

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

GASTO CARDIACO EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ORIGEN
VARICEAL SECUNDARIA A HIPERTENSION PORTAL SECUNDARIA A INSUFICIENCIA
HEPÁTICA, BAJO TRATAMIENTO CON TERLIPRESINA.

TRABAJO DE INVESTGACION QUE PRESENTA

RENÉ CUECUECHA TIZAPÁN

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**SUB ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA**

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER.



ISSSTE

No. DE REGISTRO DE TESIS.

273.2015

MÉXICO, D.F.

JUNIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR.DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

DR.GUILEBALDO PATIÑO CARRANZA.
JEFE DE ENSEÑANZA.

DRA. MARTHA EUNICE
RODRIGUEZ ARELLANO.
JEFE DE INVESTIGACIÓN.

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER.
ASESOR DE TESIS.

*A mis abuelitos Narciso y Eloina por apoyarme en cada
momento*

*A mi padre René Cuecuecha Flores, por alentarme y ser mi
ejemplo a seguir*

*A mi hermano Rodolfo Camilo Cuecuecha Tizapán por ser mi
mejor amigo*

*A mi mamá Luz María Tizapán Armas y mi hermano Adolfo
Cuecuecha
Tizapán que desde
el cielo siempre
han cuidado de mí.*

INDICE.

Resumen.....	7
Abstract.....	8
Introducción.....	9
Insuficiencia hepática.....	10
Definición.....	10
Epidemiología.....	10
Patogenia.....	11
Diagnostico.....	11
Clasificación.....	12
Visión anatomopatologica.....	12
Visión clínica.....	12
Visión hemodinámica.....	12
Hipertensión portal.....	13
Fisiopatología.....	13
Clasificación.....	14
Prehepatica.....	14
Intrahepatica.....	14
Posthepatica.....	15
Hemorragia variceal.....	15
Historia natural.....	15
Medidas generales.....	16
Tratamiento.....	16
Gastropatía portal.....	20
Fisiopatología.....	20
Diagnostico.....	21
Tratamiento.....	22
Ascitis.....	22
Definición.....	22
Fisiopatología.....	23
Clasificación.....	23
Tratamiento.....	24

Hipertensión pulmonar en insuficiencia hepática.	28
Introducción.	28
Epidemiología.	28
Fisiopatología.	29
Diagnostico.	29
Clasificación.	30
Tratamiento.	31
Disfunción cardiaca.	34
Introducción.	34
Circulación hiperdinamica.	35
Fisiopatología.	35
Cardiomiopatía cirrótica.	36
Fisiopatología.	36
Disfunción sistólica.	36
Disfunción diastólica.	36
Incompetencia cronotrópica.	37
Anormalidades electrofisiológicas.	37
Fisiopatología.	37
Consecuencias clínicas.	38
Gasto cardiaco.	38
Concepto.	38
Valores normales.	38
Regulación.	39
Métodos de monitorización.	39
Invasivos.	39
Mínimamente invasivos.	40
No invasivos.	41
Resultados.	45
Bibliografía.	54

Resumen

ANTECEDENTES: Este estudio se realizó con la finalidad de valorar el gasto cardíaco en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen variceal secundaria a hipertensión portal, secundaria a insuficiencia hepática bajo tratamiento con terlipresina.

MATERIAL Y METODOS: 30 pacientes con hemorragia variceal secundaria a hipertensión portal, secundaria a insuficiencia hepática, determinando hipertensión portal por medio de medición de vena porta por ultrasonido doppler con diámetro mayor a 10 mm, a dichos pacientes se les realizó cardiomonitoreo continuo y medición del gasto cardíaco de forma no invasiva con ecocardiograma transtorácico durante el tratamiento con terlipresina a dosis de 2 mg IV cada 4 hrs por 48 hrs, terlipresina 1 mg IV cada 4 hrs por 72 hrs y al término del tratamiento.

RESULTADOS: Se obtuvo una correlación de Pearson para gasto cardíaco con dosis de 2 mg IV cada 4 hrs de terlipresina de -0.147 con una R^2 lineal de 0.022, y de -0.191 para la dosis de 1 mg IV c- 4 hrs, con una R^2 lineal de 0.037.

CONCLUSIONES: Se puede concluir que a menor frecuencia cardíaca mayor gasto cardíaco, lo cual va a tener impacto en el manejo de paciente, a corto plazo, al evitar complicaciones agudas, propias de la hipovolemia.

Abstract.

BACKGROUND: This study was conducted in order to assess cardiac output in patients with upper gastrointestinal variceal bleeding secondary to portal hypertension secondary to liver failure treated with terlipressin.

MATERIALS AND METHODS : 30 patients with variceal bleeding secondary to portal hypertension secondary to liver failure, portal hypertension determining by measuring portal vein Doppler ultrasound with larger diameter 10 mm , these patients underwent continuous measurement and cardiac monitoring cardiac output noninvasively by transthoracic echocardiography during treatment with terlipressin at doses of 2 mg IV every 4 hours for 48 hours , terlipressin 1 mg IV every 4 hours for 72 hours.

RESULTS: Pearson correlation for cardiac output with 2 mg IV every 4 hrs terlipressin of -0.147 on a linear R² 0.022 was obtained, and -0.191 for the dose of 1 mg IV c 4 hours, with a R² 0.037 linear.

CONCLUSIONS: We conclude that the lower heart rate increased cardiac output , which will impact the patient's hand , short-term , to avoid sharp , hypovolemia own complications

Introducción.

El gasto cardiaco, es la cantidad de sangre que es bombeada por el corazón hacia la aorta cada minuto¹. Existen diferentes métodos de medición los cuales se clasifican en invasivos, mínimamente invasivos y no invasivos². En pacientes con hipertensión portal (HTP) y cirrosis se genera un estado hiperdinámico el cual incrementa el gasto cardiaco, reduce la resistencia vascular sistémica y la presión arterial sistémica³.

El desarrollo de hipertensión portal es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática. Sus consecuencias (hemorragia por rotura de varices esofágicas, ascitis y trastornos de la función renal, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), gastropatía y colopatía de la HTP, encefalopatía hepática, síndrome hepatopulmonar y síndrome hepatorenal, entre otras) representan la principal causa de muerte y de trasplante hepático en los pacientes cirróticos^{4,5,6}.

La hipertensión portal se define hemodinámicamente como un aumento patológico de gradiente de presión portal y por la formación de colaterales portosistémicas que derivan parte del flujo portal a la circulación sistémica⁷, los valores normales del gradiente de presión portal son de 1-5 mmHg. Los valores de gradiente entre 5-9 mmHg corresponden a hipertensión portal preclínica. La hipertensión portal es clínicamente significativa cuando aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad o cuando el gradiente de presión portal excede 10 mmHg^{4,6,7}.

El sangrado variceal es el último paso de una serie de eventos que comienzan con un incremento de la presión portal, seguidos del desarrollo y la dilatación progresiva de las várices hasta que estas finalmente se rompen y sangran⁷.

La aparición de várices en pacientes compensados indica un cambio de estadio clínico, desde muy bajo de muerte a un año (1%) a un estadio de riesgo intermedio (3.4%). La aparición del sangrado variceal es un evento catastrófico, con un riesgo muy alto de muerte a un año (57%)⁸.

El manejo adecuado en la resucitación con líquidos, sangre o expansores de volumen se debe realizar de manera cuidadosa en estos pacientes. Se ha de evitar la hipotensión prolongada, para prevenir infección, falla renal y deterioro de la función hepática, los cuales se asocian a un riesgo incrementado de resangrado y muerte⁹. El tratamiento inicial para el sangrado variceal agudo está basado en la combinación de fármacos vasoactivos con la terapia endoscópica¹⁰.

El objetivo del tratamiento farmacológico es reducir la presión portal, la cual se correlaciona estrechamente con la presión variceal. En este contexto la terlipresina deberá ser la primera elección, debido a que es el único fármaco que ha demostrado mejorar la supervivencia¹¹.

La terlipresina es un análogo de acción prolongada de la vasopresina que presenta mayor selectividad sobre los receptores V1 que sobre los V2^{12,13}, es un análogo de la vasopresina, las endopeptidasas dividen esta prodroga y la transforman en su metabolito activo lisina vasopresina^{14,15}.

La terlipresina tiene otros efectos en pacientes con otro tipo de complicaciones, como la hipertensión pulmonar (HP) asociada a cirrosis¹⁶, la cual se encuentra presente hasta en el 0,5-5% de los pacientes con hipertensión portal¹⁷, en este tipo de pacientes la terlipresina actúa a nivel de vasculatura pulmonar causan una reducción significativa en la presión pulmonar junto con mejora hemodinámica sistémica¹⁶.

Las estrategias de tratamiento más comúnmente empleadas para hipertensión pulmonar se basan en recomendaciones para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática gestión¹⁸. El único tratamiento que mejora supervivencia es el trasplante hepático,¹⁹. Sin embargo la terapia farmacológica a base de terlipresina puede disminuir la presión de la arteria pulmonar en pacientes con cirrosis hepática²⁰.

Insuficiencia hepática.

Definición.

La insuficiencia hepática crónica o cirrosis hepática es una enfermedad asociada a falla hepática, se caracteriza por un proceso difuso de fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal, que puede presentarse como etapa final de diversas enfermedades hepáticas de diferentes causas²¹.

El término cirrosis fue propuesto por Laennec hace más de 180 años. Deriva de la palabra griega *σχίρροξ* en latín *scirro*) que se traduce tanto por “amarillo grisáceo” como por “duro” y se refiere a la coloración y consistencia que adquiere el hígado en este proceso. En 1977, expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), partiendo de los datos morfológicos consideraron los siguientes criterios para definir la cirrosis²¹:

- a) que el proceso sea difuso para excluir lesiones locales o focales
- b) que exista necrosis, con lo que queda excluida la fibrosis hepática congénita
- c) debe existir regeneración nodular y fibrosis difusa, quedando excluida la hiperplasia nodular regenerativa
- d) debe haber distorsión del patrón arquitectural y alteración vascular^{21, 22}.

Epidemiología.

La cirrosis hepática es una enfermedad frecuente en el mundo, y su prevalencia es variable de un país a otro dependiendo de los factores etiológicos²³. La cirrosis suele manifestarse hacia la cuarta o quinta década de la vida, aunque hay casos juveniles e incluso infantiles, y no es excepcional que un paciente sea portador de una cirrosis durante muchos años, y ésta se manifieste en la senectud o incluso sea un hallazgo de autopsia^{22,23}.

Patogenia.

Los siguientes mecanismos fisiopatológicos son importantes en el desarrollo de cirrosis hepática de cualquier etiología: a) necrosis o lisis de hepatocitos con pérdida del parénquima hepático e inflamación; b) fibrogénesis (depósito de matriz extracelular); c) cambios en el crecimiento celular (hiperplasia, regeneración) y d) alteraciones vasculares y circulatorias²³.

La necrosis y lisis de hepatocitos e inflamación crónica y continua constituyen un estímulo y factor perpetuador de proliferación y crecimiento de los hepatocitos y del proceso de fibrogénesis^{23,24,25}. En la cirrosis se producen citocinas profibrogénicas tales como factor transformante del crecimiento β 1 (TGF- β 1-transforming growth factor beta-1) que inician y perpetúan la activación de las células estrelladas hepáticas transformadas en el fenotipo de miofibroblastos. Los miofibroblastos se contraen, proliferan y producen colágeno y otros componentes de la matriz extracelular. El desarrollo de cirrosis se acompaña de un marcado incremento en el contenido de colágeno y depósito de matriz extracelular producida principalmente por las células estrelladas activadas y transformadas en miofibroblastos^{23,24,25}.

Inicialmente la fibrosis aparece en las zonas periportales y pericentrales. Si la fibrogénesis se perpetúa se producen puentes o septos de fibrosis que conectan los espacios portales y los espacios porta con las venas centrolobulillares alterando la arquitectura hepática y formándose nódulos de regeneración hepatocitaria^{23,24,25}. El depósito de matriz extracelular celular y colágeno en el espacio de Disse conlleva la formación de pseudomembranas localizadas en el endotelio sinusoidal, lo que se conoce como "capilarización de los sinusoides". Esto produce una barrera adicional creada entre la luz sinusoidal y los hepatocitos que impide el intercambio de sustancias entre la sangre sinusoidal y las células parenquimatosas, siendo los hepatocitos más vulnerables al daño isquémico y nutritivo. Un proceso de angiogénesis acompaña al proceso fibrogénico produciendo en el hígado "neovasos" que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la hipertensión portal. La destrucción del parénquima combinada con la regeneración e hiperplasia de células parenquimatosas, la estrangulación fibrótica del tejido hepático y las alteraciones vasculares contribuyen a la transformación nodular del hígado²³.

Diagnostico.

Los exámenes de laboratorio y gabinete permiten determinar la existencia de daño hepático crónico. De forma frecuente existe elevación de 2-3 veces el valor de referencia de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]), prolongación del tiempo de trombina, hipoalbuminemia, ictericia, entre otros. Cuando existen factores de riesgo, es importante la búsqueda de antígeno de superficie para VHB, anticuerpos contra VHC, anticuerpos antimitocondriales y anticuerpos antinucleares en casos de hepatitis autoinmune o cirrosis biliar primaria²⁶.

Los estudios de imagen (ultrasonido, tomografía, gammagrafía) evalúan la existencia de cambios macroscópicos hepáticos, como degeneración nodular o esplenomegalia. El estándar de oro para determinar la presencia de fibrosis es la biopsia hepática. Morfológicamente se divide en macronodular, cuando existen nodulos de > 3 mm de diámetro, y micronodular, en caso contrario. Cuando persiste elevación de ALT y AST, existe hepatitis crónica activa hasta en el 20% de los casos. Sin embargo, para confirmar el diagnóstico de cirrosis deben coexistir nodulos de regeneración^{46,47}.

Clasificación.

Visión anatomopatológica.

El hígado sano tiene una pequeña cantidad de colágeno y de tejido conectivo. Cuando se genera alguna causa que condicione inflamación, se produce un proceso dinámico de formación continua, degradación y remodelación de matriz extracelular que tiene como consecuencia una acumulación progresiva de matriz extracelular^{23,29}. No obstante, a largo plazo en muchos casos la transformación estructural cirrótica y la fibrosis pueden ser irreversibles^{23,30,31}. Entre los más frecuentes sistemas de estadificación de fibrosis está la escala METAVIR que distingue 4 estadios: estadio F0 con ausencia de fibrosis, estadio F1 con fibrosis portal, estadio F2 con fibrosis periportal, estadio F3 con fibrosis en puentes y estadio F4 que representa la cirrosis hepática. Otras escalas como los sistemas de puntuación de Knodell, Ishak y Scheuer evalúan semicuantitativamente la fibrosis en la biopsia hepática^{23,29}.

Visión clínica.

En la cirrosis se distingue la fase o estadio compensado, subdividida en estadios 1 y 2 según la ausencia o presencia de varices (hipertensión portal clínicamente significativa)²³. La cirrosis descompensada se define por el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal (ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática) o insuficiencia hepática (ictericia). Este estadio se puede subdividir en un estadio más grave (estadio 4) definido por la presencia de hemorragias por varices recurrentes, ascitis refractaria, hiponatremia y/o síndrome hepatorenal^{23,29}.

Visión hemodinámica.

La hipertensión portal se desarrolla progresivamente en el curso natural de la enfermedad hepática crónica y es el factor pronóstico principal de la misma^{5,21,23,32}. Se define por un aumento del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) por encima de valores normales (1-5 mm Hg) y se considera clínicamente significativa por encima de 10 mm Hg^{5,21,32}, valor a partir del cual se desarrollan las complicaciones de la hipertensión portal y la aparición de varices esofagogástricas^{5,23}. La hemorragia digestiva y ascitis ocurren cuando el GPVH está por encima de 12 mm Hg. En cirrosis descompensada, un GPVH por encima de 20 mm Hg es un importante predictor de un mal pronóstico de la hemorragia por varices y del desarrollo de ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorenal^{21,23,29}.

Hipertensión portal.

El desarrollo de hipertensión portal (HTP) es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática. Sus consecuencias (hemorragia por rotura de varices esofágicas, ascitis y trastornos de la función renal, peritonitis bacteriana espontánea [PBE], gastropatía y colopatía de la HTP, encefalopatía hepática, síndrome hepatopulmonar y síndrome hepatorenal, entre otras) representan la principal causa de muerte y de trasplante hepático en los pacientes cirróticos⁴. La mejor comprensión de los acontecimientos fisiopatológicos de este síndrome ha supuesto una mejoría significativa en el manejo de sus complicaciones. La HTP se define por un aumento del gradiente porto cava (GPC) por encima de valores normales (1-5 mm Hg), considerándose clínicamente significativa cuando el valor del gradiente supera los 10 mm Hg, umbral a partir del cual se desarrollan las complicaciones de la HTP^{4,5,7}.

Fisiopatología.

El sistema portal comienza y termina en capilares. Se origina en el mesenterio, intestino y bazo. El retorno venoso del bazo se realiza por la vena esplénica, en la que desembocan las venas gástricas cortas, y posteriormente se unen la venas mesentérica inferior, superior y coronaria formando la vena porta.⁴

En el hilio hepático la vena porta se divide en dos troncos mayores y luego en otros que terminan en pequeñas ramas que penetran en la placa limitante del tracto portal y por último en los sinusoides hepáticos.

El retorno venoso de éstos se produce formando las venas hepáticas, que confluyen en tres venas suprahepáticas que desembocan en la cava inferior y posteriormente en la aurícula derecha.

El sistema portal es de baja presión, proporciona el 75% del flujo sanguíneo hepático y aporta al hígado oxígeno, hormonas y nutrientes.

El síndrome de HTP se caracteriza por la existencia de un aumento patológico de la presión hidrostática en el territorio venoso portal. Este aumento sostenido de la presión portal provoca la formación de una extensa red de vasos colaterales que intentan descomprimir el sistema, derivando parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica sin pasar por el hígado. De estas colaterales, las varices esofágicas tienen especial relevancia. Según la ley de Ohm, que rige cualquier sistema hidrodinámico, la diferencia de presión hidrostática entre los dos extremos de un vaso (presión de perfusión) viene determinada por la interrelación entre dos factores: el flujo sanguíneo a través del mismo (Q) y la resistencia vascular que se enfrenta a este flujo (R). Esta relación se expresa por la ecuación: Gradiente de presión = Q x R. Aplicada al sistema portal, el gradiente de presión portal (la diferencia entre la presión portal y la presión de la vena cava inferior)^{4,5,7}.

Los factores que influyen en la resistencia vascular vienen relacionados por la ley de Poiseuille: $R = (8 \eta L) / r^4$, donde "η" es el coeficiente de viscosidad de la sangre, "r" es el radio del vaso y "L" su longitud⁴.

El incremento de la RVIH es el mecanismo patogénico inicial de la HTP, que se mantiene y agrava por el aumento del flujo sanguíneo esplácnico, secundario a vasodilatación arteriolar^{4,5}.

Las estructuras responsables de dicho componente dinámico son los miofibroblastos portales y septales, las células estrelladas y las vénulas portales. Estudios recientes han demostrado que existe un déficit en la producción de óxido nítrico (NO) en el hígado cirrótico, y éste parece ser el principal factor responsable del desarrollo de HTP en la cirrosis⁴.

En el hígado sano, las células del endotelio sinusoidal aumentan la producción basal de NO en respuesta al aumento de flujo portal.

Los pacientes cirróticos no son capaces de llevar a cabo esta inducción por unión de la isoforma constitutiva (eNOS) a la proteína inhibitoria caveolina-1

La teoría más aceptada para explicar el desarrollo de las alteraciones circulatorias es la teoría de la vasodilatación arterial^{4,5}

La HTP induciría un aumento de la síntesis de factores vasodilatadores en el territorio esplácnico y de forma compensadora, se desencadenaría un aumento de actividad de los mecanismos presores centrales: sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático y sistema arginina-vasopresina que agrava el componente dinámico de la HTP^{4,6,7}

Clasificación.

Prehepática.

La obstrucción se produce en el eje esplenoportal previo al hígado. Las causas más frecuentes son la trombosis esplénica o portal secundaria a diátesis trombótica o por compresión extrínseca de origen tumoral. El diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante ecografía-doppler. La función hepática suele ser normal y no es frecuente la esplenomegalia y el hiperesplenismo.^{4,6}

Intrahepática.

Presinusoidal

La obstrucción se produce a nivel de los radicales intrahepáticos de la vena porta, siendo el GPVH normal o aumentado en algunas ocasiones en la HTP idiopática. Las causas más frecuentes son la esquistosomiasis (causa más frecuente de este tipo de hipertensión en los países en vías de desarrollo), la esclerosis hepatoportal, la fibrosis hepática congénita, la sarcoidosis y, menos frecuentemente, la cirrosis biliar primaria en sus estadios iniciales.^{4,6}

Sinusoidal

Las causas más frecuentes son la cirrosis hepática (en el 90% de los casos), la hepatitis aguda alcohólica y la intoxicación por vitamina A. Se produce por capilarización de los sinusoides y por compresión por los nódulos de regeneración.^{4,6}

Postsinusoidal

La obstrucción se produce en la vena centrolobulillar por alteraciones intravasculares como en la enfermedad veno-oclusiva o la esclerosis hialina centrolobulillar (alcohólica) o por compresión como en la transformación nodular parcial.^{4,6}

Posthepática.

Se produce por alteraciones en el drenaje venoso procedente del hígado comprendido por las venas suprahepáticas y la cava inferior. En el estudio hemodinámico, el GPVH es normal pero con la PSHE y PSHL elevadas. Aunque el caso típico es el síndrome de Budd-Chiari (trombosis de las venas suprahepáticas), la causa más frecuente es la insuficiencia cardíaca congestiva. Otras menos frecuentes son las membranas, tumores y trombosis de la cava y la pericarditis constrictiva.^{4,6}

Clasificación de la hipertensión portal (HTP) en función del gradiente de presión venosa hepática

TIPO DE HTP	PRESIÓN PORTAL	PSHE	PSHL	GPVH
PREHEPÁTICA	↑	NORMAL	NORMAL	NORMAL
INTRAHEPÁTICA PRESINUSOIDAL	↑	NORMAL	NORMAL	NORMAL
SINUSOIDAL	↑	↑	NORMAL	↑
POSTSINUSOIDAL INTRAHEPÁTICA	↑	↑	NORMAL	↑
POSTHEPÁTICA	↑	↑	↑	NORMAL

PSHE: presión suprahepática enclavada; PSHL: presión suprahepática libre

Hemorragia variceal.

La hemorragia variceal es una de las complicaciones más serias de los pacientes con cirrosis, particularmente en aquellos pacientes que han desarrollado descompensación clínica (ascitis, encefalopatía, episodio previo de hemorragia o ictericia). El sangrado en este escenario clínico es causado con mayor frecuencia por VE (65-70%) o por VG (10-15%)^{5,6,10}

Historia natural.

Los estudios clínicos muestran que el episodio de sangrado remite espontáneamente en un 40 a un 50% de los pacientes^{5,6,11}

La incidencia de resangrado es de un 30 a un 40% en las primeras 6 semanas; el mayor riesgo se presenta en los primeros 5 días, con una disminución al riesgo basal posterior a las 6 semanas.^{6,33}

Indicadores frecuentemente reportados que aumentan el riesgo de muerte son: la clasificación Child-Pugh, nitrógeno de la urea o creatinina, sangrado activo en la endoscopia, choque hipovolémico y carcinoma hepatocelular^{5,6,33}

Por ello, el pronóstico de pacientes con sangrado variceal agudo está determinado por la presión portal³⁴ y factores clínicos, como serían la gravedad de la enfermedad hepática, la magnitud del sangrado y el estatus bioquímico.^{5,6,33}

Medidas generales.

Tratamiento.

El manejo del sangrado variceal continúa siendo un reto clínico por su alta mortalidad. El sangrado variceal agudo debe manejarse en una unidad de terapia intensiva por un equipo médico experimentado, incluyendo enfermeras bien entrenadas, hepatólogos clínicos, gastroenterólogos, endoscopistas, radiólogos intervencionistas y cirujanos.^{5,6}

El manejo adecuado en la resucitación con líquidos, sangre o expansores de volumen se debe realizar de manera cuidadosa en estos pacientes. Se ha de evitar la hipotensión prolongada, para prevenir infección, falla renal y deterioro de la función hepática, los cuales se asocian a un riesgo incrementado de resangrado y muerte⁵.

Una vez que el paciente tiene una hemorragia por varices esofágicas, los factores que se han asociado a un peor pronóstico (definido por la ausencia de control de la hemorragia inicial y resangrado precoz en los primeros 5 días) son el GPVH mayor de 20 mm Hg, la puntuación de Child, la inestabilidad hemodinámica definida por presión arterial sistólica (PAS) menor de 100 mm Hg y la etiología no alcohólica.⁴

Se recomienda una hemoglobina de 7 a 8 g/dL, con cifras superiores en pacientes con cardiopatía o sangrado activo^{5,6}.

El tratamiento inicial para el sangrado variceal agudo está basado en la combinación de fármacos vasoactivos con la terapia endoscópica. La endoscopia diagnóstica debe realizarse tan pronto como sea posible después del ingreso (dentro de las primeras 12 h), especialmente en pacientes con sangrado clínicamente importante⁵.

Una demora más prolongada (hasta 24 h) puede ser aceptable en caso de sangrados menores (pacientes estables con presión sistólica > 100 mmHg y frecuencia cardíaca < 125 lpm) con respuesta completa a los vasoconstrictores o en caso de no disponer de manera inmediata del equipo o de un endoscopista.^{5,35,36}

Fármacos vasoactivos.

El objetivo del tratamiento farmacológico es reducir la presión portal, la cual se correlaciona estrechamente con la presión variceal.^{4,5}

La terlipresina deberá ser la primera elección, debido a que es el único fármaco que ha demostrado mejorar la supervivencia^{5,6}

TABLA 1.-Fármacos vasoactivos en sangrado variceal por hipertensión portal

TERLIPRESINA	IV; 2 mg/4 h durante 48 h, luego 1 mg/4 h hasta completar 5 días Reducción mortalidad Efecto colateral más común dolor abdominal; Efecto colateral más grave isquemia < 3%; beneficio en Síndrome Hepatorenal
SOMATOSTATINA	IV; bolo inicial 250 mg, luego infusión 250 mg/h manteniendo hasta 24 h después de ceder hemorragia digestiva alta o 5 días Repetir bolo hasta 3 veces en la primera hora si STD no cedió Efecto colateral leves: náuseas, vómito e hiperglucemia Efecto colateral graves raros No reduce mortalidad
OCTREOTIDE	IV; 50 µg en bolo, luego 25-a 50 µg/h en infusión durante 5 días No reduce mortalidad Equiparable a la terlipresina

Terlipresina

La terlipresina es un análogo de acción prolongada de la vasopresina que presenta mayor selectividad sobre los receptores V1 que sobre los V2, por medio de los cuales genera la vasoconstricción mediada por el músculo liso vascular.^{12,14} Las endopeptidasas dividen esta prodroga y la transforman en su metabolito activo, la lisina vasopresina¹⁴. La terlipresina tiene una vida media y una duración de acción mayores que las de la arginina vasopresina (6 horas contra 6 minutos y 2 a 10 horas contra 30 a 60 minutos, respectivamente)^{12,14,15,16}

Somatostatina

La somatostatina está compuesta por varios péptidos, se detectó por primera vez en el hipotálamo y controla la liberación de las hormonas hipofisarias. La somatostatina está formada por 14 residuos de aminoácido en forma de anillo que se une por un puente disulfuro formado entre dos residuos de cisteína.

Se han aislado dos formas de somatostatina que extienden el terminal aminoácido hasta 28 ó 25 residuos aminoácidos y que poseen una actividad biológica mayor que la 14-somatostatina a la hora de inhibir la secreción de hormona de crecimiento.³⁷

Aunque la somatostatina fuese detectada en el hipotálamo por primera vez y es donde existe en concentraciones más altas, se sabe que el 90% se encuentra en otras zonas. Se ha localizado en los cuerpos celulares del complejo amigdalino, área periventricular anterior, zona incierta del área interpeduncular, sistema límbico, neocórtex, corteza cerebral hipocámpica y en los ganglios de la raíz dorsal. Además los terminales nerviosos que reaccionan ante la somatostatina se localizan en muchas otras áreas. Fuera del sistema nervioso se localiza en el páncreas, tracto gastrointestinal, retina, glándulas tiroideas y en las células A o D de los islotes de Langerhans. Parece que coexiste con la b-endorfina en las células D.³⁷

Es un fármaco que produce vasoconstricción esplácnica, y por lo tanto reducción del flujo portal y portocolateral, sin efectos secundarios significativos. Su acción parece estar mediada por la capacidad de inhibir la liberación de péptidos vasoactivos endógenos, como glugagón, polipéptido intestinal vasoactivo o sustancia P.³⁷

A través de la experiencia de más de 3 décadas se conoce el efecto creciente de dosis más altas (500 mg/h) en el GPVH, con mayor eficacia clínica en el subgrupo de pacientes con sangrado activo durante la endoscopia de urgencia.^{5,6}

Octreotide.

Octapéptido sintético derivado de la somatostatina natural, con efectos farmacológicos similares, pero con una duración de acción superior. Actúa principalmente como inhibidor de la secreción patológicamente aumentada de la hormona de crecimiento, y otros péptidos como el glucagón, insulina, serotonina, gastrina; sintetizados en el sistema endocrinogastro-entero-pancreático.. Se ha demostrado un perfil de seguridad similar a la somatostatina y un efecto equiparable a la terlipresina.

Terapia endoscópica.

La ligadura endoscópica consiste en la colocación de bandas elásticas sobre una varice con el propósito de provocar la isquemia, necrosis y posterior cicatrización de la misma. Las sesiones de tratamiento se repiten cada 14-21 días, hasta la erradicación de las varices (habitualmente son necesarias 3-4 sesiones)^{4,6}.

La terapia endoscópica se recomienda ampliamente en todo paciente con sangrado variceal agudo. La ligadura endoscópica ha demostrado ser efectiva en el control del sangrado agudo y en prevenir el resangrado comparada con el tratamiento médico con vasopresina o taponamiento con balón^{4,6,7}.

La escleroterapia usando adhesivo tisular (N-Butil-Cianoacrilato) puede ser usada en sangrado activo, toda vez que la ligadura endoscópica sea técnicamente difícil y es recomendada como terapia en pacientes con hemorragia variceal secundaria a varices gástricas aisladas (IGV) tipo 1 y 2, varices esofagogastricas (GOV) tipo 2^{5,6}.

Una vez erradicadas, se debe realizar una revisión endoscópica cada 3-6 meses para valorar la recurrencia de las varices y la necesidad de sesiones adicionales de ligadura.⁴

Terapias de rescate.

En un 10-20% de los pacientes, el sangrado variceal no responde al tratamiento endoscópico y/o farmacológico inicial. Si el sangrado es leve y el paciente se encuentra estable, se debe intentar un segundo procedimiento endoscópico. Si esto falla, o el sangrado es grave, se debe ofrecer un tratamiento derivativo previo a un deterioro mayor del estado clínico del paciente. Las terapias de rescate por falla a tratamiento incluyen el taponamiento con balón y las derivaciones portosistémicas. En casos de sangrado masivo no controlado, se debe considerar la colocación de un balón de Sengstaken-Blakemore^{4,5,6}.

Taponamiento con balón

La colocación de un balón en el esófago tiene como objetivo primordial detener mediante un método mecánico el sangrado de tubo digestivo de origen variceal; los balones más comúnmente utilizados son el de Linton Nachlas y el balón de Sengstaken-Blakemore.^{4,5,6} La colocación del balón logra detener el sangrado de manera temporal en un 40-90% de los pacientes³⁸

La terapia con balón debe ser usada solamente en hemorragia masiva como un puente temporal hasta que el tratamiento específico pueda ser instaurado, en un plazo no mayor a 24 hrs.⁵

Técnica para colocación de sonda de balones, Sengstaken-Blakemore.

- I. Marcar la Sengstaken-Blakemore.
- II. Comprobar el buen funcionamiento de los dos balones (gástrico y esofágico) y de la sonda gástrica.
- III. Lubricar la sonda SB ; desinflar los dos balones.
- IV. Introducir la sonda SB en el esófago a través de la fosa nasal.
- V. Confirmar la posición del balón gástrico en el estómago.
- VI. Inflar el balón gástrico. Utilizar 200-250 cc de aire. (se puede aplicar una tracción de 250-300 gr).
- VII. Comenzar la aspiración gástrica.
- VIII. Inflar el balón esofágico. Inflar el balón esofágico hasta una presión de 35-40 mmHg (aprox. 50 ml de aire).
- IX. Desinflar los balones. A las 24 horas se debe desinflar el balón esofágico y a las 36-48 horas el gástrico.
- X. Siempre desinflar primero el balón esofágico.

Stents metálicos autoexpandibles.

Indicada en pacientes con hemorragia variceal de difícil control , en comparación con el taponamiento con balones , los stents tienen menos complicaciones inmediatas.^{5,6}

Cortocircuito transyugular intrahepático portosistémico.

El TIPS consiste en la creación de un canal a través del parénquima hepático, conectando una rama de la vena portal con una vena hepática. Esta comunicación se logra por medio de técnicas de radiología intervencionista. El canal se mantiene permeable con un stent metálico autoexpandible idealmente cubierto.⁵

Gastropatía portal.

La gastropatía portal hipertensiva, es considerada en la actualidad como una enfermedad clínica y endoscópica con hallazgos histológicos más o menos característicos y con funcionamiento alterado de la mucosa gástrica; con capacidad de producir sangrado digestivo en el paciente con hipertensión portal^{39,40}.

La GPH ocasiona menos del 10% de los sangrados agudos por hipertensión portal. Estudios pequeños han sugerido que el uso de octreotide puede ser útil en el control del sangrado agudo.³⁹

Fisiopatología.

Experimentalmente se ha demostrado que en la hipertensión portal la mucosa gástrica no se encuentra congestiva, sino hiperémica por aumento del flujo sanguíneo. Esta hiperemia es, en parte, debida a un exceso de producción de óxido nítrico y revierte con inhibidores de la síntesis de éste, así como con vasoconstrictores espláncnicos como somatostatina, terlipresina y propranolol^{40,41}.

Los mecanismos involucrados en la aparición de la gastropatía hipertensiva portal no son claros. La hipertensión portal es una condición necesaria aunque no suficiente y, si bien el riesgo de GHP se relaciona tanto con el grado de hipertensión portal como con el de insuficiencia hepática, también puede presentarse en pacientes con hipertensión portal extrahepática⁴⁰

Puntualizando causas dentro de la fisiopatología de la gastropatía portal⁴⁰:

- ❖ Aún no está esclarecida
- ❖ Anormalidades fisiológicas interrelacionadas
- ❖ Alteraciones hemodinámicas sistemáticas

- Aumento de vasodilatadores endógenos (glucagón, prostaciclina, óxido nítrico y endotelinas)
- Disminución de vasoconstrictores endógenos
- ❖ Alteraciones de la microcirculación de la mucosa gástrica
 - Disminución del flujo sanguíneo gástrico
- ❖ Alteración de la barrera mucosa gástrica
 - Alteraciones funcionales del estómago
 - Disminución del ácido clorhídrico y bicarbonato
 - Hipergastrinemia
 - Pepsinógeno sérico bajo

Diagnostico.

Endoscopico

Desde la primera descripción de Mc Cormack en 1985, citado por Ferrarin, et al,⁴² esta enfermedad se ha clasificado de diferentes formas, pero las lesiones elementales que hoy se consideran apenas difieren de las iniciales.⁴⁰

La gastropatía se clasifica en leve y grave.

- I. Leve: La constituye el patrón en mosaico, también llamada en piel de serpiente, formado por múltiples áreas poligonales de pequeño tamaño rodeadas por un borde deprimido de color claro. Esta lesión es la forma más frecuente de gastropatía, y morfológicamente representa una exageración del patrón normal de las áreas gástricas.⁴³
- II. Grave cuando al patrón en mosaico se añaden signos rojos de cualquier variedad. Estos incluyen lesiones antes denominadas puntos rojos o manchas rojo cereza, cuya diferencia endoscópica es difícil y probablemente ambas formen parte de un mismo espectro.

Recientemente se incluye también dentro de la forma grave aquel patrón en mosaico en el que la areola es roja.

La gastropatía afecta al fundus y al cuerpo del estómago en el 75 % de los casos, con o sin extensión antral, y sólo el 6 % se encuentra confinada al antro.⁴⁰

Histológico.

Destacan las alteraciones morfológicas de la microcirculación gástrica como mecanismo de producción de la lesión de la mucosa gástrica, su traducción histológica, hace que la enfermedad sea definida como un proceso donde predomina la congestión sobre la inflamación^{40,44}.

Tratamiento.

Farmacológico.

Los medicamentos que bloquean la secreción ácida y los protectores de la mucosa gástrica no demuestran utilidad. El propranolol constituye el tratamiento estándar en el manejo crónico, luego del estudio aleatorio y controlado de Pérez- Ayuso ⁴⁵ que demostró una significativa reducción en el resangrado en comparación con placebo, mientras la somatostatina o el octeótride constituyen la elección en el tratamiento de la hemorragia aguda, basado en la utilidad sugerida en modelos experimentales y algunos estudios en humanos.⁴⁰

La terapia con estrógenos-progesterona se ha utilizado con éxito para controlar el sangrado recurrente en pacientes con malformaciones vasculares gastrointestinales, y varias comunicaciones aisladas también han demostrado un efecto beneficioso en pacientes con ectasia vascular gástrica.⁴⁷

Radiológico.

El shunt porto sistémico transyugular intrahepático constituye la terapia alternativa de elección. Diversos estudios muestran una significativa reducción o resolución endoscópica luego de instalar un shunt porto sistémico intrahepático y una clara reducción en el riesgo de resangrado y requerimientos transfusionales^{5,40,48}

Endoscópico.

Recientemente la terapia endoscópica, mediante coagulación con plasma de argón o láser (Nd: YAG); constituye la terapia de elección, ya que permiten tratar superficialmente y con bajo riesgo extensas áreas del estómago. Una sesión de fulguración con argón o láser es suficiente para mejorar las lesiones localizadas sólo en el antro, se redujeron las necesidades transfusionales en el 85 % de los casos. Los resultados son peores en la forma difusa al ser más extensa el área afectada.^{40,43}

Quirúrgico.

Para pacientes seleccionados, con hemorragia recurrente o incontrolable, la antrectomía constituye una opción curativa, pero en pacientes con cirrosis e hipertensión portal se asocia a una alta morbimortalidad.^{40,47,48}

Ascitis

Definición.

Acumulación anormal de líquido seroso, producido por ultrafiltración del plasma, en el interior de la cavidad peritoneal en el espacio que hay entre el peritoneo visceral y el peritoneo parietal⁴⁹.

Fisiopatología.

Existen tres teorías:

1. Volumen circulante bajo:

La hipertensión portal provoca una contracción del volumen circulante efectivo, debido a un fenómeno primario, la extravasación de fluido linfático dentro de la cavidad peritoneal como resultado de una presión hidrostática aumentada secundaria a la hipertensión portal^{50,51}. Como consecuencia, el volumen plasmático efectivo disminuye y el sodio es reabsorbido vía renal a través de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, estimulando baroreceptores que provocan aumento de noradrenalina probablemente responsable de la vasoconstricción renal y el aumento de la vasopresina^{50,51}.

2. Volumen circulante elevado:

Postula que el evento inicial es una retención primaria de sodio y agua por el riñón, que conlleva a la expansión del volumen plasmático, resultando en extravasación de líquido dentro de la cavidad abdominal.⁵⁰

En realidad la retención de sodio precede a la formación de ascitis. El aumento de la presión venosa hepática, se transmite a los sinusoides que tienen una rica inervación y receptores de presión. La expansión del volumen plasmático sería responsable del desarrollo de ascitis.⁵¹

3. Hipótesis de la vasodilatación arterial periférica:

El cirrótico está en un estado de vasodilatación arterial debido a la presencia de shunts arterio-venosos. Esto lleva a menor llenado del árbol vascular y aumento hormonal de renina, angiotensina aldosterona, noradrenalina y vasopresina. Lo que conlleva a vasoconstricción renal y retención de sodio y agua. El factor natriurético está aumentado en cirróticos con ascitis, como expresión de un intento compensador que no logra su objetivo. La característica disminución de eliminación de agua libre del cirrótico, es secundaria al aumento de la hormona antidiurética. La vasodilatación esplácnica está mediada por el óxido nítrico, que es un poderoso vasodilatador presente en las células endoteliales y que actúa en forma paracrina. Además, el aumento de la presión sinusoidal, conduce a una mayor producción de linfa: Los sinusoides no poseen membrana basal lo que los hace muy permeables. El flujo linfático aumenta linealmente con el aumento de la presión y la presión hidrostática elevada en el sinusoides hace que el flujo atraviese el espacio de Disse y se produzca una extravasación de linfa al peritoneo a través de la cápsula hepática.^{49,50}

Clasificación.

De acuerdo con la clasificación establecida por el club internacional de la ascitis⁵² tenemos lo siguiente:

Ascitis no complicada

Es la ascitis no infectada, no refractaria y sin síndrome hepatorenal. Se distinguen 3 grados:

- Grado 1: ascitis mínima que solo se detecta por ecografía. No precisa tratamiento, si bien se recomienda reducir la ingesta de sodio, pero si, hacer un control evolutivo, ya que el paciente puede desarrollar ascitis más importante.
- Grado 2: ascitis moderada que se manifiesta por distensión abdominal moderada. Se trata con restricción de sodio y diuréticos.
- Grado 3: ascitis severa que se manifiesta por distensión abdominal importante a tensión. Precisa tratamiento con restricción de sodio, diuréticos y paracentesis evacuadora. Cada uno de estos grados se puede acompañar o no de edemas en las extremidades inferiores

Ascitis refractaria

El club internacional de la ascitis caracterizó dos subtipos diferentes de ascitis refractaria: La ascitis resistente al tratamiento diurético y la ascitis intratable con diuréticos:

- Ascitis resistente al tratamiento diurético: aquella que no se consigue eliminar o que es seguida por una ascitis tensa antes de las 4 semanas, a pesar de que el paciente esté recibiendo una dieta sin sal (50 mEq/día) y tratamiento diurético a dosis máximas (400 mg de espironolactona y 120 mg de furosemida).
- Ascitis intratable: aquella en la cual el paciente presenta complicaciones inducidas por el tratamiento diurético, lo que impide administrar las dosis necesarias para la resolución de la ascitis.

Tratamiento.

Farmacológico.

Vaptanos

Los antagonistas no peptídicos de la vasopresina (AVP), llamados vaptanes, se desarrollaron en la década de los noventa con el fin de antagonizar tanto su efecto presor como antidiurético.

Se distinguen 3 subtipos de receptores de la AVP: V1a, V1b y V2. Los primeros se hallan ampliamente distribuidos en el organismo, y las localizaciones en vasos y miocardio son las más destacadas. Los receptores V1b esencialmente están en la hipófisis anterior y median la liberación de corticotropina (ACTH). Por su parte, los receptores V2 se encuentran principalmente en las células del túbulo colector renal.

Tanto los receptores V1a como V1b actúan a través del calcio (Ca^{++}) intracelular. El receptor V2 actúa a través de la generación de adenosín monofosfato-3',5' cíclico (AMPC), que en último término genera la movilización de la aquaporina 2 (AQP2), que produce un aumento de la permeabilidad y permite la entrada de agua al interior de la célula.^{53,54}

Los vaptanes actúan de forma competitiva a nivel de receptor de la AVP. Los más importantes son mozavaptan, lixivaptan, satavaptan y tolvaptan, que son antagonistas selectivos V2 y se administran por vía oral. Conivaptan es un antagonista tanto de V1 como de V2 y su empleo es por vía intravenosa. Las características generales más importantes de todos ellos son su efecto sobre la eliminación únicamente de agua libre sin afectar la excreción de electrolitos. Hay diferentes estudios de todos ellos, tanto en estado de hiponatremia hipervolémica, como la insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática, como en la normovolémica, como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Los estudios actuales muestran que los vaptanes son efectivos y bien tolerados.^{53,54}

Diuréticos de asa

Furosemide

Actúa interfiriendo en el mecanismo de intercambio de iones de sodio, potasio y cloro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Normalmente este simporte utiliza el gradiente de Na^+ generado por la Na^+/K^+ ATPasa basolateral y permite la reabsorción de Na^+ K^+ y 2Cl^- . Existen canales de K^+ para el reciclado apical de este catión y canales de Cl^- basolaterales para la salida de Cl^- . De esta forma el voltaje de la membrana apical está determinado por el potencial de equilibrio para el potasio y es hiperpolarizado y la conductancia para el Cl^- de la membrana basolateral provoca un potencial de equilibrio menor. Como resultado de la diferencia transepitelial el flujo paracelular de cationes hacia el espacio intersticial. Al inhibirse el simporte no sólo se inhibe la reabsorción de Na^+ , K^+ y Cl^- , sino también la de cationes como Ca^{++} y Mg^{++} ^{55,56}.

La furosemida también posee efectos hemodinámicos determinados por la inhibición de la PG deshidrogenasa. Provoca un aumento de la capacitancia venosa y disminución de la resistencia vascular renal generando un aumento del flujo sanguíneo renal. El aumento de la capacitancia venosa a su vez provoca disminución de la presión de llenado del ventrículo izquierdo⁵⁵.

Dosis máxima de 400 mg / día.

Antagonistas de aldosterona.

Espironolactona

La espironolactona es un fármaco sintético derivado de la 17-lactona, el cual es un antagonista competitivo renal de la aldosterona y un diurético ahorrador de potasio. La espironolactona reduce el efecto de la aldosterona al competir por el receptor mineralocorticoide intracelular del túbulo contorneado distal. Ello incrementa la excreción de agua y sodio, mientras que disminuye la excreción de potasio. La espironolactona presenta un retardo en su inicio de acción, por lo que puede necesitar varios días para alcanzar su efecto máximo. Igualmente, con el tiempo se da una disminución de su efecto. La espironolactona se usa en pacientes con doble tratamiento anticonceptivo, al unirse al receptor androgénico, previniendo que éste interactúe con la dihidrotestosterona^{56,57}.

Muchos de los metabolitos de la espironolactona son farmacológicamente activos, incluyendo el canreonato de potasio (canrenona) que se usa por vía parenteral cuando se necesita un efecto más rápido. La vida media de la espironolactona es de 85 minutos, pero el de la canrenona está entre 10 y 35 horas, dependiendo de la dosis. La vía de eliminación principal es en la orina, aunque algo se elimina por la vía biliar.^{56,57}

Dosis máxima 160 mg/día.

Paracentesis.

Paracentesis seriadas de gran volumen (6-10 L) son seguras y efectivas en el control de la ascitis refractaria.

En pacientes sin excreción de sodio urinaria y con una dieta de 88 mmol de sodio diario, la frecuencia necesaria de paracentesis es alrededor de una cada dos semanas. La frecuencia está influenciada por el grado de cumplimiento en cuanto a la dieta baja en sodio. El contenido en sodio en el líquido ascítico es alrededor de 130 mmol/L. Por lo tanto, 6 L de paracentesis eliminarán 780 mmol de sodio. Los pacientes, que ingieran 88 mmol de sodio por día y excreten 10 mmol de sodio en pérdidas no debidas a la orina y sin sodio en la orina, retienen 78 mmol de sodio por día. Por lo tanto, una paracentesis de 6 L elimina el sodio retenido por un periodo de 10 días, y una paracentesis de 10 L elimina el sodio retenido de aproximadamente 17 días. Los pacientes con excreciones de sodio mayores de cero requieren paracentesis con menos frecuencia. Los pacientes que requieran paracentesis de 10 L con mayor frecuencia que cada 2 semanas no están cumpliendo con una dieta baja en sodio. Una reposición de coloide intravenosa, albúmina 6–8 g/L es recomendable inmediatamente después de una importante paracentesis (> 5 L), para minimizar una hipovolemia intravascular, activar los sistemas vaso-constrictores y antinatriuréticos, y un fallo de la función renal.⁵⁶

No farmacológico.

Cirugía

El procedimiento quirúrgico es muy efectivo en la prevención del resangrado. Las cirugías derivativas más comunes son la esplenorrenal distal (Warren), así como la desvascularización esogafogástrica (Sugiura). El inconveniente principal en dichos procedimientos es la mayor frecuencia de encefalopatía, pero sin impacto en la supervivencia, siendo los pacientes con cirrosis compensada el grupo que más se beneficia de la derivación quirúrgica, específicamente los Child-Pugh A^{6,58}.

Cortocircuito transyugular intrahepático portosistémico

Como procedimiento derivativo, la realización de TIPS es efectiva para prevenir el resangrado, sin ser la terapia de primera línea, utilizándose en caso de falla al tratamiento médico o endoscópico^{6,59}.

El TIPS se asocia a una tasa significativamente más alta de encefalopatía portosistémica (34% vs. 19%). Resultados similares se obtuvieron cuando se comparó el TIPS con el tratamiento farmacológico, con una ventaja significativa del TIPS para alcanzar una tasa de resangrado más baja. La encefalopatía portosistémica en el grupo farmacológico es aproximadamente la mitad del presentado por el grupo con TIPS, mientras la tasa de supervivencia no demuestra diferencia entre los grupos.

El TIPS también se ha comparado con la cirugía en el escenario de la profilaxis secundaria⁶.

Trasplante hepático

En un paciente con cirrosis, el desarrollo de una ascitis refractaria, con una terapia médica estándar está asociado con una supervivencia aproximada a los 6 meses del 50%, y del 25% a los 12 meses.⁵⁶

Hipertensión pulmonar en insuficiencia hepática.

Introducción.

La cirrosis hepática ocasiona alteraciones hemodinámicas sistémicas y espláncnicas. Dentro de las alteraciones sistémicas se ha descrito un incremento del volumen vascular caracterizado por un aumento en el gasto cardíaco y una reducción en la resistencia vascular sistémica.^{26,60}

A nivel espláncnico, se ha descrito un aumento en el flujo sanguíneo, así como un incremento en la resistencia vascular intrahepática, que da lugar, por consecuencia, a la presencia de hipertensión portal. En la actualidad, puede medirse con exactitud por cateterismo de las venas suprahepáticas, calculando el gradiente de presión entre la posición en cuña y la posición libre a lo cual se denomina gradiente de presión de las venas suprahepáticas (GPSH).

Los valores normales fluctúan entre 0 y 4 mmHg⁶¹. De acuerdo al grado de incremento en

los valores del GPSH, se puede describir la hipertensión portal simple cuando los valores son ≥ 5 mm Hg, la hipertensión portal con riesgo para generar varices esofágicas cuando son > 10 mmHg, con riesgo para hemorragia variceal si son > 12 mmHg y con riesgo elevado para recidiva hemorrágica si son > 18 mmHg.

La HAP se caracteriza por una presión media de la arteria pulmonar (MPAP) > 25 mmHg en reposo, con una presión capilar pulmonar < 15 mmHg. Puede ser de origen primario o secundario, y el pronóstico dependerá de la causa que la origina y de la respuesta al tratamiento^{62,63,64}.

La hipertensión porto-pulmonar (HPP) es una forma de HAP asociada con hipertensión portal, con o sin enfermedad hepática crónica importante.^{26,64}

En un cateterismo cardíaco derecho (CCD), los hallazgos de una MPAP mayor de 25 mmHg en reposo con una presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 240 dynes/s/cm⁻⁵ (3,0 unidades Wood), junto con hipertensión portal, efectúan el diagnóstico.^{26,64}

Epidemiología.

La cirrosis hepática se considera, en varios países, como una de las 10 principales causas de muerte. En 2009 reportaron en Francia una frecuencia de 2,000-3,300 casos por cada millón de habitantes. En México, en 1987-10, reportaron una tasa de 24.4 casos por cada 100,000 habitantes y en el 2002 ocupó el quinto lugar^{26,64}.

La prevalencia de Hipertensión porto pulmonar varía de acuerdo a la etiología de la hipertensión portal¹⁷. En 1983-18, mostraron una frecuencia $< 1\%$ en el estudio de autopsias de pacientes con cirrosis; durante la evaluación de candidatos para trasplante hepático se mostraron frecuencias variables del 2.5 hasta el 12%, siendo estas últimas obtenidas por ecocardiografía mediante la determinación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (SPAP). Los pacientes con hipertensión portal sin cirrosis tienen una prevalencia de HPP $> 10\%$ ^{26,64}.

Fisiopatología.

En la HPP la fisiopatología no está bien definida, el desarrollo de la hipertensión pulmonar es independiente de la causa de la hipertensión portal y de la gravedad de esta^{19,65,66}. Los principales factores involucrados en la HPP son la vasoproliferación, la resistencia aumentada al flujo arterial y la disminución en la expresión de las prostaciclina (prostaciclina I₂) en las arterias pulmonares^{26,67}. El factor genético participa en pacientes con HAP idiopática donde se demostró la mutación heterocigota en el receptor de la proteína morfogenética ósea de tipo II y el gen del receptor de la activina parecido a la cinasa de tipo 1^{26,68,69}; sin embargo, en pacientes con HPP no se demostraron dichos hallazgos. Es importante señalar que sujetos genéticamente susceptibles pueden desencadenar la enfermedad como respuesta a las señales intracelulares.

Los hallazgos histopatológicos a nivel microvascular pulmonar son indistinguibles de las otras formas de hipertensión pulmonar y se caracterizan por los cambios obliterativos y proliferativos que conducen a un aumento de la resistencia en el territorio vascular pulmonar. A nivel arteriolar, es posible apreciar la presencia de arteriopatía plexiforme, hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima, proliferación de la adventicia y necrosis fibrinoide.

Por todo esto, al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar se produce estrés en la pared vascular, que activa la cascada de eventos que lleva a los cambios histopatológicos de la HPP. Existen además mecanismos inflamatorios especialmente en el desarrollo de derivaciones portosistémicas y disminución en la capacidad fagocítica del hígado. La presencia de estas derivaciones permite el paso de componentes vasoactivos desde la circulación esplácnica a la pulmonar evitando el metabolismo hepático. Entre estos se han encontrado^{19,26} prostaglandinas F₂-, tromboxanos B₂ y angiotensina I.

Estas derivaciones incrementan el número de macrófagos intravasculares pulmonares, y finalmente contribuyendo al desarrollo de la enfermedad vascular pulmonar.

Otros factores postulados son las neurohormonas, como la serotonina y la endotelina 1 (ET-1)⁴¹; ambas pueden causar vasoconstricción y mitogénesis en las arterias pulmonares^{19,26}. La disminución de la síntesis de prostaglandinas es responsable de la vasodilatación en el territorio vascular pulmonar de estos pacientes, potenciando finalmente una interacción conjunta que lleva a una mayor vasoconstricción y proliferación del endotelio.^{17,18,26}

Diagnóstico.

El diagnóstico se basa en la ecocardiografía doppler y en cateterismo derecho. El parámetro más empleado es el de presión de la arteria pulmonar. Si bien el ecocardiograma da una medición indirecta de la presión de la arteria pulmonar, en la medida de lo posible deberá corroborarse mediante cateterismo cardíaco derecho y medición de resistencias vasculares periféricas, test de vasoreactividad con óxido nítrico o prostaciclina, más que con fin diagnóstico, con el fin de ajustar o iniciar tratamiento.¹⁹

TABLA 2.-Interpretación del cateterismo cardiopulmonar y diagnóstico diferencial entre los diferentes cuadros que elevan la presión pulmonar media en la cirrosis

	PAPm	RVP	GC	PCP
Normal	15-24 mm Hg	< 240 dyn/s/cm⁵	4-8 l/min	6-14 mmHg
Sobrecarga de fluidos / ICC	Elevada	Elevada	Elevada / Normal / Bajo	Normal
Portopulmonar	Elevada	Normal / Elevada	Elevada	Elevada
TIPS	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada / Normal
Circulación hiperdinámica del cirrótico	Elevada / Normal	Normal	Elevada	Normal.

GC; gasto cardíaco; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; PAPm: presión pulmonar arterial media; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

Clasificación.

TABLA 3.-Estratificación de la severidad de hipertensión pulmonar

VARIABLE	NORMAL	LEVE	MODERADA	SEVERA
CLASE NYHA	-	I-II	II-III	III-IV
PAPm (mmHg)	15 - 24	25 - 34	35 - 44	> 45
IC (l/min-l/m²)	2.5 - 4	> 2.5	> 2.5	< 2
RVP(din/s/cm⁵)	< 240	240 -500	500 - 800	> 800
PAD mmHg	0 - 5	0 - 5	5 - 10	> 10
Pronostico		Bueno	Cuestionable	Malo
Tratamiento		No	Cuestionable	Si

NYHA: New York Heart Association; PAD: Presión arterialdiastolica; PAPm: Presión arterial pulmonar media; RVP: Resistencias vasculares pulmonares. MODIFICADO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINAINTERNA. PROTOCOLOS DE HIPERTENSIONPULMONAR.PAG 59

Tratamiento.

La mayoría de las opciones terapéuticas para el tratamiento de hipertensión pulmonar sean extrapolados de los resultados de estudios para hipertensión pulmonar idiopática. La supervivencia está relacionada con la gravedad de la hipertensión portopulmonar, de forma que los pacientes con PAPm < 35 ó 50 mmHg deberían ser trasplantados.^{18,19,26}

MEDIDAS GENERALES:

Oxígeno: Aporte de oxígeno suplementario para mantener SaO₂ >90%.

Diuréticos: Usa con precaución para evitar descenso significativo de gasto cardíaco.

Inotrópicos (+) : No se sabe a ciencia cierta, pero se podría beneficiar, al mejorar gasto cardíaco.

B-Bloqueadores: No administrar por empeoramiento de parámetros hemodinámicos.

Terlipresina: Se ha descrito algunas series de casos con descenso de la Presión Sistólica de Arteria Pulmonar (PSAP).¹⁹

Es un análogo sintético de la vasopresina, que se escinde lentamente a vasopresina. Se puede administrar por vía intravenosa intermitente inyecciones en lugar de por infusión intravenosa continua. La terlipresina por medio del receptor V1 vasoconstricción arterial sistémica, particularmente en el área esplácnica, lo que reduce la presión portal y la activación de sistemas neurohumorales ocasionando vasoconstrictor renal y pb mejora transitorio de gastocardiaco y disminución de presión sistólica de arteria pulmonar.^{16,17,20}

MEDIDAS ESPECÍFICAS.

Las tres clases terapéuticas se utilizan:

Análogos de prostaglandina, antagonistas de los receptores endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

Antagonista del receptor de la endotelina (ARE)

La endotelina (ET1) es un vasoconstrictor endógeno potente implicado en la remodelación vascular pulmonar, involucrada en el desarrollo y la progresión de la hipertensión arterial pulmonar idiopática.

Estudios reportan que la ET1 también puede estar involucrados en la fisiopatología de Hipertensión portopulmonar, hipertensión portal y fibrosis hepática.^{70,71}

Bosentan

Es un antagonista no selectivo del receptor de endotelina A y B aprobado para el tratamiento de diversas formas de HAP. Varios estudios retrospectivos sugieren que algunos pacientes puede haber normalización parcial de las resistencias vasculares en reposo, sobre todo en pacientes con mayor grado de insuficiencia hepática, Child-Pugh B.²⁴

Bosentan puede ser administrado en el caso de enzimas hepáticas < a 3 veces el (Limite Normal Superior) LNS, habrá que tener en cuenta la potencial retencionhidrica por causa de este tratamiento.^{18,72}

Ambrisentan.

Es un antagonista selectivo del receptor de endotelina A, autorizado en Europa desde abril de 2008. Está indicado para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio. Dada su actividad antagonista de endotelina A, se iniciaron algunos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de ambrisentan en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.⁷³

En un estudio con 13 pacientes portadores de hipertensión portopulmonar Chid-Pugh A, se observó una mejoría similar a la observada con bosentan, con menor toxicidad hepática, sin embargo ambrisentan genera con mayor frecuencia retención hídrica en comparación con bosentan.⁷⁴

Inhibidores de 5 Fosfodiesterasa.

El Oxido nítrico es un potente vasodilatador con efecto sobre el tono pulmonar, aumentando la producción intracelular de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP).

La fosfodiesterasa tipo 5 es una enzima que promueve la degradación del GMPc.

El sildenafil y el tadalafil son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 5, indicados en diferentes tipos de HAP por su actividad antiproliferativa y vasodilatadora.¹⁹

Algunos estudios pequeños han mostrado cierto beneficio y buena tolerancia al sildenafil, sin embargo estos estudios han sido en pacientes previos a trasplante hepático, lo que dificulta el seguimiento y la obtención de datos objetivos sobre el uso de este medicamento.¹⁸

Por otro lado algunos autores sugieren la posibilidad que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 pudiesen empeorar el gasto cardiaco al aumentar el flujo esplacnico.^{18,19}

Análogos de prostaciclina

La prostaciclina (PGI₂) es producida en las células endoteliales de la prostaglandina H₂ por la acción de la enzima sintasa de prostaciclina. Aunque la prostaciclina se considera un mediador independiente, se le llama PGI₂ en la nomenclatura de eicosanoides, y es miembro de los prostanoides.

El PGH₃ series-3 prostaglandina también sigue la vía prostaciclina sintasa, dar origen a otra prostaciclina, PGI₃. El término no calificado "prostaciclina" generalmente se refiere a PGI₂. PGI₂ se deriva de la omega -6 Ácido araquidónico. PGI₃ se deriva de la omega -3 ácido eicosapentaenoico (EPA).

Es liberado por las células endoteliales sanas y realiza su función a través de una cascada de señalización paracrina que implica los receptores acoplados a la proteína G sobre las plaquetas y células endoteliales cercanas. El receptor acoplado a la proteína Gs plaquetas se activa cuando se une a la PGI₂. Esta activación, a su vez, las señales de la adenilil ciclasa para producir AMPc. AMPc va a inhibir a cualquier activación de las plaquetas indebida y también contrarresta cualquier aumento en los niveles de calcio citosólico que resultaría de la unión de tromboxano A₂. PGI₂ también se une a los receptores de prostaciclina endotelial y de la misma manera elevar los niveles de cAMP en el citosol. Este campamento se va a activar la proteína quinasa A(PKA). PKA continúa la cascada de fosforilación y la inhibición de la miosina quinasa de cadena ligera, lo que conduce a la relajación del músculo liso y vasodilatación, trabajando como antagonistas fisiológicos en algunos pacientes se podría observarse una normalización .

Evita principalmente la formación del tapón plaquetario implicado en la hemostasia primaria. Esto se hace mediante la inhibición de la activación plaquetaria. Es también un vasodilatador eficaz. Interacciones de prostaciclina en contraste con tromboxano, otra eicosanoides, sugieren fuertemente un mecanismo de la homeostasis cardiovascular entre las dos hormonas en relación con el daño vascular.

La prostaciclina, que tiene una vida media de 42 segundos, se divide en 6-ceto-PGF₁, que es un vasodilatador mucho más débil.

Los derivados sintéticos de la prostaciclina disponibles en el momento actual son: Epoprostenol (Flolan®), Iloprost (Ventavis®), Treprostinil, Beraprost.

Epoprostenol

El epoprostenol es un fármaco inestable a temperatura ambiente, que requiere ser preparado previo a la infusión intravenosa mediante la disolución con una sustancia tampón alcalina. Los efectos hemodinámicos empiezan a los pocos minutos de comenzar la infusión y son dosis dependientes. La vida media del fármaco en plasma es muy corta, de unos 3 minutos, y la duración de los efectos, una vez suspendida la infusión, es menor de 30 minutos. Se metaboliza rápidamente. Esa vida media tan corta explica la necesidad de administración por bombas de infusión continua por vía central.⁷⁵

Iloprost

Es una nueva forma del Epoprostenol . Su vía de administración es por inhalación. Se recomienda utilizarse de 6 a 9 veces por día entre 5 y 15 minutos cada vez mediante un nebulizador (vaporizador) que hace que llegue directamente a los pulmones. Indicación: pacientes en Clase Funcional II y IV. Efectos secundarios: dolor en el pecho, algunas veces acompañado de dolor de cabeza y náusea, y falta de respiración.⁷⁶

Treprostinil

Los buenos resultados obtenidos con el epoprostenol, asociado con las limitaciones descritas de su sistema de liberación, llevaron a investigar con análogos estables de la prostaciclina con rutas alternativas de liberación. El treprostinil es un análogo estable de la prostaciclina, de larga acción, que presenta un efecto vasodilatador y antiagregante similar al epoprostenol. El treprostinil se absorbe rápidamente tras la infusión subcutánea y alcanza unos niveles plasmáticos estables en aproximadamente 10 horas. El treprostinil también se puede administrar por vía intravenosa, con un efecto similar al del epoprostenol, aunque requiere un sistema de administración mediante catéter central. El metabolismo es hepático y su excreción es urinaria. El treprostinil es estable a temperatura ambiente, de forma que alcanza una vida media de 2 a 4 horas, lo que permite la infusión subcutánea.⁷⁷

Beraprost sódico

Administración: oral, 4 veces al día. Efectos secundarios: dolor de cabeza, aumento de calores en la cara, dolor mandibular, diarrea, dolor en las piernas y náusea.

Cabe destacar que no todos los análogos están indicados, debido al metabolismo hepático, vía de administración y a los potenciales efectos adversos. Pero pueden ser usados como terapia de "puente" para mejorar parámetros hemodinámicos previo a trasplante hepático.^{18,78}

Disfunción cardíaca.

Introducción.

Es una condición clínica conocida encontrada en pacientes con cirrosis e hipertensión portal^{3,17,79,80,81}. Se caracteriza por el aumento de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, y disminución de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial.⁸² La principal causa de la circulación hiperdinámica en pacientes cirróticos es la vasodilatación periférica y esplácnica, debido a un aumento de la producción / actividad de los factores vasodilatadores (como el óxido nítrico, monóxido de carbono, y cannabinoides endógenos) y la disminución de la reactividad vascular a vasoconstrictores^{17,82,83,84}.

Aunque la presencia de miocardiopatía en pacientes cirróticos ha descrito desde 1960, había sido erróneamente atribuido a la cardiotoxicidad alcohólica.¹⁷

Circulación hiperdinámica.

Los cambios en la función cardíaca no suelen ser evidentes en la evaluación inicial de los enfermos con cirrosis, incluso cuando estos se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad, haciéndose patentes en situaciones de estrés o sobrecarga, bien inducidas farmacológicamente o como respuesta del organismo a una noxa, como la infección, la hemorragia, la colocación de un TIPS o tras una paracentesis evacuadora de gran volumen.¹⁷

Documentado inicialmente en 1953, la cirrosis se asocia con un síndrome circulatorio hiperdinámico, caracterizado por un aumento del gasto cardíaco y una disminución de la resistencia vascular periférica.³

Inicialmente, una reducción en la resistencia vascular sistémica se compensa por un aumento en el gasto cardíaco, y volumen de sangre arterial eficaz permanece en el rango normal. En

etapas avanzadas de la cirrosis, una marcada reducción en la resistencia vascular sistémica no puede ser compensada por un aumento adicional en el gasto cardíaco, y esto conduce a llenado insuficiente intravascular.³

En esta etapa, hay activación de sistemas vasoconstrictores como el sistema renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático, y la hormona antidiurética, a fin de mantener

un volumen eficaz de sangre arterial y la presión arterial.⁸⁶ Por otro lado, estos sistemas de compensación son la principal causa de retención de sodio y agua que conducen a la formación de ascitis.⁸⁷ Una activación prolongada de estos sistemas vasoconstrictores conducen a grave la vasoconstricción renal y la reducción de la tasa de filtración glomerular, una condición que puede derivar en una insuficiencia renal progresiva.^{3,86,87}

Fisiopatología.

El mecanismo exacto que conduce a la vasodilatación sistémica en la cirrosis avanzada no está claro, sin embargo, varias sustancias humorales han sido identificados como posibles mediadores de la vasodilatación periférica e hipertensión portal:

Especialmente óxido nítrico, pero también adrenomedulina, péptido natriurético, citoquinas, sulfuro de hidrógeno, endotelinas, y endocannabinoides.^{3,17, 26}

Adicionalmente la disfunción endotelial con reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico y aumentó vasoconstrictor de los prostanoides derivados de ciclooxigenasa-1 están implicados en la patogénesis de una mayor resistencia intrahepática.^{3,17}

Los endocannabinoides son otros factores que pueden jugar un papel en la vasodilatación periférica de pacientes cirróticos.^{3,17} Son sustancias similares a lípidos que actúan sobre inhibiendo 2 proteínas G acoplados a receptores, CB1 y CB2.

La administración del antagonista de los receptores CB1 fue capaz de revertir la hipotensión arterial y aumentar la resistencia vascular esplácnica.³

Finalmente, puede haber un papel potencial del nervioso central sistema en la patogénesis de la circulación hiperdinámica del paciente cirrótico. Una proteína marcadora (Fos) se ha detectado en el tronco cerebral y núcleos regulador hipotalámico cardiovascular de ratas después de la ligadura de la vena porta; el bloqueo de la expresión de la proteína Fos resultó en la eliminación del desarrollo de la circulación hiperdinámica.⁸⁸

Cardiomiopatía cirrótica.

La presencia de la disfunción cardiocirculatoria en el hígado cirrótico ha sido descrita desde 1960 pero fue erróneamente atribuido a la miocardiopatía alcohólica.^{3,85,89}

Fisiopatología.

Sólo en las 2 últimas décadas se ha demostrado de que la disfunción cardíaca esta presente en la cirrosis no alcohólica y se caracteriza por contractilidad cardíaca deprimida en respuesta a estímulos^{90,91,92}.

De este modo, se introdujo el término "cardiomiopatía cirrótica" para describir esta disfunción cardíaca en pacientes con cirrosis.³ Cardiomiopatía cirrótica se define como "Disfunción cardíaca en pacientes con cirrosis caracterizada por alteración de la respuesta contráctil a la tensión, disfunción diastólica y anomalías electrofisiológicas en ausencia de enfermedad cardíaca conocida".⁹³

Disfunción sistólica.

La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), que refleja la función sistólica, se ha encontrado normal en reposo en pacientes con cirrosis^{3,17}. A la inversa, una FEVI atenuada ha sido demostrada después de varios estímulos, como el ejercicio, la carga de sodio o postura erguida [44-46,48-50]. Esto se puede atribuir a disminución de la reserva miocárdica y afección en la extracción muscular.³

Disfunción diastólica.

La valoración de la función diastólica se realiza, en situaciones de ritmo sinusal consta de una onda inicial, que refleja el efecto de la fase de relajación y la fase de llenado rápido inicial (onda E) y una segunda (onda A), que traduce la contracción auricular. Esta disfunción diastólica puede ser una consecuencia de la hipertrofia cardíaca, fibrosis y edema subendotelial.^{3,82}

Determinantes de una disfunción diastólica en un ecocardiograma Doppler disminuyen relación E / A (menos de 1), La relación E / A se reduce en pacientes cirróticos, especialmente en aquellos con ascitis.³

Disfunción diastólica, con un deterioro de pasivo y activo de llenado del ventrículo izquierdo durante la diástole, conduce a una incapacidad para aumentar adecuadamente el volumen sistólico en respuesta a los estímulos, y puede ser responsable para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca.³

La disfunción diastólica puede preceder a la disfunción sistólica en cirróticos, y puede ser responsable de la baja actividad física que se ve en este tipo de pacientes.³

Incompetencia cronotrópica.

Consiste en una respuesta cardíaca defectuosa a estímulos farmacológicos y fisiológicos, capaces de aumentar la frecuencia cardíaca. La importancia clínica de la incompetencia cronotrópica en cirróticos es incierta, sin embargo, estudios recientes sugieren que puede desempeñar un papel en la fisiopatología de algunas complicaciones de cirrosis, tales como disfunción circulatoria inducida por paracentesis, insuficiencia renal precipitada por peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepato-renal.³

Anormalidades electrofisiológicas.

Más allá de la circulación hiperdinámica que se expuso con anterioridad, el corazón del cirrótico puede presentar con mayor frecuencia que la población general defectos tanto en la función sistólica como en la diastólica, asociadas o no a alteraciones electrocardiográficas, como la prolongación del intervalo QT presente hasta en el 50% de los enfermos cirróticos.¹⁷

Fisiopatología.

El óxido nítrico y los endocannabinoides son sustancias endógenas involucradas en la patogénesis de la circulación hiperdinámica. El CO es un vasodilatador que también tiene efecto inotrópico negativo

La estimulación de los receptores de β -adrenérgico conduce a una serie de efectos intracelulares resultantes en flujos de calcio intracelulares y la contracción del músculo cardíaco.³ En los pacientes cirróticos y modelos animales receptores- β densidad se disminuida⁹², y la vía de señalización de receptores β presenta problemas en diferentes niveles³.

Contrariamente a los receptores β -1 y β -2, que son las infra reguladas en la cirrosis, los receptores β -3 son normalmente expresados y son responsables de los inesperados efectos inotrópicos negativos de catecolaminas. Estos receptores pueden servir para proteger el miocardio contra los efectos negativos de la estimulación excesiva de catecolaminas.³

Sin embargo, en algunas condiciones de estrés tales como infecciones o hemorragias, cuando una reserva cardiaca compensatoria es necesaria para mantener una perfusión suficiente de órganos vitales, la activación de los receptores adrenérgicos β 3 puede causar disfunción miocárdica y pueden estar involucrado en la incompetencia cronotrópica visto en la cirrosis, disminuyendo el gasto cardíaco .³

Consecuencias clínicas.

Algunos estudios sugieren que la disfunción cardiaca subyacente en la cirrosis avanzada, es decir, la miocardiopatía cirrótica, es un determinante importante en la patogénesis de síndrome hepato-renal.^{3,17}

Las consecuencias clínicas de la cirrosis relacionada a disfunción cardiovascular son evidentes durante y después del trasplante hepático, porque el sistema hemodinámico está aún más comprometido por el efecto de la anestesia, la ventilación mecánica, y de sujeción quirúrgica, con una reducción significativa en el gasto cardíaco.⁹⁴

Gasto cardiaco.

Concepto.

Gasto cardíaco: Es la cantidad de sangre que es bombeada por el corazón hacia la aorta cada minuto.

Retorno venoso: Es la cantidad de sangre que fluye desde las venas a la aurícula derecha cada minuto.

Gasto cardíaco = retorno venoso.¹

Valores normales.

Depende de la actividad corporal.

En reposo tiene un valor de 4-6 l/min (70 ml x 75 latidos/min).

Se incrementa: Ansiedad y excitación, ejercicio, embarazo.

Se disminuye: Cambio de posición, arritmias, cardiopatías.

Índice cardíaco: Gasto cardíaco / m² de superficie corporal.¹

Regulación.

El gasto cardiaco está controlado por todos los factores que afectan al retorno venoso. Estos factores son importantes ya que el corazón tiene un mecanismo que permite bombear automáticamente toda la sangre que llegue a la aurícula derecha.

El corazón puede adaptarse para hacer frente a un mayor gasto cardiaco por dos mecanismos:

Regulación cardiaca intrínseca del bombeo cardiaco o mecanismo de Frank-Starling y control por el Sistema Nervioso Autónomo.^{1,2}

Ley de Frank-Starling.

El corazón bombea toda la sangre que le llega, adaptándose a las posibles variaciones de volumen.

Ley de Frank-Starling: "Cuanto más se distiende el miocardio durante el llenado mayor será la cantidad de sangre bombeada" es decir, "dentro de unos límites fisiológicos, el corazón bombea toda la sangre que le llega sin permitir que se remanse una cantidad excesiva en las venas".¹

Control del corazón por el sistema nervioso autónomo.

La eficacia del bombeo cardiaco va a estar controlada por los nervios simpáticos y parasimpáticos que inervan al corazón:

La estimulación simpática, incrementa el gasto cardiaco.

La estimulación parasimpática disminuye el gasto cardiaco.^{1,2}

Métodos de monitorización.

Invasivos.

Termodilución de la arteria pulmonar.

Es la técnica utilizada para obtener el GC mediante el catéter de la arteria pulmonar. Ha sido la técnica más utilizada en medicina intensiva, a la cabecera del enfermo y aún a día de hoy es considerada la técnica de referencia. El GC se calcula por el análisis de la curva de termodilución usando la ecuación de Stewart-Hamilton:^{2,95}

GC : cantidad de trazador /

$$\int_0^{\infty} \text{concentración de trazador} \times dT$$

Se inyecta un bolo de suero glucosado al 5% o salino a temperatura inferior a la de la sangre a través de la vía situada en aurícula derecha; el líquido se mezcla con la sangre produciendo un cambio de temperatura de la sangre que es detectado mediante un termistor situado en el extremo distal del catéter de flotación pulmonar en la arteria pulmonar. El termistor determina el cambio de temperatura y calcula electrónicamente el gasto cardíaco.^{2,95}

Desde su introducción, en los años setenta, se han efectuado modificaciones que han permitido ampliar la información que se obtiene (fracción de eyección de ventrículo derecho [VD], volúmenes de VD, GC continuo). La principal limitación para su uso es la posibilidad de infección asociada al catéter (en torno al 5%) y el riesgo de arritmias (en torno al 2%). Otras complicaciones que pueden aparecer son la plaquetopenia y la trombosis asociada, ambas en casos de colocación prolongada en el tiempo.^{2,95}

Mínimamente invasivos.

Método de dilución de litio o litiodilución transpulmonar

La técnica de obtención del gasto cardíaco (GC) mediante litiodilución transpulmonar (LDTP) fue descrita por Linton en 1993⁷. Con una mínima inyección de cloruro de litio en cualquier vena se crea una concentración plasmática de este marcador que será medida mediante un sensor selectivo colocado en cualquier línea arterial. La curva de dilución leída ofrecerá, tras su análisis, valores hemodinámicos y será utilizada para la calibración de un sistema de monitorización continua del gasto cardíaco, latido a latido, basado en el análisis de la fuerza de pulso.^{2,95}

La elección del litio como indicador se basa en que este no se encuentra en el torrente sanguíneo (excepto en personas en tratamiento con sales de litio). Así, mínimas cantidades de litio (0,002 a 0,004 mmol/kg) crean una señal que es suficiente al no existir «ruido» de base. Con estas pequeñas cantidades de litio inyectadas en sangre no existe actividad terapéutica y tampoco existe riesgo tóxico. La rápida salida del compartimento central y la falta de alteraciones en la concentración a su paso por los vasos pulmonares completan el excelente perfil del litio como marcador.^{2,95}

El sensor que recoge la señal es externo y se debe situar en la línea del catéter arterial, lo más cercano posible a la conexión *luer lock* del catéter, mediante una llave de tres pasos. Mediante una bomba se impulsa la sangre a un flujo fijo de 4ml/min. La sangre con litio y sodio creará un voltaje determinado en el sensor. La ecuación de Nernst relacionará el voltaje con la concentración, lo que permite la correcta creación de la curva concentración/tiempo. En ausencia de litio el sodio es el mayor determinante del voltaje del sensor. Una vez hayamos introducido en el sistema la concentración de sodio en plasma, la curva de concentración/tiempo dependerá sólo de la curva de litio-dilución.

El sensor leerá el cambio de voltaje en sangre durante un tiempo y creará una curva que, siendo conocido el bolo de litio y el flujo de sangre, derivará en el cálculo del gasto cardíaco mediante la ecuación:

$$GC = (\text{dosis litio} \times 60) / [\text{área} \times (1 - PCV)] \text{ l/min}$$

Se ha demostrado que la dilución de litio es, al menos, tan precisa como otras técnicas de medición del GC empleadas a pie de cama (termodiluciones) y en experimentación.⁹⁵

Doppler transesofágico.

Aplicación del efecto Doppler a la medición del GC. A nivel práctico, esta propiedad nos sirve para, mediante un transductor que es capaz de generar y detectar ultrasonidos, enviar un haz de ultrasonidos de f_t conocida a nivel cardíaco-vascular (tracto de salida del ventrículo izquierdo o derecho, aorta descendente) que en parte chocarán contra los eritrocitos en movimiento y volverán a ser detectados a una frecuencia distinta con la que fueron enviados con lo que se podrá calcular Δf .^{1,2,95}

Si tenemos en cuenta que, además, conocemos el valor de c y el valor de $\cos(\theta)$ (es un valor fijo en algunos dispositivos y en otros se puede calcular (dadas las características matemáticas de la función coseno se consideran clínicamente aceptables ángulos hasta 30-40°), la única variable que nos queda por conocer es v que podremos despejar:

$$v = \Delta f \times c / 2 \times f_t \times \cos \theta$$

El Doppler transesofágico consiste en una sonda desechable, parecida a una sonda nasogástrica de uso habitual, en cuyo extremo distal hay incorporado un dispositivo emisor-receptor de ultrasonidos que se introduce por vía nasal/oral para una vez situado a nivel medioesofágico insonar el flujo de la aorta descendente. Diversas empresas han comercializado distintos dispositivos de Doppler transesofágico con distintas características técnicas en cuanto al modo de funcionamiento (Doppler continuo/pulsado) y la forma de calcular el AS (medición directa del diámetro aórtico mediante modo M, uso de nomogramas).⁹⁵

A diferencia del Doppler transtorácico, que es una técnica completamente no invasiva, la sonda Doppler transesofágica se puede definir como semi o mínimamente invasiva, puesto que aunque se ha demostrado como una técnica con un perfil de seguridad excelente sin que se haya informado de complicaciones graves, presenta unas contraindicaciones a su uso que se deben respetar⁹⁵:

- Estenosis o tumores esofágicos, esofagitis aguda, divertículos esofágicos, varices esofágicas con alto riesgo de sangrado.
- Lesiones de columna cervical-torácica alta con riesgo de compromiso medular.
- Cirugía esofágica o traqueal reciente.
- Diátesis hemorrágica grave.

No invasivos.

Reinhalação parcial de gas.

También conocido como sistema NICO o monitor de re inhalación parcial de gas el cual utiliza el principio de Fick para el cálculo de CO. Se utiliza en pacientes intubados bajo ventilación mecánica. En estado estacionario, la cantidad de CO₂ entra en los pulmones a través de la arteria pulmonar es proporcional a la CO e igual a la cantidad que sale de la pulmones a través de la exhalación y las venas pulmonares.²

Durante 30 s de re-inhalación, la cantidad que entra no cambia, pero la cantidad eliminada por la exhalación disminuye y el volumen final de CO₂ incrementa en proporción al CO. CO se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:
$$CO = \frac{VCO_2}{CvCO_2 - CaCO_2}$$
Aquí VCO₂ es el consumo de CO₂, CaCO₂ y CvCO₂ es el contenido arterial y venosa de CO₂ respectivamente.²

Bioimpedancia torácica.

Es un método no invasivo de monitoreo de CO. Inicialmente fue utilizado por los astronautas en 1960. Se basa en la hipótesis considerando tórax como un cilindro perfundido con fluido con resistividad específica.

Se mide la resistencia eléctrica del tórax a una alta frecuencia, la corriente de baja amplitud.

Se colocan 6 electrodos (a cada lado del cuello y cuatro en la parte baja del tórax) en el paciente y se mide la resistencia a la corriente que fluye desde el exterior a electrodos. La bioimpedancia es indirectamente proporcional al contenido de líquido torácico. Volumen, tejido pulmonar y el volumen sanguíneo aórtico contribuyen a la medición bioimpedancia torácica.^{1,2}

Los cambios en la cantidad de CO a través del flujo sanguíneo aórtico y se verá reflejado en un cambio de la bioimpedancia torácica. El volumen sistólico se calcula utilizando la fórmula

$$SV = VEPT \times FP \times EPCI$$

VEPT = volumen de tejido eléctricamente participante (sexo, altura y peso).

FP = tiempo de eyección ventricular tomado del intervalo RR

EPCI = fase de la contractilidad de eyección que es indirectamente proporcional a la bioimpedancia torácica.²

Monitor de rendimiento cardíaco (ECOM).

Se basa en el principio de bioimpedancia y la corriente se pasa a través de electrodos unidos al eje del tubo endotraqueal y al brazalete.

La corriente pasa desde el electrodo en el eje de tubo endotraqueal y el cambio en la impedancia secundaria para el flujo de sangre aórtica es detectado por electrodo en el manguito del tubo endotraqueal. Un algoritmo calcula el volumen sistólico basado en los cambios de la bioimpedancia. La impedancia se ve afectada por el flujo sanguíneo aórtico.²

Ecocardiograma

La estimación de la *presión en la aurícula derecha* (AD) es un factor clave para cuantificar la mayoría de los parámetros hemodinámicos derechos y, a su vez, es un indicador del estado de congestión pulmonar. El *diámetro de la vena cava inferior* (VCI) y de su colapso inspiratorio nos permite estimar de manera adecuada los rangos de presión de la AD. Un diámetro de la VCI <12 mm con colapso inspiratorio total indica una presión de la aurícula derecha (PAD) de 0 mmHg. Si el diámetro de la VCI es de entre 12 y 17 mm con colapso inspiratorio >50% indica una PAD de entre 0 y 5 mmHg; y si el diámetro de la VCI es >17 mm con colapso inspiratorio >50% indica una PAD de 6 a 10 mmHg. A su vez, un diámetro de la VCI de entre 12 y 17 mm con colapso inspiratorio <50% indica una PAD de 10 a 15 mmHg; finalmente, si el diámetro de la VCI es >17 mm pero sin colapso inspiratorio indica una PAD >15 mmHg.⁹⁵

Para la estimación de la presión sistólica del VD se utiliza el jet de insuficiencia tricuspídea, que cuantifica el gradiente de presión entre VD-AD; este gradiente sumado a la PAD, en ausencia de estenosis pulmonar, nos indica la *presión sistólica de la arteria pulmonar* (PSAP). Una presión en la arteria pulmonar media >25 mmHg en reposo o >30 mmHg durante el ejercicio físico, es indicador de hipertensión arterial pulmonar (HPA). Una PSAP >70 mmHg corresponde a una HPA de grado severo.^{2,95}

Para la estimación de la *presión diastólica pulmonar* (PDAP) y la presión media pulmonar se necesita la presencia de una insuficiencia pulmonar. El gradiente diastólico entre la arteria pulmonar y el VD, sumado a la PAD, nos permite estimar con bastante exactitud la presión diastólica en la arteria pulmonar. La estimación de estos parámetros por ecocardiografía requiere de una buena ventana y una correcta alineación del cursor para no subestimarlos.

Los cambios fisiopatológicos que se producen en el lecho vascular pulmonar de los pacientes con HAP idiopática son similares, en muchos aspectos, a los que presentan los pacientes con IC. Estos cambios son responsables de la elevación de la PSAP y de la resistencia vascular pulmonar (RVP).

Existen variables hemodinámicas que influyen directa o indirectamente en el pronóstico de los pacientes con HAP; un ejemplo es el aumento de la RVP. La cuantificación de la resistencia vascular pulmonar y del gradiente transpulmonar por eco Doppler es de capital importancia para evitar reiteradas mediciones invasivas.

Usualmente, la medición de la RVP se obtiene por cateterismo derecho. Reportes previos han mostrado una buena correlación entre el cateterismo derecho y la evaluación no invasiva de estos parámetros por eco Doppler en pacientes con HAP.⁹⁵

Método del oxígeno de Fick.

De acuerdo al principio de Fick, la velocidad a la que se consume el oxígeno es el flujo sanguíneo por la velocidad con la que los hematíes captan oxígeno. Partiendo de que el flujo de sangre en un periodo dado es igual a la cantidad de sustancia que entra en el flujo en ese mismo periodo, dividido por la diferencia entre las concentraciones de la sustancia en la sangre anterior y posterior a su punto de entrada en la circulación. En condiciones normales, el mismo número de hematíes que entra en el pulmón debe dejarlo, salvo que existan cortocircuitos intracardiacos. Por lo que conociéndose ciertos parámetros, se puede determinar el flujo de los hematíes que pasan a través del pulmón, de manera que el gasto cardiaco sería igual a:^{1,2}

$$\frac{\text{Consumo de } O_2}{\text{Diferencia arteriovenosa de } O_2(\text{vol}\%) \times 1,36 \times Hb \times 10}$$

Donde Hb es la concentración de hemoglobina (mg/dL), 1,36 es la capacidad de transporte de la hemoglobina (mL de O₂/gramo de Hb).

Se ha comprobado que:

Se absorben 200ml de oxígeno/min en los pulmones.

La sangre que entra en el corazón derecho presenta una concentración de oxígeno de 160ml/l de sangre.

La sangre que sale del corazón izquierdo contiene 200 ml de oxígeno/l de sangre.

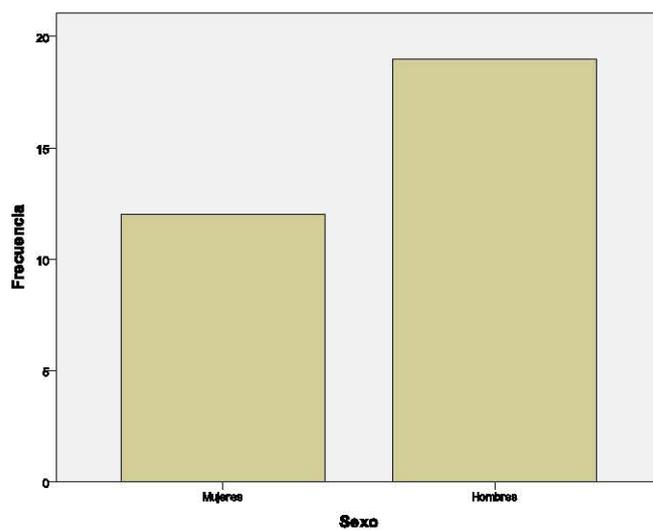
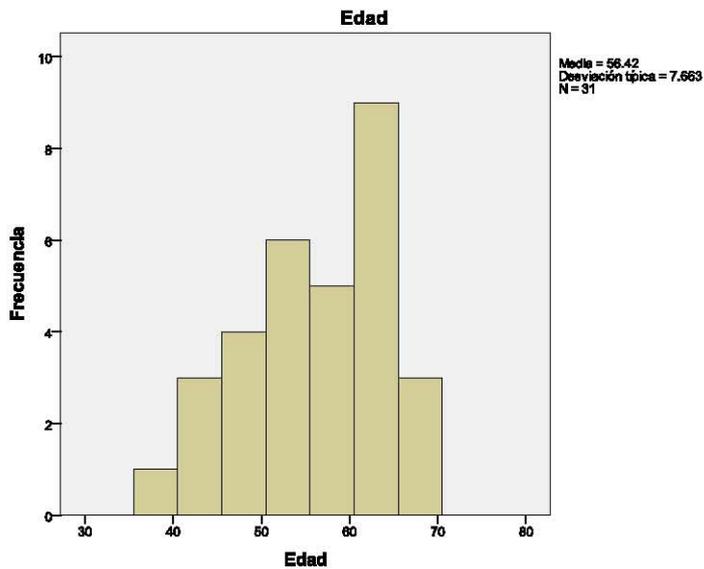
Por tanto, cada litro de sangre que pasa por los pulmones toma 40 ml de oxígeno.

Como en un minuto se absorben 200 ml de oxígeno en los pulmones, se puede calcular que por los pulmones pasan 5 litros de sangre /min.

$$GC = \frac{[O_2 \text{ absorbido pulmones}]}{[O_2 \text{ sangre arterial}] - [O_2 \text{ sangre venosa}]^1}$$

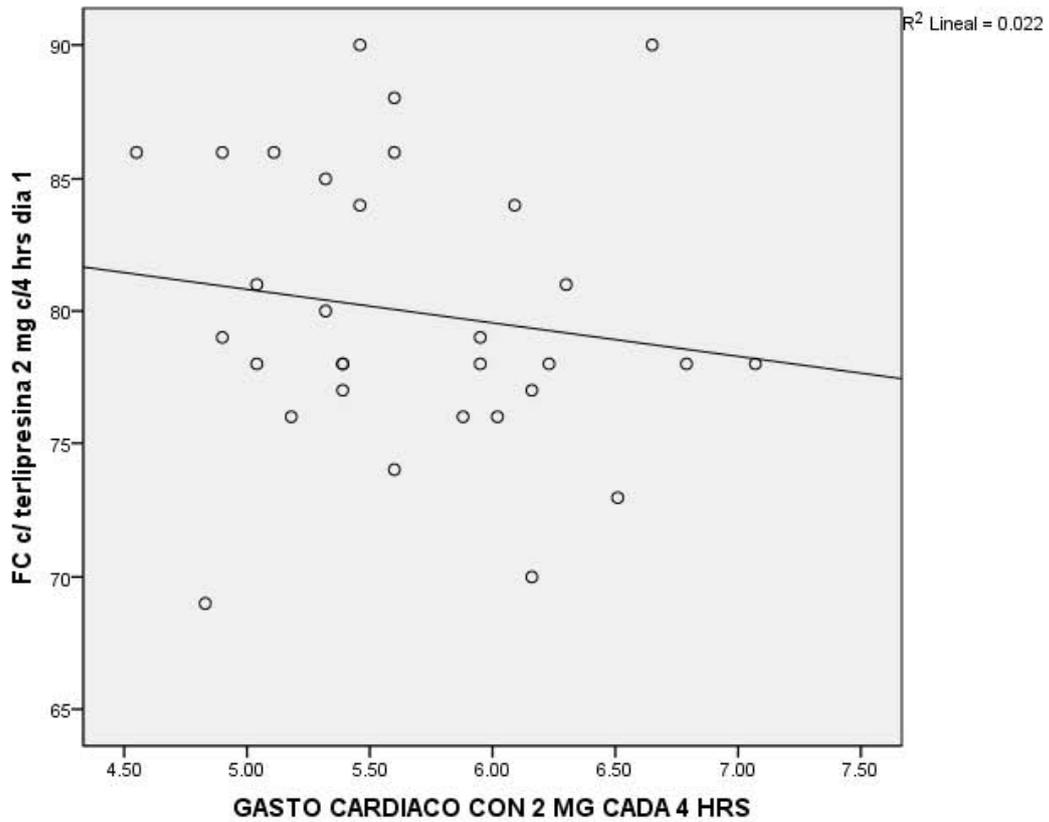
Resultados

POBLACION			
		EDAD	SEXO2
N	VÁLIDOS	31	31
	PERDIDOS	0	0
MEDIA		56.42	.6129
MEDIANA		58.00	1.0000
MODA		61	1.00



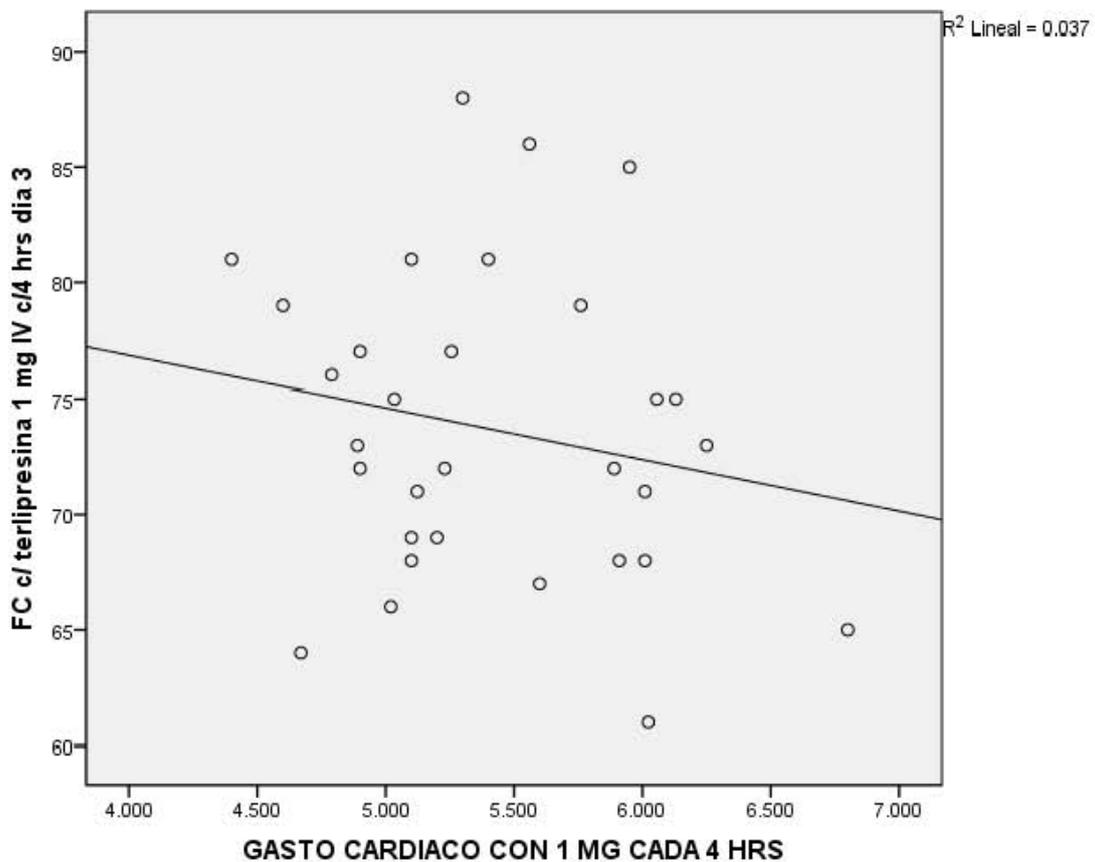
CORRELACION ENTRE GASTO CARDIACO Y FRECUENCIA CARDIACA CON TERLIPRESINA A 2 MG CADA 4 HRS

CORRELACIONES			
		FC C/ TERLIPRESINA 2 MG C/4 HRS DIA 1	GASTO CARDIACO CON 2 MG CADA 4 HRS
FC C/ TERLIPRESINA 2 MG C/4 HRS DIA 1	CORRELACIÓN DE PEARSON	1	-.147
	SIG. (BILATERAL)		.431
	N	31	31
GASTO CARDIACO CON 2 MG CADA 4 HRS	CORRELACIÓN DE PEARSON	-.147	1
	SIG. (BILATERAL)	.431	
	N	31	31



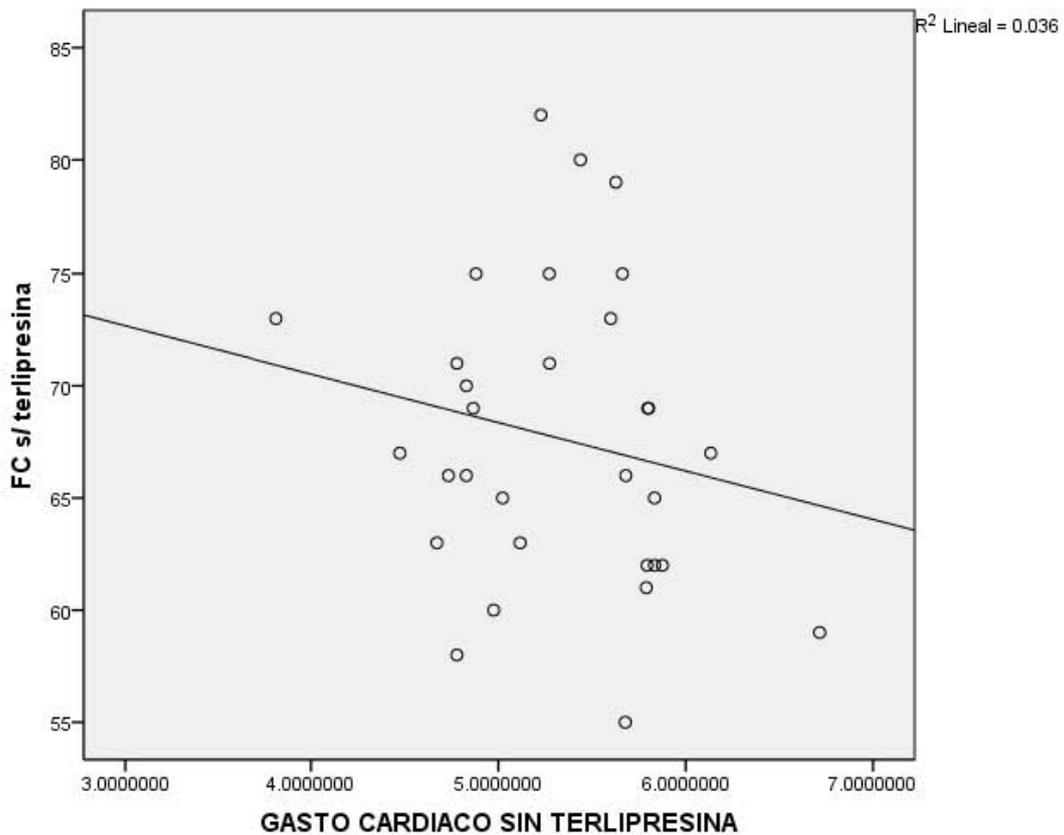
CORRELACION ENTRE GASTO CARDIACO Y FRECUENCIA CARDIACA CON TERLIPRESINA A 1 MG CADA 4 HRS

CORRELACIONES			
		FC C/ TERLIPRESINA 1 MG IV C/4 HRS DIA 3	GASTO CARDIACO CON 1 MG CADA 4 HRS
FC C/ TERLIPRESINA 1 MG IV C/4 HRS DIA 3	CORRELACIÓN DE PEARSON	1	-.191
	SIG. (BILATERAL)		.303
	N	31	31
GASTO CARDIACO CON 1 MG CADA 4 HRS	CORRELACIÓN DE PEARSON	-.191	1
	SIG. (BILATERAL)	.303	
	N	31	31

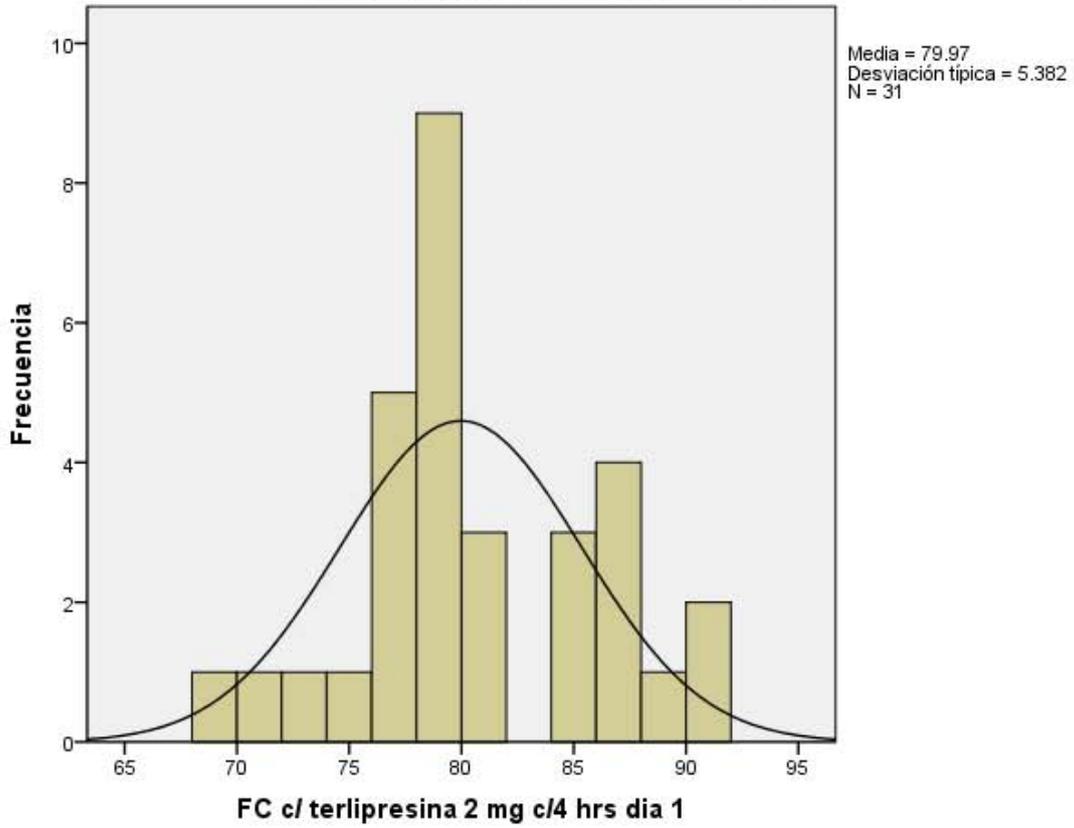


CORRELACION ENTRE GASTO CARDIACO Y FRECUENCIA CARDIACA SIN TERLIPRESINA

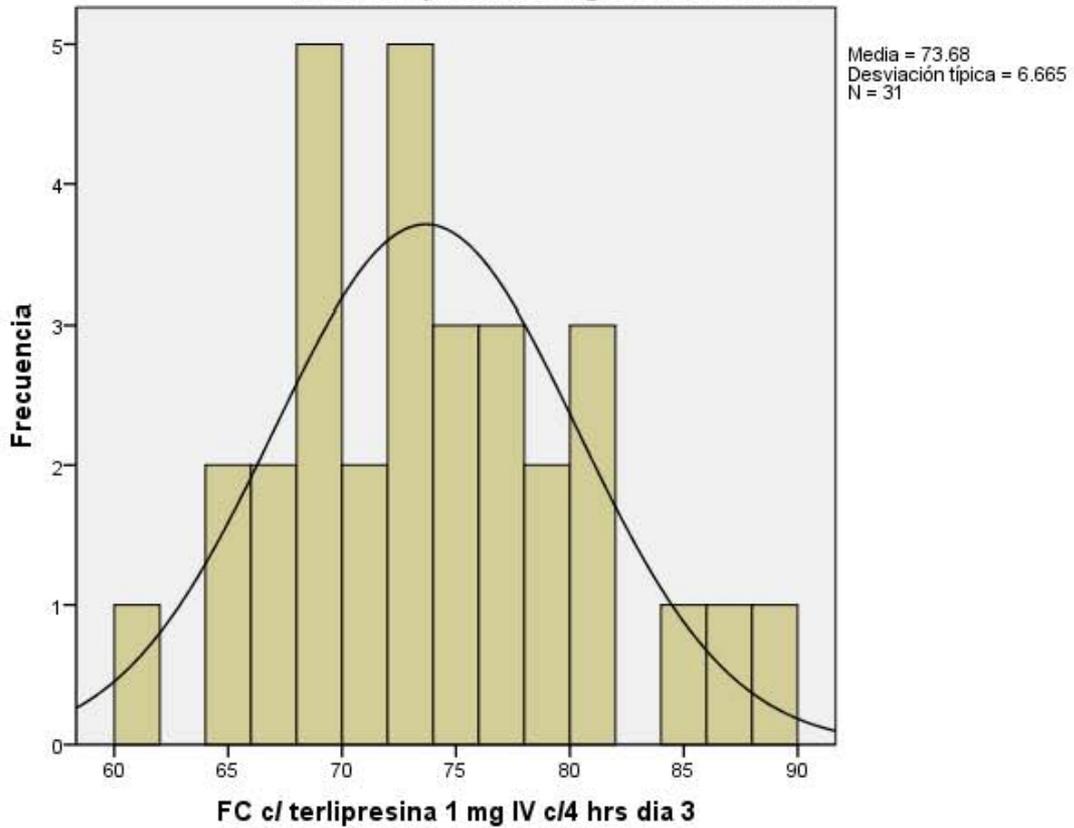
CORRELACIONES			
		FC S/ TERLIPRESINA	GASTO CARDIACO SIN TERLIPRESINA
FC S/ TERLIPRESINA	CORRELACIÓN DE PEARSON	1	-.191
	SIG. (BILATERAL)		.304
	N	31	31
GASTO CARDIACO SIN TERLIPRESINA	CORRELACIÓN DE PEARSON	-.191	1
	SIG. (BILATERAL)	.304	
	N	31	31

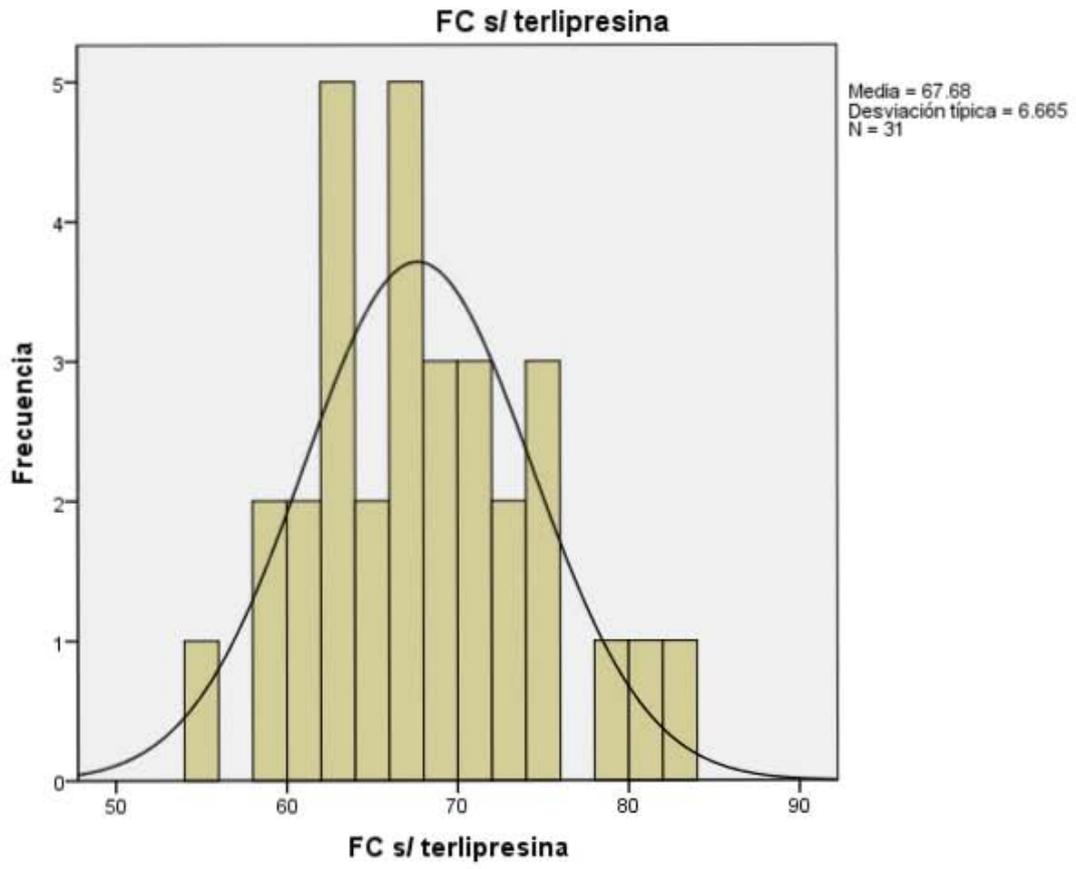


FC c/ terlipresina 2 mg c/4 hrs dia 1



FC c/ terlipresina 1 mg IV c/4 hrs dia 3





COMPARACION DE FRECUENCIA CARDIACA A DOSIS DE 2 MG, 1 MG CADA 4 HRS Y SIN TERLIPRESINA

FRECUENCIA CARDIACA A DOSIS DE 2 MG, 1 MG CADA 4 HRS Y SIN TERLIPRESINA				
	MEDIA	N	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TÍP. DE LA MEDIA
FC C/ TERLIPRESINA 2 MG C/4 HRS DIA 1	79.97	31	5.382	.967
FC C/ TERLIPRESINA 1 MG IV C/4 HRS DIA 3	73.68	31	6.665	1.197
FC C/ TERLIPRESINA 2 MG C/4 HRS DIA 1	79.97	31	5.382	.967
FC S/ TERLIPRESINA	67.68	31	6.665	1.197
FC C/ TERLIPRESINA 1 MG IV C/4 HRS DIA 3	73.68 ^A	31	6.665	1.197
FC S/ TERLIPRESINA	67.68 ^A	31	6.665	1.197

PRUEBA DE MUESTRAS RELACIONADAS					
	DIFERENCIAS RELACIONADAS				
	MEDIA	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TÍP. DE LA MEDIA	95% INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA DIFERENCIA	
				INFERIOR	SUPERIOR
FC C/ TERLIPRESINA 2 MG C/4 HRS DIA 1 - FC C/ TERLIPRESINA 1 MG IV C/4 HRS DIA 3	6.290	3.561	.640	4.984	7.596
FC C/ TERLIPRESINA 2 MG C/4 HRS DIA 1 - FC S/ TERLIPRESINA	12.290	3.561	.640	10.984	13.596

PRUEBA DE MUESTRAS RELACIONADAS				
		T	GL	SIG. (BILATERAL)
PAR 1	FC C/ TERLIPRESINA 2 MG C/4 HRS DIA 1 - FC C/ TERLIPRESINA 1 MG IV C/4 HRS DIA 3	9.836	30	.000
PAR 2	FC C/ TERLIPRESINA 2 MG C/4 HRS DIA 1 - FC S/ TERLIPRESINA	19.217	30	.000

COMPARACION DE GASTO CARDIACO CON TERLIPRESINA A 2MG , 1 MG CADA 4 HRS Y SIN TERLIPRESINA

GASTO CARDIACO CON TERLIPRESINA A 2MG , 1 MG CADA 4 HRS Y SIN TERLIPRESINA				
	MEDIA	N	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TÍP. DE LA MEDIA
GASTO CARDIACO CON 2 MG CADA 4 HRS	5.6723	31	.62309	.11191
GASTO CARDIACO CON 1 MG CADA 4 HRS	5.41813	31	.571419	.102630
GASTO CARDIACO CON 2 MG CADA 4 HRS	5.6723	31	.62309	.11191
GASTO CARDIACO SIN TERLIPRESINA	5.316269913	31	.5885805834	.1057121934
GASTO CARDIACO CON 1 MG CADA 4 HRS	5.41813	31	.571419	.102630
GASTO CARDIACO SIN TERLIPRESINA	5.316269913	31	.5885805834	.1057121934

PRUEBA DE MUESTRAS RELACIONADAS					
	DIFERENCIAS RELACIONADAS				
	MEDIA	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TÍP. DE LA MEDIA	95% INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA DIFERENCIA	
				INFERIOR	SUPERIOR
GASTO CARDIACO CON 2 MG CADA 4 HRS - GASTO CARDIACO CON 1 MG CADA 4 HRS	.254129	.187986	.033763	.185175	.323083
GASTO CARDIACO CON 2 MG CADA 4 HRS - GASTO CARDIACO SIN TERLIPRESINA	.3559881516	.4354556542	.0782101443	.1962617281	.5157145751
GASTO CARDIACO CON 1 MG CADA 4 HRS - GASTO CARDIACO SIN TERLIPRESINA	.1018591194	.3630700669	.0652093090	-.0313160564	.2350342951

PRUEBA DE MUESTRAS RELACIONADAS			
	T	GL	SIG. (BILATERAL)
GASTO CARDIACO CON 2 MG CADA 4 HRS - GASTO CARDIACO CON 1 MG CADA 4 HRS	7.527	30	.000
GASTO CARDIACO CON 2 MG CADA 4 HRS - GASTO CARDIACO SIN TERLIPRESINA	4.552	30	.000
GASTO CARDIACO CON 1 MG CADA 4 HRS - GASTO CARDIACO SIN TERLIPRESINA	1.562	30	.129

Bibliografía.

- 1.- Gasto Cardíaco. Concepto y valores normales. <http://www.ujaen.es/investiga/cvi296/BFH/BFHTema25.pdf>
- 2.- Mehta Y, Arora D. Newer methods of cardiac output monitoring. *World J Cardiol* 2014; 6(9): 1022-1029 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v6/i9/1022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v6.i9.1022>
- 3.- Fede G, Privitera G, Tomaselli T, et al. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology* (2015) 28, 31-40
- 4.- Rodríguez C, Rincón-Rodríguez D, Ripoll Noiseux C, et al. Hipertensión portal. *Medicine*. 2012;11(11):634-43
- 5.- de Franchis, R., Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of hepatology*. Volume 53, Issue 4, Pages 762–768. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.004>
- 6.- Narváez R.M., Cortez C.A, González J.A. et al. Consenso Mexicano de Hipertensión Portal. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78:92-113. - Vol. 78 Núm.02 DOI: 10.1016/j.rgm.2013.01.006
- 7.- Carmen Camarena C. *Hipertension portal*. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. 221-226.
- 8.-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.
- 9.- Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001; 34:671-6.
- 10.- D. Amico G, de Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003; 38:599-612
- 11.- D. Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999; 19:475-505
- 12.- Matik I, Rubinshtein M, Paret G , et al. Terlipressin for Children with Extremely Low Cardiac Output after Open Heart Surgery. *Annals of Pharmacotherapy* 43(3):423-429, Mar 2009
- 13.- Doldán O. Septic Shock in Pediatric Medicine: a Therapeutic Focus. *Pediatr. (Asunción)*, 2008; 35:2. 106-111
- 14.- Comité de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor Carlos Kirchenr S.A.M.I.C., Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. TERLIPRESINA Tratamiento de Hemorragia Digestiva Variceal Aguda y Síndrome Heparrenal tipo I Mayo de 2012
- 15.- Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD002147. DOI: 10.1002/14651858.CD002147.
- 16.- Kalambokis G, Pappas K , Tsianos E. Terlipressin improves pulmonary pressures in cirrhotic patients with pulmonary hypertension and variceal bleeding or hepatorenal síndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012; 11:4 434-437
- 17.- Téllez Villajos L, et al. Hipertensión pulmonar y cirrosis hepática. *Rev Clin Esp*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.02.019>
- 18.- Savale L, Sattler C, Sitbon O. Hypertension pulmonaire et maladies hépatiques. *Hypertension pulmonaire et maladies hépatiques*. *Presse Med*. 2014; 43: 970–980
- 19.- Sociedad española de medicina interna. Protocolos Hipertension Pulmonar. 36-120
- 20.- Altintas E, Akkus N, Gen R, et al. Effects of terlipressin on systolic pulmonary artery pressure of patients with liver cirrhosis: An echocardiographic assessment. *World J Gastroenterol* 2004;10(15):2278-2280
- 21.-Guía de practica clínica. Diagnostico y tratamiento de la insuficiencia hepática crónica. IMSS 038-08 ISBN 978-607-8270-02-6

- 22.- García L, González F y Moreno R. Cirrosis hepática. *Medicine*. 2012;11(11):625-33.
- 23.- Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2009;93:787-99.
- 24.- Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:195-206.
- 25.- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134:1655-69.
- 26.- UribeM, Morales J, Rosas R, et al. Epidemiología, fisiopatología y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el cirrótico. *Gaceta Médica de México*. 2012;148:153-61.
27. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol*. 1989;21:109-15.
28. Smith LG, Camilo ME, Dick R. Percutaneous transhepaticportography in the assessment of portal hypertension. *Gastroenterology*. 1980;78: 197-202.
- 29.- García-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51:1445-9.
- 30.- Desmet VS, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol*. 2004;40:860-7.
- 31.- Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis-fact or fantasy? *Hepatology*. 2006;43(2)Suppl1:S82-8
- 32.- Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, García-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;44:111-7.
- 33.- Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981; 80:800-9.
- 34.- .Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999; 117:626-31
- 35.- Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24:1294-9.
- 36.- Cheung J, Soo I, Bastiampillai R, et al. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:1125-9.
- 37.- Rodríguez F, Groszmann R. Pharmacologic treatment of portal hypertension. *Gastrointest Clin North Am* 1992; 21: 15-40.
- 38.- D Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995; 22:332-54.
- 39.- Zhou Y, Qiao L, Wu J, et al. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17:973-9.
- 40.- Guillén D, Subirat L. Consideraciones actuales de la gastropatía hipertensiva portal. *AMC vol.15 no.3 Camagüey mayo-jun*. 2011
- 41.- Fabian G, Tovar E, Baranyay F. Portal hypertensive gastropathy as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 12:161-4.
- 42.- Ferrarin R, Mayer G, Lersch E, Hahn G, Lubini M. Ectasia vascular antral. *Rev Med Hosp San Vicente de Paúl*. 2000; 26:72-4.
- 43.- Bass NM, Somber KA. Hipertensión portal y hemorragia digestiva. En: Sleisenger & Fordtran, editores. *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. 6ta ed. T 2. Editorial Médica Panamericana; 2009.p.1374-86.
- 44.- Giannini EG, Zaman A, Kreil A. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: Results of a multicenter, prospective, validation study. *Ame J Gastroenterol*. 2006;101:2511-9.
- 45.- Pérez-Ayuso R, Pique J, Bosch J. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*. 2006; 337:1431-4.

- 46.-Agha A, Anwar E, Bashir K. External validation of the platelet count/spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices in Hepatitis C virus related cirrhosis. *Digestive disease and sciences*. 2009; 54(3):654-60.
- 47.- Giannini EG, Botta F, Borro P. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study based on follow-up. *Digestive and liver disease*. 2005; 37:779-85.
- 48.- Tripathi D, Therapondos G, Jackson E, Redhead D, Hayes P. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut*. 2008; 51: 270-4.
- 49.- Román R. Ascitis. *Tópicos Selectos en Medicina Interna – Gastroenterología*. 26:364-71
- 50.- Tagle M. Nuevos conceptos en la patología y manejo de la ascitis en el cirrótico. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 1996;16:2
- 51.- Aiza I, Pérez G, Schiff ER. Management of Ascites in Patients with Chronic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1949-1956.
- 52.- Arroyo V, Gines P, Gerbes AI, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
- 53.- Villabona C . Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes. *Endocrinología y Nutrición*. 2010; 57: 2, 41–52
- 54.- Dahl E, Gluud LL, Kimer N, et al. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatraemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(7):619-26. doi: 10.1111/apt.12025. Epub 2012 Aug 21.
- 55.- Aventis Pharma (1998). Lasix Approved Product Information. Lane Cove: Aventis Pharma Pty Ltd.
- 56.- World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Manejo de la ascitis como complicación de la cirrosis en adultos
- 57.- Berardesca, E; Gabba P, Ucci G, et, al. Topical spironolactone inhibits dihydrotestosterone receptors in human sebaceous glands: an autoradiographic study in subjects with acne vulgaris. *Int J Tissue React*. 10 (2): 115–119. PMID 2972662
- 58.- Grace ND, Conn HO, Resnick RH, et al. Distal splenorenal vs. portal-systemic shunts after hemorrhage from varices: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1988; 8:1475-81
- 59.- Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology*. 2005; 41:386-400
- 60.- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371:838-51.
- 61.- Burroughs AK, Thalheimer U. Hepatic Venous Pressure Gradient in 2010: Optimal. Measurement Is Key. *Hepatology*. 2010;51:1894-96.
- 62.- Badesh DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: S55-66.
- 63.- Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-63.
- 64.- Callejas J, Rios R, Ortego N. Hipertension portopulmonar. *Protocolos de hipertensionpulmonar*. 4;54-61
- 65.- Saleemi S. Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med*. 2010;5:5-9.
- 66.- Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl*. 2003;32:2177-8.
- 67.-Turder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1925-32.
- 68.- Deng Z, Morse JH, Slager SL. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 2000;67:737-44.

- 69.- Harrison RE, Flanagan JA, Sankela M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2003;40:865-71.
- 70.-Chan CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Chu CJ et al. Endothelin-1 induces vasoconstriction on portal-systemic collaterals of portal hypertensive rats. *Hepatology* 2001;33(4):816-20 [Research Support, Non- U.S. Gov't].
- 71.- Kojima H, Sakurai S, Kuriyama S, Yoshiji H, Imazu H, Uemura M et al. Endothelin-1 plays a major role in portal hypertension of biliary cirrhotic rats through endothelin receptor subtype B together with subtype A in vivo. *J Hepatol* 2001;34(6):805-11.
- 72.- Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jais X, Montani D, O'Callaghan DS et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(1):96-103.
- 73.- (ARTEMIS-IPF)Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Ambrisentan in IPF. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00768300?term=ARTEMIS&rank>
- 74.- Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest* 2011;139(1):109-14.
- 75.-Comité de evaluación de Tecnología Médica Hospital PabloTobón. Epoprostenol en Hipertensión Pulmonar. Revisión sistemática. Versión 1. Abril 2010
- 76.- Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30(6):1096-102.
- 77.- Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, Decker C, D'Alessandro AM, Keevil J et al. Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2012;18(6):686-95.
- 78.- Halank M, Marx C, Miehke S, Hoeffken G. Use of aerosolized inhaled iloprost in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol* 2004;39(12):1222-3.
- 79.- Kowalski H, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025-1033.
- 80.- Claypool JG, Delp M, Lin TK. Hemodynamic studies in patients with Laennec's cirrhosis. *Am J Med Sci* 1957;234:48-55.
- 81.- Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958;24:358-367.
- 82.- Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008;57:268-278.
- 83.- Sola E, Gines P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010;53:1135-1145.
- 84.-Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genesca J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portalhypertension. *World J Hepatol* 2010;2:208-220.
- 85.- Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974;49:754-760.
- 86.- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
- 87.- Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
- 88.- Liu H, Schuelert N, McDougall JJ, Lee SS. Central neural activation of hyperdynamic circulation in portal hypertensive rats depends on vagal afferent nerves. *Gut* 2008;57:966-973.
- 89.- Regan TJ, Levinson GE, Oldewurtel HA, Frank MJ, Weisse AB, Moschos CB. Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver: role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1969;48:397-407.
- 90.- Caramelo C, Fernandez-Munoz D, Santos JC, et al. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology* 1986;6:129-134.
- 91.- Ingles AC, Hernandez I, Garcia-Estan J, Quesada T, Carbonell LF. Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1991;260:H1912-H1917.
- 92.- Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990;12:481-485.

93.- Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol 2010;53:179-190.

94.- Fouad TR, bdel-Razek WM, Burak KW, Bain VG, Lee SS. Prediction of cardiac complications after liver transplantation. Transplantation 2009;87:763-770.

95.- García X, Mateu L, Maynar J. Estimación del gasto cardíaco. Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. Med. Intensiva vol.35 no.9 Barcelona dic. 2011