

11224

21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR SUBIRAN

ASOCIACION ENTRE HIPERTENSION PORTA  
E HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

TESIS DE POSTGRADO

MEDICINA DEL ENFERMO EN  
ESTADO CRITICO

PRESENTADA POR

DR. MANUEL MENDEZ BELTRAN

ASESORIA DE TESIS:  
DR. OTTO G. BAUERLE VARGAS



MEXICO, D. F.

MAYO 1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

ASOCIACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN PORTA  
E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.

**TESIS DE POSTGRADO  
MEDICINA DEL ENFERMO EN  
ESTADO CRÍTICO**

*PRESENTADA POR*

**DR. MANUEL MÉNDEZ BELTRÁN**

**ASESORÍA DE TESIS: DR. OTTO G. BAUERLE VARGAS**

**MÉXICO D.F.**

**MAYO 1995**

## Asociación entre Hipertensión Porta e Hipertensión Arterial Pulmonar.

### Introducción.

Bajo el encabezado de Hipertensión Arterial Pulmonar ( HAP ), se agrupa un amplio espectro de entidades, en cuanto a fisiopatología y etiología se refiere. El común denominador en todas ellas es el aumento de la resistencia vascular pulmonar , lo que condiciona incremento de la presión en la arteria pulmonar ( un incremento mayor de 20 mmHg en reposo, cuantificado durante un cateterismo cardiaco de cavidades derechas hace el diagnóstico ) ( 27 ). Desde el punto de vista fisiopatológico se ha agrupado a los mecanismos productores de HAP , en pasivos y activos.

Al correlacionar el sitio , en la vasculatura pulmonar , en donde se halla el aumento de las resistencias vasculares condicionantes de HAP , encontraríamos que en los mecanismos pasivos se sitúa en la zona postcapilar ( venas pulmonares, aurícula y/o ventrículo izquierdos ). Como ejemplo de entidades que actúan con este mecanismo , contamos a la estenosis mitral o a la insuficiencia ventricular izquierda de cualquier etiología , así como a la enfermedad venooclusiva pulmonar. Por lo que toca a los mecanismos activos , estos producen el aumento de la resistencia vascular a nivel precapilar; como ejemplo característico tenemos a la hipertensión arterial pulmonar primaria ( HAP-P ) y, en general todas las causas de cor pulmonale.

La HAP-P es una enfermedad rara caracterizada histopatológicamente , por el desarrollo de cambios en la vasculatura pulmonar precapilar en ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa, defectos cardiacos u otra causa conocida de HAP secundaria. La HAP-P

invariablemente condiciona aumento sostenido y generalmente grave de la resistencia vascular a nivel precapilar ( 27 ). Los síntomas de la HAP-P incluyen fatiga, disnea de esfuerzo, dolor precordial, hemoptisis y ocasionalmente cianosis. En estadios avanzados existe dilatación de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea funcional, así como elevación de la presión telediastólica del ventrículo derecho (VD). Desde el punto de vista práctico el diagnóstico se establece en todo paciente que tenga elevación de la presión en el tronco de la arteria pulmonar y una presión capilar pulmonar normal, una vez descartados otros factores hemodinámicos subyacentes. Es imprescindible descartar, previo a el estudio hemodinámico, enfermedad pulmonar parenquimatosa, defectos septales cardiacos, valvulopatías u otra lesión cardiaca que pueda ser causa de HAP , así como enfermedad embólica pulmonar.

Histopatológicamente ( 7 ), el diagnóstico de HAP- P se efectúa cuando la capa muscular de las arterias y arteriolas pulmonares muestran lesiones de arteriopatía plexogénica y/o trombos en diferentes grados de organización. Tales alteraciones en la histología vascular pulmonar se acompañan invariablemente, de diferentes grados de progresión. El cambio histológico inicial es una proliferación celular de la íntima vascular, con la consiguiente disminución en la luz de el vaso. En un estadio posterior se observa junto a esta proliferación celular la formación concomitante de pequeños canales, creando un aspecto semejante a los glomérulos renales, se conoce a esta imagen histológica como lesión glomoida o plexiforme ( 7, 37 ). En ocasiones ocurre dilatación de el extremo distal a las lesiones plexiformes, denominándose cambios angiomatoides. En etapas terminales suele verse necrosis vascular. Este tipo de lesiones vasculares también se ha observado en hipertensión arterial sistémica maligna.

La patogénesis de la HAP-P ha recibido un interés especial en los últimos años. Recientemente se ha considerado a la HAP-P como un enfermedad de el endotelio

vascular pulmonar. La célula del endotelio vascular pulmonar normalmente elabora sustancias que, promueven la vasodilatación, inhiben la activación y agregación plaquetaria , a la vez que previenen la formación de trombina. En respuesta a diferentes estímulos físicos y químicos, éstas células también elaboran y liberan sustancias que regulan el tono de la vasculatura subyacente, modulan la tendencia de la sangre a formar coágulos y liberan diversos factores de crecimiento y citoquinas que estimulan la migración y replicación de células del músculo liso .

En los últimos años ( 10 ) se ha obtenido evidencia de disfunción celular a nivel del endotelio pulmonar en la HAP-P . Estudios iniciales demostraron que la acetilcolina resultaba ser efectiva como vasodilatador pulmonar , de ésta manera se sugería que existía una alteración en el control del tono vascular pulmonar. Por otro lado desde el punto de vista histopatológico se ha encontrado evidencia de trombosis arteriolar diseminada en la HAP-P, lo cual traduce daño endotelial. Sin embargo , tanto las alteraciones vasomotoras como la trombosis arteriolar diseminada se han descrito en las formas secundarias de HAP, llevando a la conclusión de que no se ha descrito el estímulo que en la HAP-P conduce al daño endotelial y al incremento de la resistencia vascular. Diversos metabolitos de el tromboxano, con acción vasoconstrictora; y de la prostaciclina, con acción vasodilatadora, han sido cuantificados en pacientes con HAP-P y secundaria. Los hallazgos han revelado un predominio de los metabolitos de el tromboxano en relación a los metabolitos de la prostaciclina. De esta manera un desbalance entre un vasoconstrictor( tromboxano ) y un vasodilatador (prostaciclina ) pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento del incremento de la resistencia vascular pulmonar en la HAP ( 36 ).

El síndrome de hipertensión portal ( HP ) lo componen un conjunto de enfermedades cuya característica común es producir un incremento de la resistencia al flujo sanguíneo

esplácnico. Independientemente de su etiología y, por tanto, del lugar del árbol portal donde se localiza dicho aumento de resistencia, las consecuencias de la HP son siempre las mismas: formación de un extenso sistema de colaterales portosistémicas, desarrollo de un estado de circulación hiperdinámica, y retención renal de agua y sodio. El síndrome de HP ha sido clasificado de acuerdo a el sitio, en el árbol portal, donde se localiza el aumento de resistencia al flujo sanguíneo. Se divide, así, en HP prehepática, intrahepática ( presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal ), y posthepática. El resultado de este aumento de resistencia al flujo sanguíneo portal es la apertura de vasos embrionarios preexistentes con objeto de derivar la sangre de el territorio portal al sistémico, formándose, así, las colaterales portosistémicas ( 1, 17 ).

La asociación entre Hipertensión Porta (HP) e Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria (HAP-P), específicamente arteriopatía plexogénica pulmonar fue descrita por primera ocasión hace más de 40 años por ( 20 ). Los intentos por explicar tal asociación han arrojado más preguntas que respuestas; inclusive se ha cuestionado la validez de tal asociación ( 31 ). La asociación parece ser un fenómeno generalizado, que no se restringe a una patología parenquimatosa hepática en particular. Dados los reportes que constan en la literatura, es evidente su asociación con diferentes etiologías de la cirrosis hepática , así como con la estenosis congénita de la vena porta con biopsia hepática normal. McDonnell ( 21 ), proporcionó evidencia suficiente para demostrar que tal asociación no era meramente coincidental . Al estudiar una serie de 17, 901 autopsias no seleccionadas de pacientes mayores de un año de edad. Dicho estudio ( 21 ) reporta prevalencia de HAP-P de 0.13 % en el grupo total ( 17,901 casos ), comparada con una prevalencia de la misma patología de 0.73 % entre los pacientes con cirrosis hepática (  $p < 0.001$  ). En el mismo estudio McDonnell reporta una serie clínica de 2,459 pacientes con diagnóstico histopatológico de cirrosis hepática. Dichos pacientes demostraron una prevalencia de

HAP de 0.61 % (  $p < 0.001$  contra pacientes de todas las edades ). En 1979, Lebrech y colaboradores ( 16 ), postularon por primera vez la hipótesis de que la HAP podría considerarse una complicación de la cirrosis hepática. Lebrech revisó 23 casos que habían sido reportados hasta ese momento y postuló la hipótesis de que sustancias tóxicas o con efecto vasoconstrictor podrían condicionar HAP en el grupo de pacientes de estudio. Dichas sustancias, normalmente metabolizadas y eliminadas a nivel hepático en sujetos normales, podrían alcanzar la circulación pulmonar por medio de anastomosis porto-sistémicas.

En los últimos años se ha acumulado información extra en los aspectos clínico, fisiopatológico y terapéutico.

Desde un punto de vista histopatológico los hallazgos en la vasculatura pulmonar en pacientes en quienes se ha asociado HAP e HP son indistinguibles de aquellos que se encuentran en pacientes con HAP-P variedad plexogénica. Así, McDonnell ( 21 ) describió proliferación de la íntima vascular en arterias y arteriolas pulmonares, lesiones plexogénicas, dilataciones angiomatoides así como necrosis.

En uno de los más recientes estudios de correlación morfológica y clínica ( 6 ), se estudiaron doce pacientes con coexistencia de HP e HAP. La arteriopatía plexogénica estuvo presente en diez pacientes, siete de los cuales presentaban coexistencia de lesiones tromboembólicas. Un paciente tuvo hipertrofia aislada de la media, lo cual podía ser interpretado como un estadio temprano de la categoría plexogénica, mientras que la enfermedad pulmonar tromboembólica fue observada en un solo sujeto. Así, este estudio sugiere que la HP asociada a HAP comúnmente conlleva arteriopatía pulmonar plexogénica.

Desde el punto de vista clínico los principales signos y síntomas están condicionados por la HAP y el probable cor pulmonale asociado. De ésta manera, en los 78 casos reportados hasta la fecha ( 28 ), el síntoma más común es la disnea de esfuerzo (81%); otros síntomas que se encontraron presentes son : síncope (24%), dolor torácico ( 24%), fatiga (15%), hemoptisis ( 12%), y ortopnea ( 12%). Los signos clínicos predominantes son : acentuamiento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco ( 82%), y soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea (69%). Cuando menos dos terceras partes de los pacientes presentan datos electrocardiográficos y/o radiológicos de HAP ( crecimiento de cavidades derechas, "p" pulmonale, incremento del diámetro de la arteria pulmonar derecha en la radiografía de tórax ). En el contexto hemodinámico, el patrón predominante de la última serie reportada en la literatura ( 28 ), demostró la presencia de HAP moderada a severa, con una presión media en la arteria pulmonar (PmAP) de  $59 \pm 19$  mmHg, Es importante resaltar que la presión capilar pulmonar ( PCP ), se encontró dentro de límites normales; lo que habla en favor de un mecanismo activo (precapilar ) productor de HAP. Igualmente el gasto cardíaco ( GC ) fue normal.

La etiología del síndrome no ha podido ser establecida, por consiguiente se han planteado, desde su descripción inicial, varias hipótesis.

Algunos reportes preliminares ( 24, 32 ) sugirieron que el mecanismo más probable para explicar esta asociación es el embolismo pulmonar recurrente. La tromboembolia pulmonar ha sido implicada en el desarrollo de lesiones vasculares pulmonares e hipertensión arterial pulmonar en algunos pacientes con cirrosis hepática y/o trombosis de la vena porta . Otra teoría ( 34 ) ha propuesto la existencia de factores humorales con acción vasoconstrictora, ante los cuales quedaría expuesta la vasculatura pulmonar, con el consiguiente desarrollo de HAP.

A continuación analizaremos la teoría del tromboembolismo pulmonar como uno de los mecanismos propuestos para explicar la asociación entre HAP e HP. Inicialmente fue

Neayé ( 24 ), quien reportó la existencia de trombosis pulmonar en una serie de seis pacientes con hipertensión porta e HAP. Este autor concluyó que los cambios observados en la vasculatura pulmonar eran secundarios a émbolos originados en la vena porta. Estudios radiológicos ( 3 ) han puesto en evidencia comunicaciones porto sistémicas entre el lecho portal y la vena cava superior a través de venas periesofágicas , venas del sistema ázigos o venas mediastinales. El calibre de estas anastomosis se ha calculado en 40 micrómetros en promedio. En virtud de el hallazgo anterior se supuso que estas comunicaciones servirían como pasaje para émbolos surgidos en la vena porta. La creación quirúrgica de derivaciones porto- sistémicas podría generar una situación análoga.

A pesar de estas evidencias son varios los investigadores ( 21,28 ) que no han encontrado alteraciones histopatológicas que sugieran tromboembolismo en estos pacientes. Otro argumento histopatológico es que , con base en datos meramente morfológicos , es sumamente difícil distinguir entre tromboembolismo pulmonar crónico y la trombosis in situ en vasos pulmonares. En el mismo sentido, un hecho más en contra de la hipótesis en cuestión es que la prevalencia de HAP es semejante tanto en pacientes con trombosis de la vena porta como en pacientes sin trombosis de la vena porta ( 16 ) . Finalmente , es conveniente analizar el curso natural que acontece en pacientes que desarrollan eventos embólicos pulmonares. En la actualidad se estima que cerca de el 90% de los pacientes que presentan un evento de embolismo pulmonar agudo tienen una resolución completa del trombo con terapia anticoagulante aunada a sus propios mecanismos fibrinolíticos ( 13, 23, 40 ). No obstante existe un grupo de pacientes en quienes el cuadro agudo puede pasar inadvertido, al cursar sin manifestaciones clínicas que obliguen a buscar atención médica . Por consiguiente ningún tipo de tratamiento anticoagulante es administrado. Dichos pacientes además presentan un trastorno en los sistemas fibrinolíticos intrínsecos y/o alteraciones funcionales en el endotelio vascular pulmonar. Es éste grupo de pacientes quienes desarrollan hipertensión arterial pulmonar

secundaria a trombosis crónica; es decir, obstrucción trombótica pulmonar seguida de proliferación de la capa media de los vasos que forman las ramas principales, lobares y segmentarias de la arteria pulmonar. Dichos cambios generalmente son lo suficientemente graves y extensos para condicionar HAP secundaria y progresión hacia la insuficiencia ventricular derecha. Hoy en día es algo bien establecido que, salvo el grupo de pacientes antes mencionado, existe resolución completa de la obstrucción tromboembólica posterior al evento agudo. Aún más, se sabe actualmente, que a pesar de que ocurriesen nuevos eventos embólicos, éstos siguen la misma historia natural. Evidentemente no existe una consecuencia funcional cardiopulmonar en esta secuencia de eventos, es decir, no se produce HAP.

Por lo que respecta a la "microembolia pulmonar", mediante estudios experimentales en perros ( 19 ) ha sido posible demostrar que son necesarios de 1 a 9 millones de microémbolos lanzados a un mismo tiempo al territorio vascular pulmonar para condicionar HAP aguda. Por otro lado, en las situaciones clínicas en las que se encuentran "microémbolos" en la vasculatura pulmonar, como lo son las cardiopatías congénitas con corto circuito de izquierda a derecha y la HAP-P ( 7 ), se ha cuestionado el que sean verdaderos émbolos y el consenso general es que se trate de trombosis in situ. Como señalamos anteriormente, aunque se tratase de microémbolos, lo que ocurrirá posteriormente, estando los mecanismos fibrinolíticos naturales preservados, es la disolución de dichos microémbolos. Aún más, si los microémbolos abordan el territorio vascular pulmonar secuencialmente, lo más probable es que no se produzca HAP puesto que los mecanismos naturales de disolución de trombos habrán eliminado los que hallan llegado inicialmente, sin dejar evidencia histopatológica o funcional de los mismos.

Algunos estudios ( 10 ) han encontrado que no es poco frecuente que trombos arteriales en la vasculatura pulmonar coexistan con arteriopatía pulmonar plexogénica. Esta evidencia no es suficiente para explicar la causa de la trombosis encontrada en estos pacientes. No obstante podemos especular que la trombosis pueda ser multifactorial,

Incluyendo estasis y daño endotelial con trombosis secundaria. Otros investigadores ( 11 ) han aportado evidencia de que la HAP-P de reciente inicio está caracterizada por alteraciones en la relación entre la actividad del cofactor de ristocetina y la concentración plasmática del factor von Willebrand, lo cual podría traducir daño endotelial significativo. A la vez, tal daño predispondría a trombosis secundaria.

De acuerdo a la teoría que postula la existencia de vasoconstricción pulmonar causada por sustancias vasoactivas , la vasculatura pulmonar estaría expuesta a diversas sustancias que tendrían acceso a la misma a través de conexiones anormales porto-sistémicas en pacientes con HP. La exposición a estas sustancias causaría vasoconstricción sostenida, posteriormente daño vascular, conduciendo finalmente a HAP crónica.

Igualmente se ha pensado que la vasoconstricción es un factor fisiopatológico en la HAP primaria, variedad plexogénica ( 36 ) que podría resultar de el paso de sustancias vasoactivas no metabolizadas a nivel hepático . Tal suposición está apoyada por la observación de que prácticamente en forma invariable la HAP está precedida por HP. Diversas sustancias vasoactivas han sido postuladas en la génesis de la vasoconstricción: serotonina, neuropéptido Y, tromboxanos, etc.( 6 ) Se ha descrito también ( 14 ) una prostaglandina con efectos vasoconstrictores selectivos sobre la vasculatura pulmonar y portal, prostaglandina F2 alfa ( PGF 2  $\alpha$  ). Aunque algunas sustancias vasoactivas tienen efectos predominantemente vasodilatadores no debe esperarse que tengan el mismo efecto en otros territorios vasculares, como el pulmonar, como ejemplo. Bajo tal argumento se han implicado otro tipo de sustancias tales como quininas plasmáticas y estrógenos. Sin embargo en la actualidad no se ha identificado ningún principio activo sobre la vasculatura pulmonar.

Otra teoría propuesta es la de un fenómeno autoinmune ( 22 ) generador de daño endotelial vascular pulmonar y de HAP secundaria. En algunas otras publicaciones ( 6 ) se han descritos pacientes con daño hepático, mediado probablemente por fenómenos autoinmunes, así como daño por el mismo mecanismo a otros niveles. Igualmente, se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos en pacientes con patología hepática y vasculopatía pulmonar. No obstante ,actualmente es un consenso general que el mecanismo de autoinmunidad como causa de HP e HAP es meramente especulativo.

Es un hecho que algunos de los pacientes con cirrosis hepática presentan un estado hemodinámico con gasto cardiaco elevado (circulación hiperdinámica ) ( 1 ). Los componentes del estado hiperdinámico son los que a continuación se comentan y se esquematizan en la figura 1. En primer lugar, una vez que se han desarrollado las colaterales portosistémicas, el aumento del flujo sanguíneo esplácnico es el factor que mantiene la hipertensión portal. En segundo lugar, muchas de las complicaciones de la cirrosis hepática, como las várices esofagogástricas y la retención de sodio, son más una consecuencia de las alteraciones hemodinámicas que de la HP en sí. En tercer lugar, el pronóstico de los pacientes cirróticos se halla más en relación a las alteraciones hemodinámicas sistémicas y la función renal que con las pruebas utilizadas habitualmente para evaluar la función hepática ( 17 ).

La vasodilatación periférica es el fenómeno hemodinámico inicial y central para el desarrollo de la circulación hemodinámica. Sin embargo ésta único factor, por sí solo, no es suficiente y es necesario un factor agregado como lo es la expansión de volumen plasmático para que el estado de circulación hiperdinámica se exprese plenamente. Únicamente cuando se ha producido el incremento del volumen plasmático aumenta el flujo sanguíneo periférico, incluyendo el flujo esplácnico, y en consecuencia aumenta el gasto cardiaco.

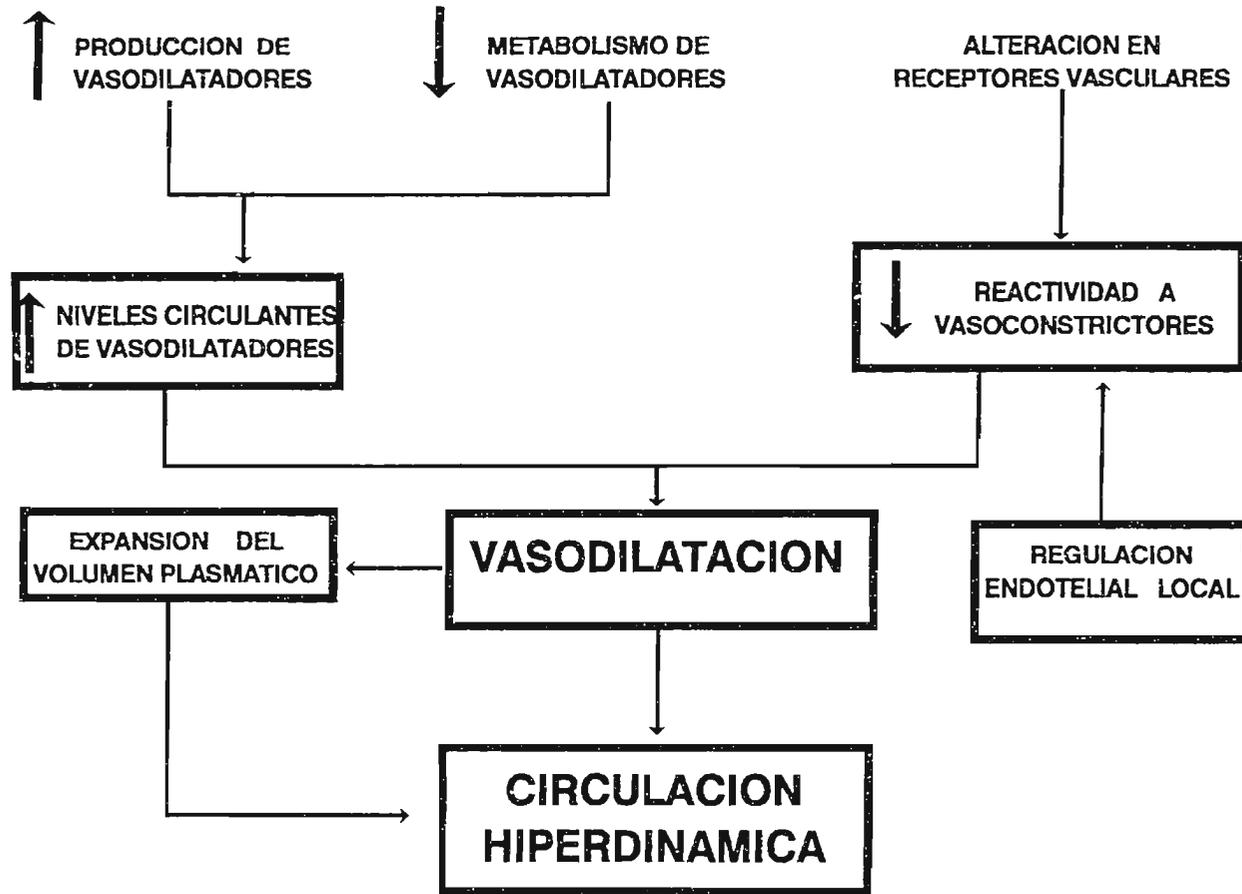


FIGURA 1.

No obstante de lo mencionado anteriormente se ha determinado que a pesar de un incremento en el gasto cardíaco y por consiguiente un aumento en el flujo sanguíneo a través de la arteria pulmonar, no se presenta HAP por este simple hecho. Es un hecho conocido que el circuito pulmonar es un territorio de baja resistencia y alto volumen y que es capaz de tolerar incrementos en el gasto cardíaco hasta de un 300% sin incremento en la presión pulmonar.

Por consiguiente, no debe tomarse en cuenta el incremento en el gasto cardíaco como el único factor que explicaría la génesis de la HAP en el paciente con HP.

A modo de resumen podemos hacer las siguientes conclusiones que se esquematizan en la figura 2: Hasta el momento actual no se conoce la fisiopatología subyacente a la asociación de HP e HAP. Desde un punto de vista morfológico las alteraciones en la vasculatura pulmonar son semejantes a las encontradas en la arteriopatía pulmonar plexogénica ( uno de los tipos morfológicos de la HAP-P ). En ocasiones se ha encontrado datos de trombosis en la vasculatura pulmonar. La HAP se desarrolla posterior a la aparición de HP. La asociación es independiente de la etiología de la HP y no necesariamente deba de existir cirrosis. La HAP si puede desarrollarse posterior a un evento quirúrgico derivativo (portosistémico). La asociación se ha encontrado cada vez con mayor frecuencia desde su descripción .

De manera acorde a lo anteriormente expuesto, hemos decidido investigar la presencia de HAP en una población seleccionada de pacientes con HP, toda vez que dicha prevalencia es desconocida en nuestro medio.

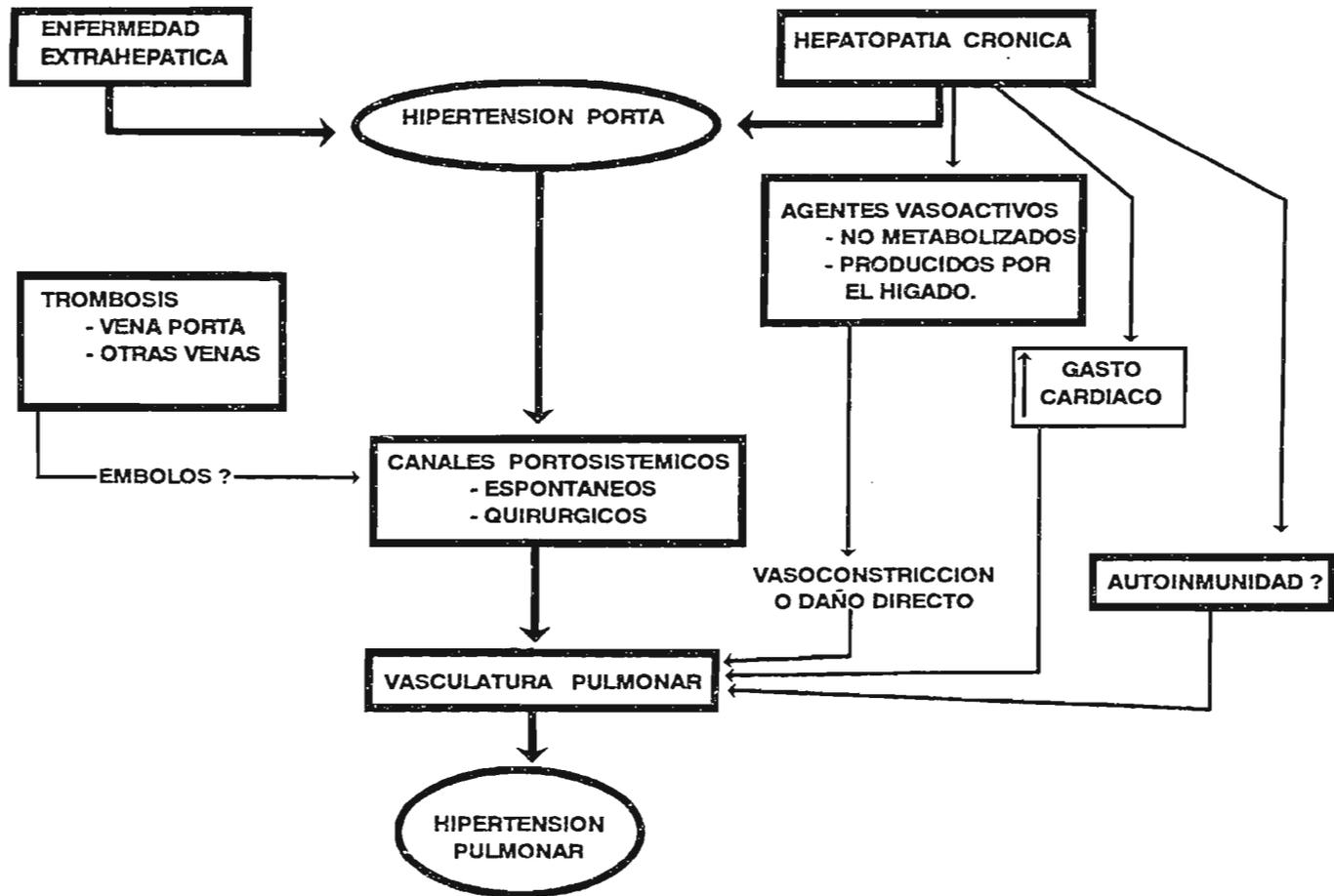


FIGURA 2.

## **OBJETIVOS .**

Los objetivos que fueron trazados para éste trabajo son los siguientes:

1. Determinar la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en una población seleccionada de pacientes con HP tributarlos a tratamiento quirúrgico derivativo para la hipertensión portal.
2. Determinar los factores fisiopatológicos involucrados en la génesis de la HAP en el grupo de estudio.
3. Analizar la influencia de la hipertensión arterial pulmonar en el curso perioperatorio de los pacientes con HP.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Pacientes con hipertensión portal en estudio retrospectivo.

Se revisaron los expedientes clínicos de 100 pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión portal y que fueron sometidos a algún tipo de derivación portosistémica quirúrgica o devascularización gastroesofágica, realizadas entre el 1º de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 1992 en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

Las causas de hipertensión porta se detallan en la tabla y gráficas correspondientes. En ninguno de los pacientes se había sospechado previamente el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar.

Los datos epidemiológicos se presentan en la tabla 1.

El diagnóstico de HP se estableció en los pacientes con antecedente de hepatopatía crónica al presentar su primer episodio de hemorragia de tubo digestivo alto. Se realizó panendoscopia de tubo digestivo en todos los pacientes, estableciéndose la presencia de várices esofágicas y/o gástricas, confirmándose de esta manera la impresión diagnóstica de hipertensión portal. Al mismo tiempo se descartaron otras causas de hemorragia (úlceras pépticas o malignas, síndrome de Mallory-Weiss, etc.).

De los 100 pacientes fueron seleccionados 19 que contaron con monitoreo hemodinámico invasivo establecido durante el período preoperatorio. La decisión de iniciar monitoreo hemodinámico invasivo (MHI) fue tomada por el anestesiólogo responsable del paciente. La mayoría de pacientes pertenecía a algún otro protocolo de

**TABLA 1. Características epidemiológicas y pruebas de función hepática en pacientes con HAP y sin HAP ( media  $\pm$  DE ).**

Variables	Con HAP ( n=6)	Sin HAP ( n=13 )
Sexo: M/F	4/2	6/7
Edad (años)	34.5 $\pm$ 12.4	45.9 $\pm$ 17.7
Hemoglobina(g/dl)	12.06 $\pm$ 3.5	11.3 $\pm$ 2.35
Hematócrito(%)	36.8 $\pm$ 10.6	33.7 $\pm$ 6.8
TGO	80.3 $\pm$ 58.2	49.6 $\pm$ 23.9
TGP	72.3 $\pm$ 56.9	35.7 $\pm$ 23.9
TP(testigo 12 s)	14.01 $\pm$ 0.9	14.2 $\pm$ 1.3
Albúmina(g/dl)	3.78 $\pm$ 0.58	3.8 $\pm$ 0.5
Bilirrubina directa	0.9 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 0.2
Estadio Child :A/B/C	4/1/1	8/4/1
Ascitis: Sí/No.	2/4	4/9

Abreviaturas: TGO, transaminasa glutámico-oxaloacética; TGP, transaminasa glutámico - pirúvica; TP, tiempo de tromblina.

investigación que ameritaba monitoreo hemodinámico avanzado . En otros casos, la decisión para iniciar MHI estuvo basada en criterios clínicos, evolución, o bien como parte del manejo perioperatorio del paciente quirúrgico de alto riesgo. El manejo transoperatorio así como postoperatorio estuvo a cargo del equipo de Anestesia/Medicina Crítica y fue uniforme en todos los casos.

Las causas de HP se detallan en la figura 3 y 4. Ninguno de los paciente se sospechó de manera inicial el diagnóstico de HAP.

Todos los pacientes se encontraban en condiciones estables y sin historia de hemorragia gastrointestinal al menos 7 días antes de la cirugía.

En todos los pacientes se registraron los valores de las pruebas de función hepática : bilirrubina total ( BT ), bilirrubina directa ( BD ), bilirrubina indirecta ( BI ), albúmina ( alb ), proteínas totales, globulinas, transaminasa glutámico-oxaloacética ( TGO ), transaminasa glutámico-pirúvica ( TGP ), deshidrogenasa láctica ( DHL ) y tiempo de protrombina ( TP ). En base a las pruebas bioquímicas y al examen físico se determinó el estadio de la clasificación de Child-Pugh en que se encontraba el paciente.

En todo los pacientes seleccionados registramos la fecha del primer episodio de hemorragia de tubo digestivo alto. De esta manera calculamos el lapso de tiempo entre éste punto y la fecha de diagnóstico de HAP mediante cateterismo cardíaco de cavidades derechas, con la finalidad de establecer una relación entre el tiempo de evolución de la hipertensión porta y el momento del diagnóstico de HAP.

**Criterios para el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar.**

Ninguno de los pacientes seleccionados contaba con alguna causa o antecedente que conduzca al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar ,tales como tabaquismo intenso

# ETIOLOGIA DE LA HIPERTENSION PORTA

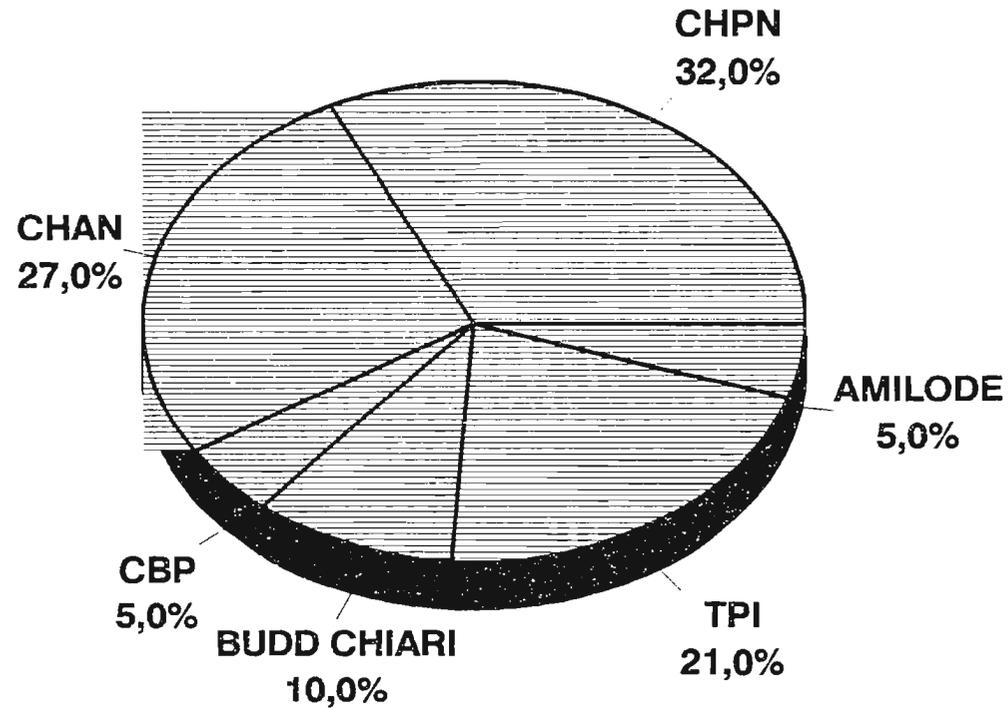


FIGURA 3. Prevalencia de las diferentes causas de hipertensión porta.  
CHAN, cirrosis hepática alcohólica-nutricional; CHPN, cirrosis hepática post-necrótica;  
CBP, cirrosis biliar primaria; TPI, trombosis portal idiopática.

# ETIOLOGIA DE LA HIPERTENSION PORTA

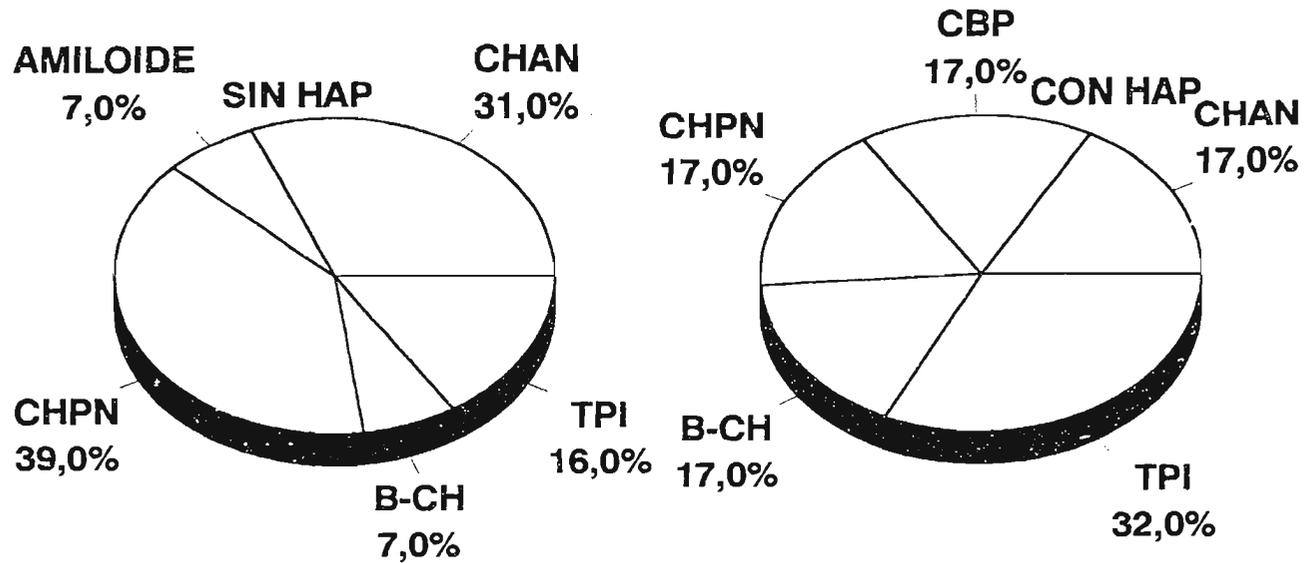


FIGURA 4. Prevalencia de las diferentes causas de hipertensión porta en los 2 grupos de estudio. CHAN, cirrosis hepática alcohólica-nutricional; CHPN, cirrosis hepática postnecrótica; CBP, cirrosis biliar primaria; TPI, trombosis portal idiopática; B-CH, síndrome de Budd Chiari.

(> 10 paquete/año ), historia de abuso de drogas o uso de drogas que se sabe pueden inducir hipertensión arterial pulmonar. Además en todos los pacientes, excepto 2, se contó con pruebas de función respiratoria ( PFR ) para excluir la posibilidad de alguna neumopatía que pudiera condicionar HAP. En los dos pacientes en quienes no se contó con PFR, no se encontró antecedente alguno que pudiera causar HAP. De la misma manera, ninguno de los dos pacientes presentó datos clínicos sugerentes de neumopatía crónica. En ninguno de los 19 pacientes se encontró hipoxemia arterial al aire ambiente. No se encontró evidencia clínica o laboratorial de síndrome de apnea del sueño en el grupo de estudio.

Se recolectaron datos clínicos sugestivos de hipertensión arterial pulmonar , laboratoriales, electrocardiográficos y radiológicos.

Con lo que respecta al estudio hemodinámico de los pacientes: en todos ellos se realizó en la Unidad de Terapia Intensiva la tarde previa a la realización de la cirugía, en condiciones de reposo, en decúbito dorsal, respirando aire ambiente y con temperatura corporal < 37.5 °C. En todos se empleó catéter de Swan-Ganz 7F, colocado con técnica de Seldinger mediante un acceso venoso yugular interno o subclavio. Se realizó tensiometría y medición de gasto cardíaco por termodilución por triplicado. Como criterio hemodinámico de hipertensión arterial pulmonar se tomó un valor de presión media en la arteria pulmonar ( PmAP ) >de 22mmHg . También se determinó el valor de la presión capilar pulmonar (PCP) , tomándose como normal un valor de presión < 13 mmHg. Se determinó el gradiente entre la presión diastólica en arteria pulmonar y la PCP ( PdAP / PCP ) . El valor que se tomó como normal fue un gradiente < 5 mmHg, de esta manera pudimos determinar el sitio de incremento de la resistencia vascular pulmonar. Así, un gradiente < 5 mmHg habla en favor de un componente precapilar generador de HAP.

Concomitantemente determinamos el valor de la presión arterial sistémica mediante el método auscultatorio y en la mayoría de los pacientes se cateterizó la arteria radial y se efectuó medición directa del valor de presión.

En todos los casos se hizo un seguimiento de la evolución postoperatoria hasta el 31 de diciembre de 1992.

#### Análisis estadístico.

Con fines de análisis estadístico y para determinar la validez de las asociaciones establecidas se empleó la t de Student no pareada. Se utilizó prueba exacta de Fisher para el análisis de mortalidad y regresión lineal para las correlaciones de la presión pulmonar con diferentes índices hemodinámicos. Los resultados son expresados como media  $\pm$  desviación estándar (D.E). Todo valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS.

### Pacientes con hipertensión arterial pulmonar e hipertensión porta.

De los 19 pacientes en quienes se efectuó cateterismo cardiaco derecho preoperatorio, en 6 pacientes se estableció el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar ( PmAP > 22 mmHg ). De esta manera establecimos una prevalencia de hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión porta de 31% en esta población seleccionada.

Cuando analizamos los dos grupos ( con HAP y sin HAP ) no encontramos diferencias en cuanto a edad, sexo, clasificación de Child-Pugh, así como en los valores de las pruebas de función hepática ( Tabla 1 ). Tampoco existieron diferencias en cuanto a la causa de la hepatopatía crónica e hipertensión porta ( Fig. 4 ). Los valores de CVF y VEF1 fueron diferentes en los dos grupos ( tabla 2 ). Únicamente el VEF1 alcanzó significancia estadística. Tal hallazgo se discutirá posteriormente (ver discusión).

Al comparar el tiempo de evolución entre el diagnóstico de hipertensión porta y el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar encontramos que en los seis pacientes con HAP el promedio fue 93 meses , contra 19 meses en promedio en los pacientes sin HAP (  $p < 0.02$  ).

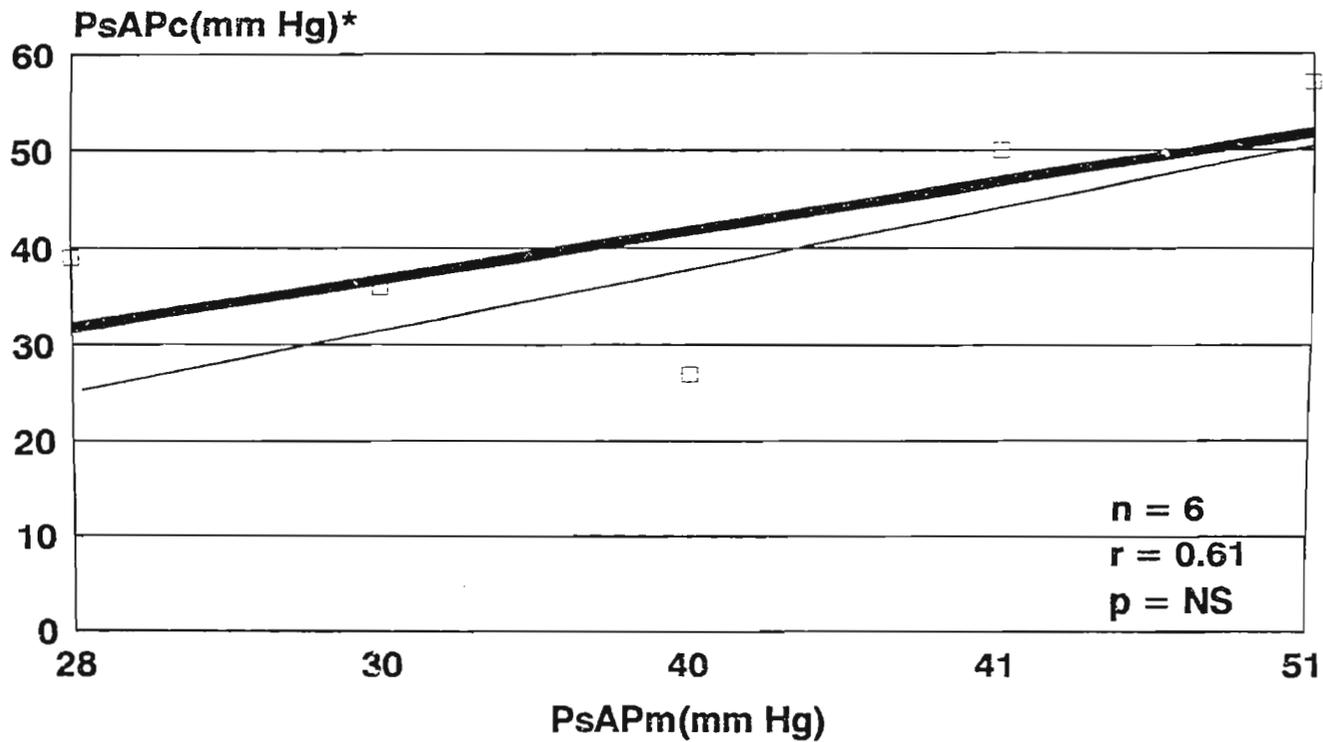
En todos los casos con HAP calculamos la presión sistólica de la arteria pulmonar predicha mediante la fórmula desarrollada por Sandoval y cols. ( 33 ). La figura 5 representa la correlación entre la presión arterial pulmonar sistólica medida por

**TABLA 2. Pruebas de función respiratoria en pacientes con HAP y sin HAP ( media±D.E.)**

Variable	Con HAP ( n=6 )	Sin HAP ( n=13 )
CVF (% predicho)	74.4±16.6	85.5±14.2
VEF1 ( % predicho)	81.8±7.2	93±10.2*
VEF1/CVF (%)	90.9±5.4	91.9±6.3

\*p<0.05,t de Student para muestras no pareadas.

Abreviaturas: CVF, capacidad vital forzada; VEF1 volumen espirado forzado al 1er. segundo; VEF1/CVF relación volumen forzado al primer segundo/capacidad vital forzada.



$$* \text{PsAPc} = 1.41 + (\text{PDAP} \times 1.61) + (\text{VL} \times 0.09)$$

FIGURA 5. Correlación de la presión sistólica de la arteria pulmonar medida a través de cateterismo (PsAPm) y la presión sistólica de la arteria pulmonar calculada por medio de la fórmula desarrollada por Sandoval y cols.( 33 ).

cateterismo ( PsAPm ) en el eje de la "x" y la PsAPc en la ordenada. Como puede apreciarse no hubo diferencia significativa entre las dos (  $r = 0.61$ ,  $p = NS$ , figura 5 ).

En todos los pacientes con HAP (  $n=6$  ) el valor de la presión capilar pulmonar ( PCP ) se encontró dentro de límites normales (  $< 13$  mmHg ) ( Tabla 3 ).

Por otro lado se encontró un incremento del gradiente PdAP / PCP en el grupo de pacientes con HAP ( tabla 4 ). En la figura 6 representamos gráficamente la correlación entre el gradiente PdAP / PCP y la PmAP . Como puede apreciarse , el incremento de la PmAP estuvo directamente relacionado con un incremento del gradiente vascular pulmonar (  $r = 0.93$ ,  $p < 0.01$  ).

Así mismo, pudo determinarse mediante regresión lineal que la HAP no es el resultado de un incremento en el gasto cardiaco. Todo lo contrario, la figura 7 demuestra que el índice cardiaco ( IC ) disminuye a medida que la presión media en la arteria pulmonar aumenta (  $r = -0.76$ ,  $P = 0.05$  ).

Un hallazgo hemodinámico importante es que el valor de la presión pulmonar media no tuvo correlación con ninguna variable clínica, funcional hepática o respiratoria. La única correlación significativa que encontramos fue entre el tiempo de evolución de la HP y el incremento de la PmAP. Es decir, que a un mayor tiempo de evolución de la hipertensión porta se asocio un mayor nivel de hipertensión pulmonar (  $r = 0.91$ ,  $p < 0.01$  ) ( Figura 8 ).

### TABLA 3 HEMODINAMICA

	FC (latidos/min)	PVC (cm/H2O)	TAM (mm Hg)	PmAP (mm Hg)	PCP (mm Hg)
CON HAP (n=6)	106 ± 20*	9.5 ± 6.6	88 ± 9	34.6 ± 11*	8.6 ± 3.2
SIN HAP (n=13)	79 ± 12	5.5 ± 1.6	81 ± 7	14.7 ± 2.1	7.2 ± 2.2

\*  $p < 0.02$ ; t de Student para muestras independientes.

Abreviaturas: FC, frecuencia cardiaca; PVC, presion venosa central; TAM, presion arterial media; PmAP, presion media de la arteria pulmonar; PCP, presion capilar pulmonar.

**TABLA 4 HEMODINAMICA**

	<b>PdAP-PCP (mm Hg)</b>	<b>PsAPc (mm Hg)</b>	<b>PsAPm (mm Hg)</b>	<b>RP (unid. Wood)</b>	<b>IC (l/min/m<sup>2</sup>)</b>
<b>CON HAP n=6</b>	<b>11.8 ± 9.4*</b>	<b>42.1 ± 10.8</b>	<b>38 ± 8.3</b>	<b>8.1 ± 4*</b>	<b>4.6 ± 0.8</b>
<b>SIN HAP n=13</b>	<b>2.3 ± 1.9</b>	<b>21.2 ± 4.54</b>	<b>23 ± 3.3</b>	<b>3.9 ± .9</b>	<b>4.2 ± 0.9</b>

**\*p < 0.02, t de Student para muestras independientes.**

Abreviaturas: PdAp-PCP, gradiente vascular pulmonar; PsAPc, presión sistólica en la arteria pulmonar calculada; PsAPm, presión sistólica en la arteria pulmonar medida; RP, resistencia pulmonar; IC, índice cardiaco.

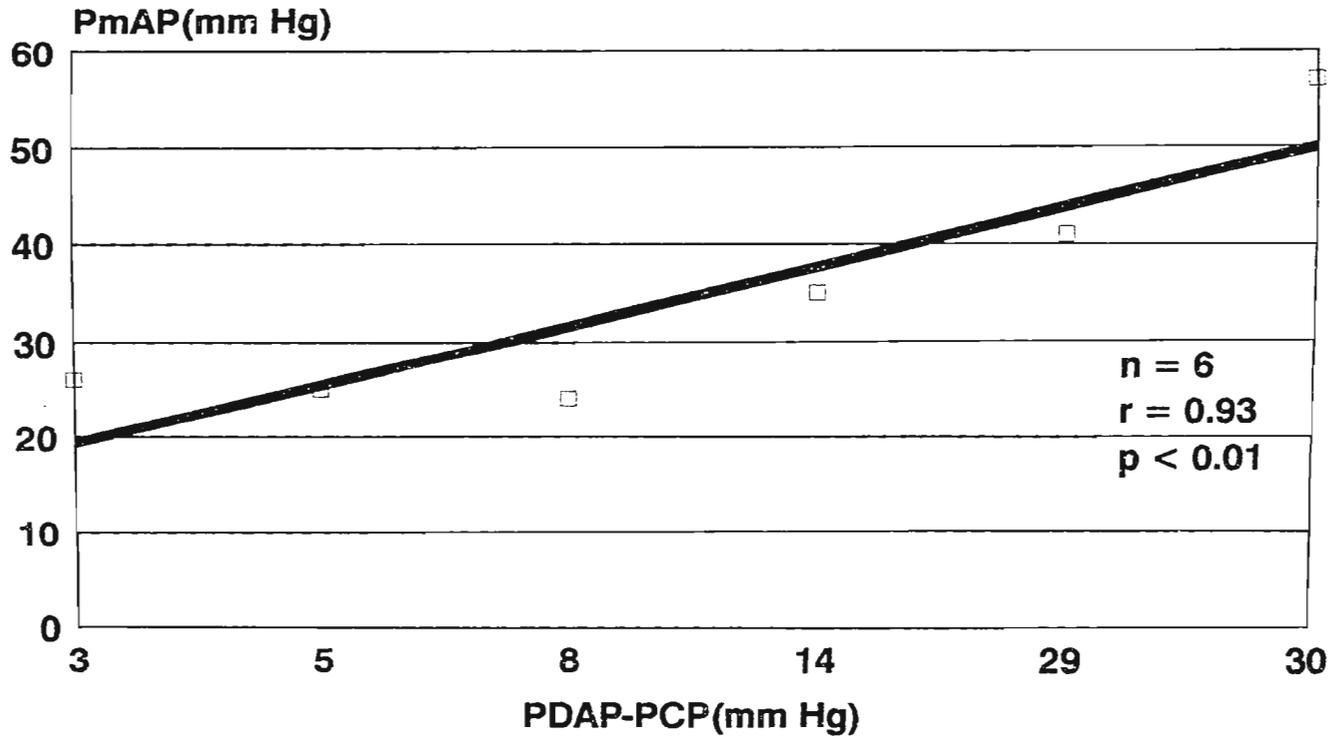


FIGURA 6. Relación entre el gradiente vascular pulmonar ( PdAP-PCP ) y la presión media de la arteria pulmonar ( PmAP ) en pacientes con HAP e HP.

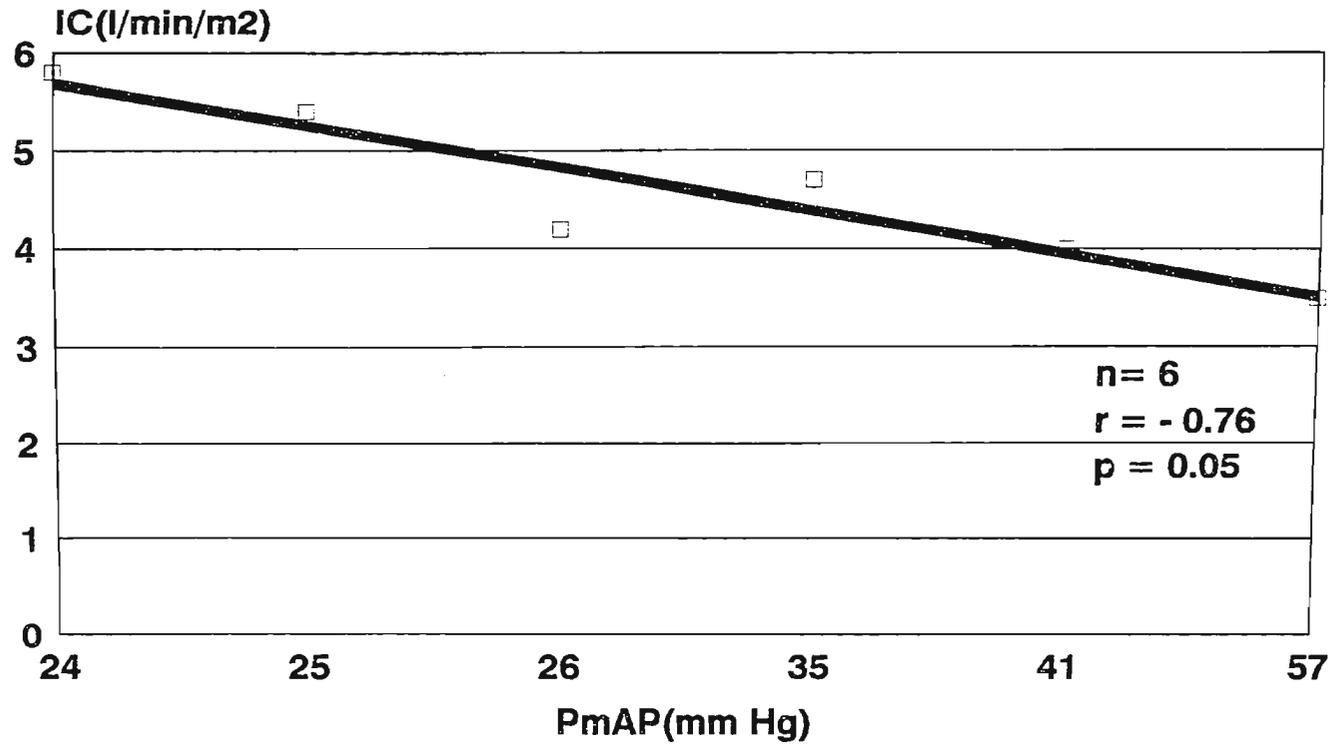


FIGURA 7. Gráfica de Índice cardiaco (IC) en función de la PmAP en pacientes con HAP asociada a hipertensión porta.

REVISTA DE NEFROLOGIA

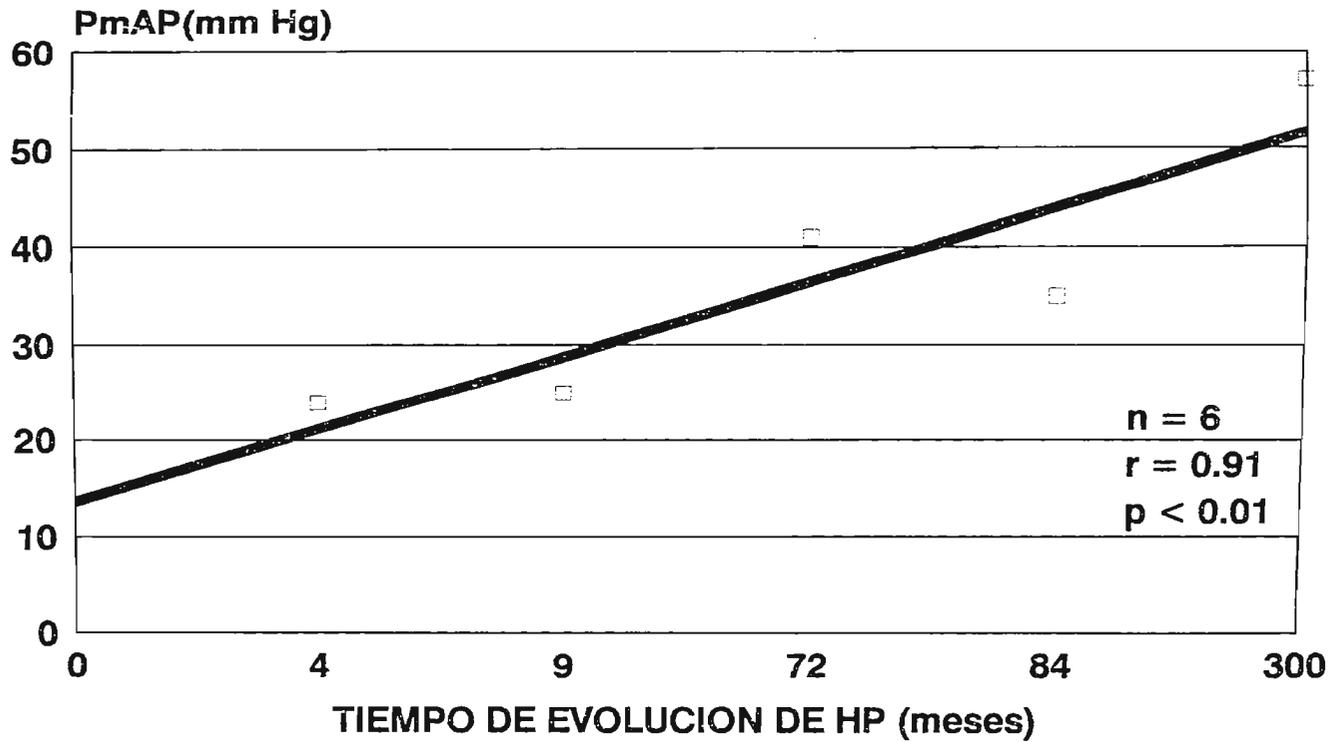


FIGURA 8. Correlación entre la PmAP y el tiempo de evolución de la hipertensión porta en el grupo de pacientes con HAP.

### **Mortalidad Perioperatoria.**

Otro resultado en donde encontramos impacto de la asociación entre HP e HAP fue cuando analizamos la mortalidad perioperatoria. Así, en los pacientes con HAP la mortalidad perioperatoria fue de 67% ( fallecieron 4 de 6 ) y la mortalidad perioperatoria en pacientes sin HAP fue de 30% ( fallecieron 4 de 9 ). A través de la prueba exacta de Fisher se estableció un riesgo de fallecer durante el postoperatorio inmediato 4 veces mayor en los pacientes con HAP, al compararlos con los pacientes sin HAP ( Tabla 5 ).

**TABLA 5 PRUEBA EXACTA DE FISHER**

	VIVOS	MUERTOS
SIN HAP	9	4
CON HAP	2	4

**RAZON DE MOMIOS = 4**

**IC 95% = 0.34 a 58**

## DISCUSIÓN.

Tradicionalmente se ha creído que es rara la asociación entre hipertensión porta (HP) e hipertensión arterial pulmonar (HAP). De manera reciente se ha establecido que no es una asociación coincidental ( 21 ), y cada vez con mayor frecuencia se ha reporta tal asociación cuando se han estudiado grandes series de pacientes en forma prospectiva ( 12 ). En el presente estudio, la prevalencia de HAP en una población seleccionada de pacientes con HP tributarios a tratamiento quirúrgico fue de 31%; la más alta encontrada hasta el momento.

Dada la alta de prevalencia de HAP encontrada en nuestros pacientes es importante analizar un probable sesgo en este estudio. Por un lado, como previamente ha sido señalado, la población de estudio fue altamente seleccionada. Todos los pacientes eran candidatos a cirugía derivativa portosistémica o devascularización gastroesofágica, y puede no ser un grupo representativo de los pacientes con hipertensión porta en general. Al considerar al grupo de pacientes aquí estudiado, sin hacer diferencia por la presencia o no de HAP, es probable que constituyan un grupo en un estadio más avanzado en la historia natural de la hipertensión porta. Al analizar nuestra población de estudio es evidente que existe una relación estrecha entre el tiempo de evolución de la HP y el desarrollo de HAP. Así, es posible que nuestra población de estudio corresponda a un subgrupo dentro de la población general de pacientes con hipertensión porta y sea ésta una de las razones que explique la alta prevalencia encontrada.

No obstante, existen hallazgos importantes en este estudio que debemos considerar y que son independientes de la alta prevalencia encontrada. Cuando comparamos los dos

grupos que resultaron de la población inicial de estudio ( con y sin HAP ), encontramos que entre ellos existen diferencias que tienen implicaciones fisiopatológicas importantes y que contribuyen al entendimiento de las alteraciones subyacentes a esta cada vez más frecuente asociación.

En primer termino, no encontramos diferencias intergrupo en cuanto a la etiología de la HP, así como tampoco en pruebas de función hepática, o alguna otra variable clínica o laboratorial. Excepción hecha por el valor del VEF1 y el tiempo de evolución de la hipertensión porta. En relación al VEF1, debemos considerar en primer término que se trate de una consecuencia más que de una causa. Aunque no ha sido completamente reconocido es sabido que los pacientes con HAP-P cursan con cierto grado de restricción en las pruebas de función respiratoria no atribuible a alguna causa reconocida. No obstante nuestros pacientes con HAP no alcanzaron diferencia estadísticamente significativa en el valor de la capacidad vital al compararlos con los pacientes sin HAP . Probablemente la vasculatura pulmonar contribuya en un grado no establecido a la distensibilidad pulmonar. Así es posible que las alteraciones en las PFR sean la contribución de la vasculatura a la restricción pulmonar. Aún más, si analizamos la relación VEF1/ CVF, podemos excluir la existencia de algún grado de obstrucción pulmonar como causa de HAP. Finalmente, no podemos dejar de lado la posibilidad de que las diferencias encontradas en CVF y VEF1 sean inicialmente el reflejo de un reducido número nuestra población de estudio ( n= 19 ).En lo que respecta al tiempo de evolución de la HP y su influencia en la HAP, al menos otro autor ( 12 ), ha reportado previamente, que la duración de la hipertensión porta es un factor decisivo en la aparición de HAP. Tomando en cuenta los resultados del presente estudio, así como lo reportado previamente en la literatura es muy probable que, independientemente de la etiología que conduzca a el desarrollo de HP y del grado de daño en la función hepática , es el tiempo que se mantenga cierto grado de hipertensión en el lecho portal lo que determina el desarrollo y la gravedad

de la HAP. En apoyo de lo anterior está el hecho de que tanto en el presente estudio, como en la literatura previa ( 21, 28, 34 ) se han reportado pacientes con diversas causas congénitas de HP y sin hepatopatía de base con HAP concomitante. No obstante queda por establecer los mecanismos fisiopatológicos productores de HAP una vez que se desarrolla HP en un paciente. Aunado a lo anterior sería interesante seguir la evolución de pacientes con HP sometidos a tratamiento quirúrgico y sin HAP al momento de la cirugía.

Otro aspecto importante que cabe destacar es que no se encontró evidencia alguna de que las variables hemodinámicas previamente involucradas en la fisiopatológica de la de la HAP en este grupo de pacientes explicara de manera razonable la génesis de la HAP en nuestra población de estudio. Cabe destacar que el gasto cardíaco así como el índice cardíaco no variaron significativamente de grupo a grupo. Así, no se puede afirmar que sea la circulación hiperdinámica lo que determina el incremento de la presión arterial pulmonar. Todo lo contrario, el incremento en la PmAP parece limitar el mantenimiento de un IC normal. No obstante, fue posible determinar, mediante la cuantificación del gradiente entre la presión diastólica pulmonar y la presión capilar pulmonar, que el sitio, en el lecho vascular pulmonar, de incremento de la resistencia se encuentra a nivel precapilar. Lo anterior es semejante a los hallazgos hemodinámicos de los pacientes con HAP-P, hecho previamente postulado desde el punto de vista histopatológico por varios autores y que ahora nosotros corroboramos desde un punto de vista hemodinámico.

Finalmente, consideramos como un hallazgo de suma trascendencia el incremento en la mortalidad perioperatoria ( 66% vs. 33% ) en los pacientes con HAP. Si bien es cierto que dicho hallazgo no alcanzó significancia estadística, un factor que puede explicar lo anterior es que el número de pacientes estudiado fue reducido, siendo éste el artificio que le confiere la poca significancia. Sin embargo, es un hecho innegable que la mortalidad durante el postoperatorio inmediato fue el doble para la población con HAP en comparación con el grupo sin HAP, y es nuestra impresión que tal hecho no debe ser

menospreciado durante la evaluación de futuros pacientes con esta grave asociación. A este respecto, sabemos que los pacientes con HAP de cualquier etiología tienen un mayor riesgo quirúrgico por diferentes razones ( 8, 29 ): La alteración fisiopatológica inicial es el incremento de la resistencia vascular pulmonar ( RVP ), seguida de la hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho. El incremento de la RVP tiene consecuencias trascendentes. El lecho vascular pulmonar está caracterizado, en condiciones normales, por una baja resistencia y un alto volumen, lo cual le permite tolerar incrementos de 2 a 2.5 veces el gasto cardiaco en reposo sin aumento en la presión pulmonar media. Un lecho vascular restrictivo, como el que se ve en HAP, no tolera incrementos en el flujo pulmonar sin importantes aumentos en la presión pulmonar media. Un incremento sostenido de la PAP, eventualmente condiciona crecimiento ventricular, dilatación del mismo y finalmente disfunción ventricular derecha. En etapas avanzadas, la disfunción del ventrículo derecho ( VD ) es capaz de provocar disfunción diastólica del ventrículo izquierdo a través de dependencia interventricular, disminuyendo de esta manera el gasto cardiaco sistémico. A largo plazo, un incremento en la demanda a la cual se enfrenta el VD ( incremento en la postcarga ), en condiciones de aporte coronario disminuido ( disminución de la presión de perfusión coronaria, bajo GC ) es capaz de generar isquemia del VD y falla cardiaca derecha. Así, al ser sometido el paciente a una situación de estrés, como la de una intervención quirúrgica, el incremento agudo en la demanda circulatoria y metabólica crea un mayor desbalance entre la demanda y el aporte de oxígeno a nivel central y periférico. En nuestra experiencia, así como en la de otros investigadores ( 2, 35, 39 ), un desequilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno con frecuencia es causa de disfunción orgánica a diferentes niveles, falla orgánica múltiple y eventualmente un incremento en la mortalidad postoperatoria.

El presente estudio no arroja luz en lo que respecta al mecanismo exacto generador de HAP en pacientes con HP. Otros estudios son necesarios para establecer la fisiopatología

de la hipertensión pulmonar en asociación a hipertensión portal, así como para desarrollar un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico en pacientes con esta patología.

**Conclusiones.**

1. La prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en una población seleccionada de pacientes con hipertensión portal sometidos a derivación portosistémica quirúrgica o devascularización gastroesofágica es de 31%.
2. El sitio de incremento de la resistencia vascular pulmonar en los pacientes con HAP e HP está localizado a nivel precapilar.
3. La presencia de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con hipertensión portal condiciona una mayor mortalidad perioperatoria ( 67% vs. 30% en el grupo sin HAP ).

## Bibliografía.

1. Albillos MA. Avances recientes en la fisiopatología de la hipertensión portal: importancia del estado de la circulación hiperdinámica. *Inflamación* 1992; 93: 372-378.
2. Cain SM, Scott EC. Experimental models of pathologic oxygen supply dependency. *Crit Care Med* 1991; 19: 603 - 688.
3. Calabresi P, Abelmann WH. Porto-cava and porto-pulmonary anastomoses in Laennec's cirrhosis and in heart failure. *J Clin Invest* 1957; 36: 1257 - 1265.
4. Chun PK, San Antonio RP, Davila JE. Laennec's cirrhosis and primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1980; 99: 779 - 782.
5. Cryer PE, Kissane JM. Chronic active hepatitis and pulmonary hypertension. Clinicopathologic conference. *Am J Med* 1977; 63: 604 - 613.
6. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD et. al. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *JACC* 1987; 10: 1233 - 1238.
7. Edwards WD, Edwards JE. Clinical primary pulmonary hypertension. three pathologic types. *Circulation*, 1977; 56: 884 - 888.
8. Fee HJ, Holmes EC, Gewirtz HS, et.al. Role of pulmonary vascular resistance measurements in preoperative evaluation of candidates for pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 519.

9. Flemale A, Sabot P, Popijn M, et.al. Pulmonary hypertension associated with portal thrombosis. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 224 - 228.
10. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, et.al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 530 - 537.
11. Geggel RL, Carvalho ACA, Hoyer LW, et.al. Von Willebrand factor abnormalities in primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 294 - 299.
12. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520 - 528.
13. Hartz RS. Pulmonary Thromboendarterectomy for pulmonary hypertension. *Current Opinion in Cardiology* 1993; 8: 802 - 807.
14. Kitamura K, Susuki H, Kuriyama H. Prostaglandin action on the main pulmonary artery and portal vein of the rabbit. *Jpn J Physiol* 1976; 26: 681 - 686.
15. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. *Chest* 1993; 104: 515 - 521.
16. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 849 - 846.
17. Lluch J, Ginés P, Arroyo V. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive system and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482 - 487.

18. Lockhart A. Pulmonary arterial hypertension in portal hypertension. Clin Gastroenterol. 1985; 14: 123 - 138.
19. McIntyre KM, Sasahara AA, Sharma GV. Pulmonary thromboembolism: current concepts. Adv Intern Med 1972; 18: 199 - 218.
20. Mantz FA, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resultant cor pulmonale. Arch Pathol 1951; 52: 91 - 97.
21. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related ?. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 437 - 441.
22. Morrison EB, Gaffney FA, Eigenbrodt EH, Reynolds RC, Buja LM. Severe pulmonary hypertension associated with macronodular ( postnecrotic ) cirrhosis and autoimmune phenomena. Am J Med 1980; 69: 513 - 519.
23. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major - vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990; 81: 1735 - 1743.
24. Naeye RL. " Primary " pulmonary hypertension with coexisting portal hypertension. A retrospective study of six cases. Circulation 1960; 22: 376 - 384.
25. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et.al. Primary pulmonary hypertension. a national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107: 216 - 223.
26. Rich S, Levitsky S, Brundage B. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. Ann Int Med 1988; 108: 425 - 434.
27. Rich S. Primary pulmonary hypertension. Prog Cardiovasc Dis 1988; 31: 205.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

28. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *JACC* 1991; 17: 492 - 498.
29. Robin ED, Gaudio R. Cor pulmonale. *DM* 1970; may: 138.
30. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1993; 104: 236 - 250.
31. Ruttner JR, Bartschi JP, Niedermann R, Schneider J. Plexogenic pulmonary arteriopathy and liver cirrhosis. *Thorax* 1980; 35: 133 - 136.
32. Sallam M, Watson WC. Pulmonary hypertension due to micro-thromboembolism from splenic and portal veins after portacaval anastomosis. *Br Heart J* 1970; 32: 269 - 271.
33. Sandoval J, Lupi E, Gaspar J, et.al. Factores activos y pasivos en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar en algunas cardiopatía y neumopatías. *Arch Inst Cardiol* 1981; 51: 67 - 74.
34. Senior RM, Britton RC, Turino GM, Wood JA, Langer GA, Fishman AP. Pulmonary hypertension associated cirrhosis of the liver and with portal shunts. *Circulation* 1968; 37: 88 - 95.
35. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988; 16: 1117 - 1120.
36. Van Benthuyzen KM, Dauber IM, Hyers TA, et.al. The role of platelets in hypertensive pulmonary vascular disease. *Fed Proc* 1981; 40: 794.
37. Wagenvoort CA. Lung biopsies and pulmonary vascular disease. In: Weir EK, Reeves JT, eds. *Pulmonary hypertension*. Mount Kisko, NY: Futura, 1984: 393 - 437.

38. Wanless IR. Coexist pulmonary and portal hypertension: yin and yang. *Hepatology* 1989; 10: 255 - 257.
39. Waxman K, Lazrove S, Shoemaker WC. Physiologic responses to operation in high risk surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 633 - 638.
40. Widimsky J. Acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is there a relationship?. *Eur Respir J.* 1991; 4: 137 - 140.