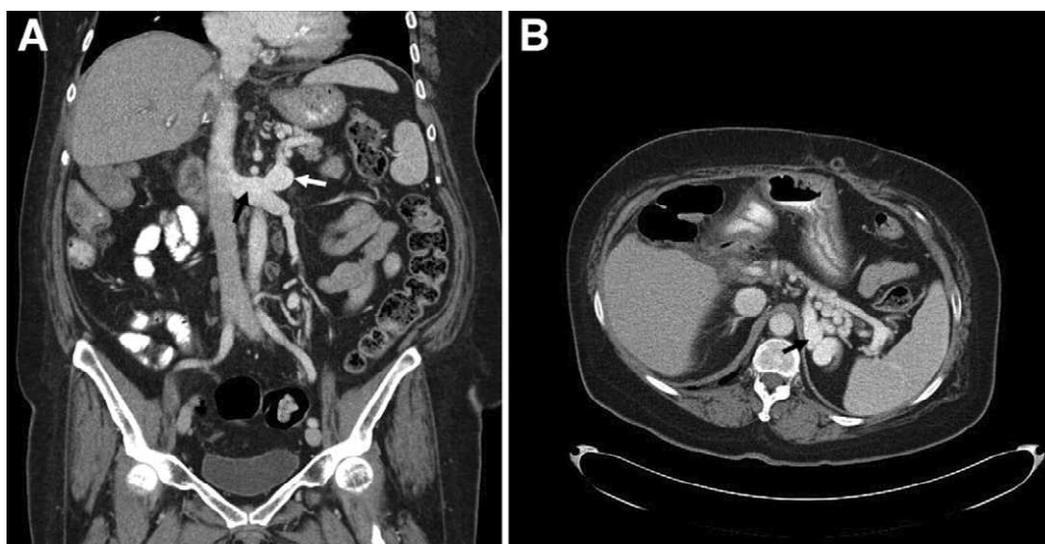
3.5.4. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.

La tomografía computarizada es una técnica de imagen frecuentemente utilizada en la evaluación del sistema venoso portal, incluso siendo un método

INTRODUCCIÓN

no cuantitativo por su incapacidad para medir flujos. Sus limitaciones son la exposición a radiación ionizante y al contraste yodado, siendo éstas las mayores desventajas frente a la ecografía doppler y la resonancia magnética ⁽¹³²⁾. Sus aplicaciones cualitativas incluyen la evaluación de la permeabilidad de la vena porta, el diagnóstico de trombosis venosa portal, así como la detección de shunts portosistémicos espontáneos. La sensibilidad estimada de la tomografía computerizada para la detección de varices esofágicas es de 85%, menor que la endoscopia alta, pero tiene la ventaja de demostrar shunts portosistémicos de gran tamaño (esplenorenal, gastrorenal, peripancreático, pericolescístico, retroperitoneal y omental) con mayor sensibilidad que la angiografía ^(132, 133). (Fig. 12 y Fig 13)

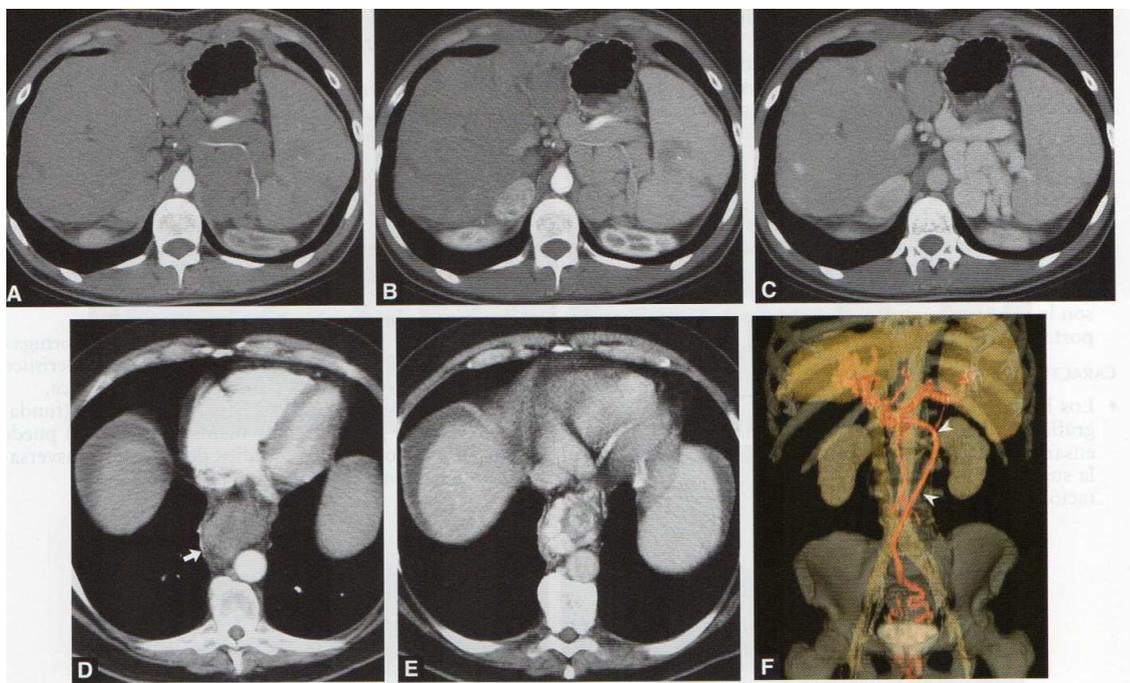
Figura 12- Imagen de TAC; Shunt esplenorenal. A y B; Imagen coronal y transversal que muestran colateral desde la vena esplénica hacia la vena renal izquierda (flecha).



Gastroenterology 2011; Nov 141 (5): 1675.

INTRODUCCIÓN

Figura 13- Imagen de TAC; Cirrosis con colaterales portosistémicas. A, B y C; Fase arterial temprana, arterial tardía y venosa portal que muestran colaterales venosas perieesplénicas tortuosas con captación progresiva. D y E; Fase arterial y venosa portal que muestran varices esofágicas y paraesofágicas. F; Imagen coronal que muestra VMI dilatada (puntas de flecha) que se extienden hacia la pelvis dando lugar a varices hemorroidales.



Atlas de imágenes en gastroenterología. Perry J. Pickhardt, Glen M. Arluk. Pagina 460

3.5.5. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

La resonancia magnética se utiliza en el estudio del sistema venoso portal como método cualitativo y cuantitativo. Las aplicaciones de la resonancia magnética incluyen la angiografía por resonancia magnética, que ofrece la ventaja de ser una técnica no invasiva que ofrece información sobre el flujo e información morfológica comparable a la angiografía convencional ⁽¹³⁵⁾.

INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética ha demostrado su utilidad en detectar muchos tipos diferentes de colaterales portosistémicas espontáneas. En particular, la reperfusión de la vena umbilical, un hallazgo altamente específico de hipertensión portal, ha sido bien documentado mediante resonancia magnética (136-138). Es capaz también de detectar varices mesentéricas, así como colaterales perigástricas, peripancreáticas, esplenorenales e incluso intrahepáticas (139). La resonancia es mejor que la ecografía para la detección de varices esofágicas, gástricas y la circulación colateral profunda (141).

Figura 14- Imagen de shunt esplenorrenal en angio- RMN abdominal.



Images in Hepatology. Journal of Hepatology 40 (2004): 868.

Tiene la ventaja frente a la tomografía de no precisar contraste yodado intravenoso o radiación ionizante con menor morbilidad y frente a la ecografía que no se ve interferida por la obesidad, la ascitis y/o el gas intestinal. Las limitaciones de la resonancia magnética son su alto coste, duración prolongada

de la técnica y la incapacidad de realizarla a pacientes con claustrofobia. Además su uso también está limitado en pacientes sometidos a procedimientos previos de embolización con coils metálicos que causan artefacto dificultando la visualización de los vasos de la vecindad ⁽¹⁴⁰⁾.

4. PAPEL DEL SHUNT P-S ESPONTÁNEO EN LA CIRROSIS HEPÁTICA.

4.1. INTRODUCCIÓN

La formación de grandes shunts portosistémicos espontáneos es una manifestación más dentro del espectro clínico de la hipertensión portal, cuyo objetivo es derivar sangre del hígado a la circulación sistémica y descomprimir por tanto el árbol portal. Representan un indicador de severidad de la hipertensión portal. Sin embargo la implicación de la formación de estos shunts en la historia natural de la cirrosis hepática, entendida como el tiempo de evolución hacia insuficiencia hepática y aparición de complicaciones de la hipertensión portal, no se conoce aún a pesar de los estudios previos.

La relevancia clínica de la presencia de shunts portosistémicos en la cirrosis hepática es el tema principal de nuestro estudio. Revisaremos en este apartado los estudios realizados a lo largo de las últimas décadas sobre el papel del shunt portosistémico espontáneo en la historia natural de la cirrosis hepática, tanto en lo que se refiere a cambios hemodinámicos ocasionados por

el shunt como a cambios en la aparición natural de las complicaciones clínicas. También hablaremos sobre las publicaciones de casos aislados y series cortas de pacientes en los que se ha realizado el cierre del shunt. Por último repasaremos la importancia que está adquiriendo la detección de shunts portosistémicos espontáneos antes del trasplante hepático.

4.2. INFLUENCIA DEL SHUNT P-S ESPONTÁNEO EN LA CIRROSIS HEPÁTICA.

Como ya hemos explicado se ha demostrado que la formación de shunts portosistémicos espontáneos está relacionada con el aumento progresivo de la presión portal. Sin embargo, ha habido a lo largo del tiempo una larga discusión sobre si la presión portal disminuye o no una vez que se forman y desarrollan estos shunts. Este robo de sangre de la vena porta predispondría a que el flujo en ésta se invirtiera (flujo hepatófugo) y en último término aumentara el riesgo de trombosis portal por las bajas velocidades y la escasez de flujo. Asimismo se han estudiado las variaciones clínicas que puedan ocasionar el shunt en el curso de la cirrosis; como el aumento en el riesgo de encefalopatía hepática o el menor riesgo de sangrado por varices esofágicas al disminuir el flujo de sangre por dicha colateral.

En un estudio realizado en 1986 por Ohnishi y col ⁽¹⁴²⁾, se demostró la asociación entre altos valores de presión portal y desarrollo progresivo de circulación colateral. La presión portal aumentaba a la vez que se desarrollaba circulación colateral hasta llegar a un máximo de presión en el que a pesar de

INTRODUCCIÓN

continuar el flujo por las colaterales, la presión portal comenzaba a descender. Este fenómeno se estudió en 155 pacientes con hipertensión portal, a los que se les realizó portografía percutánea para medir la presión portal con inyección de macroagregados de albúmina que demostraban el grado de shunt portal y esplénico.

En esos mismos años y el mismo grupo de autores, publicaron 2 estudios que intentaban relacionar la presencia de shunt esplenorenal con la inversión del flujo en la vena esplénica y como consecuencia de este cortocircuito portosistémico, el aumento en el riesgo de desarrollar encefalopatía ^(143,144).

El primero de los estudios consistió en la realización de ecografía Doppler a 21 pacientes con shunt esplenorenal demostrado mediante angiografía (11 con encefalopatía crónica y 10 sin encefalopatía). Se demostró la relación entre diámetro portal disminuído, flujo hepatófugo y desarrollo de encefalopatía crónica ⁽¹⁴³⁾. Concluían que la presencia de flujo hepatófugo en la vena esplénica parecía un factor de riesgo importante en el desarrollo de encefalopatía crónica en los pacientes con shunt portosistémico espontáneo. Se sabía ya entonces que uno de los mecanismos que explican la encefalopatía hepática es la llegada a la circulación sistémica de sustancias neurotóxicas procedentes del intestino, lo que está claramente favorecido en los pacientes con grandes shunts portosistémicos ^(145,146).

El siguiente fue un estudio caso-control comparando pacientes sin shunt portosistémico con pacientes con shunt esplenorenal o gastrorrenal

INTRODUCCIÓN

espontáneo (con y sin encefalopatía) ⁽¹⁴⁴⁾. Se observó que aproximadamente la mitad de los pacientes con shunts portosistémicos espontáneos presentaban una historia previa de encefalopatía crónica en comparación con los sujetos sin colaterales. La frecuencia de encefalopatía crónica en los pacientes con shunt era similar a la frecuencia de encefalopatía en sujetos sometidos a shunt portocava quirúrgico, e incluso más frecuente que en aquellos que el shunt quirúrgico era esplenorrenal, según las publicaciones previas ⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾.

En 1991 Gaiani y col. ⁽¹⁵⁰⁾ encontraron resultados similares en un estudio caso-control con seguimiento prospectivo. Compararon la existencia de circulación colateral diagnosticada por ecografía-Doppler o angiografía en pacientes con cirrosis hepática, según el flujo en la vena porta fuera hepatópeto o hepatófugo. En todos los pacientes con flujo hepatófugo se encontró circulación colateral portosistémica en la angiografía (principalmente shunt esplenorrenal, seguido de shunt meso-cava) y en la mayoría de ellos coexistía la presencia de varices esófago-gástricas. Lo que sugiere que la presencia de circulación colateral portosistémica es una de las principales razones de que el flujo sanguíneo portal se invierta. La inversión del flujo en la vena porta aparecería cuando la resistencia en la circulación colateral fuera inferior a la resistencia intrahepática. La probabilidad de encontrar flujo hepatófugo era mayor con la progresión de la cirrosis hepática (estadio Child-Pugh C), lo que podría indicar que el empeoramiento de la función hepática está en relación con el daño progresivo del parénquima y el aumento de la resistencia intrahepática. Por otro lado, la inversión del flujo portal ocasiona que un gran

INTRODUCCIÓN

volumen de sangre portal no llegue al hígado con la consecuente falta de nutrientes que puedan empeorar aún más la función hepática. Además en este estudio se volvió a demostrar que los pacientes con flujo hepatófuco tenían menor diámetro portal, mayor frecuencia de trombosis y mayor frecuencia de encefalopatía crónica.

Más recientemente, en el año 2000 von Herbay y col. ⁽¹⁵¹⁾ potenciando el uso de la ecografía Doppler en la búsqueda de circulación colateral, evaluaron a 101 pacientes con cirrosis y encontraron la presencia de shunt portosistémico espontáneo en el 38% de ellos (21% shunt esplenorenal, 14% umbilical). Se encontró una asociación positiva entre la presencia de shunts y la presencia de varices esofágicas; mientras el 50% de los pacientes con varices esofágicas tenían shunts, solo el 13% de los pacientes sin varices lo presentaban, acorde a los resultados de estudios anteriores ^(152,153). La probabilidad de encontrar shunt fue mayor en el estadio Child Pugh avanzado (B-C) y en pacientes con flujo portal hepatófuco o trombosis portal. En un estudio previo de Nonami y col. realizado en 1992 ya se había publicado una asociación positiva entre trombosis portal y shunt portosistémico espontáneo, demostrando una alta incidencia de trombosis portal en estos pacientes ⁽¹⁵⁴⁾. En este momento se comenzó a apoyar la teoría de que la trombosis portal es consecuencia del shunt portosistémico espontáneo y no causa del mismo.

Posteriormente, en esta última década se han seguido publicando estudios sobre la asociación del shunt portosistémico espontáneo con la presencia de

INTRODUCCIÓN

encefalopatía crónica. En estos estudios se analizan múltiples variables en relación con la anatomía y la hemodinamia portal para intentar aclarar el papel de los shunts al respecto.

Riggio y col. publicaron en el 2005 un estudio caso control comparando pacientes con encefalopatía recurrente/persistente (más de 3 episodios de encefalopatía en los últimos 6 meses o presencia de alteraciones de la conducta continuas, respectivamente) con pacientes sin episodios previos de encefalopatía ⁽¹⁵⁵⁾. Realizando TAC abdominal a todos ellos, encontraron un 70% de shunts portosistémicos de gran tamaño en el grupo con encefalopatía frente a un 14% de shunts en el grupo sin encefalopatía, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con shunts de gran tamaño presentaban un menor diámetro en la vena porta y mayor diámetro en la vena esplénica y la vena renal izquierda, acorde con los estudios ya mencionados. Se encontró sin embargo, a diferencia de otros estudios, que los pacientes con shunt tenían menor frecuencia de varices esofágicas y ascitis. Estos hallazgos apoyan la teoría de que, ante la existencia de un shunt portosistémico espontáneo, la mayor parte del flujo sanguíneo procedente de la vena mesentérica superior se desvía hacia el shunt evitando la porta, tal y como ocurre en los shunts quirúrgicos. Este hecho condiciona que disminuyan las complicaciones derivadas de la hipertensión portal (ascitis y sangrado por varices) mientras que aumenta el riesgo de encefalopatía.

INTRODUCCIÓN

En teoría, todos los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal tienen cierto grado de shunt portosistémico. Se asumen que la encefalopatía aparecería en los casos en los que el shunt suponga una reducción significativa en la perfusión hepática ⁽¹⁵⁶⁾. Este tema es aún debatido ya que incluso en los pacientes sometidos a un shunt quirúrgico o radiológico, la encefalopatía no aparece de forma invariable, por lo que parece que son necesarios otros factores. El efecto en la perfusión hepática originado por el shunt portosistémico es difícil de estudiar ya que no tenemos disponibles métodos exactos para su medición. Sin embargo, en los pacientes con encefalopatía se ha encontrado una relación inversa entre el volumen hepático y los niveles de amonio en sangre, sugiriendo la importancia de la atrofia hepática, lo que depende en parte de la perfusión y por tanto, del tamaño del shunt portosistémico.

Además de la cantidad de sangre derivada por el shunt, la calidad del shunt también puede ser importante, es decir el tipo de shunt. Del Piccolo y col. no encontraron asociación entre las alteraciones en el electroencefalograma y la presencia de repermeabilización de la vena umbilical, una vía colateral muy común en los pacientes con cirrosis ⁽¹⁵⁷⁾. Takashi y col. compararon la angiografía de 7 pacientes con shunts espontáneos grandes y encefalopatía con la angiografía de 48 pacientes con hipertensión portal sin encefalopatía. Se encontró que 12 de los 48 controles sin encefalopatía presentaban shunt por la vena umbilical, por la vena mesentérica inferior e incluso la presencia de shunt esplenorrenal de pequeño tamaño ⁽¹⁵⁸⁾.

INTRODUCCIÓN

En el 2009 Tarantino y col. publicaron otro estudio sobre la implicación del shunt esplenorrenal en la cirrosis. Estudiando con ecografía-doppler a 81 pacientes con cirrosis encontraron una prevalencia del 18% de shunt esplenorenal. Los sujetos con shunt esplenorrenal presentaban de nuevo flujos más lentos en la vena esplénica y mayor frecuencia de encefalopatía, así como mayor grado de disfunción hepática. Se encontró en este estudio mayor frecuencia de carcinoma hepatocelular en los pacientes con shunt ⁽¹⁵⁹⁾.

En conclusión, vemos que es frecuente encontrar shunts portosistémicos espontáneos de gran tamaño en los pacientes con cirrosis y encefalopatía crónica. Por tanto, se debe buscar estos shunts con pruebas de imagen en aquellos pacientes que sufran encefalopatía persistente y/o refractaria al tratamiento médico. La demostración de un shunt portosistémico espontáneo, además de proporcionarnos una explicación para la encefalopatía, puede ser útil en el manejo de estos pacientes. Por ejemplo, se podría intentar evitar o tener precaución con el uso de diuréticos, ya que parece que estos pacientes desarrollan ascitis con menos frecuencia y son muy sensibles a la encefalopatía que puede estar precipitada por los diuréticos. Además, como los pacientes con shunts quirúrgicos o radiológicos, los que presentan shunt espontáneo deberían ser advertidos de los eventos que precipitan la encefalopatía al estar estos pacientes más predispuestos, para así evitarlos o detectar la encefalopatía precozmente ⁽¹⁵⁵⁾.

INTRODUCCIÓN

Aunque parece ya demostrado que el shunt portosistémico espontáneo tiene un claro papel como factor precipitante de encefalopatía, su efecto protector en el sangrado por varices esofágicas están aún por demostrar. Parece lógico pensar que la existencia de colaterales de gran tamaño, por vías diferentes a la de la vena gástrica izquierda, disminuiría el flujo de sangre por las colaterales esofágicas y por tanto el riesgo de sangrado por varices, tal y como ocurre en los shunts creados artificialmente. Sin embargo, este fenómeno no está bien estudiado y algunos estudios antiguos han encontrado similar frecuencia de sangrado en pacientes con y sin shunt portosistémico espontáneo ⁽¹⁶⁰⁻¹⁶¹⁾. No obstante, hablamos de estudios retrospectivos o series de casos, insuficientes para establecer conclusiones válidas.

5. CIERRE DEL SHUNT P-S ESPONTÁNEO COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA.

5.1. ANTECEDENTES

La creación de shunts portosistémicos quirúrgicos, ya sea selectivo (esplenorenal) o no selectivo (mesocava y portocava), como medida terapéutica ya casi en desuso en el sangrado digestivo por hipertensión portal, predispone en un 29-52% de los pacientes a sufrir encefalopatía hepática crónica. La causa de la encefalopatía se atribuye a dos factores principales: la llegada de sustancias neurotóxicas en altas concentraciones a la circulación sistémica y la disminución del flujo venoso portal secundario a la derivación

INTRODUCCIÓN

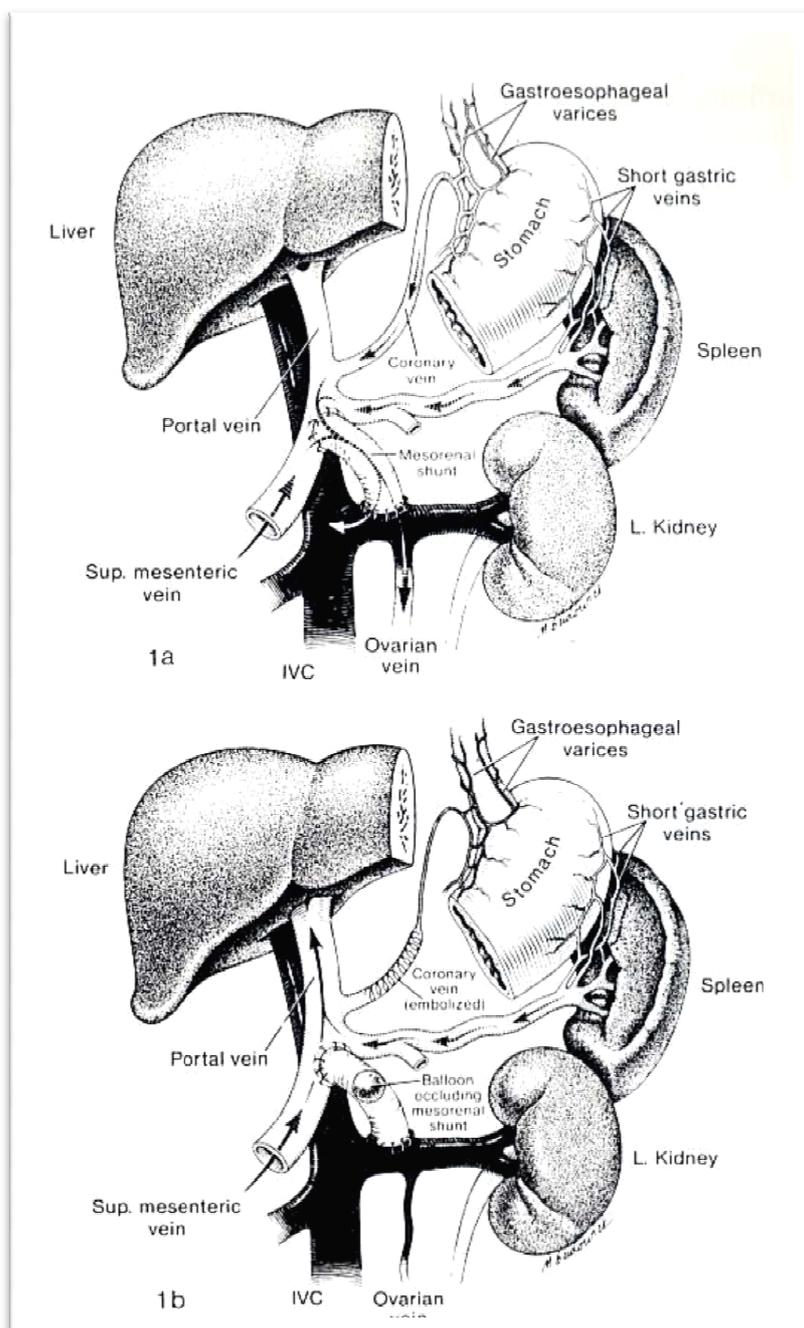
portosistémica, que contribuye a acelerar el daño hepatocelular presente en la cirrosis. En muchos casos la encefalopatía es resistente a las medidas terapéuticas convencionales y supone un problema clínico importante con gran influencia en la calidad de vida del paciente. El cierre quirúrgico de estos shunts mediante ligadura demostró ser un método eficaz en revertir la encefalopatía en pacientes no respondedores al tratamiento convencional de la misma. Sin embargo esta eficacia se conseguía a costa de una significativa mortalidad (40%) ⁽¹⁶²⁾.

La radiología intervencionista tiene múltiples aplicaciones en la hipertensión portal y éstas se han ido desarrollando y ampliando en las últimas décadas. Entre ellas destacan; la embolización de varices esofágicas en pacientes con trombosis de la vena porta, la angioplastia de la vena porta por vía transhepática percutánea, la embolización arterial esplénica en pacientes con hiperesplenismo, la dilatación con balón de estenosis de shunts portosistémicos quirúrgicos y la colocación de la derivación portosistémica intrahepática (DPPI).

Los procedimientos de cierre del shunt portosistémico espontáneo mediante radiología vascular intervencionista son una alternativa terapéutica utilizada recientemente pero que se basan en la evidencia más antigua de que el cierre de los shunts portosistémicos quirúrgicos revertía la encefalopatía crónica presente en muchos de estos pacientes ⁽¹⁶²⁾. (Fig. 15)

INTRODUCCIÓN

Figura 15- Cierre de un shunt mesorenal. Representación esquemática de la circulación portal en un paciente con shunt mesorenal antes y después de la oclusión del shunt con balón.



Gastroenterology 1984; 87; 209.

INTRODUCCIÓN

En 1984 se publicó el primer caso de oclusión de un shunt mesorenal quirúrgico en una paciente con encefalopatía crónica resistentes a las medidas convencionales. Se realizó la oclusión del shunt con balón y suelta de coils, tras acceder al mismo por vía venosa femoral. Tras el cierre del shunt se consiguió la recuperación del flujo venoso portal (previamente hepatofugal), mejoría de la función hepática y mejoría del grado de encefalopatía (de grado IV a grado I), sin que se produjeran cambios hemodinámicos sistémicos ⁽¹⁶³⁾.

En 1987, Uflacker y col ⁽¹⁶⁴⁾ publicaron una serie de cinco casos de cierre de shunts portosistémicos (un paciente con shunt mesorenal quirúrgico y cuatro pacientes con shunt esplenorrenal espontáneo) mediante dos procedimientos radiológicos diferentes. En tres pacientes se realizó cierre del shunt mediante oclusión con balón y coils (mediante portografía transhepática en dos y por vía femoral en uno). En los otros dos pacientes, que presentaban esplenomegalia, se realizó por primera vez embolización parcial de la arteria esplénica como método para conseguir el cierre indirecto del shunt. Aunque el mecanismo por el cual la embolización arterial esplénica ocasionaría cierre del shunt no está del todo claro y en el próximo apartado abordaremos más este tema, en los dos pacientes de esta serie en los que se realizó este procedimiento se consiguió la disminución del flujo de sangre a través del shunt y se restableció el flujo portal. La oclusión directa del shunt tuvo un efecto más claro en el aumento del flujo venoso portal y por tanto, en la mejoría de la función hepática y de la encefalopatía. No se puede obviar el hecho de que uno de los pacientes de este estudio, en el que se realizó cierre directo del shunt, falleció a los 7 días

INTRODUCCIÓN

de la técnica a consecuencia de una rotura espontánea venosa en el lecho de la vesícula biliar que se atribuyó al aumento brusco de la presión portal. Otro de los pacientes desarrolló, tras el cierre del shunt, ascitis de difícil manejo médico.

En 1994 se vuelve a publicar otro caso aislado de cierre de shunt portosistémico espontáneo en un paciente con encefalopatía crónica en el que mediante arteriografía mesentérica se observa shunt esplenorrenal a través de una vena gástrica corta ⁽¹⁶⁵⁾. Se realizó el cierre del shunt mediante cateterización de la vena porta derecha y embolización con coils asociado a ebucrilato. Proponen en este estudio medir la presión portal antes y después del cierre del shunt para intentar evitar aumentos marcados de la presión que predispongan a mayor riesgo de complicaciones (hemorragia por desarrollo de otras colaterales y ascitis). Tres meses después del cierre el paciente no había presentado encefalopatía. Sin embargo, un arteriograma esplénico de control revelaba el desarrollo de un nuevo shunt esplenorrenal por otra vena gástrica corta que derivaba parte del flujo esplénico hacia la vena renal, manteniendo aún flujo hepatopetal.

En 1996 se realiza la embolización de un shunt esplenorrenal espontáneo en un paciente que desarrolla encefalopatía hepática intratable tras la colocación de una DPPI (derivación percutánea portosistémica intrahepática) ⁽¹⁶⁶⁾. La embolización en esta ocasión se consigue con coils y oleato de etanolamina, un agente esclerosante que se utilizaba hasta el momento para la

INTRODUCCIÓN

embolización de las varices gástricas ⁽¹⁶⁷⁾. Se propone como un método eficaz a tener en cuenta en los pacientes con shunt portosistémico espontáneo e indicación de DPPI, con el objetivo de reducir el riesgo de encefalopatía tan elevado que tienen estos pacientes.

En 1997 se realizó un estudio sobre los cambios en el flujo venoso portal que aparecían tras el cierre radiológico del shunt gastrorenal ⁽¹⁶⁸⁾. Se realizó cierre del shunt mediante oclusión retrógrada con balón a 9 pacientes con varices gástricas, con signos rojos o con crecimiento progresivo de las mismas, y shunt gastrorenal demostrado mediante arteriografía celíaca-mesentérica. La puntuación Child-Pugh máxima de los pacientes era de 9 puntos. Se observó mejoría en los parámetros de función hepática, así como aumento de la velocidad del flujo en la vena porta tras el cierre del shunt. En el seguimiento posterior durante 6 meses no se observó aumento en el tamaño de las varices esofágicas aunque proponen un seguimiento mayor para realmente descartar que aumente el riesgo de sangrado por varices.

En la actualidad se siguen publicando casos aislados y series de casos de cierre de shunts portosistémicos quirúrgicos y espontáneos por técnicas de radiología vascular.

5.2. PRINCIPALES MÉTODOS DE CIERRE DEL SHUNT.

Los métodos para el cierre de un shunt portosistémico, como ya hemos visto en el anterior apartado, son procedimientos muy diversos con diferentes vías de abordaje según el tipo de shunt portosistémico. No obstante, haremos un resumen de las diferentes técnicas utilizadas hasta el momento, sus beneficios e inconvenientes, así como las recomendaciones generales establecidas acorde con la observación clínica.

Como ya hemos explicado, la presencia de shunt portosistémico espontáneo de gran tamaño puede precipitar encefalopatía hepática crónica, siendo la causa principal de encefalopatía crónica resistente al tratamiento en pacientes con cirrosis hepática y función hepática aún preservada. Hasta un 46% de los pacientes con cirrosis y circulación colateral marcada desarrollarán encefalopatía hepática ⁽¹⁶⁹⁾. Tradicionalmente, la encefalopatía hepática se trata médicamente y sólo, en casos excepcionales, se recurre a procedimientos invasivos. Cuando existe encefalopatía recurrente secundaria a la existencia de un shunt portosistémico, es frecuente que el tratamiento médico conlleve únicamente mejoría transitoria de la encefalopatía con múltiples recidivas.

La decisión de intervenir y realizar cierre del shunt está basada en dos observaciones: la oclusión del shunt restaura el flujo portal suponiendo una mejoría en la perfusión hepática y disminuye la llegada de sustancias neurotóxicas a la circulación sistémica. Múltiples estudios han demostrado que en pacientes con encefalopatía crónica resistente al tratamiento médico, la

INTRODUCCIÓN

embolización de los shunts porto-sistémicos consigue una mejoría notable en el nivel de consciencia y un descenso significativo de los niveles de amonio, así como la reversión del flujo portal⁽¹⁶³⁻¹⁸¹⁾.

Aunque no existe consenso, en general se acepta que el cierre de un shunt portosistémico espontáneo puede estar indicado cuando el flujo sanguíneo a través del mismo tiene una cuantía importante (flujo invertido), para lo que resulta fundamental disponer de un estudio con ecografía doppler o angiografía antes de planificar el cierre⁽¹⁶⁹⁾.

El cierre directo de un shunt portosistémico espontáneo puede realizarse por *vía transhepática* (mediante la cateterización de una rama portal) o por *vía transvenosa* (mediante abordaje de la vena yugular derecha y realización de una derivación portosistémica percutánea intrahepática o bien mediante cateterización de la vena femoral y acceso al shunt desde la vena cava inferior). La *vía transhepática* es a veces dificultosa, ya que en presencia de un shunt portosistémico espontáneo de gran tamaño el flujo hepatopetal desciende y las ramas portales intrahepáticas disminuyen de calibre, siendo más difíciles de canalizar. Además, la punción de una rama portal de pequeño calibre y en la que el flujo está enlentecido puede precipitar la trombosis de la misma⁽¹⁷⁰⁾. La *vía transvenosa* es cada vez más utilizada porque además presenta menores riesgos en pacientes con ascitis o coagulopatía⁽¹⁷⁰⁻¹⁷²⁾.

Para el cierre directo del shunt se utilizan fundamentalmente técnicas basadas en la embolización de microcoils metálicos, aunque también se puede

INTRODUCCIÓN

recurrir a la oclusión del shunt mediante el empleo de balones y la inyección de sustancias esclerosantes como el etanol o el oleato de etanolamina ⁽¹⁷³⁻¹⁷⁶⁾. Habitualmente se utiliza la oclusión con balón durante el procedimiento para retener el esclerosante en el interior del shunt y prevenir que migre a la circulación sistémica ⁽¹⁷⁰⁾. En algunas ocasiones pueden combinarse las dos técnicas anteriores, inyectando primero sustancias esclerosantes y posteriormente introduciendo coils metálicos en el interior del shunt para conseguir una oclusión total del mismo ⁽¹⁷⁵⁾.

El cierre completo de comunicaciones venosas tortuosas y de gran calibre puede ser muy difícil de conseguir, requiriendo a veces varias sesiones de embolización, con el aumento del riesgo de complicaciones consiguiente. Recientemente se ha comenzado a utilizar un dispositivo conocido como Amplatzer Vascular Plug (AVP; AGA Medical, Golden Valey, MN) en el cierre de shunts portosistémicos espontáneos de gran calibre ⁽¹⁷⁷⁻¹⁷⁹⁾. Se trata de un mecanismo cilíndrico autoexpandible creado con un engranaje de alambres de nitinol. Se ha desarrollado para la embolización de grandes vasos, como las malformaciones arteriovenosas pulmonares, o de defectos congénitos como el foramen oval persistente. Además de conseguir el cierre completo de vasos de gran tamaño, evita el riesgo de migración a la circulación sistémica de otros materiales embolígenos como los coils o los agentes esclerosantes. Presenta además otras ventajas, como son su fácil y precisa colocación en el vaso, posibilidad de reposicionarlo una vez colocado y compatibilidad con la resonancia magnética nuclear ⁽¹⁷⁷⁾.

INTRODUCCIÓN

Además de las complicaciones derivadas de la propia técnica (sangrado por el punto de punción, migración sistémica de material embolígeno, etc), el cierre de un shunt portosistémico espontáneo presenta otras complicaciones derivadas del aumento brusco de la presión portal. Las complicaciones más frecuentes son el desarrollo de ascitis y la formación de varices esófago-gástricas con aumento del riesgo de sangrado ⁽¹⁶³⁻¹⁶⁴⁾. Otras complicaciones más leves descritas en la literatura son el desarrollo de fiebre en las 24-48 horas posteriores a la embolización y la aparición de derrame pleural bilateral de escasa cuantía. De todos modos, el efecto adverso más temido es el desarrollo y sangrado por varices esofágicas o gástricas ⁽¹⁶⁹⁾. Se recomienda realizar medidas de la presión portal durante el procedimiento para evitar aumentos marcados de la misma secundarios al cierre completo del shunt ⁽¹⁶⁵⁾. Algunos autores han publicado que los pacientes en los que aumenta un 60% o más la presión portal tras el cierre del shunt tienen peor pronóstico ⁽¹⁸⁰⁾.

Con la intención de que la elevación de la presión en la vena porta secundaria al cierre del shunt sea menos marcada y disminuya el riesgo de complicaciones, se han utilizado dos técnicas que intervienen de forma indirecta sobre el flujo a través del shunt portosistémico ⁽¹⁸¹⁻¹⁸⁵⁾. Estas técnicas son la embolización arterial parcial esplénica (mediante cateterización arterial del tronco celíaco) y la embolización venosa esplénica (mediante caterización transhepática de la vena esplénica).

INTRODUCCIÓN

Recientemente en Japón, se han realizado varios estudios en los que se investiga la embolización selectiva de la vena esplénica como tratamiento de la encefalopatía hepática crónica en pacientes con shunt esplenorrenal ^(181,182). El método consiste en ocluir con coils el tramo de vena esplénica entre el shunt y la vena mesentérica superior de manera que se mantenga el flujo de la vena esplénica hacia el interior del shunt (para no inducir el cierre completo del mismo) pero facilitando que el flujo mesentérico tenga una dirección hepatopetal y no entre a la circulación sistémica a través del shunt. De esta manera disminuiría la llegada de sustancias neurotóxicas a la circulación sistémica, mejorando el grado de encefalopatía. Además el aumento de la perfusión hepática podría mejorar la función hepática ^(168,186).

Mezawa y col ⁽¹⁸³⁾ publicaron en el 2004 una serie de 6 pacientes con shunt esplenorrenal y encefalopatía hepática crónica en los que se realizó embolización esplénica selectiva (vía transhepática en 5 de ellos, y vía tranjugular en 1 paciente con ascitis). Se utilizaron coils en todos los pacientes y además n-butil cianoacrilato en 3 de ellos para la oclusión de la vena esplénica y la técnica fue exitosa en todos ellos en una sola sesión. Además se realizó oclusión con coils de la vena gástrica izquierda en 2 pacientes en los que se observó flujo hepatofugo en ella, con el objetivo de disminuir el riesgo de sangrado por varices. El estudio angiográfico posterior demostró que el flujo de la vena mesentérica superior e inferior era hepatopetal y el flujo venoso esplénico seguía dirigiéndose hacia el interior del shunt, tal y como se pretendía. En cuatro de los seis pacientes desapareció la encefalopatía

INTRODUCCIÓN

hepática tras el procedimiento. En el seguimiento, recidivó la encefalopatía en dos de ellos, demostrando el desarrollo de otro shunt portosistémico que se embolizó por vía transhepática. No hubo complicaciones mortales tras el procedimiento y tras un seguimiento medio de 20.2 meses todos los pacientes sobrevivían. Tampoco se observó desarrollo de ascitis ni sangrado por varices. La presión portal aumentó de una media de 17.1 mm Hg a 21.2 mm Hg, sin repercusiones clínicas. Sin embargo, no se observó mejoría en los parámetros de función hepática.

Este estudio concluye que la embolización selectiva esplénica puede ser un método terapéutico eficaz y seguro para la encefalopatía hepática en pacientes con shunt esplenorrenal, siendo una alternativa a la oclusión directa del shunt con menor riesgo de complicaciones al producir menor elevación de la presión portal tras el procedimiento.

La embolización arterial parcial esplénica también se ha sugerido como un método eficaz en el cierre indirecto del shunt. Un estudio reciente realizó un seguimiento a largo plazo (5 años) de 25 enfermos con encefalopatía crónica recurrente secundaria a la existencia de un shunt portosistémico. Los enfermos fueron divididos en dos grupos: a 14 pacientes se les embolizó el shunt mediante técnicas de radiología intervencionista y a continuación se les realizó una embolización parcial arterial esplénica y a 11 pacientes se les realizó sólo una embolización del shunt portosistémico. Los valores de amonio y el grado de encefalopatía hepática en el grupo de pacientes que fueron sometidos

además a una embolización esplénica fueron significativamente menores a los 6 meses, 9 meses, 1 año y 2 años tras el procedimiento; por lo que los autores concluyen que la terapia combinada beneficia a los pacientes con encefalopatía crónica recurrente secundaria a la existencia de un shunt portosistémico ⁽¹⁸⁵⁾. Por otro lado, la embolización esplénica podría mejorar la capacidad de síntesis proteica del hígado y aumentar así las cifras séricas de albúmina, y además reducir el riesgo de hemorragia al mejorar la trombopenia ⁽¹⁸⁷⁾.

A pesar de la literatura publicada hasta el momento, aún faltan estudios controlados y prospectivos que aclaren qué grupo de pacientes se beneficiarían del cierre de estos shunts sin el riesgo asociado de desarrollar otras complicaciones de la hipertensión portal como el sangrado por varices. Por el momento parece prudente individualizar la indicación de este procedimiento y la vía de abordaje en cada caso concreto.

6. EL PAPEL DEL SHUNT P-S ESPONTÁNEO EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

El papel del shunt portosistémico espontáneo en el curso de trasplante ortotópico hepático es un tema ampliamente debatido. La teoría y las observaciones clínicas apoyan que las colaterales portosistémicas tienden a desaparecer tras el trasplante ya que el hígado cirrótico deja de suponer un obstáculo al flujo portal. Al disminuir el flujo sanguíneo por las colaterales éstas terminarían cerrando y desapareciendo. Sin embargo se ha observado que

INTRODUCCIÓN

algunas condiciones post-trasplante como el rechazo, el daño isquémico severo o la sobrecarga de flúidos, pueden perpetuar la hipertensión portal aumentando la resistencia intrahepática. En estas circunstancias se volverían a abrir estas colaterales desviando el flujo del hígado en el periodo post-trasplante, lo que predispone aún más al fallo del injerto. Este efecto se conoce como “fenómeno de robo”⁽¹⁹²⁻¹⁹⁵⁾.

Tras varios estudios realizados en la década de los 90 se aceptó que los shunts portosistémicos quirúrgicos, como el shunt portocava, debían cerrarse inmediatamente tras la implantación del injerto en el momento del trasplante, para así evitar el desvío del flujo venoso portal por el shunt y mejorar la perfusión hepática. El procedimiento del cierre del shunt durante el trasplante complica la técnica quirúrgica pero no influye negativamente en la supervivencia tras el trasplante^(196,197). La utilización de ecografía Doppler intraoperatoria ayuda a observar el efecto hemodinámico portal que supone el cierre del shunt y a establecer por tanto la indicación y seguridad de la ligadura del mismo⁽¹⁹⁸⁾.

Sobre la indicación de cierre de los shunts portosistémicos espontáneos durante el trasplante aún hay controversia, ya que algunos de estos shunts pueden desaparecer tras la sustitución del hígado cirrótico por un nuevo hígado con menor resistencia intrahepática. Sin embargo, como hemos nombrado algunas condiciones post-trasplante, como el rechazo agudo y el daño isquémico severo, pueden aumentar la resistencia vascular intrahepática y

INTRODUCCIÓN

perpetuar el flujo a través del shunt. En estas circunstancias, el flujo venoso portal del injerto puede verse dañado fácilmente y ocasionar una disfunción severa del injerto con fracaso del trasplante ⁽¹⁹⁹⁾.

En 1992, De Carlis y col. publicaron un estudio para intentar aclarar la influencia de presentar un shunt esplenorrenal espontáneo en la evolución del trasplante hepático. Se estudió con angiografía una serie de 34 pacientes candidatos a trasplante encontrando shunt esplenorrenal en 21 de ellos. En 12 de los 21 pacientes con shunt se observó permanencia de flujo por el shunt tras el trasplante. Este grupo de 12 pacientes se comparó con los restantes 22 en los que había desaparecido el flujo por el shunt tras el trasplante. Se observó que el grupo con shunt presentaba mayor hipertransaminasemia a las 2 semanas del trasplante y mayor riesgo de rechazo. Este estudio resaltó el posible efecto deletéreo del shunt portosistémico espontáneo en la perfusión del injerto y sugirió la necesidad del cierre del shunt durante el procedimiento del trasplante ⁽¹⁹²⁾.

Más recientemente, se ha publicado en el 2011 un estudio sobre las consecuencias hemodinámicas del cierre del shunt esplenorrenal espontáneo durante el trasplante hepático ⁽²⁰⁰⁾. En 10 pacientes candidatos a trasplante hepático con un shunt esplenorrenal espontáneo mayor de 1 cm detectado por TAC, se midió durante el trasplante el flujo en la arteria hepática, la vena porta y el shunt antes y después de la anastomosis portal. Tras la anastomosis portal, se realizaba clampaje del shunt esplenorenal para medir el cambio que

INTRODUCCIÓN

se producía en el flujo portal y se decidía ligadura del mismo cuando el flujo portal era menor de 1200 ml/min y el clampaje ocasionaba aumento del mismo. Se observó que el flujo venoso en la porta nativa aumentaba significativamente tras la anastomosis portal (de una media de 203 ml/min a una media de 1173 ml/min). Cuando además se ocluía la vena renal izquierda el flujo en la vena porta aumentaba aún más, hasta una media de 2077 ml/min. Se realizó ligadura de la vena renal izquierda en 6 de los 10 pacientes, aumentando en todos ellos el flujo portal sin consecuencias en la función renal.

Por tanto, aunque no hay una fuerte evidencia que indique que estos shunts deban ser cerrados de forma rutinaria durante el trasplante, este estudio reciente junto con otros anteriores concluyen que parece razonable cerrarlo con el objetivo de conseguir un flujo portal de al menos 1000 ml/min ⁽²⁰¹⁻²⁰²⁾.

Además del cierre directo mediante ligadura del shunt, los cirujanos han puesto en prácticas varias técnicas para corregir este problema, algunas de ellas anecdóticas sin un uso posterior bien estandarizado. Cescon y col. publicaron el caso de un paciente con shunt esplenorrenal sometido a trasplante de donante vivo. En el tercer día del postoperatorio, la ecografía Doppler reveló una disminución del flujo venoso portal intrahepático. Intraoperatoriamente, la compresión de las colaterales había dado lugar a un flujo portal normal y fue en el postoperatorio cuando se observó el efecto del shunt en la disminución de la perfusión hepática. El paciente fue sometido a esplenectomía y ligadura de los vasos colaterales ⁽²⁰³⁾.

INTRODUCCIÓN

Kato y col. se refirieron en un artículo a la complejidad que supone el desmonte de un shunt durante el trasplante asociado al aumento del riesgo de infecciones si se asocia esplenectomía. Publicaron una serie de 5 pacientes con shunt esplenorrenal quirúrgico en los que durante el trasplante se anastomosó la vena renal izquierda del receptor a la vena porta del donante, sin necesidad de desmontar el shunt. De esta manera el flujo venoso esplénico y parte del mesentérico alcanzaban la vena porta a través del shunt antiguo creado entre la vena esplénica y la vena renal izquierda. Todos los pacientes tuvieron un buen flujo portal a través de la vena renal izquierda sin observar problemas de éstasis venoso intestinal. Concluyeron que esta técnica disminuye la complejidad del procedimiento, asegura una adecuada perfusión portal, no requiere esplenectomía y además puede realizarse en pacientes con trombosis portal ⁽²⁰⁴⁾.

En el 2007 Lee y col. escribieron un artículo en el que resaltaban que los pacientes que se someten a trasplante de donante vivo son más susceptibles a las consecuencias de un bajo flujo portal debido al tamaño inadecuado del injerto, en comparación con los pacientes que reciben trasplante de cadáver. Estos autores proponen tratar los shunts esplenorreales de los pacientes trasplantados de donante vivo con ligadura de la vena renal izquierda durante el trasplante. Realizaron esta técnica a 44 pacientes con shunt esplenorrenal espontáneo, comprobando el aumento del flujo portal durante el clampaje de la vena renal de forma intraoperatoria. El flujo en la vena porta fue suficiente para la regeneración del injerto en todos los casos. En todos se observó aumento en

INTRODUCCIÓN

los niveles de creatinina sérica y 4 pacientes precisaron diálisis transitoria en el postrasplante. Sin embargo a los 3 meses solo 4 pacientes presentaban creatinina > 2 mg/dL, todos ellos con enfermedades predisponentes (diabetes mellitus y glomerulonefritis). En el seguimiento a 17 meses, 43 de los 44 pacientes permanecían vivos ⁽²⁰⁵⁾.

Además de las complicaciones que pueden aparecer en el post-trasplante de los pacientes con cirrosis y shunt portosistémico espontáneo masivo, estos pacientes presentan con más frecuencia trombosis portal en el momento del trasplante. La trombosis portal (TP) es un evento frecuente en la cirrosis con una prevalencia que oscila entre el 0,6 y el 44% dependiendo de la técnica de imagen empleada para el diagnóstico y las características clínicas de los pacientes evaluados. En un estudio publicado por Nonami y col. en 1992 sobre la frecuencia de trombosis portal en el momento del trasplante hepático se observó que, después de los pacientes con enfermedad hepática maligna con una incidencia de trombosis portal tumoral del 85.3%, la mayor incidencia de trombosis portal la presentaban los pacientes con shunt portosistémico espontáneo (27.8%) ⁽²⁰⁶⁾. La presencia de trombosis portal se ha asociado a un aumento de la morbi-mortalidad post-trasplante hepático y a un mayor riesgo de desarrollo de trombosis portal en el post-trasplante hepático precoz. Además la trombosis portal puede incluso contraindicar el trasplante hepático, especialmente si el trombo se extiende a la vena mesentérica superior ⁽²⁰⁷⁻²¹¹⁾.

INTRODUCCIÓN

Se considera por tanto de vital importancia el estudio vascular detallado mediante métodos de imagen para detectar colaterales portosistémicas de gran tamaño en los pacientes candidatos a trasplante hepático. A su vez es primordial asegurar la permeabilidad de la vena porta, la arteria hepática y la vena cava inferior antes del trasplante ya que las complicaciones vasculares son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad tras el mismo ⁽¹⁹³⁾.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas se han realizado múltiples avances en el diagnóstico y manejo de las complicaciones relacionadas con la cirrosis hepática y la hipertensión portal, lo que ha beneficiado mucho a estos pacientes al disminuir la morbimortalidad de algunas de estas complicaciones, como es el caso de la hemorragia secundaria a la rotura de varices esofágicas. Sin embargo, se han producido menos avances terapéuticos en el manejo de la Encefalopatía Porto Sistémica (EPS), trastorno que frecuentemente sufren estos pacientes en fases avanzadas de la enfermedad. En el origen de este trastorno intervienen, por una parte una disminución de la masa hepatocitaria funcionante y por otra, la derivación de sangre portal a la circulación sistémica a través de la circulación colateral porto-sistémica, siendo la proporción de cada uno de estos factores diferentes en los individuos pertenecientes a la población cirrótica. Existe abundante evidencia científica que señala la existencia de “shunting” de gran calibre en una elevada proporción de estos pacientes, sin embargo no se ha estudiado de forma sistemática las consecuencias y el pronóstico que estos shunts portosistémicos espontáneos puedan tener en la historia natural de la cirrosis hepática. Consideramos que los estudios encaminados a aclarar estos aspectos tienen un gran interés, ya que permitirían realizar un abordaje más eficaz de esta complicación ciertamente frecuente en la población a la que nos referimos.

En este estudio tratamos de comprobar la verosimilitud de nuestra hipótesis en la que consideramos que la existencia de shunting masivos entre la circulación portal y la sistémica en pacientes con cirrosis hepática puede

JUSTIFICACIÓN

tener consecuencias clínicas desfavorables y probablemente tenga impacto significativo sobre la probabilidad de supervivencia de estos pacientes.

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- ∅ Comparar la probabilidad de desarrollar insuficiencia hepática, encefalopatía hepática y sangrado digestivo por hipertensión portal en los pacientes con cirrosis hepática con y sin shunt portosistémico espontáneo.

- ∅ Comparar la frecuencia de aparición de trombosis portal en los pacientes con cirrosis hepática con y sin shunt portosistémico espontáneo.

- ∅ Comparar la mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática con y sin shunt portosistémico espontáneo.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ∅ Comparar el antecedente de encefalopatía portosistémica y de sangrado digestivo por hipertensión portal en los pacientes con cirrosis hepática con y sin shunt portosistémico espontáneo.

- ∅ Comparar las características clínicas de los pacientes con cirrosis hepática con y sin shunt portosistémico espontáneo.

- ∅ Comparar el diámetro de la vena porta y la dirección del flujo portal en los pacientes con cirrosis hepática con y sin shunt portosistémico espontáneo.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO.

Se ha realizado un estudio retrospectivo en el que se comparan las características basales y la evolución clínica de dos poblaciones diferentes de pacientes cirróticos: GRUPO CASOS, constituido por pacientes cirróticos a los que se le detectó una circulación colateral masiva porto-sistémica, mediante ultrasonografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética o portografía de retorno, frente a otra población de pacientes cirróticos, GRUPO CONTROL, constituido por pacientes que no presentasen evidencias radiológicas de shunt portosistémico masivo. Los pacientes del Grupo Control fueron seleccionados de forma que tuviesen el mismo género y edad y similar estadio Child-Pugh y etiología, que cada uno de los pacientes incluidos en el Grupo Casos.

La totalidad de los pacientes estudiados, tanto los incluidos en el Grupo Casos, como los incluidos en el Grupo Control, pertenecen a la población de pacientes cirróticos que están en seguimiento en la consulta monográfica de cirrosis en el Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Doctor Negrín de Las Palmas de Gran Canaria, durante el periodo comprendido entre Enero 2000 y Diciembre 2010. Se estudiaron un total de 154 pacientes con una proporción de casos-contróles de 1-1.

MATERIAL Y MÉTODOS

El periodo de seguimiento finalizaba cuando el paciente fallecía, se realizaba un cierre del shunt portosistémico o se perdía el seguimiento en la consulta.

Fueron incluidos en este estudio en el GRUPO CASOS a aquellos pacientes que cumplían las siguientes condiciones:

- ✓ Presentar cirrosis hepática según criterios clínicos, de laboratorio y ecográficos.
- ✓ Identificación de al menos un shunt portosistémico masivo en los estudios de imagen realizados durante su seguimiento en la consulta de Hepatología. Se consideró el diagnóstico de shunt portosistémico masivo cuando se detectó una comunicación venosa entre el territorio portal y la circulación venosa sistémica con un diámetro de al menos 1 cm en al menos una prueba de imagen de las siguientes: ecografía abdominal, TAC abdominal, RMN abdominal o portografía de retorno.

La consideración de shunt portosistémico masivo la hemos basado en que las venas colaterales con estos diámetros, en un paciente con hipertensión portal, presumiblemente se conviertan en vía preferencial de drenaje del territorio portal dando lugar, incluso en muchos casos, a un flujo portal hepatófugo al desembocar en un sistema venoso con una resistencia prácticamente nula.

MATERIAL Y MÉTODOS

El shunt se clasificaba según su localización en: shunt esplenorenal (comunicación venosa entre la vena esplénica y la vena renal izquierda), shunt por vía umbilical (repermeabilización de la vena umbilical que comunica con la circulación sistémica habitualmente a través de las venas epigástricas), shunt mesentérico-cava (comunicación venosa de las venas mesentérica superior o inferior con la vena cava inferior).

Se consideró paciente del GRUPO CONTROL a aquellos pacientes con cirrosis hepática en los que, durante su seguimiento en la Unidad de Hepatología, no se detectó la existencia de un shunt portosistémico masivo en las pruebas de imagen anteriormente mencionadas realizadas en al menos 2 ocasiones diferentes.

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentasen alguna de las siguientes circunstancias:

- ✓ Pacientes portadores de alguna enfermedad crónica diferente a la cirrosis hepática que pudiera reducir su expectativa de vida (enfermedad renal crónica en hemodiálisis, cardiopatía sintomática, enfermedad pulmonar crónica severa, proceso oncológico previo no curado).
- ✓ Identificación de hepatocarcinoma en el estudio de imagen.
- ✓ Menores de 18 años y mayores de 75 años.
- ✓ Pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.
- ✓ Pacientes portadores de derivación portosistémica percutánea intrahepática en el momento de la inclusión en el estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

- ✓ Pacientes con enfermedad hepática muy avanzada (puntuación MELD > 29). Consideramos este punto de corte teniendo en cuenta los estudios que estiman que la mortalidad a los 3 meses cuando el MELD es mayor de 29 es inferior al 19% ⁽²¹²⁾.
- ✓ Pacientes que presentaran en los estudios de imagen circulación colateral abundante pero sin que se lograra identificar al menos una comunicación venosa mayor de 1 cm. Estos pacientes se excluyeron para intentar que ambos grupos estuvieran bien definidos, ya que incluso presentando circulación colateral portosistémica, no se cumplía la condición principal para la inclusión en el Grupo Caso (comunicación venosa mayor de 1 cm. de diámetro) y lo consideramos un motivo de exclusión para el Grupo Control.

2. FUENTE DE INFORMACIÓN.

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal en seguimiento en la consulta de Hepatología de nuestro hospital. Los datos de laboratorio, pruebas radiológicas y endoscópicas se obtuvieron de los registros de historia clínica electrónica del hospital. Los datos clínicos fueron obtenidos mediante la revisión de su historia clínica electrónica o en su defecto de la documentación de archivo en papel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Aquellos pacientes, en los que fuese identificado, por cualquiera de los métodos de imagen antes mencionados, un shunt portosistémico de calibre igual o superior a 1 cm y no presentasen criterios de exclusión, fueron incluidos en el Grupo Casos. Los pacientes incluidos en el Grupo Control fueron seleccionados entre la misma población de pacientes cirróticos en seguimiento en nuestra consulta. Se parearon los pacientes de ambos grupos en función de la edad y sexo, y de forma que tuviesen similar etiología y estadio Child-Pugh. Los datos obtenidos fueron incluidos en una base de datos Excel.

Todos los pacientes adscritos a la Consulta de Hepatología han sido sometidos a un seguimiento clínico protocolizado en el que se registran las complicaciones propias de la enfermedad, así como la evolución de la biología hepática y el resultado del "screening" de hepatocarcinoma mediante estudio ecográfico y eventualmente mediante TAC o resonancia, en casos dudosos. Todos los pacientes, además, son sometidos a un seguimiento endoscópico de las varices esofágicas en intervalos entre 1 y 3 años hasta identificar la presencia de varices gastroesofágicas grado II o superior, momento en el cuál se inicia tratamiento profiláctico con propranolol. Los pacientes que no toleran este tratamiento o presentan hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas en cualquier momento de su seguimiento han sido sometidos a un programa de ligadura de varices esofágicas. Los que sufren hemorragia por rotura de varices gástricas, fueron inicialmente sometidos a esclerosis de varices gástricas con N-butyl-2-cyanoacrylate. Las hemorragias de curso persistente o que fuesen recidivantes, a pesar de haber sido tratadas mediante

MATERIAL Y MÉTODOS

LVE o EVG en dos ocasiones, se tratan mediante la implantación de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) si cumple los criterios para recibir este tratamiento.

3. MÉTODOS UTILIZADOS DURANTE LA RECOGIDA DE INFORMACIÓN.

3.1. RECOGIDA DE DATOS.

Los datos de laboratorio, de pruebas radiológicas y endoscópicas, se obtuvieron de la historia clínica electrónica del paciente. Los datos clínicos fueron obtenidos a partir de las anotaciones existentes en la historia clínica de cada paciente, en la que se recogen las incidencias clínicas acontecidas en los intervalos entre las revisiones realizadas en la consulta monográfica.

Las variables recogidas en el momento de inclusión en el estudio fueron las siguientes y las encontramos en el Anexo III:

- Datos de filiación: edad y sexo.
- Datos sobre la cirrosis hepática: etiología.
- Presencia de encefalopatía hepática crónica o hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal previamente a la inclusión en el estudio.
- Antecedente de actuaciones terapéuticas endoscópicas previas sobre las varices esófago-gástricas.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Datos analíticos en el momento de iniciar el estudio: albúmina, bilirrubina, creatinina sérica, índice de Quick e INR.

- Características clínicas de los pacientes en el momento de inclusión en el estudio:

- Gravedad de la cirrosis (medida por la clasificación Child-Pugh y por la escala MELD).
- Presencia o no de varices esófago-gástricas.
- Presencia o no de descompensación de la cirrosis: ascitis o insuficiencia renal (definida como creatinina > 1mg/dL).

- Datos sobre el shunt porto-sistémico: fecha de diagnóstico, tipo de shunt portosistémico, método de diagnóstico del shunt.

- Datos radiológicos en el momento del diagnóstico del shunt portosistémico: calibre y dirección del flujo en la vena porta.

Además en el Anexo IV vemos las variables obtenida en el seguimiento anual retrospectivo de los pacientes:

- Datos analíticos (bilirrubina, albúmina, índice de Quick, INR y creatinina) y escalas de gravedad (Child-Pugh y MELD).

- Desarrollo de complicaciones clínicas (encefalopatía, hemorragia por hipertensión portal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, insuficiencia renal, hepatocarcinoma).

- Desarrollo de varices esófago-gástricas.

- Diámetro y dirección del flujo en la vena porta.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Mortalidad y/o trasplante hepático.

3.2. MÉTODOS DE IMAGEN.

El diagnóstico de shunt portosistémico se realizó con los siguientes métodos de imagen: ecografía abdominal, tomografía computarizada, resonancia magnética o portografía de retorno.

La categoría de shunt incluía las siguientes: shunt esplenorenal cuando se identificaba una gran vena colateral conectando la vena esplénica con la vena renal izquierda, el shunt umbilical o paraumbilical se definía por la presencia de una vena umbilical permeable localizada en la pared abdominal anterior y que conecta con una vena sistémica, habitualmente la vena epigástrica y shunt mesentérico cuando se identificaba una colateral venosa dependiente de la vena mesentérica superior o inferior.

La dirección del flujo portal en el examen ultrasónico con Doppler se considera: hepatopetal si el flujo es anterógrado (en dirección al hígado), hepatofugal si el flujo se invierte y trombosis si no se detecta flujo en el estudio Doppler.

La ecografía abdominal fue el método de imagen más utilizado por ser la exploración de elección en el screening de hepatocarcinoma. En nuestro hospital se realiza ecografía abdominal a los pacientes con cirrosis hepática cada 6-8 meses siguiendo la recomendación de la EASL.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.3. ÍNDICES PRONÓSTICOS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

Se utilizaron las siguientes clasificaciones para estratificar la gravedad de la cirrosis y el grado de insuficiencia hepática:

- Clasificación de Child-Pugh: es un score creado empíricamente para estratificar el riesgo quirúrgico en los pacientes con hipertensión portal y que se ha establecido como el sistema más usado para clasificar el grado de disfunción hepática en las hepatopatías, siendo validado como buen predictor pronóstico para las complicaciones derivadas de la hipertensión portal ⁽²¹³⁻²¹⁵⁾.

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albúmina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina			
* Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
* INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

MATERIAL Y MÉTODOS

- Puntuación MELD: el MELD (Model for End Stage Liver Disease) es un modelo matemático de predicción de la supervivencia de una persona con enfermedad hepática basado en simples valores de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina). Es más objetivo y preciso que la clasificación de Child-Pugh, sobretodo para predecir la supervivencia a corto plazo (3 meses) y es el modelo más usado en la actualidad en España y Estados Unidos para establecer la prioridad en la lista de trasplante hepático ⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾.

$$\text{MELD Score} = 9,57 \text{ Ln (creatinina)} + 3,78 \text{ Ln (bilirrubina)} + 11,2 \text{ Ln (INR)} + 6,43$$

3.4. CONCEPTO DE ENCEFALOPATÍA CRÓNICA

Se consideró encefalopatía hepática crónica cuando un paciente presentaba más de 3 episodios de encefalopatía a lo largo de 1 año, sin que se detectase un factor desencadenante evidente (hemorragia digestiva, infección, disfunción renal, alteraciones electrolíticas o fármacos sedantes) o bien cuando el paciente presentase deterioro cognitivo y/o alteraciones conductuales persistentes o progresivas sin otra causa que lo justificara. La valoración de la presencia de encefalopatía crónica la realizaba el hepatólogo durante las consultas de seguimiento del paciente.

4. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS vs 15.0.

El nivel de significación estadística se estableció para una $\alpha=0.05$. Desde el punto de vista descriptivo, las variables cuantitativas fueron tratadas analizando los índices de centralización y dispersión: media aritmética y desviación típica. Las variables cualitativas se trataron analizando la frecuencia absoluta de aparición de cada una de ellas, así como las frecuencias relativas.

Se calcularon los riesgos de muerte mediante OR en tablas 2x2 o bien por regresión logística. Se calcularon para los OR los intervalos de confianza al 95%.

Se aplicó el test de Chi cuadrado y la corrección de Fischer, en caso de que fuera necesario, para testar la asociación entre las variables cualitativas. Para comparar la diferencia de medias se utilizó la t de Student si las variables seguían una distribución normal; si no era así, se utilizó la U de Mann Whitney. La normalidad de las variables se comprobó mediante el test de Kolmogorov Smirnov.

Las curvas de supervivencia fueron realizadas con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre ellas se realizó mediante el test de LogRank.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se construyó un modelo de Regresión Logística ya que nos interesaba conocer los factores que aumentan o disminuyen la probabilidad de que se produzca un exitus. La estimación de un modelo de regresión logística proporciona los odds-ratio que, en nuestro caso, constituyen un estimador de magnitud de riesgo relativo de muerte. La variable dependiente es el fallecimiento (exitus), variable dicotómica que solo puede tomar dos valores 0 o 1.

1. Las variables independientes incluidas en el modelo:

- Shunt portosistémico: con los valores 0/1.
- Estadio Child-Pugh basal: con los valores A/B/C.
- Desarrollo de EPS crónica durante el seguimiento: valores 0/1.
- Desarrollo de trombosis portal durante el seguimiento: valores 0/1.

Siendo el ajuste global del modelo del 74.5 %. Se muestran los OR ajustados por todas las variables incluidas en el modelo, con sus intervalos de confianza al 95%.

5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevará a cabo de acuerdo a los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008) así como la legislación vigente en España la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se

MATERIAL Y MÉTODOS

ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Evaluación beneficio-riesgo

El presente estudio no genera ningún riesgo al paciente, ya que su diseño observacional y retrospectivo no implica intervención alguna en la práctica clínica habitual del médico ni por tanto obliga a la prescripción de ningún fármaco determinado, ni a realizar ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico, se limita a una recogida de datos procedente de la historia clínica. Se realizará una recogida de datos procedentes del pasado que en ningún caso podría alterar la práctica clínica habitual del investigador.

El beneficio que recibe el paciente se debe a las condiciones propias de su tratamiento, que es independiente del estudio, y que forma parte de la práctica habitual del médico que está formando parte del presente estudio.

Hoja de información y formulario de consentimiento informado

Cuando se desee invitar a participar en el estudio a un paciente se le entregará, y/o representantes legales, un documento escrito denominado “hoja de información al paciente” que contendrá la información relevante y necesaria para que puedan decidir la participación en el estudio. El investigador deberá informar al paciente sobre la naturaleza voluntaria de su participación y que no supone ningún cambio en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que recibiría de no participar. Él contestará a sus dudas y preguntas y de

MATERIAL Y MÉTODOS

acuerdo con la normativa vigente obtendrá el consentimiento informado por escrito. Los investigadores deberán conservar el consentimiento informado firmado en un archivo y deberán documentarlo en el cuaderno de recogida de datos y en los registros médicos de los pacientes.

Confidencialidad de los datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, solo tendrán acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el promotor o la persona que este designe, el CEIC y las autoridades sanitarias pertinentes.

Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

El proyecto aquí planteado no interfiere en ningún caso con los hábitos de prescripción del médico, ya que se limita a una recogida retrospectiva de datos en la que todos los procedimientos, seguimientos y tratamientos provienen de la práctica clínica habitual y en todo caso serán anteriores al inicio del estudio.

Antes de aceptar y firmar el compromiso del investigador, los profesionales participantes deberán asegurarse de que su participación en el estudio no interfiere con sus cometidos asistenciales.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE AMBOS GRUPOS

1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.

Durante el estudio se revisaron las historias clínicas de 154 pacientes cirróticos, 77 de ellos eran pacientes en los que se identificó al menos un shunt portosistémico masivo (Grupo casos) y en los otros 77 pacientes cirróticos se descartó la existencia de un shunt portosistémico masivo (Grupo control). Al seleccionar los pacientes del Grupo control en función del sexo y edad del Grupo Casos, no hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos en relación con estas variables. La proporción de hombres y mujeres fue la misma en ambos grupos (77.9% hombres y 22.1% mujeres) y la edad media de los casos era de 56.2 ± 10.5 años, muy similar a la del Grupo control 55.4 ± 10.2 años.

En los pacientes del Grupo casos, el shunt portosistémico identificado con mayor frecuencia fue el shunt esplenorenal (83.1%), seguido del shunt por recanalización de la vena umbilical (36.4%) y más infrecuente fue el shunt mesentérico - cava que fue detectado en solo el 6.5% de los pacientes. El 26% de los pacientes del Grupo casos presentaba shunts porto-sistémicos en 2 localizaciones distintas, siendo la asociación más frecuente la vía umbilical y la esplenorrenal (85% de los casos en los que fueron detectados dos shunts).

RESULTADOS

En la Tabla I se compara la etiología de la cirrosis entre ambos grupos de pacientes. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la etiología de la enfermedad. La etiología más frecuente en ambos grupos fue la alcohólica, seguido por la infección crónica por el virus de la hepatitis C y la asociación de VHC y alcohol. Otras etiologías menos frecuentes fueron la cirrosis criptogenética, la hepatitis autoinmune, la infección crónica por el virus de la hepatitis B y un grupo de etiologías misceláneas (enfermedades metabólicas del hígado, cirrosis cardiogénica).

Tabla I. Etiología de la cirrosis.

Variables	Controles (n=77)	Casos (n=77)	p
Etiología	n (%)	n (%)	
Alcohol	42(54.5)	46(53.2)	0.530
Virus C	13(16.8)	12(15.6)	0.710
Alcohol + VHC	8(10.4)	5(6.5)	0.638
Criptogenética	6(7.8)	5(6.5)	1
Autoinmune	3(3.9)	4(5.2)	1
Virus B	1(1.3)	3(3.9)	0.620
Miscelánea	3(3.9)	2(2.6)	0.657

1.2 FUNCIÓN HEPATOCELULAR.

En la Tabla II se compara el grado de función hepatocelular de ambos grupos según la clasificación de Child-Pugh y la puntuación MELD.

Tabla II. Función hepatocelular de ambos grupos.

Variables	Controles (n=77)	Casos (n=77)	p
Child	n (%)	n (%)	0.126
A	44(57.9)	33(42.9)	0.076
B	24(30.3)	33(42.9)	0.133
C	9(11.8)	11(14.3)	0.632
Meld	10.4±3.7	12.7±3.6	<0.001

Vemos que en el momento de la inclusión en el estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el grado de función hepática, de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh. Utilizando la puntuación MELD para la medición del grado de insuficiencia hepática, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Para intentar explicar esta discordancia entre ambas clasificaciones y dado que, en lo que se refiere a datos analíticos, solo difieren en la utilización del nivel de creatinina, se comparó dicha variable en ambos grupos. Los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas, siendo la creatinina media (mg/dl) 0.72 ± 0.2 en los casos y 0.83 ± 0.5 en los controles ($p=0.063$).

RESULTADOS

Se compararon los parámetros bioquímicos de función hepatocelular y función renal que mostraban ambos grupos en el momento de su inclusión en el estudio (Tabla III).

Tabla III. Comparación basal de los parámetros de función hepática y renal de ambos grupos.

Variables	Controles (n=77)	Casos (n=77)	p
Albúmina (mg/dl)	3.57 ± 0.78	3.34 ± 0.58	0.015
Bilirrubina (mg/dl)	1.54 ± 1.10	2.67 ± 2.12	<0.001
I.Quick (%)	69.2 ± 13.4	59.1 ± 10.6	<0.001
Creatinina (mg/dl)	0.83 ± 0.5	0.72 ± 0.2	0.063
INR	1.23 ± 1.18	1.35 ± 1.18	<0.001

Se observaron diferencias significativas en los principales parámetros analíticos de función hepática, lo que pone de manifiesto una peor función hepática basal en los casos frente al grupo control.

1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Analizamos si existían diferencias entre ambos grupos en relación con la existencia de encefalopatía portosistémica crónica y de sangrado por rotura de varices esófago-gástricas hasta el momento de la inclusión en el estudio. La Tabla IV muestra los resultados:

Tabla IV. Frecuencia de encefalopatía y hemorragia por HTP previa al seguimiento.

Variables	Controles (n=77)	Casos (n=77)	p	OR (IC 95%)
	n (%)	n (%)		
EPS crónica	8 (10.4)	17 (22.1)	0.049	2.44 (0.98-6.06)
HDA por HTP	22 (28.6)	23 (29.9)	0.859	1.06 (0.53-2.13)

Se observó que era más frecuente el antecedente de EPS crónica en el grupo de casos, siendo las diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en el antecedente de hemorragia secundaria a hipertensión portal.

En la Tabla V se incluyen datos sobre la localización de las varices en ambos grupos en el momento de su inclusión, así como las terapéuticas realizadas sobre estas varices.

RESULTADOS**Tabla V. Frecuencia de varices y terapéutica previa al inicio del seguimiento.**

Variables	Controles (n=77)		Casos (n=77)		p
	n (%)		n (%)		
Actuación varices previa	13(16.9)		21(27.3)		0.120
Varices basal (n= 68,66)	47(71.2)		49(72.1)		0.913
V.esofágicas	45(68.2)		47(67.1)		0.897
V.gástricas	3(4.5)		4(5.9)		1

No hubo diferencias entre ambos grupos en la realización previa de terapéutica sobre las varices ni en la frecuencia de varices esófago-gástricas en el momento de la inclusión en el estudio.

En la Tabla VI vemos la frecuencia de ascitis e insuficiencia renal que presentaban ambos grupos al inicio del seguimiento.

Tabla VI. Frecuencia de ascitis e insuficiencia renal basal.

Variables	Controles (n=77)		Casos (n=77)		p	OR (IC 95%)
	n (%)		n (%)			
Ascitis	28(36.4)		18(23.4)		0.078	0.53 (0.26-1.07)
I.renal	7(9.1)		5(6.5)		0.548	0.69 (0.21-2.29)

Vemos que no se observaron diferencias en la frecuencia con la que presentaban ascitis e insuficiencia renal ambos grupos de pacientes en el momento basal.

RESULTADOS

1.4 DATOS ECOGRÁFICOS (CALIBRE Y FLUJO DE LA VENA PORTA).

El estudio de imagen realizado en el total de pacientes de ambos grupos fue la ecografía abdominal por tratarse del método de imagen de rutina para el screening de hepatocarcinoma. Durante la ecografía se incluyó estudio Doppler, con descripción de la dirección del flujo portal, en un 67.5% de los pacientes del Grupo casos y un 45.5% de los pacientes del Grupo control. Además en un alto porcentaje de pacientes del Grupo casos se había realizado un estudio radiológico con reconstrucción vascular en el que se confirmó la presencia de shunt portosistémico espontáneo. En el 63.6% de los casos este estudio consistió en una tomografía axial computarizada, en el 5.2% se utilizó una resonancia magnética y en el 6.5% de los pacientes se había practicado una portografía de retorno.

En la Tabla VII se compara el calibre basal de la vena porta en ambos grupos.

Tabla VII. Comparación del diámetro de la vena porta basal.

	Controles (n=72)	Casos (n=50)	p
Diámetro vena porta basal (mm)	12.5 ± 2.4	12.2 ± 3	0.681

Basalmente no existían diferencias estadísticamente significativas en el diámetro de la vena porta de ambos grupos.

RESULTADOS

La Tabla VIII muestra los resultados del estudio Doppler basal realizado en 52 casos y 35 controles (en total 87 pacientes).

Tabla VIII. Análisis comparativo de la dirección del flujo en la vena porta y presencia de trombosis portal en el estudio Doppler basal.

VARIABLES	Controles (n=35)	Casos (n=52)	p	OR (IC 95%)
Dirección flujo	n (%)	n(%)	0.015	
- Hepatópeto	33 (94.3)	36 (69.2)	0.005	0,13 (0.02-0.63)
- Hepatófugo	0	5 (9.6)	0.059	1.10 (1.01-1.20)
- Trombosis	2 (5.7)	11 (21.2)	0.048	4,4 (0.9-21.3)

Observamos que el flujo portal era hepatópeto con mayor frecuencia en el grupo control en comparación con el grupo casos, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Existía una relación inversa entre la presencia de shunt portosistémico espontáneo y la dirección del flujo portal hepatópeto. Encontramos que las alteraciones en el flujo portal eran más frecuentes en el grupo casos en comparación con el grupo control. La trombosis portal era significativamente más frecuente en el grupo casos. Se encontró también mayor frecuencia de flujo hepatófugo en el grupo casos pero las diferencias no alcanzaron significación.

2. SEGUIMIENTO DE AMBOS GRUPOS.

El Grupo Casos se siguió durante una mediana de 2 años (mínimo 0- máximo 7) y el Grupo Control durante una mediana de 3 años (mínimo 0- máximo 7).

En ocho pacientes del Grupo casos (10.4%) se realizó alguna actuación terapéutica, durante el seguimiento, que podría influir en el flujo a través del shunt portosistémico. En 6 pacientes (7.8%) esta terapéutica consistió en una embolización selectiva parcial de la arteria esplénica, como tratamiento de una plaquetopenia grave, lo que puede modificar el flujo a través del shunt portosistémico al reducir el flujo venoso esplénico. En otros dos pacientes (2.6%) se actuó de forma directa sobre el shunt ocluyendo el flujo portosistémico como tratamiento de una encefalopatía portosistémica crónica resistente al tratamiento convencional.

2.1 SEGUIMIENTO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.

En el momento basal no existían diferencias en la función hepática, según el estadio Child-Pugh, entre ambos grupos. En la Tabla IX vemos la estadificación de Child-Pugh de los dos grupos durante 5 años de seguimiento. A partir del primer año de seguimiento, se observaban diferencias estadísticamente significativas, siendo el estadio Child Pugh C más frecuente en los pacientes con shunt portosistémico espontáneo.

Tabla IX. Seguimiento de la evolución clínica según la clasificación Child-Pugh.

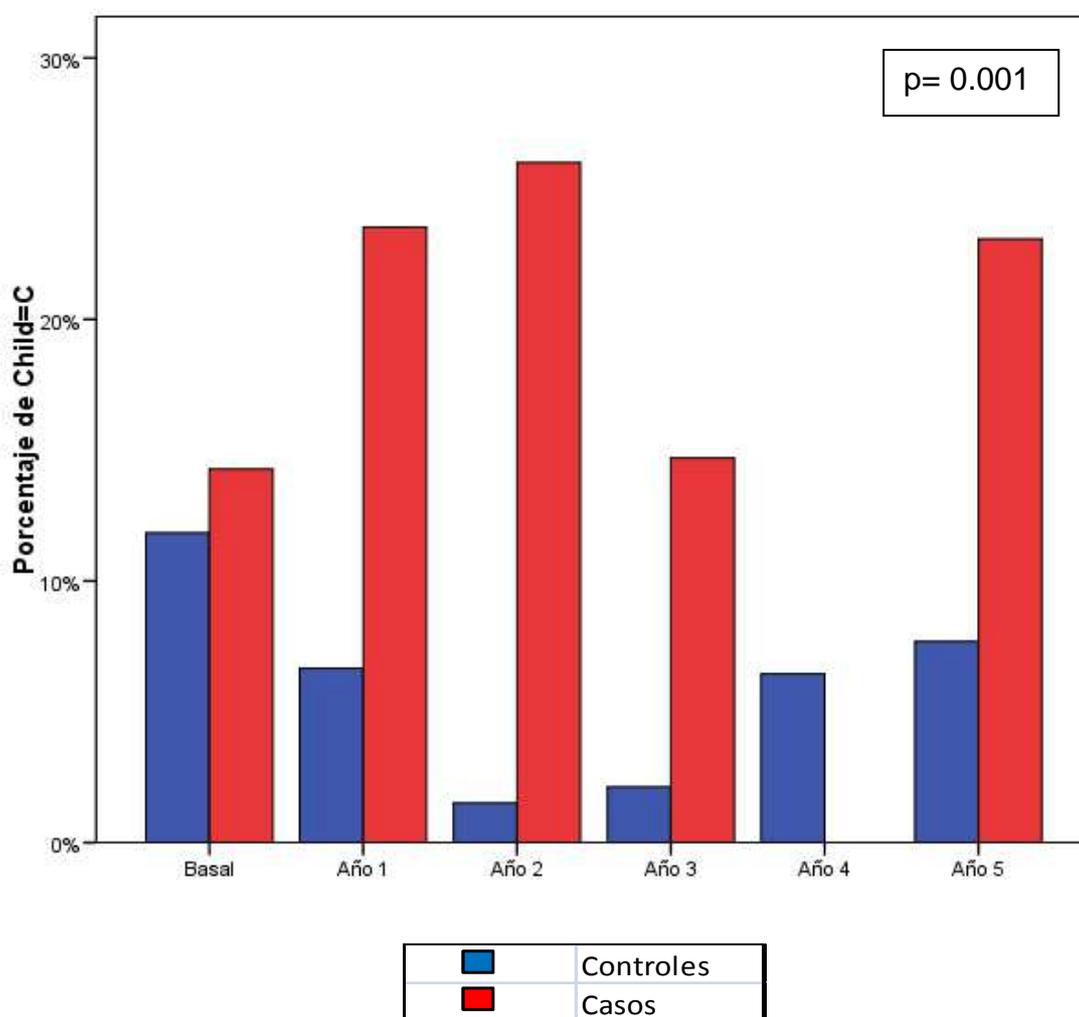
Estadío Child-Pugh	Controles n (%)	Casos n (%)	P
Basal (n=76,77)			0.126
A	44(57.9)	33(42.9)	
B	24(30.3)	33(42.9)	
C	9(11.8)	11(14.3)	
Año 1 (n=75,68)			0.002
A	50(66.7)	31(45.6)	
B	20(26.7)	21(30.9)	
C	5(6.7)	16(23.5)	
Año 2 (n=66,50)			<0.001
A	52(78.8)	20(40)	
B	13(19.7)	17(34)	
C	1(1.5)	13(26)	
Año 3 (n=47,34)			0.002
A	36(76.6)	15(44.1)	
B	10(21.3)	14(41.2)	
C	1(2.1)	5(14.7)	
Año 4 (n=31,19)			0.421
A	24(77.4)	11(57.9)	
B	5(16.1)	8(42.1)	
C	2(6.5)	0(0)	
Año 5 (n=13,13)			0.037
A	10(76.9)	4(30.8)	
B	2(15.4)	6(46.2)	
C	1(7.7)	3(23.1)	

En el año 4 vemos que ningún paciente del grupo con shunt portosistémico presenta estadio Child C, lo que hace que este año no existan diferencias entre ambos grupos.

RESULTADOS

La Figura 1 muestra la frecuencia con que presentaban estadio Child-Pugh C cada grupo durante los años de seguimiento. El grupo con shunt portosistémico espontáneo tiene estadio Child C en el 27% del tiempo global por término medio en la evolución, frente a un 7.3% del tiempo con estadio Child C en el grupo sin shunt ($p=0.001$).

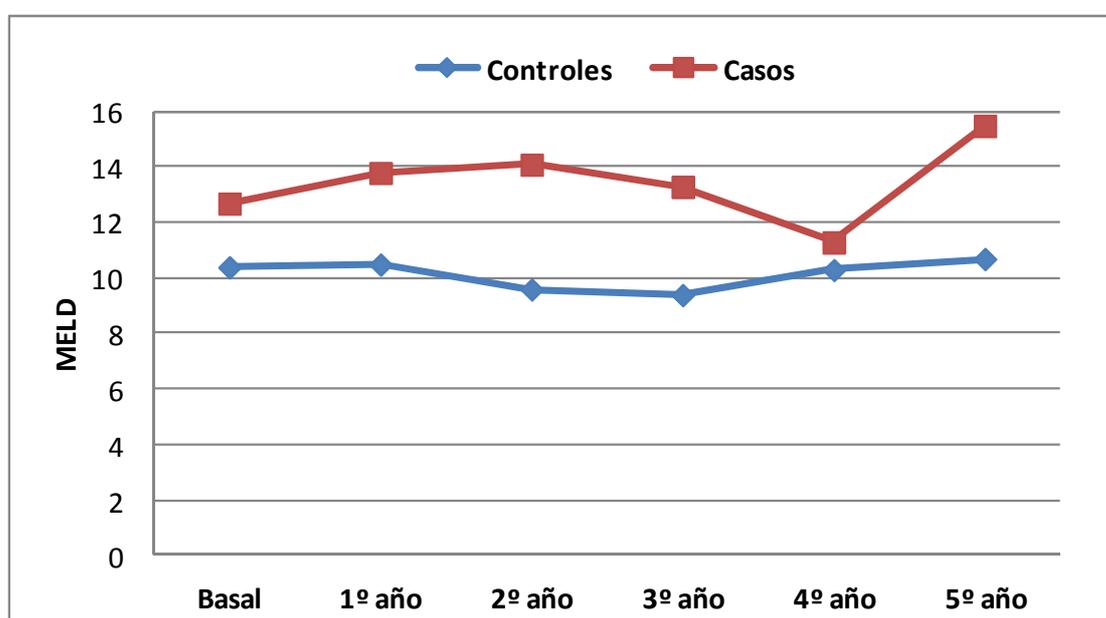
Figura 1- Frecuencia del estadio Child-Pugh C en el seguimiento de ambos grupos.



RESULTADOS

Utilizando la puntuación MELD para medir la función hepática, encontramos que tanto en el momento basal como durante los años de seguimiento, los pacientes del Grupo Casos presentaban una puntuación MELD mayor que los pacientes del Grupo Control (Fig. 2).

Figura 2- Seguimiento de la puntuación MELD en ambos grupos.



En la Tabla X vemos que las diferencias entre ambos grupos en la puntuación MELD alcanzaron significación estadística en el momento basal y en seguimiento hasta el año 3. En el año 4 y en el año 5, debido a la pérdida de pacientes durante el seguimiento, se observaron diferencias pero no fueron significativas.

RESULTADOS

Tabla X. Seguimiento de la función hepatocelular según la puntuación MELD.

Puntuación MELD	Controles	Casos
	̄ (IC 95%)	̄ (IC 95%)
Basal (n=76,74)	10.4 (9.6-11.2)	12.7 (11.9-13.6)
Año 1 (n=75,65)	10.5 (9.6-11.4)	13.8 (12.4-15.3)
Año 2 (n=66,49)	9.6 (8.8-10.4)	14.1 (12.6-15.6)
Año 3 (n=47,33)	9.4 (8.2-10.7)	13.3 (11-15.6)
Año 4 (n=32,19)	10.3 (8.5-12.2)	11.3 (10.3-12.2)
Año 5 (n=13,13)	10.7 (6-15.5)	15.5 (11-20)

2.2 COMPLICACIONES CLÍNICAS

Durante el periodo de seguimiento de ambos grupos, de forma anual, se evaluaba el desarrollo de complicaciones clínicas.

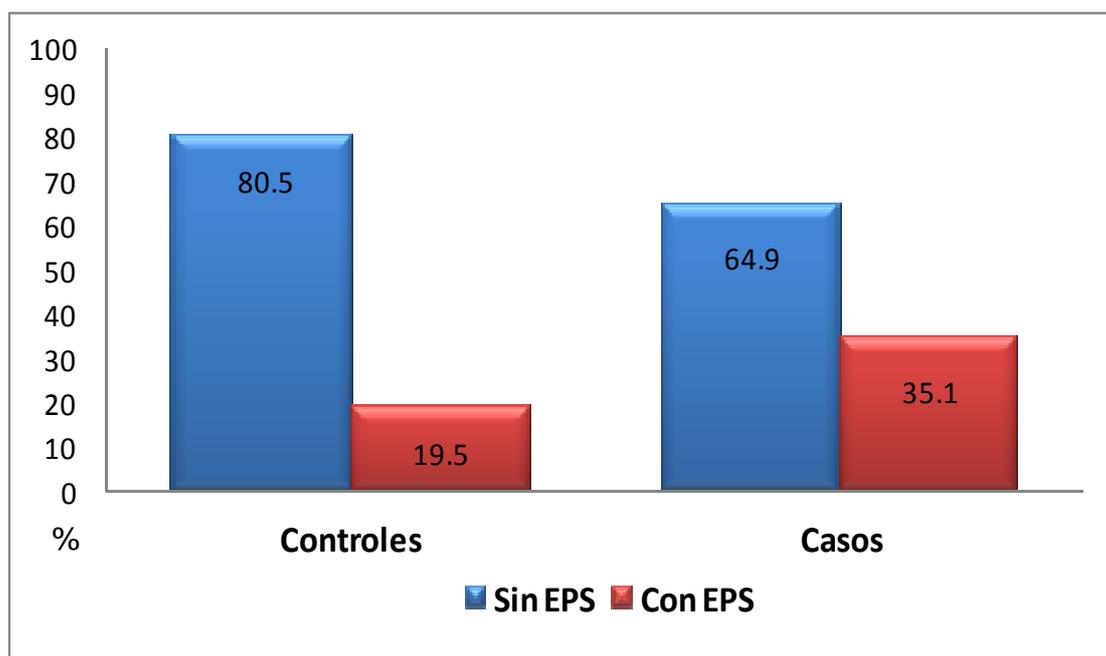
La probabilidad de desarrollar encefalopatía portosistémica crónica en el Grupo Casos era de 2.2 veces más que en el Grupo Control. (Tabla XI y Fig. 3).

Tabla XI. Desarrollo de EPS crónica durante el seguimiento.

	Controles (n=77)	Casos (n=77)	p	OR (IC 95%)
	n (%)	n (%)		
EPS-final seguimiento	15 (19.5)	27 (35.1)	0.030	2.23 (1.07-4.64)

RESULTADOS

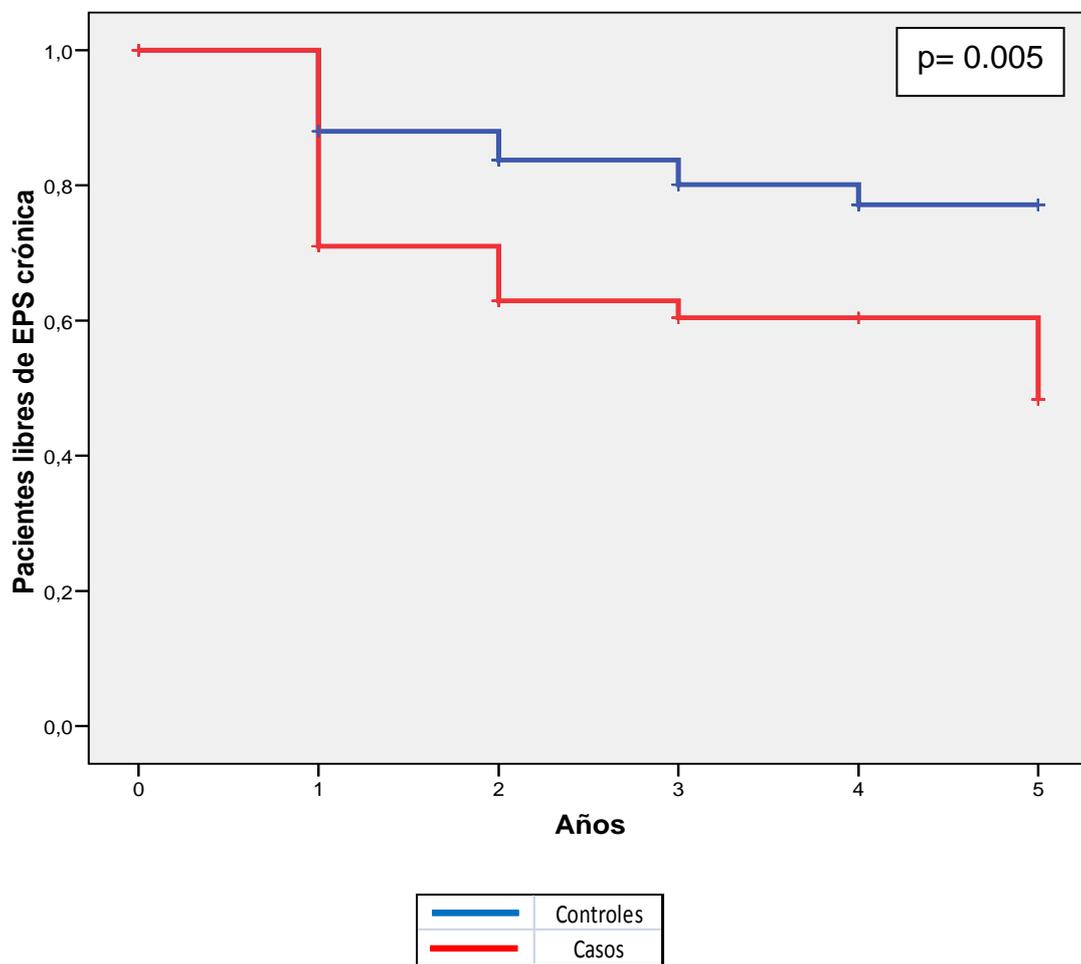
Figura 3- Desarrollo de EPS crónica durante el seguimiento.



RESULTADOS

La Fig. 4 muestra la curva actuarial de aparición de encefalopatía portosistémica crónica en ambos grupos a lo largo del seguimiento. La media de tiempo en años hasta la aparición de encefalopatía portosistémica crónica en el Grupo Caso era de 3.5 años (IC 95% 3.1-4) y en el Grupo Control de 4.3 años (IC 95% 3.9-4.6).

Figura 4- Curva de tiempo libre de encefalopatía crónica durante el seguimiento.



RESULTADOS

La Tabla XII muestra la frecuencia de aparición del resto de complicaciones asociadas a la cirrosis hepática durante el seguimiento de ambos grupos.

Tabla XII. Aparición de complicaciones durante el seguimiento de ambos grupos.

	Controles (n=77)	Casos (n=77)	p	OR (IC 95%)
	n (%)	n (%)		
HDA por HTP	20 (26%)	15 (19.5%)	0.336	0.69 (0.32-1.47)
Varices	56 (72.7)	55 (71.4)	0.857	0.94 (0.46-1.98)
- V. esofágicas	54 (70.1)	52 (67.5)	0.728	0.88 (0.45-1.75)
- V. gástricas	6 (7.8)	8 (10.4)	0.575	1.37 (0.45-4.16)
Ascitis	40 (51.9)	36 (46.8)	0.519	0.81 (0.43-1.53)
PBE	1 (1.3)	7 (9.1)	0.063	7.60 (0.91-63.3)
I. Renal	26 (33.8)	23 (29.9)	0.604	0.83 (0.42-1.65)
Hepatocarcinoma	2 (2.6)	8 (10.4)	0.098	4.34 (0.89-21.2)

No se observaron diferencias en el riesgo de desarrollar hemorragia digestiva alta por hipertensión portal en ambos grupos durante el seguimiento. Al igual que en el estudio basal, al finalizar el seguimiento no se apreciaron diferencias entre ambos grupos en la incidencia de varices esófago-gástricas. El riesgo de desarrollar ascitis en ambos grupos también fue similar. Aunque la incidencia de PBE a lo largo del seguimiento fue superior en el Grupo Casos (7 pacientes) frente a sólo 1 paciente en el Grupo Control, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El riesgo de desarrollar insuficiencia renal también fue similar en ambos grupos. Aunque se observó mayor incidencia de

RESULTADOS

hepatocarcinoma en el Grupo Casos con respecto al Grupo Control, la diferencia no era significativa.

2.3 SEGUIMIENTO DEL DIÁMETRO Y FLUJO DE LA VENA PORTA.

Se analizó la evolución del diámetro portal en ambos grupos durante el periodo de seguimiento. Se había registrado la medida de la vena porta en al menos 2 ocasiones en 64 controles y 38 casos (en total 102 pacientes). Se comparó la primera y la última medida del diámetro portal en ambos grupos. El periodo de tiempo transcurrido entre ambas medidas fue 2.63 años (IC 95% 2.3-2.9) en el Grupo control y 2.2 años (IC 95% 1.8-2.6) en el Grupo casos. Estos resultados se incluyen en la Tabla XIII.

Tabla XIII. Seguimiento del diámetro portal en ambos grupos.

Diámetro vena porta	Controles (n=64)	Casos (n=38)
	\bar{X} (IC 95%)	\bar{X} (IC 95%)
Basal	12.6 (12.0-13.1)	12.3 (11.3-13.3)
Final	12.5 (11.9-13.2)	12.4 (11.2-13.7)

No se observaron diferencias significativas en el diámetro de la vena porta entre ambos grupos, ni en la medición basal ni en la última medida registrada.

Para analizar la evolución de la dirección del flujo portal durante el seguimiento, había disponibilidad de datos en varios puntos del seguimiento en solo 43 pacientes con flujo hepatópeto en el momento de la inclusión en el

RESULTADOS

estudio (22 casos y 21 controles). No se disponía de datos ecográficos de seguimiento en los pacientes que presentaron flujo hepatófugo en el momento basal. Los pacientes con trombosis portal en el momento basal se excluyeron de este análisis. El tiempo transcurrido entre la primera y la última medición del flujo portal fue 2.5 años (IC 95% 1.8-3.1) en el Grupo control y 2.2 años (IC 95% 1.7-2.7) en el Grupo casos. No hubo ningún paciente con inversión del flujo portal durante el seguimiento (paso de flujo hepatópeto a flujo hepatófugo). Sin embargo, como vemos en la Tabla XIV, el número de pacientes que desarrollaron trombosis portal fue significativamente superior en el Grupo Casos.

Tabla XIV. Frecuencia de trombosis portal en el seguimiento de ambos grupos.

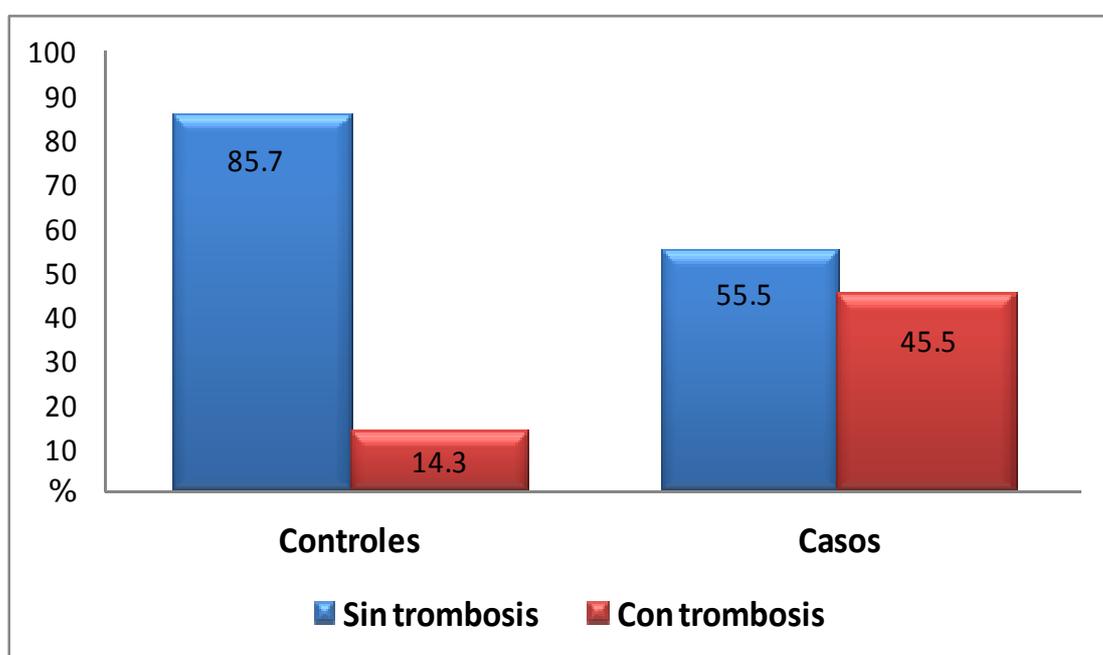
	Controles (n=21)	Casos (n=22)	p	OR (IC 95%)
	n (%)	n (%)		
Trombosis portal	3 (14.3)	10 (45.5)	0.026	5 (1.13-22)

Los pacientes con shunt portosistémico espontáneo tenían una probabilidad 5 veces mayor de presentar una trombosis portal durante su evolución que el Grupo Control.

RESULTADOS

En la Figura 5 vemos una representación gráfica de la frecuencia de trombosis portal en ambos grupos.

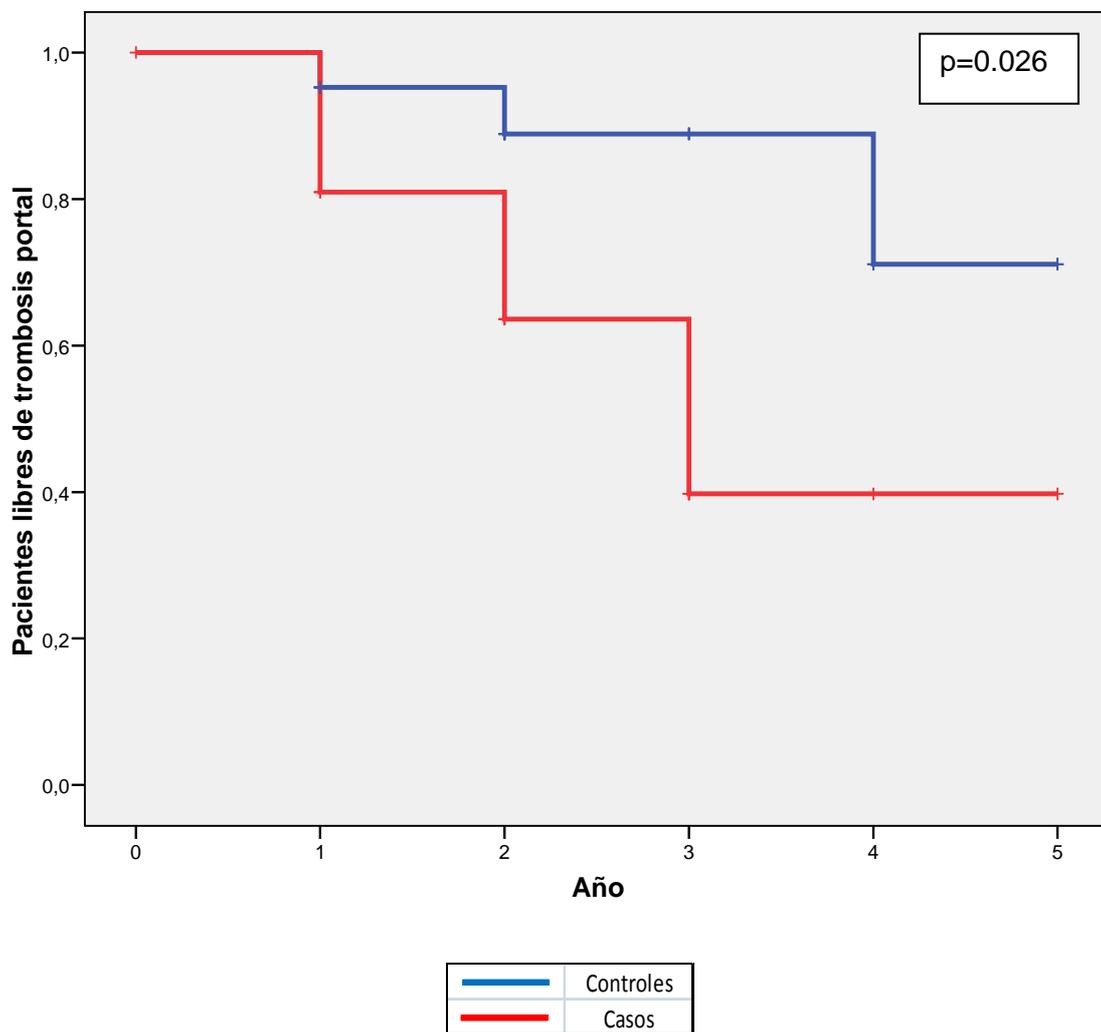
Figura 5- Frecuencia de trombosis portal en el seguimiento.



RESULTADOS

La Figura 6 muestra la curva actuarial del tiempo libre de trombosis portal durante el seguimiento de ambos grupos. La media de tiempo para la aparición de trombosis portal era 3.2 años (IC 95% 2,5-3,9) en el Grupo Casos y 4,4 años (IC 95% 3,9-5) en el Grupo Control.

Figura 6- Curva de tiempo libre de trombosis portal durante el seguimiento.



RESULTADOS

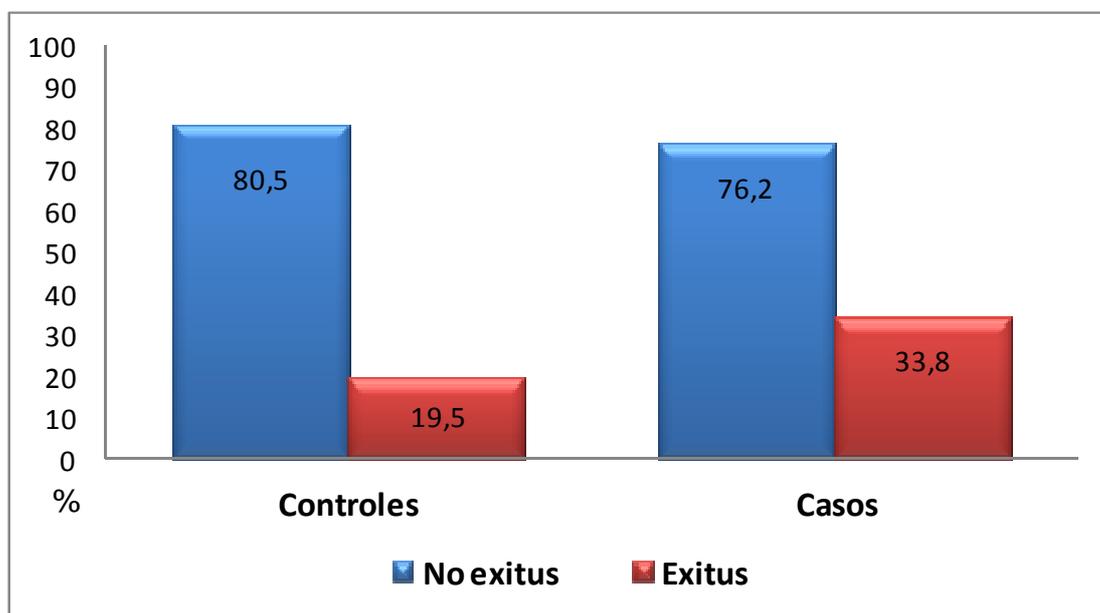
2.4 MORTALIDAD.

Durante el seguimiento, se observó una tasa de mortalidad mayor en el Grupo Casos con respecto al Grupo Control. El riesgo de muerte en el grupo con shunt portosistémico era 2 veces mayor (Tabla XV y Fig. 7).

Tabla XV. Tasa de mortalidad en ambos grupos.

	Controles (n=77)	Casos (n=77)	p	OR (IC 95%)
	n (%)	n (%)		
Exitus	15 (19.5)	26 (33.8)	0.045	2.1 (1.01-4.39)

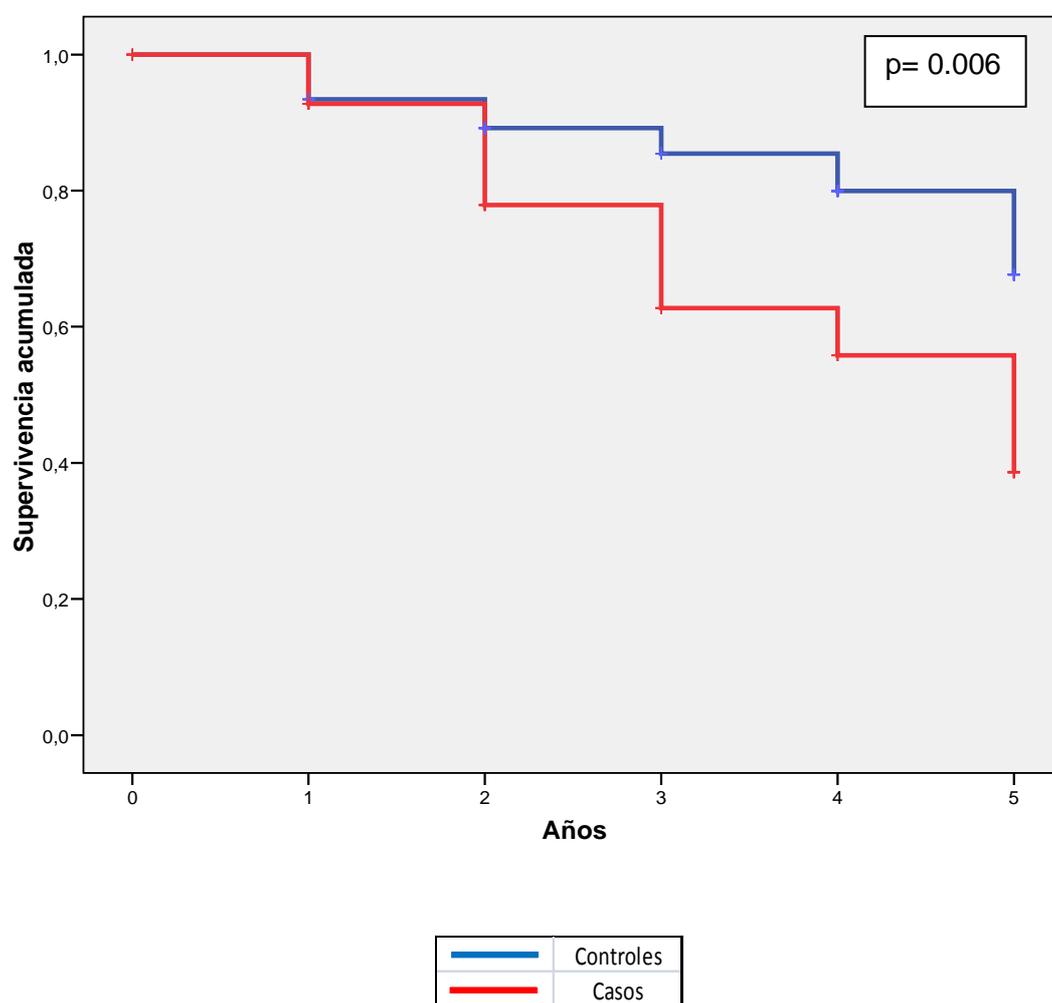
Figura 7- Mortalidad en ambos grupos.



RESULTADOS

La siguiente figura compara la curva de supervivencia durante el seguimiento entre ambos grupos. La media de supervivencia del Grupo Casos fue de 3.9 años (IC 95% 3.5-4.3) y del Grupo Control 4.5 años (IC 95% 4.2-4.8).

Figura 8- Curva de supervivencia según la existencia o no de shunt portosistémico espontáneo.



RESULTADOS

Para conocer las variables que influyen en la mortalidad realizamos una regresión logística, siendo la variable dependiente la mortalidad y las variables independientes; la presencia de shunt portosistémico espontáneo, el estadio Child-Pugh en el momento basal, la presencia de EPS crónica durante el seguimiento y el desarrollo de trombosis portal durante el seguimiento. Los resultados de los OR ajustados por las variables del modelo los expresamos en la Tabla XVI.

Tabla XVI. Regresión logística de variables con influencia en la mortalidad.

Variables	p	OR	IC (95%)
Shunt PS	0.530	1.31	0.56-3.06
Child basal A	0.927		
Child basal B	0.825	1.11	0.42-2.92
Child basal C	0.698	1.29	0.35-4.69
EPS crónica durante seguimiento	<0.001	6.79	2.72-16.95
Trombosis portal durante seguimiento	0.085	3.21	0.85-12.15

* **Ajuste global del modelo 74.5%**

Se han analizado 153 casos perdiendo un solo caso (0.6%). Como se aprecia en la Tabla XVI, la aparición de EPS crónica durante el seguimiento es la única variable que presenta un OR ajustado estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La pérdida de la arquitectura normal del hígado, que caracteriza desde el punto vista morfológico a la cirrosis hepática, condiciona un incremento importante de la resistencia al flujo sanguíneo a través de la red sinusoidal hepática. Este hecho va a tener unas consecuencias clínicas que son características de la cirrosis avanzada ⁽¹⁻⁴⁾. Por una parte, ocasiona el desarrollo de una circulación colateral porto-sistémica que intenta restablecer la circulación de retorno del lecho esplácnico a la circulación sistémica evitando la dificultad de su paso por el hígado. La circulación colateral es de gran trascendencia clínica, ya que determina en gran medida el desarrollo de las complicaciones más graves de la cirrosis, como es la formación y eventual rotura de varices esófago-gástricas ⁽⁴⁾. Por otra parte, esta “fuga” de flujo sanguíneo del lecho vascular esplácnico reduce la depuración hepática de sustancias neurotóxicas de origen intestinal lo que juega un papel trascendental en la aparición de la Encefalopatía Porto Sistémica (EPS). Aunque el desarrollo de EPS también depende en gran medida de la pérdida de parénquima hepático funcional, un “escape masivo” de sangre portal a través de venas colaterales que comunican el sistema porta con la circulación sistémica, también ha sido reconocido como un importante factor causal de este trastorno ⁽¹⁴⁴⁻¹⁵¹⁾. El desarrollo de los nuevos procedimientos de imagen nos ha facilitado la visualización de la circulación esplácnica de estos pacientes y nos permite demostrar fehacientemente el importante papel etiopatogénico que juega el “shunting” porto-sistémico masivo en una buena parte de pacientes con EPS crónica ⁽¹³²⁻¹³⁶⁾. Como prueba del importante papel que

juega este tipo de shunt, algunas publicaciones recientes han demostrado que el cierre de estos shunts masivos, logra una mejoría significativa de esta complicación ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁷⁾.

Estos datos son de gran importancia clínica y podrían convertirse en una nueva terapéutica en el manejo de muchos pacientes cirróticos. Algunos estudios han encontrado una elevada incidencia de circulación colateral portosistémica masiva en los pacientes con cirrosis hepática. En el estudio de Zardi y col. ⁽¹⁰⁰⁾ se encuentra una frecuencia de shunt portosistémico espontáneo del 40%, incidencia similar a la publicada por Von Herbay y col. ⁽¹⁵¹⁾.

Hasta ahora la trascendencia clínica de presentar shunt portosistémico espontáneo ha sido ligada exclusivamente al desarrollo de EPS crónica, sin embargo existen muy pocas publicaciones en las que se haya investigado los efectos que estos shunts portosistémicos espontáneos masivos puedan tener sobre la historia natural de la cirrosis hepática. La mayoría de los estudios disponibles que abordan esta cuestión, se limitan a hacer un análisis transversal en el que se comparan las características clínicas de los pacientes cirróticos portadores de circulación colateral masiva con respecto a una población de pacientes cirróticos sin este tipo de shunt en un momento determinado de su evolución clínica. Sin embargo, disponemos de pocos datos en relación con el comportamiento clínico de estos pacientes a lo largo del tiempo.

Hasta el momento hay solo dos estudios retrospectivos en los que se ha realizado un seguimiento a largo plazo de estos pacientes, sin embargo, en ninguno de ellos se compararon pacientes con y sin circulación colateral masiva ^(150, 155). En el estudio realizado por Riggio y col ⁽¹⁵⁵⁾ los pacientes se clasifican en dos grupos, dependiendo de la presencia o ausencia de encefalopatía portosistémica crónica. En este estudio se demuestra una frecuencia mayor de shunt portosistémico espontáneo en el grupo de pacientes con EPS crónica (70% versus 14%). Además en este estudio el grupo con EPS crónica mostraba un menor diámetro portal y un estadio de Child- Pugh más avanzado. A pesar de ello, la sobrevida a los 36 meses en ambos grupos fue similar. En el estudio realizado por Gaiani y col. ⁽¹⁵⁰⁾ los pacientes fueron agrupados en función del sentido hepatópeto o hepatófugo del flujo portal. El grupo con flujo portal hepatófugo tenía un menor diámetro portal, una mayor frecuencia de trombosis portal, un score de Child-Pugh más elevado y una mayor frecuencia EPS crónica. También en este estudio la sobrevida a los 12-18 meses era similar en ambos grupos.

En nuestro estudio hemos pretendido investigar la trascendencia clínica que tiene el desarrollo de un shunting masivo en pacientes con cirrosis. Para ello, hemos realizado un estudio retrospectivo en el que se comparan las características clínicas de un grupo de pacientes cirróticos en los que se identificó la presencia de al menos un shunt portosistémico masivo frente a otro grupo de pacientes cirróticos, de características similares, en los que no se hubiese demostrado la presencia de estos shunts. El estudio incluye un análisis

transversal de ambos grupos en el momento de su inclusión y un estudio de seguimiento de ambos grupos de pacientes. La muestra ha sido seleccionada a partir de la población de pacientes cirróticos atendidos en nuestra consulta monográfica de Cirrosis Hepática.

Hemos considerado la existencia de un “shunting portosistémico masivo” cuando en cualquiera de los procedimientos de imagen se identificase una comunicación venosa portosistémica con un calibre igual o superior a 1 cm. Esta consideración la hemos basado en la presunción teórica de que cualquier sistema venoso con un diámetro similar al de una porta normal que conecte el territorio portal con la circulación venosa sistémica, en un paciente con hipertensión portal, se convertirá en la vía preferencial de drenaje del territorio portal, dando lugar incluso en muchos casos, a un flujo portal hepatófuco al desembocar en un sistema venoso con una resistencia prácticamente nula.

En nuestros pacientes estos shunts masivos preferentemente conectan la vena esplénica con la vena renal izquierda (un 83% de los casos), seguido por la recanalización de la vena umbilical, presente en alrededor de un tercio de los pacientes del Grupo Casos. Más infrecuentes fueron los shunts mesentérico-cava. En una cuarta parte de los pacientes se observaron shunt masivos dobles, siendo la combinación más frecuente la esplenorrenal junto con la umbilical. Estos datos coinciden con otros estudios que también señalan un predominio del shunt esplenorrenal frente al resto ^(100, 151).

1. ESTUDIO BASAL DE AMBOS GRUPOS.

Teniendo en cuenta cómo se hizo la selección de pacientes; ambos grupos eran similares en características epidemiológicas (edad y sexo) y etiología. En el momento de su inclusión en el estudio, más del 85% de los pacientes de ambos grupos fueron clasificados como pertenecientes al estadio A y B de Child-Pugh y una minoría de los pacientes de ambos grupos pertenecían al estadio C de Child-Pugh. Estos resultados contrastan con un estudio publicado en el año 2000 por von Herbay y col ⁽¹⁵¹⁾ que observan que la mayoría de los pacientes en los que se detecta shunt portosistémico espontáneo se encuentran en estadio Child-Pugh B y C, por lo que estos autores sugieren que la aparición de shunts portosistémicos ocurre a medida que avanza la enfermedad. Probablemente, la diferencia de nuestro estudio con respecto al estudio mencionado, es que la presencia de shunt portosistémico fue buscada intencionadamente y nuestros pacientes se seleccionaron para el estudio en una fase más precoz de su enfermedad. De hecho, no se observó la aparición “de novo” de ningún shunting masivo durante el seguimiento entre los pacientes del Grupo Control, por lo que en lugar de relacionar la aparición de shunt portosistémico masivo como consecuencia de un estadio avanzado de la enfermedad, cabe pensar que el shunt portosistémico masivo podría ocasionar una aceleración en la evolución de la enfermedad.

Dado que los pacientes del Grupo Control se seleccionaron de forma pareada con los pacientes del Grupo Casos considerando el estadio Child-

DISCUSIÓN

Pugh, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de disfunción hepática de ambos grupos según dicha clasificación. Sin embargo, cuando comparamos ambas poblaciones utilizando escalas exclusivamente cuantitativas como el MELD, se observa que el Grupo Casos tenía una puntuación media superior que la del Grupo Control (12.7 ± 3.6 vs. 10.4 ± 3.7 , $p < 0.001$). No obstante, el significado clínico de esta diferencia entre los grupos no parece relevante en relación con la predicción de supervivencia, ya que la mortalidad a los 3 meses de los pacientes con puntuación MELD entre 10 y 19 es del 6%⁽²⁰⁷⁾. Cuando comparamos los parámetros bioquímicos incluidos en el score de Child-Pugh (bilirrubina, albúmina, índice de Quick e INR), también resultaron más desfavorables en el Grupo Casos, con diferencias estadísticamente significativas.

Cabe especular con la posibilidad de que este mayor grado de deterioro en los parámetros cuantitativos de función hepatocelular, observado en los pacientes del Grupo Casos pueda estar relacionado con el hecho de ser portadores de un shunting masivo.

En cuanto a las manifestaciones clínicas previas a su inclusión en el estudio, comprobamos que los pacientes con shunt portosistémico espontáneo habían tenido una mayor frecuencia de encefalopatía crónica (22.1% y 10.4%, respectivamente) con diferencias estadísticamente significativas. A pesar de las diferencias apreciables en nuestro estudio, los resultados contrastan con los observados en los primeros trabajos publicados sobre shunt portosistémico

DISCUSIÓN

espontáneo^(143,144), en los cuales se observó que casi el 50% de los pacientes con shunt presentaban encefalopatía crónica, una incidencia similar a la observada en pacientes con shunt portosistémico quirúrgico^(162,191). Estos estudios fueron los primeros que señalaron el shunt portosistémico espontáneo como factor responsable de la encefalopatía crónica. Dichos autores resaltan, sin embargo, que no todos los pacientes con shunt portosistémico desarrollan encefalopatía crónica⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾ por lo que deben existir otros factores, como es el grado de lesión hepática y la dirección del flujo portal. Ambos factores, a su vez, estarían relacionados probablemente con el tiempo transcurrido desde la apertura espontánea del shunt portosistémico.

En nuestro trabajo vemos que la frecuencia de antecedente de EPS crónica es menor a la publicada hasta el momento. Una posible explicación podría ser que en nuestro estudio el diagnóstico de shunt fuese realizado en una fase previa al desarrollo de EPS crónica en muchos de los pacientes. La ulterior aparición de EPS crónica dependerá, en gran medida, del aumento de la resistencia hepática, a medida que progresa la fibrogénesis, lo que favorece el incremento del calibre de la circulación colateral y la eventual inversión en la dirección del flujo portal.

En lo que se refiere al antecedente de sangrado relacionado con la hipertensión portal, un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos habían presentado algún episodio de sangrado por varices. La creación de un shunt portosistémico quirúrgico o transyugular, es un tratamiento eficaz en la

DISCUSIÓN

hemorragia por varices esófago-gástricas ⁽²¹⁹⁻²²¹⁾. Sin embargo, los hallazgos de los pocos estudios realizados con pacientes con shunt portosistémico espontáneo son contradictorios y no se ha demostrado que los shunts tengan un papel protector de la hemorragia por hipertensión portal. Mientras que algunos investigadores no encuentran que se produzca una reducción de la frecuencia o gravedad del sangrado variceal en estos pacientes ^(80, 144, 222-223), otros estudios sugieren lo contrario ^(108, 150, 224).

Al comparar los hallazgos endoscópicos de ambos grupos en el momento de su inclusión, tampoco hemos encontrado diferencias en relación con la frecuencia de varices esófago-gástricas en ambos grupos. A pesar de que la presencia de un shunt esplenorrenal de gran tamaño pueda, en teoría, facilitar el desarrollo de varices gástricas por su localización cercana al fundus gástrico, en nuestro estudio no observamos diferencias entre ambos grupos. En la revisión bibliográfica que hemos realizado no hay coincidencia en este aspecto, ya que algunos estudios observan disminución de la frecuencia de varices esofágicas en los pacientes con shunt portosistémico ^(155, 159) y otro, por el contrario, encuentra una prevalencia significativamente superior de varices esofágicas en pacientes con shunt masivo ⁽¹⁰¹⁾. Es probable que estas diferencias radiquen fundamentalmente en factores relacionados con la metodología del estudio, ya que estos estudios son retrospectivos y comparan pacientes en diferente estadio evolutivo de la enfermedad.

En cuanto a la frecuencia de ascitis en el momento de la inclusión, fue superior en el Grupo Control, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (36.4% vs. 23.4%, $p=0.078$). Teóricamente la derivación de parte del flujo portal hacia la circulación sistémica a través de shunts portosistémicos masivos, disminuiría la presión portal, lo que reduciría la presión hidrostática sinusoidal y por tanto, modificaría uno de los factores etiopatogénicos importantes en el desarrollo de ascitis. En el estudio de Riggio y col. ⁽¹⁵⁵⁾ se observa un claro predominio de ascitis entre los pacientes sin shunt portosistémico (78% versus 21%, $p=0.002$). Sin embargo, nuevamente, estos resultados no coinciden con otros estudios en los que no se encuentran diferencias entre ambos grupos ⁽¹⁵⁹⁾, o incluso encuentran mayor frecuencia de ascitis en los pacientes con shunt portosistémico ⁽¹⁵¹⁾. Como mencionamos anteriormente, es probable que esta discordancia se deba a aspectos metodológicos y a las diferentes características de las muestras comparadas.

Otro de los aspectos que se comparó entre ambos grupos en el momento de su inclusión fue el calibre portal. Se pudo constatar el diámetro portal en 50 pacientes del Grupo Casos y 72 pacientes del Grupo Control, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Nuestros resultados contrastan con algunos estudios que encuentran diámetros portales inferiores en los grupos de pacientes con shunt portosistémico espontáneo ^(143,144,150,151,155).

Por el contrario sí se observaron diferencias en la dirección del flujo portal en el momento de la inclusión en el estudio. Mientras que la mayoría de los pacientes del Grupo Control presentaban flujo portal hepatópeto (94.3%), solo el 69.2% de los pacientes del Grupo Casos mantenían un flujo hepatópeto. En el 9,6% de los pacientes del Grupo Casos la dirección del flujo portal estaba invertida y otro 21,2% mostraba trombosis portal. De acuerdo con nuestros hallazgos, la mayoría de estudios revisados encuentran relación entre la presencia de shunt portosistémico espontáneo masivo y mayor frecuencia de flujo hepatófugo, bidireccional o trombosis portal. En algunos estudios se ha señalado que los pacientes con shunt portosistémico espontáneo y encefalopatía crónica presentan un menor diámetro portal y flujo hepatófugo, por lo que sugieren que además de la presencia de shunt portosistémico se requiere que el flujo se invierta en la porta con el consiguiente robo de flujo al hígado para que aparezca encefalopatía crónica ^(143, 144, 155). Otros estudios señalan un paralelismo entre el deterioro de la función hepatocelular y una mayor frecuencia de flujo hepatófugo ^(150, 151).

2. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO

La evolución de la función hepática a lo largo del tiempo se midió mediante la clasificación de Child-Pugh y mediante la puntuación de MELD. Aunque los dos grupos de pacientes partían de un estadio Child-Pugh similar, después de los 12 primeros meses, los pacientes del Grupo Casos tenían una incidencia de pacientes con grado de Child-Pugh C significativamente superior que el Grupo

DISCUSIÓN

Control, diferencias que se mantenían hasta el 4º año de seguimiento en el que desaparecía esta diferencia por el escaso número de pacientes con estadio Child Pugh C que se mantenían en seguimiento. En lo que se refiere a la puntuación MELD, en el momento basal era significativamente superior en el Grupo Casos y esta diferencia se mantiene en el seguimiento. Los pocos estudios que han realizado seguimiento retrospectivo solo hacen referencia a resultados de supervivencia y no disponemos de datos de la evolución de la función hepatocelular para comparar nuestros resultados. Por tanto, aunque hará falta realizar estudios prospectivos para confirmar nuestros hallazgos, éstos sugieren que los pacientes con shunt portosistémico espontáneo tienen una mayor tendencia a sufrir un empeoramiento más rápido de la función hepática a lo largo de su evolución.

Los pacientes con shunt portosistémico espontáneo presentaron una incidencia de EPS crónica significativamente superior que el Grupo Control durante el seguimiento, lo que confirma lo que ha sido señalado en distintas publicaciones ^(150,155) y apoya la sugerencia de que la interrupción del flujo sanguíneo a través de estos shunts portosistémicos podría mejorar, o incluso, eliminar la encefalopatía crónica resistente al tratamiento convencional ^(162-166, 169-182).

De acuerdo con la mayoría de estudios revisados ^(160,161), no se observaron diferencias significativas con respecto a la incidencia de sangrado por varices entre ambos grupos a lo largo de su seguimiento. Por tanto la presencia de

DISCUSIÓN

circulación colateral masiva no parece ofrecer una protección frente al sangrado por varices, a pesar de que teóricamente podría considerarse esta circulación colateral ventajosa para reducir el riesgo de sangrado variceal al reducir la presión portal.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el desarrollo del resto de complicaciones clínicas asociadas a la cirrosis hepática (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, insuficiencia renal). Sin embargo, cabe destacar que de la misma forma a la observado en el estudio de Tarantino y col ⁽¹⁵⁹⁾, se detectó una mayor incidencia de hepatocarcinoma en el Grupo Casos, si bien estas diferencias no alcanzaron una significación estadística. No obstante, tanto en el estudio mencionado como en el nuestro, el número de pacientes es muy escaso, para poder descartar esta posible asociación.

En el seguimiento retrospectivo realizado en nuestro grupo de pacientes observamos que no había diferencias en el diámetro de la vena porta de ambos grupos a lo largo del tiempo. En teoría la desviación del flujo portal hacia el shunt portosistémico disminuiría el flujo en la vena porta y por tanto el calibre de la misma. Sería necesario realizar un estudio prospectivo comparativo con un estudio ultrasonográfico periódico y una metodología protocolizada.

A pesar de que en nuestro estudio de seguimiento no hemos demostrado que exista una disminución progresiva del diámetro portal en los pacientes con shunt portosistémico, hemos comprobado que estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir un cambio de flujo a lo largo del tiempo. Un 45.5% de los

pacientes del Grupo Casos, con flujo inicialmente hepatópeto, sometidos a un seguimiento con ecografía Doppler, desarrollaron trombosis portal. El OR para trombosis portal en este grupo de pacientes era de 5 (IC 95% 1.13-22).

Hasta este momento, solo se habían realizado estudios de corte que encontraban asociación entre la presencia de shunt portosistémico espontáneo y una mayor frecuencia de flujo hepatófugo y trombosis portal ^(150, 151, 154). Nuestros resultados sugieren que la circulación colateral portosistémica masiva facilita el desarrollo de trombosis portal a lo largo de su evolución. El robo de sangre portal por el shunt portosistémico aceleraría la disminución en la velocidad del flujo portal presente en los pacientes con hipertensión portal, que unido, a otros factores posiblemente involucrados en el desarrollo de trombosis portal como estados de hipercoagulabilidad y disfunción endotelial, facilitarían la aparición de trombosis portal.

La trombosis portal es un evento relevante en la cirrosis, ya que se asocia generalmente a un mayor deterioro de la función hepática y agravamiento de la hipertensión portal. Sin embargo, debido a la ausencia de estudios prospectivos, no es posible saber si la trombosis portal es un marcador de un estadio avanzado de la enfermedad o la verdadera causa del empeoramiento de la función hepática y del desarrollo de dichas complicaciones ^(207, 225-231). Los datos son más claros en el impacto que tiene la trombosis portal en el trasplante hepático. Así, la presencia de trombosis portal se ha asociado a un aumento de la morbi-mortalidad post-trasplante ⁽²⁰⁷⁻²⁰⁹⁾ y a un mayor riesgo de

DISCUSIÓN

desarrollo de trombosis portal en el post-trasplante precoz⁽²¹⁰⁻²¹¹⁾. Además la trombosis portal puede incluso contraindicar el trasplante hepático, especialmente si el trombo se extiende a la vena mesentérica superior^(154, 208). Por todo ello, si se acepta que el shunt portosistémico espontáneo aumenta el riesgo de trombosis portal en la cirrosis hepática, cabe plantearnos futuros estudios en los que se analicen los riesgos y beneficios de intervenciones terapéutica, como la indicación de anticoagulación de forma preventiva en estos pacientes o evitar el robo de flujo sanguíneo portal mediante la interrupción de esta circulación colateral masiva.

Por último, la presencia de shunt portosistémico espontáneo se asoció con una mayor mortalidad y un menor tiempo de supervivencia. En la literatura no existe información para comparar nuestros datos en relación con la mortalidad. En el análisis multivariante, cuando se tiene en cuenta el estadio Child-Pugh basal y el desarrollo de EPS crónica y trombosis portal durante el seguimiento, no parece que el shunt portosistémico sea un factor predictor independiente de mortalidad. Siendo el único factor independiente de mortalidad, el desarrollo de EPS crónica en la evolución del paciente (OR 6.79 IC 95% 2.72-16.95). Sin embargo, veíamos que el desarrollo de EPS crónica era más frecuente en los pacientes con shunt portosistémico espontáneo, por lo que considerando que esta complicación de la cirrosis está en relación directa con un aumento en la mortalidad, estaría aún más justificado el cierre del shunt portosistémico.

DISCUSIÓN

Con las limitaciones que impone un estudio retrospectivo, los resultados obtenidos tras la comparación de estas dos poblaciones de pacientes cirróticos, aparentemente similares, sugieren que los pacientes que desarrollan un shunt portosistémico tienen una peor evolución clínica, con una importante repercusión sobre la calidad de vida ya que estos sufren una tasa más elevada de EPS crónica a lo largo del seguimiento con respecto al Grupo Control, además de un deterioro más rápido la función hepática. Otro aspecto trascendente observado en el Grupo Casos, fueron los cambios observados en el flujo de la vena porta, observándose que este grupo de pacientes muestran un mayor riesgo de sufrir una trombosis de la vena porta a lo largo de su seguimiento. Por tanto, las implicaciones clínicas derivadas de los resultados de nuestro estudio son sin duda importantes y deben abrir nuevas líneas de investigación que deben comenzar con un estudio prospectivo en el que se compare la historia natural de la cirrosis hepática comparando pacientes con y sin circulación colateral masiva. Por otro lado y dado que en la práctica clínica se viene utilizando con frecuencia creciente el cierre del shunt como terapéutica de la EPS crónica, cabe plantear un estudio prospectivo en el que se analicen con mayor detalle los efectos hemodinámicas portales y sistémicos a corto y largo plazo, además de estudiar las posibles ventajas e inconvenientes que pudiese tener el cierre del shunt sobre la calidad de vida, evolución de los test neuropsicológicos y sobre la evolución de la función hepatocelular de estos pacientes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren:

1. Que el desarrollo de un shunt portosistémico espontáneo masivo en el curso de la cirrosis hepática se puede considerar un acontecimiento con implicaciones pronósticas negativas.
2. Que el desarrollo de un shunt portosistémico espontáneo masivo en pacientes cirróticos favorece el desarrollo de trombosis portal.
3. Que los pacientes con cirrosis hepática y circulación colateral portosistémica masiva presentan una progresión más rápida hacia la insuficiencia hepática, un mayor riesgo de encefalopatía portosistémica crónica y mayor riesgo de mortalidad.
4. Que el desarrollo de tales complicaciones están tan directamente relacionadas con el pronóstico de estos pacientes que deben ser ratificadas por un estudio de seguimiento protocolizado, que nos permita seleccionar entre los pacientes portadores de este shunt masivo las indicaciones precisas y el momento óptimo para proceder al cierre del shunt. Lo que incluye la investigación de los refinamientos técnicos necesarios para dar máxima seguridad al procedimiento y mayor rendimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison. **Principios de Medicina Interna.**
15ª edición. Madrid; Mac Graw-Hill; 2002.
2. Farreras-Rozman. **Medicina Interna.**
16º edición. Madrid; Elsevier; 2008
3. J. Rodés. **Tratado de hepatología clínica.**
2ª edición. Madrid; Masson: 2001.
4. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC. **Pathophysiology of portal hypertension.**
Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 1-13.
5. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. **Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies.**
J Hepatol 2006; 44: 217-31.
6. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. **Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis.**
Dig Dis Sci 1986; 31: 468-475.
7. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Cales P, Escrocell A, Nevens F, Cestari R, et al. **Diagnosis of portal hypertension: How and when. In: DeFranchis R, ed. Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies.**
Blackwell Science, Oxford (UK), 2001; 36-64.
8. V. Arroyo. **Treatment of liver disease.**
Barcelona: Ars Medica; 2009.
9. García-Tsao G, Bosch J, Groszman RJ. **Portal hypertension and variceal bleeding. Unresolved Issues. Summary of an American Association for the Study of the Liver Disease and European Association for the Study of Liver Single Topic Conference.**
Hepatology 2008; 47: 1764-1772.

10. D'Amico G, Pasta L, Madnia S, Tarantino G, Mancuso A, Malizia G, et al. **The incidence of esophageal varices in cirrhosis.**
Gastroenterology 2001; 120: A2.
11. Planas R, Montoliu S, Ballestè B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. **Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites.**
Clin Gastro & Hepatol 2006; 4: 1385-1394.
12. Sokkeland K, Brandt L, Ekbon A, Hultcrantz R. **Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002.**
Hepatology 2006; 43: 500-505.
13. El-Serag HB, Everhart J. **Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in Department of Veterans Affairs.**
Am J Gastroenterol 2000; 95: 3566-3573.
14. Zipprich A, Dollinger MM, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE. **Prognostic indicators of survival in compensated and decompensated stages of liver cirrhosis: Validation of a 4-stage.**
J Hepatol 2008; (Suppl 2) 48: S125.
15. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. **The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients.**
Hepatology 2006; 43: 1303-1310.
16. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Calleja JL, Escorsell A y col. **Hipertensión portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento. Documento de consenso auspiciado por la AEEH y el CIBERehd.**
Gastroenterol Hepatol 2012; 35(6): 421-450.
17. Nagula S, Jain D, Groszman RJ, Garcia-Tsao G. **Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis – a histological classification of the severity of cirrhosis.**
J Hepatol 2006; 44: 111-117.

18. Groszman R, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. **Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis.** *NEJM* 2005; 353: 2254-2261.
19. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. **Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients.** *J Hepatol* 2003; 38: 266-272.
20. D'Amico G. **Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators.** *En: Groszman RJ, Bosch J, editors. Portal Hypertension in the 21st Century. Dordrecht: Kluwer academic Publishers; 2004. P. 147-54.*
21. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A, et al. **Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: A prospective study.** *Am J Gastro* 2000; 95: 503-508.
22. Groszman RJ, Bosch J, Grace N, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. **Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs. placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage.** *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-1407.
23. Vorobioff J, Groszman RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J et al. **Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study.** *Gastroenterology* 1996; 111: 701-709.
24. Gines P, Quintero E, Arroyo V. **Compensated cirrhosis: natural history and prognosis.** *Hepatology* 1987; 7: 122-128.
25. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. **A 20-year prospective study of cirrhosis.** *Br M Journal* 1981; 282: 263-266.

26. Moore KP, Wong F, Gines P, Barnardi M, Ochs A, Salerno F, et al. **The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conferencia of the International Ascites Club.**
Hepatology 2003; 38: 258-266.
27. Guardiola J, Xiol X, Escribà JM. **Prognostic assesment of cirrhotic patients with refractory ascites treated with peritoneovenous shunt.**
Am J Gastro 1995; 90: 2097-2102.
28. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rossle M, Wong F. **Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: A meta-analysis of individual patient data.**
Gastroenterology 2007; 133: 825-834.
29. Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez Esparrach G, Gines P, Ventura P, et al. **External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites.**
Am J Gastroenterol 2002; 97: 2374-2378.
30. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. **Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis.**
Gastroenterology 2007; 133: 818-824.
31. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock L, Planas R, Bernard B, et al. **Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document.**
J Hepatol 2000; 32: 142-153.
32. Conn HO. **Spontaneous peritonitis and bacteriemia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms.**
Ann Intern Med 1964; 60: 568-580.
33. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. **Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial.**

Hepatology 1990; 12; 716-724.

34. Salerno F, Gerbes A, Ginés P, Saló J, Jiménez W, Ingalada L, et al. **Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites.**

Gut 2007; 56: 1310-1318.

35. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Ingalada L, et al. **Incidence predictive factors and prognosis of the hepatorenal síndrome in cirrosis with ascites.**

Gastroenterology 1993; 105: 229-236.

36. Serstè T, Lebrec D, Vallà D, Moreau R. **Incidence and characteristics of type-2 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and refractory ascites.**

Acta Gastroenterol Belg 2008; 71:9-14.

37. Ginés P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. **Hepatorenal syndrome.**

Lancet 2003; 362: 1819-1827.

38. Bosch J, GarcíaPagán JC. **Prevention of variceal rebleeding.**

Lancet 2003; 361: 952-954.

39. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. **Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis.**

Hepatology 2007; 46: 922-938.

40. North-Italian Endoscopic Club. **Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrosis of the liver and esophageal varices: A prospective multicenter study.**

N Engl J Med 1988; 319; 983-989.

41. D'Amico G, García-Pagan JC, Luca A, Bosch J. **HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis. A systematic review.**

Gastroenterology 2006; 131: 1624.

42. D'Amico G, De Franchis R. **Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators.**
Hepatology 2003; 38: 599-612.
43. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. **Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach.**
Semin Liver Dis 1999; 19: 475-505.
44. Mointinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, et al. **Prognostic value of early measurement of portal pressure in acute variceal bleeding.**
Gastroenterology 1999; 117: 626-631.
45. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruíz del Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. **Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding.**
Hepatology 2004; 40: 793-801.
46. Arvaniti V, D'Amico G, Manousou P, Pleguezuelo M, Burroughs AK. **Infection in cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. Preliminary evidence for a new prognostic stage.**
J. Hepatol 2009.
47. Garcia-Tsao G. **Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis.**
J Hepatol 2005; 42: S85-S92.
48. Garcia-Tsao G. **Treatment of acute variceal bleeding: General management and prevention of infections.** In: Groszman RJ, Bosch J, editors. **Portal Hypertension in the 21 st century.**
Dordrecht: Kluwer Academic Puublishers; 2004: 233-240.
49. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. **Hepatocelular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors.**
Gastroenterology 2004 ;127: S35-S50.

50. N´Kontchou G, Paries J, Htar MT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V et al. **Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis.**
Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1062-1068.
51. Ioannau GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta J, Lee SP. **Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.**
Clin Gastro & Hepatol 2007; 5: 938-945.
52. Lok A, Seef LB, Morgan T, Di Bisceglie A, Sterling R, Curto T, et al. **Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease.**
Gastroenterology 2009; 136: 138-148.
53. Tawalkar JA, Gores GJ. **Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma.**
Gastroenterology 2004; 127: S126-S132.
54. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Ascari F, Conjeevaram HS, Su LG et al. **Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort.**
Hepatology 2005; 41: 707-716.
55. Sleisenger and Fordtran. **Enfermedades digestivas y hepáticas.**
8ª edición. Madrid: Elsevier; 2008.
56. Bhathal P, Grossman H. **Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators.**
J Hepatol 1: 325, 1985.
57. Bhathal P, Grossman H. **Active contractile and mechanical factors in the pathogenesis of portal hypertension – a study utilizing three experimental models.** In Sarin SK, Nayak NC (eds): **Animal Models of Portal Hypertension.** New Delhi, Kunj Publishing, 1988, p111.

58. Gupta T, Toruner M, Chung M, Groszman R. **Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats.**
Hepatology 28; 926, 1998.
59. Shah V, Garcia-Cardena G, Sessa W, Groszman R. **The hepatic circulation in health and disease: Report of a single-topic symposium.**
Hepatology 27; 279, 1998.
60. Rockey DC, Chung JJ. **Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: Endothelial dysfunction in portal hypertension.**
Gastroenterology 114: 344, 1998.
61. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K et al. **Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental liver cirrhosis.**
Gastroenterology 117: 1222, 1999.
62. Ramadori G. **The stellate cell (Ito-cell, fat storing cell, lipocyte, prisinusoidal cell) of the liver.**
Virchow Archive B CellPathology, 1991; 61: 147-158.
63. Friedman SL. **The cellular basis of hepatic fibrosis.**
New England Journal of Medicine, 1993; 328: 1828-35.
64. Pinzani M. **Hepatic stellate (Ito) cells: expanding roles for a liver-specific pericyte.**
Journal of Hepatology, 1995; 66: 387-412.
65. Atucha N, Shah V, Garcia-Cardena G, Sessa, W.E., and Groszmann R.J.. **Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis.**
Gastroenterology 111: 1627, 1996.

66. Sieber CC, Groszman RJ. **Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats.**
Gastroenterology 103: 235, 1992.
67. Sieber CC, Groszman RJ. **In vitro hyporeactivity to methoxamine in portal hypertensive rats: Reversal by nitric oxide blockade.**
Am J Physiol 262: G996, 1992.
68. Rockey DC, Weisiger RA. **Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: Implications for regulation of portal pressure and resistance.**
Hepatology 24: 233, 1996.
69. Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A. et al. **Endothelin 1 is over-expressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells.**
Gastroenterology 110: 534, 1996.
70. Kamath P, Tyce G, Miller V, Edward B, Rorie D. **Endothelin-1 modulates intrahepatic resistance in a rat model of noncirrhotic portal hypertension.**
Hepatology 30: 401, 1999.
71. Alam I, Bass NM, Bacchetti P, Gee L, Rockey DC. **Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites.**
Am J Gastroenterol 95: 199, 2000.
72. Salo J, Francitorra A, Follo A, Navasa M, Gines A, Jimenez W. et al. **Increased plasma endothelin in cirrhosis. Relationship with systemic endotoxemia and response to changes in effective blood volume.**
J Hepatol 22; 389, 1995.
73. Sumanovsky L, Battegay E, Stumm M.. **Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: Role of nitric oxide.**
Hepatology 29; 1044, 1999.

74. Fernandez-Varo G, Ros J, Morales-Ruiz M, Cejudo-Martín P, Arroyo V, Solé M. et al. **Nitric oxide synthase 3-dependent vascular remodeling and circulatory dysfunction in cirrhosis.**
Am J Pathol 162; 1985, 2003.
75. Fernandez M, Vizutti F, Garcia-Pagan J, Rodés J and Bosc J. **Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic colateral vessel formation in portal hypertensive mice.**
Gastroenterology 126: 886, 2004.
76. Ruysch F (1738). **Curae posteriores, seu thesaurus anatomicus omnium praecedentium maximus.**
Jausssonio-Waesbergios, Amsterdam.
77. Schmiedel G (1744). **De varietatibus vasorum magni plurumque moment.**
78. Cruveilhier J (1834). **Traité d'anatomie descriptive.** Behcet, Paris.
79. Retzius (1835). **Bemerkungen über Anastomosen zwischen der Perfortader und der unteren Hohlader ausserhalb der Leber.**
Physiol Chem 5: 105, 1835.
80. Rousselot L, Moreno A, Panke W. Studies on portal hypertension. **The clinical and physiopathologic significance of self established (nonsurgical) portal systemic venous shunts.**
Ann Surg 150: 384-412, 1959.
81. Ph. Wind, A. Alves, J.M. Chevallier, C. Guillot, J.P. Sales, A. Sauvanet. et al.. **Anatomy of spontaneous splenorenal and gastorenal venous anastomoses.**
Surg Radiol Anat (1998) 20: 129-134.
82. L'herminé C. **Exploration radiologique de l'hypertension portale.**
Radiodiagnostic IV EMC Paris, France, 1988.
83. Lebrec D. **Hypertension portale.**
Etiologie et physiopathologie Foie-Pancreas EMC Paris, France, 1988

84. Sieber C, Sumanovsky L, Stumm M. **In vivo angiogenesis in normal and portal hypertensive rats: Role of basic fibroblast growth and nitric oxide.**
J Hepatol 34: 644; 2001.
85. Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. **Administration of N-omega-nitro-L-arginine ameliorates portal-systemic shunting in portal-hypertensive rats.**
Gastroenterology 105: 1464, 1993.
86. Mosca P, Lee F-Y, Kaumann A, Groszmann R. **Pharmacology of portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats: Role of endothelium.**
Am J Physiol 263: G544, 1992.
87. Chan C, Lee F, Wang S, Chang FY, Lin HC, Chu CJ et al. **Effects of vasopressin on portal systemic collaterals in portal hypertensive rats: Role of nitric oxide and prostaglandin.**
Hepatology 30: 630-635, 1999.
88. Huang H, Lee F, Wang S. **Effects of vasopressin on portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats.**
J Hepatol 36: 163, 2002.
89. Huang H, Wang S, Chan C, Lee FY, Chang FY, Lin HC. et al. **Chronic inhibition of nitric oxide increases the collateral vascular responsiveness to vasopressin in portal hypertensive rats.**
J. Hepatol 40: 234, 2004.
90. Sakurabayashi S, Koh K, Chen L, Groszmann R. **Octreotide ameliorates the increase in collateral blood flow during postprandial hyperemia in portal hypertensive rats.**
J Hepatol 36: 507, 2002.
91. Chan C, Wang S, Lee F, Chang FY, Lin HC, Chu CJ. et al. **Endothelin-1 induces vasoconstriction on portal-systemic collaterals of portal hypertensive rats.**
Hepatology 33: 816, 2001.

92. Bosch J, Groszmann RJ, García-Pagán JC, J Terés, G García-Tsao, M Navasa et al. **Association of transdermal nitroglycerin to vassopresin infusion in the treatment of variceal hemorrhage: A placebo controlled clinical trial.**
Hepatology 1989; 10: 962.
93. García-Pagán JC, Navasa M, Bosch J, Bru C, Pizcueta P and Rodés J. **Enhancement of portal pressure reduction by the association of isosorbide 5-mononitrate to propranolol administration in patients with cirrhosis.**
Hepatology 1990; 99: 1401.
94. Kravetz D, Bosch J, Arderio MT, Pizcueta MP, Casamitjana F, Rivera F. et al. **Effects of somatostatin on splanchnic hemodynamics and plasma glucagon in portal hypertensive rats.**
Am J Physiol 1988; 254: G322.
95. Kravetz D, Bosch J, Arderiu MT, Pizcueta MD and Rodés J. **Hemodynamic effects of blood volume restitution following a hemorrhage in rats with portal hypertension due to cirrhosis of the liver: Influence of the extent of portal systemic shunting.**
Hepatology 1989; 9: 808.
96. Burcharth F. **Percutaneous transhepatic portography. Technique and application.**
AJR Am J Roentegenol. 1993; 160: 41-47.
97. Núñez D Jr, Russell E, Yrizarry J, Pereiras R, Viamonte M Jr. **Portosystemic communications studied by transhepatic portography.**
Radiology 1978; 127: 75-79.
98. Mostbeck GH, Wittich GR, Herold C, Vergesslich KA, Walter RM, Frotz s, et al. **Hemodynamic significance of the paraumbilical vein in portal hypertension: assessment with duplex US.**
Radiology 1989, 170: 339-342.

99. Nobuyuki S, Eii K, Naoki S, Makoto M, Shouichi M, Masao O. **Portosystemic collateral shunts originating from the left portal veins in portal hypertension: demonstration by color Doppler flow imaging.**
J Clin Ultrasound 1992; 20: 427-432.
100. Zardi EM, Uwechie V, Caccavo D, Pellegrino NM, Cacciapaglia F, Di Matteo F. et al. **Portosystemic shunts in a large cohort of patients with liver cirrhosis: detection rate and clinical relevance.**
J Gastroenterol 2009, 44: 76-83.
101. Von Herbay A, Frieling T, Haussinger D. **Color Doppler sonographic evaluation of spontaneous portosystemic shunts and inversion of portal venous flow in patients with cirrhosis.**
J Clin Ultrasound 2000, 28: 332-339.
102. Bresci G, Gambardella L, Parisi G, Federici G, Bertini M, Rindi G. et al. **Colonic disease in cirrhotic patients with portal hypertension: an endoscopic and clinical evaluation.**
J Clin Gastroenterol 1998, 26: 222-227.
103. Doehner GA, Ruzicka FF, Hoffman G. **The portal venous system: its roentgen anatomy.**
Radiology 1955; 64: 675-688.
104. Doehner GA, Ruzicka FF, Rousselot L. **The portal venous system: on its pathological roentgen anatomy.**
Radiology 1956; 66: 206-217.
105. Russell E, LePage JR, Viamonte M Jr. **An angiographic approach to hepatobiliary disease.**
Surg Gynecol Obstet 1976; 143: 414-424.
106. Viamonte M Jr, Warren WD, Fomon JJ. **Liver panangiography in the assessment of portal hypertension in liver cirrhosis.**
Radiol Clin N Am 1970; 8: 147-167.

- 107.** Farid N, Balkanci F, Guran S, Senaati S and Aytakin B. **A digital splenoportography: more sensitive method of detecting spontaneous splenorenal shunt.**
Angiology 1991 Sep; 42(9):754-9.
- 108.** Nunez D Jr, Ruddell I, Yrizarry JI. **Portosystemic communications studied by transhepatic portography**
Radiology 127: 75-79, 1978.
- 109.** Kok Th, Van der Jagt EJ, Haagsma EB, Bijleveld CMA, Jansen PLM, Boeve WJ. **The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension.**
Scand J Gastroenterol 1999; 34 Suppl 230: 82-8.
- 110.** Weinreb J, Kumari S, Phillips G. **Portal vein measurements by real time sonography.**
AJR Am J Roentegenol 1982; 139: 497-499.
- 111.** Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G. et al. **Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration.**
Radiology 1982; 142: 167-172.
- 112.** Webb LJ, Berger LA, Sherlock G. **Gray scale ultrasonography of portal vein.**
Lancet 1977; 2: 675.
- 113.** Cottone M, Sciarrino E, Marceno MP. **Ultrasound in the screening of patients with cirrhosis with large varices.**
Br Med J. 1983; 533: 287.
- 114.** Niederau C, Sonnen A, Muller JE. **Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas and portal vein.**
Radiology 1983; 149: 537.

115. Bolondi L, Mazzioti A, Arienti V, Casanova P, Gasbarrini G, Cavallari A. et al. **Ultrasonographic study of portal venous system in portal hypertension and other portosystemic shunt operations.**
Surgery 1984; 95: 261.
116. Kurol M, Forsberg L. **Ultrasonographic investigation of respiratory influence in diameters of portal vessels in normal subjects.**
Acta Radiol Diagn. 1986; 27: 675.
117. Kathryn A. Robinson, MD, William D. Middleton, MD, Rashid AL-Sukaiti, MD, Sharlene A. et al. **Doppler sonography of portal hypertension.**
Ultrasound Q 2009, 25: 3-13.
118. Vries PJ de, Hattum J van, Hoekstra JBL, Hooge P de. **Duplex Doppler measurements of portal venous flow in normal subjects. Inter- and intra-observer variability.**
J Hepatol 1991; 13: 358-63.
119. Bolondi L, Gaiani S, Barbara L. **Accuracy and reproducibility of portal flow measurement by Doppler US.**
J Hepatol 1992; 13: 269-73.
120. Sabba C, Weltin GG, Cicchetti DV, Ferraioli G, Taylor KJW, Nakamura T, et al. **Observer variability in echo-Doppler measurements of portal flow in cirrhotic patients and normal volunteers.**
Gastroenterology 1990; 98: 1603-16.
121. Haag K, Rossle M, Ochs A, Huber M, Siegerstetter V, Olschewski. M. et al. **Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension.**
AJR Am J Roengenol 1999; 172: 631-635.
122. Zironi G, Gaiani S, Fenyves D. **Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension.**
J Hepatol. 1992; 16: 298-303.

123. P. D'Alimonte, G. Cioni, A. Cristani, A. Ferrari, E. Ventura and R. Romagnoli. **Duplex-Doppler ultrasonography in the assesment of portal hipertensión.**
Eur J Radiol 1993; 17: 126.
124. Patriquin H, Lafortune M, Burns PN and Dauzat M. **Duplex Doppler examination in portal hypertension: technique and anatomy.**
AJR Am J Roentgenol. 1987; 149: 71-76.
125. Schmassman A, Zuber M, Livers M, Jáger K, Jenzer HR and Fehr H. **Recurrent bleeding after variceal hemorrhage: predictive value of portal venous duplex sonography.**
Am J Roentgenol. 1993; 160: 41-47.
126. Lafortune M, Marleau D, Breton G. **The portal venous system measurements in portal hypertension.**
Radiology 1984; 151: 27-30.
127. Dach JL, Hill MC, Pelaez JC. LePage JR and Russell E. **Sonography of hypertensive portal venous system: correlation with arterial portography.**
AJR Am J Roentgenol. 1981; 137: 511-517.
128. Subramanyam BR, Balthazar EJ, Raghavendra BN, Raghavendra BN, Horii SC, and Lefleur RS. **Sonography of portosystemic venous collaterals in portal hypertension.**
Radiology 1983; 146: 161-166.
129. Wachsberg RH, Simmons MZ. **Coronary vein diameter and flow direction in patients with portal hypertension: evaluation with duplex sonography and correlation with variceal bleeding.**
AJR Am J Roentgenol. 1994; 162: 637-641.
130. Shocihi M, Junji F, Hiroshi I. **Hemodynamics of the left gastric vein in portal hypertension.**
Gastroenterology 1993; 105: 513-518.

- 131.** Gibson RN, Gibson PR, Donlan JD and Clunie DA. **Identification of a patent paraumbilical vein by using Doppler sonography: importance in diagnosis of portal hypertension.**
AJR Am J Roentgenol. 1989; 153: 513-516.
- 132.** Taylor K, Taylor C. **Computed tomography in the evaluation of the portal venous system.**
J Clin Gastroenterol 1992; 14(2): 167-72.
- 133.** Nordlinger BM, Nordlinger DF, Fulenwider JT, Millikan WJ, Sones PJ, Kutner M. et al. **Angiography in portal hypertension. Clinical significance in surgery.**
Am J Surg 1980; 139: 132-41.
- 134.** McCain AH, Bernardino ME, Sones PJ Jr, Berkman WA, Casarella WJ. **Varices from portal hypertension: correlation of CT and angiography.**
Radiology 1985 Jan;154(1):63-9.
- 135.** Taylor K, Taylor C. **Magnetic resonance imaging in the evaluation of the portal venous system.**
J Clin Gastroenterol 1992; 14(3): 268-273.
- 136.** Richard B, Rafal, Peter A. Kosovsky, Richard Jennis, John A. Markisz. **Magnetic resonance imaging evaluation of spontaneous portosystemic collaterals.**
Cardiov Intervent Radiol 1990; 13: 40-43.
- 137.** Rousselot LM, Moreno AH, Panke WF. **Studies on portal hypertension. Psysiopathologic significance of self-stablished (non-surgical) portal systemic venous shunts.**
Ann Surg 1959; 150: 384-410.
- 138.** Cohen JM, Weinreb JC, Redman HC. **Preoperative and postoperative evaluation of the patient with a splenorenal shunt with magnetic resonance imaging.**
Surgery 1986; 99: 634-636.

- 139.** Stark DD, Goldberg HI, Moss AA, Bass NM. **Chronic liver disease: Evaluation by magnetic resonance.**
Radiology 1986; 158: 57-61.
- 140.** Bernardino ME, Steinberg HV, Pearson TC, Gedgaudas-McClees RK, Torres WE, Henderson JM. **Shunts for portal hypertension: MR and angiography for determination of patency.**
Radiology 1986; 158: 57-61.
- 141.** J. Paul F, Kane Robert A, Edelman Robert R, Jenkins Roger L, Lewis W. David, Muller Markus et al. **Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs Duplex Doppler sonography.**
AJR 1993; 161: 989-994.
- 142.** Ohnishi K, Nakayama T, Koen H, Saito M, Saito M, Chin N. et al. **Interrelationship between type of spontaneous portal systemic shunt and portal vein pressure in patients with liver disease.**
Am. J. Gastroenterology 1985; 80: 561-564.
- 143.** Ohnishi K, Saito M, Sato S, Nakayama T and Takashi K. **Direction of splenic venous flow assessed by pulsed Doppler flowmetry in patients with a large splenorenal shunt.**
Gastroenterology 1985; 89: 180-5.
- 144.** Ohnishi K, Sato S, Saito M, Terabayashi H, Nakayama T, Chin N, et al. **Clinical and portal haemodynamic features in cirrhotic patients having a large spontaneous spleno-renal and/or gastro-renal shunt.**
Am J Gastroenterol 1986; 81: 450-455.
- 145.** Summerskil WHJ, Davidson EA, Sherlock B, Stephen RE. **The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal collateral circulation.**
Q J Med 1956; 25:245-66.

146. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. **Portal-systemic encephalopathy: Neurological complications of liver disease.**
Lancet 1954; 11: 453-7.
147. Voorthees AB Jr, Price JB, Britton RC. **Portasystemic shunting procedures for portal hypertension. Twenty-six year experience in adults with cirrhosis of the liver.**
Am J Surg 1970; 119: 501-5.
148. Panke WF, Rousselot LM, Burchell AR. **A sixteen-year experience with end-to-side portacaval shunt for variceal hemorrhage. Analysis of data and comparison with other types of portosystemic anastomoses.**
Ann Surg 1968; 168: 957-65.
149. Warren WD, Millikan WJ Jr, Henderson JM, Wright L, Kutner M, Smith RB. et al. **Ten years portal hypertensive surgery at emory. Results and new perspective.**
Ann Surg 1982; 195: 530-41.
150. Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, Zironi G, Siringo S and Barbara L. **Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis.**
Gastroenterology 1991; 100: 160-167.
151. Von Herbay A, Frieling T, Haüssinger D. **Color Doppler sonographic evaluation of spontaneous portosystemic shunts and inversion of portal venous flow in patients with cirrhosis.**
J Clin Ultrasound 2000; 28 (7): 332-9.
152. Ditchfield MR, Gibson RN, Donlan JD, Gibson PR. **Duplex Doppler ultrasound signs in portal hypertension: relative diagnostic value of examination of paraumbilical vein, portal vein and spleen.**
Australas Radiol 1992; 36: 102.
153. Sharma MP, Dasarthy S, Misra SC, Saksena S, Sundaram KR. **Sonographic signs in portal hypertension: a multivariate analysis.**
Trop Gastroenterol 1996; 22: 28.

- 154.** Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl Thomas E. **The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation.**
Hepatology 1992 ; 16(5): 1195-1198.
- 155.** Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero N. et al. **High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case control study.**
Hepatology 2005;42:1158-1165.
- 156.** Smith Laing G, Camilo ME, Dick R, Sherlock S. **Percutaneous transhepatic portography in the assessment of portal hypertension: clinical correlation and comparison of radiographic techniques.**
Gastroenterology 1980: 78; 197-205.
- 157.** Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, Bombonato G, Bolognesi M, Mapelli D, et al. **Central nervous system alterations in liver cirrosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypertension.**
Metab Brain Dis 2002; 17: 347-358.
- 158.** Takashi M, Igarashi M, Hino S, Takayasu K, Goto N, Musha H, et al. **Portal hemodynamics in chronic portal-systemic encephalopathy.**
Journal Hepatology 1985; 1: 467-476.
- 159.** Tarantino G, Citro V, Conca P, Riccio A, Tarantino M, Capone D, Cirillo M. et al. **What are the implications of the spontaneous spleno-renal shunts in liver cirrhosis?**
BMC Gastroenterology 2009, 9:89.
- 160.** Aseni P, Beati C, Brambilla G, Bertini M, Belli L. **Does large spontaneous portal systemic shunt in cirrosis protect from the risk of gastroesophageal bleeding?**
J Clin Gastroenterol 1986; 8 (3): 235-238.

- 161.** Lam KC, Juttner HU, Reynolds TB. **Spontaneous portal systemic shunt. Relationship to spontaneous encephalopathy and gastrointestinal hemorrhage.**
Dig Dis Sci 1981; 26 (4): 346-52.
- 162.** Hanna SS, Smith RS 3rd, Henderson JM, Millikan WJ Jr, Warren WD. **Reversal of hepatic encephalopathy after occlusion of total portasystemic shunts.**
Am J Surg 1981 Aug;142(2):285-289.
- 163.** Potts JR, Henderson JM, Millikan WJ, Sones P, Warren WD. **Restoration of portal venous perfusion and reversal of encephalopathy by balloon occlusion of portal systemic shunt.**
Gastroenterology 1984; 87: 208-212.
- 164.** Uflacker R, Silva Ade O, d'Albuquerque LA, Piske RL, Mourão GS. **Chronic hepatic encephalopathy: embolization of portosystemic shunts.**
Radiology 1987;165:721-725.
- 165.** Vavasseur D, Duvoux C, Cherqui D. **Chronic hepatic encephalopathy due to spontaneous splenorenal shunt: successful treatment by transhepatic shunt embolization.**
Cardiovasc Intervent Radiol 1994;17:298-300.
- 166.** Shioyama Y, Matsueda K, Horihata K, Kimura KI. **Post-TIPS hepatic encephalopathy treated by occlusion balloon-assisted retrograde embolization of a coexisting splenorenal shunt.**
Cardiovasc Intervent Radiol 1996; 19: 53-55.
- 167.** Kanekawa H, Mima T, Kayama A. **Treatment of gastric varix by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (B-RTO).**
Acta Hepat Jap 1991; 32: 442.
- 168.** Akahane T, Iwasaki T, Kobayashi N, Tanabe N, Takahashi N, Gamma H. et al. **Changes in liver function parameters after occlusion of gastrosplenic shunts with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration.**
Am J Gastroenterology 1997; 92: 1026-1030.

169. Crespo L, Graus J, García-Hoz F, Bárcena R, Gil Grande L, Moreira VF et al. **Encefalopatía hepática secundaria a la existencia de un shunt portosistémico tratada satisfactoriamente mediante radiología intervencionista.**
Rev Esp Enferm Dig 2007; 99 (11), 667-670.
170. Ibukuro K, Sugihara T, Tanaka R, Fukuda H, Abe S, Tobe K. et al. **Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) for a direct shunt between the inferior mesenteric vein and the inferior vena cava in patient with hepatic encephalopathy.**
J Vasc Interv Radiol 2007; 18: 121-125.
171. Fukuda T, Hirota S, Sugiyama K. **Long term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices and hepatic encephalopathy.**
J. Vasc Interv Radiol 2001; 12: 327-336.
172. Ohmoto K, Miyake I, Tsuduki M. **Control of solitary gastric fundal varices and portosystemic encephalopathy accompanying liver cirrhosis by BRTO.**
Hepatogastroenterology 1999; 46: 1249-1252.
173. Zamora C, Sugimoto K, Tsurusaki M, Yamaguchi M, Izaki K, Tanaguchi T, et al. **Portosplenic blood flow separation in a patient with portosystemic encephalopathy and a spontaneous splenorenal shunt.**
J Vasc Interv Radiol 2004; 15: 875-9.
174. Numata K, Tanaka K, Kiba T, Saito S, Shirato K, Kitamura T. et al. **Use of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration with ethanolamine oleate for the treatment of hepatic encephalopathic in a cirrhotic patient with a large spontaneous splenorenal shunt.**
J Gastroenterol 1998; 33: 424-427.
175. Taniani N, Onda M, Tajiri T. **Combined endoscopic and radiologic intervention to treat esophageal varices.**
Hepatogastroenterology 2002; 49: 984-8.

176. Kawanaka H, Ohta M, Hashizume M. **Portosystemic encephalopathy treated with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration.**
Am J Gastroenterol 1995; 90(3): 508-10.
177. Kessler J, Trerotola Scott O. **Use of the Amplatzer Vascular Plug for embolization of a large retroperitoneal shunt during transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for gastric variceal bleeding.**
J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 135-140.
178. Park SW, Kang HS, Kim YJ, Lee MW, Roh HG. **Successful occlusion of spontaneous portosystemic shunts leading to encephalopathy in a non-cirrhotic patient by using the Amplatzer Vascular Plug.**
Acta Radiologica 2007; 48: 1077-1081.
179. Pattynama P, Wils A, van der Linden E, van Dijk L. **Embolization with the Amplatzer Vascular Plug in TIPS patients.**
Cardiovas Intervent Radiol 2007; 30: 1218-122.
180. Nagino M, Hayakawa N, Kitagawa S, Katoh M, Komatsu S, Nimura Y. et al **Interventional embolization with fibrin glue for a large inferior mesenteric-caval shunt.**
Surgery 1982; 111: 580-584.
181. Seo N, Ishiyama S, Fuse A. **Percutaneous transhepatic obliteration of the shunt for portal-systemic encephalopathy- report of a case.**
Jpn J Gastroenterol 1991; 88: 205-208.
182. Kashida H, Kondo M, Fukunaga T, Terai Y, Yamamoto K, Itani T. et al. **Reversal of portalsystemic encephalopathy by shunt preserving disconnection of portal and systemic circulation.**
Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1996; 93(2): 96-103.
183. Mezawa S, Homma H, Akiyama T, Katsuki S, Murakami K, Hirata K, et al. **Selective embolization of the splenic vein in patients with hepatic encephalopathy and splenorenal shunt.**
J Vasc Interv Radiol 2004; 15: 1475-81.

184. Nakai M, Sato M, Maeda Y, Iyata Y, Higashi K, Sahara S. et al. **Transhepatic splenic vein embolization during temporary balloon occlusion of a spontaneous portosystemic shunt for chronic portosystemic encephalopathy.**
Europ J Radiol 2006; *Extra* 60: 23-27.
185. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yamamoto K, Kaneko M, Kawano, et al. **Long-term results of partial splenic artery embolization as supplemental treatment for portal-systemic encephalopathy.**
Am J Gastroenterol 2005; 100: 43-7.
186. Cardoso J, Gautreau C, Jeyaraj PR, Patrzalek D, Cherruau B, Vaubordolle M. et al. **Augmentation of portal blood flow improves function of human cirrhotic liver.**
Hepatology 1994; 19: 375-380.
187. Tajiri T, Onda M, Yoshida H. **Long-term haematological and biochemical effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis.**
Hepatogastroenterology 2002; 49: 1445-8.
188. Dumont AE, Berman IR, Stakl WM, Ring SM. **Significance of an enlarged splenic artery in patients with bleeding varices.**
Ann Surg 1972; 175: 466-71.
189. DelGuercio LRM, Cohn JD, Kazarian KK, Kinkhabwalla M. **A shunt equation for estimating the splenic component of portal hypertension.**
Am J Surg 1978; 135: 70-75.
190. Reuter SR, Redman HC, Cho KJ. **Cirrhosis and portal hypertension.**
Gastrointestinal angiography. 3d ed. Philadelphia Saunders, 1986; 382-445.
191. Kato K, Kondo S, Hirano S, Omi M, Ambo Y, Okushiba S, et al. **Surgical closure of the gastrorenal shunt with distal splenorenal shunt operation of portosystemic encephalopathy.**
Hepatogastroenterology 2001; 48: 840-1.

192. De Carlis L, Del Favero E, Rondinara G, Belli LC, Sansalone CV, Zani B. et al. **The role of spontaneous portosystemic shunts in the course of orthotopic liver transplantation.**
Transplant Int 1992; 5: 9-14.
193. Sadamori H, Yagi T, Matsukawa H, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y. et al. **The outcome of living donor liver transplantation with prior spontaneous large portasystemic shunts.**
Transplant International 2008; 21: 156-162.
194. Sekido H, Matsuo K, Takeda K, Morioka D, Kubota T, Tanaka K, et al. **Severe fatty change of the graft liver caused by a portasystemic shunt of mesenteric varices.**
Transplant Int 2002; 15: 259-262.
195. Fujimoto M, Moriyasu F, Nada T, Suginoshita Y, Ito Y, Nishikawa K, et al. **Influence of spontaneous portosystemic collateral pathways on portal hemodynamics in living-related liver transplantation in children.**
Transplantation 1995; 60: 41-45.
196. Langnas AN, Marujo WC, Stratta RJ, Donovan JP, Sorrell MF, Rikkers LF. et al. **Influence of a prior porta-systemic shunt on outcome after liver transplantation.**
Am J Gastroenterol 1992; 87: 714-718.
197. Aboujaoude MM, Grant DR, Ghent CN, Mimaeault RE, Wall WJ. **Effect of portasystemic shunts on subsequent transplantation of the liver.**
Surg Gynecol Obstet 1991; 172: 215-219.
198. Shapiro RS, Varma CVR, Schwartz ME, Miller CM. **Splenorenal shunt closure after liver transplantation: Intraoperative Doppler assesment of portal hemodynamics.**
Liver Transplant Surg 1997; 3: 641.642.

199. Bagheri M, Hajati A, Hosseini M, Ostad SP. **Comparison of findings of spontaneous splenorenal shunt in color Doppler sonography with multislice CT scan (64 slices) in liver transplant candidates.**
Eur J Radiol 2012 Sep; 81 (9): 2019-2036.
200. Castillo-Suescun F, Oniscu GC, Hidalgo E. **Hemodynamic consequences of spontaneous splenorenal shunts in deceased donor liver transplantation.**
Liver Transplantation 2011; 17: 891-895.
201. Margarit C, Lazaro JL, Charco R, Hidalgo E, Revhaug A, Murio E. **Liver transplantation in patients with splenorenal shunts: intraoperative flow measurements to indicate shunt occlusion.**
Liver Transpl Surg 1999; 5: 35-39.
202. Aucejo FN, Hashimoto K, Quintini C, Kelly D, Vogt D, Winans C, et al. **Triple-phase computed tomography and intraoperative flow measurements improve the management of portosystemic shunts during liver transplantation.**
Liver Transplant 2008; 14: 96-99.
203. Cescon M, Sugawara Y, Kaneko J, Ohtsuka H, Takayama T, Makuuchi M. **Restoration of portal vein flow by splenorenal shunt ligation and splenectomy after living-related liver transplantation.**
Hepatogastroenterology 2001; 48: 1453-1454.
204. Kato T, Levi DM, DeFaria W, Nishida S, Tzakis AG. **Liver transplantation with renoportal anastomosis after distal splenorenal shunt.**
Arch Surg 2000; 135: 1401-1404.
205. Lee, Sung-Gyu, Moon Deok-Bog, Kim KH, Hwang S, Park KM. et al. **Ligation of left renal vein for large spontaneous splenorenal shunt to prevent portal flow steal in adult living donor liver transplantation.**
Transplant International 2007; 20: 45-50.
206. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. **The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation.**
Hepatology 1992; 16(5): 1195-1198.

207. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. **Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation.**
Gut. 2005; 54: 691-7.
208. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalcin K, Olliff S, Buckels J, et al. **Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome.**
Transplantation. 2000; 69: 1873-81.
209. Lendoire J, Raffin G, Cejas N, Duek F, Barros SP, Trigo P, et al. **Liver transplantation in adult patients with portal vein thrombosis: risk factors, management and outcome.**
HPB (Oxford). 2007; 9: 352---6.
210. Gimeno FA, Calvo J, Loinaz C, Meneu JC, Perez B, Gomez R, et al. **Comparative analysis of the results of orthotopic liver transplantation in patients with and without portal vein thrombosis.**
Transplant Proc. 2005; 37: 3899-903.
211. Tao YF, Teng F, Wang ZX, Guo WY, Shi XM, Wang GH, et al. **Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study.**
Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2009; 8: 34-9.
212. Wiesner RH, Edwards F, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. **Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers.**
Gastroenterology 2003;124:91-6.
213. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: **The liver and portal hypertension.**
Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
214. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. **Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices.**
Brit J Surgery 1973 ;60:646-9.

215. Schlichting P, Christensen E, Andersen PK, Fauerholdt L, Juhl Christensen E. **Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role.**
J Hepatology 1997;26:1414-24.
216. Pagliari C. **Meld: the end of Child-Pugh classification?**
J Hepatology 2002;36:141-2.
217. Brown R, Kumar S, Russo M, Kinkhabwala M, Rudow D, Harren P, et al. **Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh Score as Predictors of Pretransplantation Disease Severity, Posttransplantation Outcome, and Resource Utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A Patients.**
Liver Transpl 2002;3:278-84.
218. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. **A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.**
Hepatology 2000; 31 (4): 864-71.
219. Jackson FC, Perrin EB, Felix WR, Smith AG. **A clinical investigation of the porto-caval shunt. Survival analysis of the therapeutic operation.**
Ann Surg 1971; 174: 672-701.
220. Resnick RH, Iber FL, Ishihara AM, Chalmers TC, Zimmerman H. **A controlled study of the therapeutic porto-caval shunt.**
Gastroenterology 1974; 67: 843-857.
221. Reynolds TB, Donovan AJ, Mikkelsen WP, Redeker AG, Turril FL, Weiner JM. **Results of a 12-year randomized trial of portocaval shunt in patients with alcoholic liver disease and bleeding varices.**
Gastroenterology 1981; 80: 1005-1011.
222. Lam KC, Juttner HJ, Reynolds TB. **Spontaneous portosystemic shunt: relationship to spontaneous encephalopathy and gastrointestinal hemorrhage.**

Dig Dis Sci 1981 Apr;26(4):346-352.

- 223.** Hamilton LC, Sullivan BH. **Natural portosystemic venous shunt in portal hypertension.**

Med Ann DC 1961; 30: 654-659.

- 224.** Wexler MJ, MacLean LD. **Massive spontaneous portal-systemic shunting without varices.**

Arch Surg 1975; 110: 995-1002.

- 225.** Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. **Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis.**

J Hepatol. 2004; 40: 736---41.

- 226.** Zocco MA, Di SE, De CR, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, et al. **Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development.**

J Hepatol. 2009; 51: 682-9.

- 227.** DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. **Vascular disorders of the liver.**

Hepatology. 2009; 49: 1729-64.

- 228.** Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, et al. **Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients.**

Gastroenterology. 1985; 89: 279-86.

- 229.** Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Grig P, Heathcote EJ, Levy G. **Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development on parenchymal extinction and portal hypertension.**

Hepatology 1995; 21: 1238-47.

- 230.** Wanless IR, Liu JJ, Butany J. **Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis).**

Hepatology. 1995; 21: 1232-7.

- 231.** Seijo S, García-Criado A, Darnell A y García-Pagán JC. **Diagnóstico y tratamiento de la trombosis portal en la cirrosis hepática.**

Article in press. Gastroenterol Hepatol. 2012

Anexo III

- Nombre y Apellidos:
- Número de historia clínica:
- Fecha de nacimiento:
- Sexo: Varón Mujer
- Etiología de la cirrosis: Alcohol VHC VHB
Autoinmune Criptogenética
Metabólica Cardiogénica
- Existencia de shunt portosistémico: SI NO
- Fecha de diagnóstico del shunt:
- Tipo de shunt: Umbilical Esplenorenal
Mesocava
- Método diagnóstico del shunt: ECO-doppler TAC
RMN Portografía
- Diámetro de la vena porta (mm):
- Dirección flujo de la vena porta: Hepatopetal Hepatofugal
Trombosis
- Encefalopatía previa: SI NO
- Hemorragia por HTP previa: SI NO
- Actuación endoscópica previa sobre varices: SI NO
- Cifra de albúmina (mg/dl):
- Cifra de bilirrubina (mg/dl):
- Cifra de creatinina (mg/dL):
- Índice de Quick (%):
- INR:

- Estadío Child-Pugh: A B C
- Puntuación MELD:
- Presencia de varices: Esofágicas Gástricas
 Sin varices
- Ascitis: SI NO
- Insuficiencia renal: SI NO

Anexo IV

- Cifra de albúmina (mg/dl):
- Cifra de bilirrubina (mg/dl):
- Cifra de creatinina (mg/dL):
- Índice de Quick (%):
- INR:
- Estadío Child-Pugh: A B C
- Puntuación MELD:
- Encefalopatía : SI NO
- Hemorragia por HTP: SI NO
- Ascitis: SI NO
- Peritonitis bacteriana espontánea: SI NO
- Insuficiencia renal: SI NO
- Hepatocarcinoma: SI NO
- Presencia de varices: Esofágicas Gástricas
 Sin varices
- Diámetro de la vena porta (mm):
- Dirección flujo de la vena porta: Hepatópeto Hepatófugo
 Trombosis
- Cambio de flujo: SI NO
- Trasplante hepático: SI NO
- Mortalidad: SI NO

