

Revista Mexicana de Medicina de Urgencias

Volumen
Volume 1

Número
Number 1

Enero-Marzo
January-March 2002

Artículo:

Consenso Nacional del Manejo Integral de la Hipertensión Portal Hemorrágica en Urgencias

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencia A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

Consenso Nacional del Manejo Integral de la Hipertensión Portal Hemorrágica en Urgencias

Dra. Virginia Velasco Díaz (D.F.),¹ Dr. Isaac M. Vázquez Delgado (D.F.),² Dr. Jorge Loria Castellanos (D.F.),³ Dr. Rubén Gutiérrez Luna (D.F.),⁴ Dr. Valentín Gómez Alaniz (D.F.),¹ Dr. Juan Hernández Hernández (D.F.),⁵ Dr. Enrique Pedroza Uribe (D.F.),¹ Dr. Miguel Ángel Valladares Aranda (D.F.),⁶ Dr. Samuel Arturo Garduño Escobedo (D.F.),¹ Dr. Felipe Fernando Ramírez Solís (Puebla),¹ Dr. Claudio Ortiz Mondragón (Querétaro),⁷ Dr. Arturo Martínez Castro (Tlaxcala)¹

Palabras clave: Hemorragia de tubo digestivo, várices esofágicas, tratamiento.
Key words: Gastrointestinal bleeding, treatment, varices.

Sábado 3 de noviembre del 2001

ANTECEDENTES

Tomando como documento base las conclusiones emanadas del Primer Consenso Nacional del Manejo Integral de la Hipertensión Portal Hemorrágica, que fue realizado en noviembre de 1997 en Ixtapa, Zihuatanejo; en esta ocasión, el día 3 de noviembre del 2001 se reunió un grupo de reconocidos médicos mexicanos pertenecientes a La Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencia. Esta Sociedad constituye el órgano encargado de difundir los conceptos más relevantes y de mayor actualidad con relación a la medicina de urgencia, como en este Consenso, cuyo objetivo primordial fue el de unificar criterios y, de esta manera, establecer lineamientos y directrices para el manejo integral de la hipertensión portal hemorrágica dentro de los Servicios de Urgencias. En este sentido, el sangrado del tubo digestivo debido a este síndrome es considerado por estos expertos como una urgencia extrema, toda vez que invariablemente conlleva un riesgo vital para los pacientes que lo presentan y que, prácticamente en el 100% de los casos son atendidos en los Servicios de Urgencias de los diferentes hospitales de nuestro país.

De esta manera, se envía el presente texto a los miembros de esta Sociedad, en el entendido de que contiene una actualización de los progresos informados en la literatura a partir de

esa fecha, y que los informes anteriores sólo son tomados en cuenta como antecedentes. En este texto, presentamos a ustedes los principales puntos de consenso establecidos por los expertos reunidos en estas sesiones, dentro de los cuales se abarca prácticamente todo el espectro del padecimiento, considerándolo particularmente como una urgencia extrema y un problema de salud pública; aunque sin dejar de analizar aspectos tales como su definición, epidemiología, clasificación, fisiopatología y complicaciones. Asimismo y de manera destacada, fueron analizados los posibles abordajes diagnósticos y terapéuticos de la hipertensión portal hemorrágica, particularmente en el ámbito de los Servicios de Urgencias.

I. Concepto

El síndrome de hipertensión portal hemorrágica constituye una urgencia médica extrema, y está caracterizado por una elevación anormal y persistente de la presión sanguínea en el sistema venoso portal. Así, debido al aumento en la resistencia vascular al flujo portal a través del lecho vascular hepático, así como al aumento concomitante del flujo sanguíneo, se genera un gradiente de presión entre la circulación portal y la de la vena cava inferior, que es mayor de 5 mmHg. Dicho gradiente, o diferencia de presiones, puede medirse mediante un cateterismo de las venas suprahepáticas, mediante el cual, en más del 90% de los casos, se detectan gradientes de presión superiores a los 10 mmHg. De esta manera, en nuestros días el síndrome de hipertensión portal hemorrágica ha llegado a constituir un problema de salud pública, ya que frecuentemente afecta a individuos que son social y económicamente importantes para el país, dado que aún se encuentran en una edad productiva (40 o más años), produciendo una elevada mortalidad entre este grupo de pacientes.

Asimismo, la hemorragia del tubo digestivo debida a la ruptura de várices esofágicas, es la complicación que alcanza una mayor tasa de mortalidad en la hipertensión por-

¹ Médico Especialista en Medicina de Urgencia.

² Presidente de la Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencia.

³ Médico Especialista en Medicina de Urgencia. HGR 25 IMSS.

⁴ Médico Especialista en Medicina de Urgencia. Vicepresidente Sociedad Mexicana de Medicina de Urgencia.

⁵ Vicepresidente Consejo Mexicano de Medicina de Urgencia.

⁶ Médico Especialista en Medicina de Urgencia. Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencia. Eventos Especiales, Subdirección General Médica del IMSS.

⁷ Consejo Mexicano de Medicina de Urgencia. Comité de Certificación. Especialista en Medicina de Urgencia.

tal, constituyéndose en una urgencia médica extrema que amerita un tratamiento rápido y eficaz en los servicios de urgencias. Actualmente, existen varias opciones terapéuticas disponibles para el manejo del paciente con hemorragia secundaria a hipertensión portal, así como diversas alternativas para evitar un primer episodio de hemorragia. Las diferentes medidas terapéuticas tienen una eficacia variable y ninguna carece de efectos secundarios. En este sentido, el conocimiento de la fisiopatología de la hemorragia por hipertensión portal, permitirá al médico elegir la mejor alternativa terapéutica para cada paciente.

II. Epidemiología

La hipertensión portal tiene un alto impacto epidemiológico. Por ejemplo, en México es una de las tres primeras causas de hemorragia del tubo digestivo proximal, y su etiología más frecuente es la presencia de hepatopatía crónica del tipo de la cirrosis hepática. Asimismo, la cirrosis hepática en nuestro país es la 5ª causa de muerte en individuos mayores de 40 años de edad.

III. Fisiopatología

El hígado recibe aproximadamente el 25% del gasto cardíaco; la circulación sanguínea de este órgano consiste en dos sistemas:

1. **Arteria hepática:** Rama del tronco celiaco en el 75% de los casos, con variantes en el 25% restante. Conduce, en promedio, el 30% de la circulación hepática.
2. **Vena porta:** Se forma a partir de la unión de la vena esplénica, que a su vez recibe a las venas mesentéricas inferior y superior. Emerge en la cara posterior del cuello del páncreas y tiene una extensión promedio de 10 cm. Aproximadamente, conduce el 70% de la circulación total del hígado.

El síndrome de hipertensión portal incluye dos fenómenos hemodinámicos principales, a saber:

- 1) Aumento en la resistencia vascular al flujo portal
- 2) Aumento concomitante del flujo esplácnico

Por su parte, el aumento de la resistencia vascular está condicionado a su vez por tres factores:

1. **Obstrucción vascular:** Ésta, es secundaria al efecto mecánico de la fibrosis del parénquima hepático y a la presencia de miofibroblastos perisinusoidales en los nodulos de regeneración, así como en la periferia de las vénulas dentro de los septos fibrosos.

2. Aumento espontáneo del tono vascular.
3. Exacerbación de la respuesta a sustancias vasoactivas (constrictoras).

Factores humorales endógenos

El hígado recibe innervación a partir de numerosas fibras. Aunque las simpáticas o adrenérgicas son las predominantes, también recibe fibras parasimpáticas y colinérgicas. Entre los diferentes neurotransmisores de las fibras nerviosas, se encuentran los siguientes péptidos: neuropéptido Y (NPY), glucagón, péptido glucagón-like, somatostatina, sustancia p, neotensina, gastrina, colecistocineína (CCK), serotonina (SER), alanina (ALA), péptido intestinal vasoactivo (VIP) y calcitonina. Entre estos péptidos, unos tienen acción vasoconstrictora y otros ejercen una acción vasodilatadora. Dentro de los primeros, los principales son: el NPY, la sustancia p, la somatostatina, el glucagón y la serotonina, y su efecto es dependiente de la dosis. Mientras que el VIP y la Serotonina (SER), son los principales vasodilatadores y su efecto también es dependiente de la dosis.

La endotelina-1 ha sido considerada como un vasoconstrictor efectivo, así como uno de los principales promotores de daño tisular. El óxido nítrico (NO) posee un efecto inhibidor de la endotelina-1, y participa en la secreción del factor regulador endotelial, por lo que su efecto fisiológico es vasodilatador.

IV. Clasificación

La hipertensión portal puede ser clasificada de acuerdo con varios criterios:

1. Criterio hemodinámico
 - Con aumento en la presión en cuña
 - Con presión en cuña normal
2. Criterio cronológico
 - Aguda
 - Crónica
3. Criterio fisiopatológico
 - Por aumento en la resistencia vascular
 - Por aumento en el flujo sanguíneo
4. Criterio epidemiológico
 - Frecuente
 - Esporádica

Asimismo, una de las clasificaciones más usuales es la anatómica:

1. Daño vascular prehepático

- Afección primaria de la vena porta
- Invasión neoplásica intraluminal
- Compresión extrínseca
- Formas idiopáticas

2. Daño en la circulación intrahepática

- Daño parenquimatoso extenso
- Daño parenquimatoso limitado
- Daño parenquimatoso agudo

3. Daño en la circulación posthepática

- Daño directo de venas suprahepáticas
- Invasión neoplásica intraluminal
- Compresión extrínseca
- Daño directo de la vena cava inferior
- Daño cardíaco

V. Condiciones asociadas

Existen enfermedades que se asocian frecuentemente con la hipertensión portal. Aproximadamente, el 90% de los casos se asocia con cirrosis hepática y el 10% restante con causas diferentes. El 50% de las hepatopatías crónicas son de origen alcohólico. En niños, el 50% se encuentra asociado con etiología extrahepática y tejido hepático normal.

VI. Diagnóstico

El diagnóstico de hipertensión portal puede basarse en cinco elementos principales:

1. Historia clínica
2. Laboratorio
3. Endoscopia
4. Estudios de imagen
5. Biopsia hepática

En la figura 1 se esquematiza el flujograma para el diagnóstico causal de la hemorragia de tubo digestivo.

1. Historia clínica

No existen datos clínicos de certeza para establecer el diagnóstico de hipertensión portal. De cualquier manera, sí existen numerosos datos que pueden hacer sospechar el padecimiento; entre otros, deberán considerarse los siguientes:

- **Antecedentes:** Historia de enfermedades metabólicas, exposición a sustancias tóxicas, transfusiones, alcoholismo y hepatitis viral.

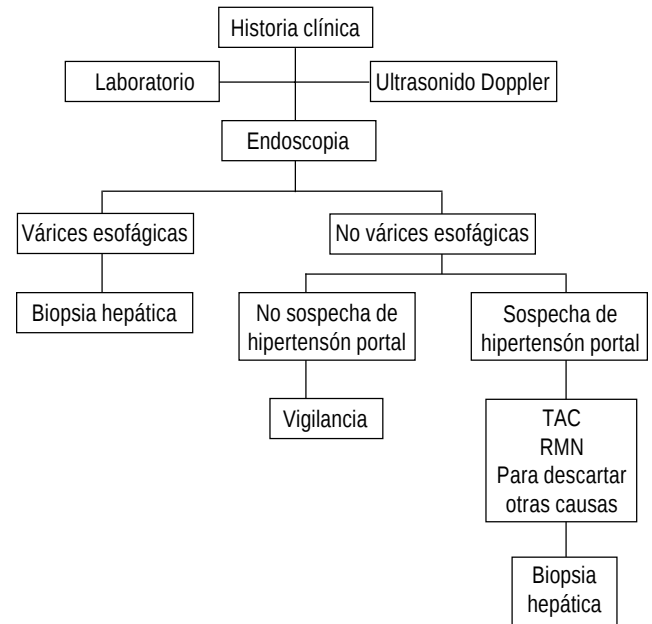


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico.

- **Estigmas de insuficiencia hepatocelular:** Telangiectasias, hepatomegalia, eritema palmar, hipotrofia muscular, ausencia de vello axilar y pubiano, hipertrofia parotídea y ginecomastia.
- Hemorragia del tubo digestivo de causa desconocida
- Esplenomegalia
- Ictericia
- Púrpura (trombocitopenia)
- Encefalopatía de origen desconocido
- Nefrópatas en hemodiálisis

2. Laboratorio

En el caso de la hipertensión portal, no existen datos de laboratorio que faciliten la certeza diagnóstica. Sin embargo, algunos análisis deben solicitarse desde un principio, como clasificar y tipificar la sangre del paciente para solicitar paquete globular e iniciar la transfusión de sangre, biometría hemática, los tiempos de coagulación y el recuento de plaquetas, además de concentrados plaquetarios, crioprecipitados, fibrinógeno, según la disponibilidad de cada servicio de urgencias; así como otros, no menos importantes pero que se pueden solicitar posteriormente o en “segunda instancia”, como las pruebas de funcionamiento hepático, entre otros. Además, la trombocitopenia, como un hallazgo aislado, puede hacer sospechar el padecimiento. Por otra parte, existen múltiples alteraciones que pueden encontrarse en los exámenes de laboratorio y que orientan hacia la sospecha de hepatopatía, por ejemplo:

- Alteración en las cifras de aminotransferasas séricas
- Hipoalbuminemia
- Hiperbilirrubinemia
- Alteraciones de la coagulación
- Inversión de la relación albúmina/globulina (A/G)
- Gamma glutamil transferasa (GGT) elevada
- Hipocolesterolemia

3. Endoscopia

Idealmente, todo servicio de urgencias debería contar con equipo para realizar una endoscopia de manera urgente en cualquier momento, ya que la endoscopia constituye uno de los métodos primordiales en el estudio del paciente con hipertensión portal. Principalmente, su utilidad se basa en cuatro características:

1. Proporciona un diagnóstico de certeza de la hipertensión portal, cuando se documenta la presencia de várices esofágicas, várices gástricas o gastropatía congestiva de la hipertensión portal.
2. Permite establecer, con un alto grado de certeza, el origen de la hemorragia en el paciente individual.
3. Tiene valor pronóstico, toda vez que ciertas características de las várices (como un tamaño grande y la presencia de puntos rojos), que son observadas durante el estudio endoscópico, permiten correlacionar esos signos con un mayor riesgo de hemorragia secundaria a la ruptura de dichas várices.
4. En caso de que la hemorragia sea secundaria a la ruptura de várices, la endoscopia diagnóstica puede convertirse en un procedimiento terapéutico.

Aunque la endoscopia es el procedimiento de primera elección, el esofagograma o la serie esofagoduodenal (SEGDU), en casos en que no se tenga el recurso de la endoscopia, son métodos de segunda elección para establecer el diagnóstico de várices esofágicas.

4. Estudios de imagen

En este punto, cabe señalar que, para los servicios de urgencias en particular, los siguientes estudios se consideran complementarios, toda vez que quedan fuera del manejo de la "urgencia extrema". No obstante, sí constituyen un protocolo de seguimiento y son de suma utilidad para poder hacer un pronóstico que incluya el riesgo de complicaciones, de mortalidad, etcétera.

Conclusiones de las indicaciones de los diversos métodos de imagen. Orden propuesto para la selección de los estudios:

1. **Ultrasonido:** Método primario para investigar hepatopatía y signos de hipertensión portal. Aporta información de otros órganos. Tiene un mejor índice costo-beneficio. Se puede utilizar como guía para tomar una biopsia.
2. **Tomografía axial computarizada (TAC):** Permite una mejor valoración de colaterales. Se puede utilizar para la búsqueda de várices paraesofágicas. Puede servir para evaluar la extensión de neoplasias. Indicada cuando se tiene un ultrasonido inadecuado, y también puede servir como una guía para la toma de biopsia.
3. **Resonancia magnética nuclear (RMN):** Tiene utilidad semejante a la de la TAC, con una mejor valoración de colaterales y mayor potencialidad a futuro.
4. **Angiografía y estudio hemodinámico:** Se debe utilizar en pacientes en los que se decide el manejo siguiente:

Cirugía — Colocación de TIPSS — Trasplante hepático

5.- Biopsia hepática

Una vez controlada la urgencia extrema, la decisión de practicar una biopsia hepática, como parte del estudio de un paciente con hipertensión portal, debe ser individualizada. Puede ser de utilidad para documentar el origen hepático de la hipertensión portal. Las técnicas utilizadas son las siguientes:

- Percutánea guiada por ultrasonido
- Transyugular
- Laparoscópica

VII. Tratamiento

Tratamiento de la hemorragia aguda

La hemorragia por hipertensión portal representa una condición grave, por lo que deberá manejarse dentro de una Unidad de Reanimación o Unidad de Choque, siendo su abordaje orientado por un grupo interdisciplinario que pueda ofrecer las diferentes alternativas y modalidades terapéuticas existentes en la actualidad, aunque siempre de manera urgente. El tratamiento implica el cuidado del paciente grave como una urgencia extrema y se realiza de la siguiente manera y de acuerdo a los algoritmos que presentamos a continuación:

- Una vez controlada la urgencia extrema, hacer el internamiento en la UCI.
- Colocación de catéter de PVC (individualizando a cada paciente): mantener la PVC < 7 cm de H₂O.
- Mantenimiento de la presión arterial media (individualizando a cada paciente) entre 70 y 90 mmHg.

- Utilización de soluciones cristaloides, coloides y de sangre para reposición y mantenimiento del volumen. Mantenimiento de cifras de hematócrito que no rebasen el 30%.
- Corregir la coagulopatía con la utilización de plasma fresco, plaquetas o ambos.
- Mantenimiento de la diuresis a 1 mL/kg/hora.
- Evaluar la pertinencia de intubación endotraqueal.
- Recuerde siempre: Maneje al paciente, no a las cifras.

MANEJO INICIAL DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL HEMORRÁGICA EN URGENCIAS

UNIDAD DE REANIMACIÓN

- **A:** Vía aérea permeable
- **B:** Oxígeno y valorar intubación
- **C:** Dos vías endovenosas periféricas No. 14 a 16
 - Venodisección
 - **Contraindicados:** Cateterismo subclavio o yugular

FLUIDOTERAPIA

- Cristaloides (3:1)
- Coloides
- Sangre
- Plasma

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Octreotida
 - 50 µg en bolo
 - 50 µg/hora en infusión continua
- Procinético (metoclopramida)

TRATAMIENTO MECÁNICO

- Sonda de Sengstaken-Blakemore
- Balón esofágico: 30-40 mmHg
- Balón gástrico: 200-300 cm de aire

TRATAMIENTO DEFINITIVO

En relación al tratamiento específico del episodio agudo de hemorragia del tubo digestivo por hipertensión portal

- La escleroterapia es el estándar de oro para el control de la hemorragia, ya que el control de la hemorragia aguda se obtiene en un 90% de los casos.
- La octreotida (un análogo sintético de la somatostatina) ha demostrado tener la misma eficacia para detener la hemorragia activa que la escleroterapia.
- La escleroterapia se asocia con complicaciones leves y graves. La frecuencia de estas últimas puede ser de hasta un 20%.
- La somatostatina y su análogo sintético, la octreotida, han demostrado que son eficaces en el control de la hemorragia aguda, sin causar una toxicidad significativa.

- Los estudios de meta-análisis no han mostrado diferencia entre la escleroterapia y la administración de octreotida en el control de la hemorragia aguda, la prevención de recurrencia precoz, o de la mortalidad intrahospitalaria.
- El tratamiento farmacológico con octreotida tiene una menor frecuencia de presentación de complicaciones. Su administración no requiere de un entrenamiento especial, por lo que puede emplearse como una alternativa terapéutica de primera elección.
- Al compararse a la escleroterapia con la ligadura endoscópica de las várices esofágicas, se han demostrado resultados similares en el control de la hemorragia; sin embargo, la escleroterapia se asocia con una mayor frecuencia de complicaciones, por lo que la ligadura es el procedimiento de primera elección cuando se dispone de ambos métodos. Actualmente, la ligadura tiene las dos desventajas siguientes:

- Un mayor costo
- Requiere de mayor destreza del endoscopista para realizarla

- En nuestro país, la sonda de Sengstaken-Blakemore tendría utilidad sólo en aquellos lugares en donde no se cuente con ningún otro recurso terapéutico. Deberá ser utilizada sólo por personal experimentado y durante un periodo no mayor de 24 horas, puesto que tiene un alto índice de morbilidad y de recurrencia inmediata de la hemorragia. No debe utilizarse en casos en que no se haya efectuado una endoscopia como recurso para comprobar el diagnóstico de várices esofágicas sangrantes.

Control de la hemorragia aguda

- Se considera un éxito terapéutico, cuando se logra detener la hemorragia por un periodo de 24 horas, durante las primeras 48 posteriores al inicio del tratamiento. Por su parte, la recurrencia precoz se define como la presencia de un nuevo episodio de hemorragia, durante los primeros 5 días a partir del control de la hemorragia inicial o índice.

Escleroterapia

- El tratamiento endoscópico deberá instituirse en el momento de la endoscopia inicial.
- La elección de la técnica (intravariceal o paravariceal) y de la sustancia esclerosante, dependen de las preferencias individuales y de la disponibilidad institucional.
- En pacientes con persistencia de la hemorragia, puede repetirse el procedimiento en las siguientes 24 horas.
- La falla del procedimiento, se define como la presencia de hemorragia después de 2 sesiones de escleroterapia. En tales casos, deberá llevarse a cabo un tratamiento alternativo.

Fármacos

Octreotida (un análogo sintético de la somatostatina)

- La dosis recomendada de octreotida, consiste en un bolo inicial intravenoso de 50 microgramos, para continuar con una infusión continua de 50 microgramos/hora. En cambio, la dosis de somatostatina es de 250 microgramos en bolo por vía intravenosa, seguida por una infusión continua a 250 microgramos/hora.
- Actualmente, se recomienda mantener la infusión durante seis días para poder prevenir la recurrencia precoz de la hemorragia.
- Se considera como falla, a la presencia de hemorragia persistente por 12 horas durante las primeras 24 de tratamiento.

Profilaxis secundaria

Los procedimientos empleados para evitar un nuevo episodio de hemorragia secundaria a hipertensión portal, tanto en el mediano como en el largo plazo, son los siguientes:

- Farmacoterapia
- Escleroterapia/ligadura de várices esofágicas
- Derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPSS, por las siglas en inglés para Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)
- Cirugía

Farmacoterapia

Los medicamentos utilizados para disminuir la presión portal son:

- Betabloqueadores no selectivos (propanolol)
- 5-mononitrato de isosorbide
- Terapia combinada: Beta bloqueador + 5-mononitrato de isosorbide

Propanolol: La dosis debe ajustarse para cada paciente de manera individual. Los incrementos son graduales, a partir de una dosis inicial de 40 mg al día, hasta alcanzar una reducción de la frecuencia cardiaca en reposo del 25%. El fracaso de esta terapia, se define como la recurrencia de la hemorragia que requiera hospitalización, habiendo ya alcanzado las dosis terapéuticas útiles. La administración es por día y durante toda la vida.

Mononitrato de isosorbide: La dosis es de 20 a 40 mg cada 12 horas. Debe incrementarse gradualmente a partir

de una dosis de 20 mg al día, y su administración es de por vida. La combinación de propanolol y 5-mononitrato de isosorbide, ha demostrado producir un mayor descenso en el gradiente de presión portal, en comparación con la administración del bloqueador beta adrenérgico por sí solo.

Escleroterapia/ligadura de várices esofágicas

Escleroterapia

- Se consideran tanto la técnica intravariceal como la paravariceal.
- El volumen promedio de esclerosante administrado por sesión es de 20 mL.
- El número de sesiones para completar el tratamiento es de 6.
- Se considera como fracaso, si no se obtiene una reducción del 80% de las várices al completar las sesiones. La recurrencia de la hemorragia también se considera como un fracaso terapéutico.
- La frecuencia de las sesiones puede ser semanal.

Ligadura de várices esofágicas

- El número total de sesiones es de 3.
- Las sesiones son semanales.
- Se considera como fracaso, si no se obtiene una reducción del 80% de las várices al completar las sesiones. La recurrencia de la hemorragia también se considera fracaso.

Independientemente de que se trate de escleroterapia o de ligadura de várices, la recurrencia de la hemorragia durante el primer año posterior al procedimiento ha sido estimada como de entre el 30 y el 50%.

El manejo previo mediante un programa de escleroterapia en pacientes que han sangrado por ruptura de várices esofágicas, limita y condiciona el tratamiento quirúrgico, ya que en pacientes que van a ser sometidos a cirugía -en especial a desvascularizaciones- la morbilidad (especialmente de fístulas esofágicas) y la mortalidad aumentan. Asimismo, no es recomendable realizar una desvascularización hasta que hayan transcurrido cuando menos seis meses desde la última sesión de escleroterapia.

MANEJO ESPECÍFICO DE LA HEMORRAGIA DEL TUBO DIGESTIVO POR HIPERTENSIÓN PORTAL EN URGENCIAS

1. ENDOSCOPIA (Gold Standard)

VENTAJAS:

- Mejor que vasopresina y que las sondas
- Sensibilidad diagnóstica 90%

- Puede efectuarse con sangrado activo
- Diagnóstica hemorragia activa en el 42% (primeras 12 horas)
- Utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica

Disponible

Tratamiento definitivo:

- Ligadura
- Escleroterapia

No disponible. Opciones:

- Escleroterapia
- Ligadura con bandas
- Cirugía de derivación (sólo pacientes seleccionados, en hospital de 3er nivel con subespecialidades y experiencia en el procedimiento).
- Sólo si todas las otras medidas han fallado

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Octreotida (Sí disponible)
 - 50 µg en bolo
 - Mantenimiento: 2.5 mL en 500 cc en sol. salina al 9%/10 horas

No disponible o si persiste el sangrado 1 hora después:

TRATAMIENTO MECÁNICO (Octreotida NO Disponible)

- Sonda de Sengstaken-Blakemore
- Balón esofágico: 30-40 mmHg
- Balón gástrico: 200-300 cm de aire

MANEJO ESPECÍFICO DE LA HEMORRAGIA DEL TUBO DIGESTIVO POR HIPERTENSIÓN PORTAL EN URGENCIAS

2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

VENTAJAS

- Complicaciones mínimas
- Mayor disponibilidad
- No agresivo

DESVENTAJAS

- Desconocimiento del fármaco
- Costo

Octreotida (análogo de somatostatina)

- Más eficaz que vasopresina para el control del sangrado agudo
- Menor necesidad de paquetes globulares
- Eficacia semejante a la escleroterapia

- Muy útil si no se cuenta con endoscopia
- Dosis:
 - 50 µg en bolo
 - Mantenimiento: 2.5 mL en 500 cc en sol. salina al 9%/10 horas

MANEJO ESPECÍFICO DE LA HEMORRAGIA DEL TUBO DIGESTIVO POR HIPERTENSIÓN PORTAL EN URGENCIAS

3. TRATAMIENTO MECÁNICO

- Sonda de Sengstaken-Blakemore
- Balón esofágico: 30-40 mmHg
- Balón gástrico: 200-300 cm de aire

VENTAJA

- Controla el sangrado en un 90%

DESVENTAJAS

- Técnica difícil
- Mayor incidencia de complicaciones (ruptura esofágica, aspiración)
- No ofrece mayores ventajas que octreotida ni escleroterapia
- Resangrado (desinflar globo)
- No incrementa la sobrevida
- NO debe utilizarse en caso de no comprobarse la presencia de várices esofágicas

TRATAMIENTO SUBSECUENTE DE LA HEMORRAGIA DEL TUBO DIGESTIVO POR HIPERTENSIÓN PORTAL

De acuerdo con la evolución del paciente:

- Falla del tratamiento:
 - Resangrado
 - Sangrado persistente
- Revaloración:
 - 30 minutos
 - 1 hora
- En caso de choque persistente o hematemesis:
 - Tratamiento mecánico

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

El tratamiento farmacológico de la hipertensión portal se dirige a una reducción de la presión portal y, por lo tanto, de la presión variceal y de la tensión de la pared, para poder disminuir el riesgo o para tratar la hemorragia. De hecho, la aparición de ruptura de várices esofágicas no se en-

cuentra directamente relacionada con el grado de hipertensión portal, ya que la hemorragia puede presentarse aun cuando la presión se encuentre por debajo de los 12 mmHg.^{1,2} Dos tipos de medicamentos disminuyen la presión portal, ya sea por disminuir el flujo tributario portal (la suma del flujo portal y el flujo sanguíneo colateral porto-sistémico) o por reducir la resistencia vascular portohepática. Finalmente, algunas sustancias con vida media corta son utilizadas para los episodios de hemorragia aguda, mientras que otros con vida media larga son utilizados para su prevención. Se han investigado muchas sustancias con capacidad para reducir la presión portal, tanto en pacientes como en animales que sufren hipertensión en esta región.³

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS BIEN ESTABLECIDOS

Prevención de la hemorragia gastrointestinal

Desde 1981, cuando Lebrech y cols.⁴ demostraron que la administración continua de propanolol reducía significativamente la presión portal y el riesgo de recurrencia de hemorragia gastrointestinal en pacientes con cirrosis, se han incluido más de 2000 pacientes en 31 estudios clínicos para recibir antagonistas de los receptores beta adrenérgicos, placebo, o escleroterapia.³ Los betabloqueadores reducen el grado de hipertensión portal al disminuir el gasto cardíaco y, por lo tanto, el flujo de tributarias al sistema porta e, indirectamente, al inducir una vasoconstricción de los vasos espláncnicos, ya que permiten una acción alfa adrenérgica sin oposición.⁵

Los resultados de los meta-análisis, han confirmado que la administración de betabloqueadores reduce significativamente el riesgo de recurrencia de la hemorragia, así como que mejora la tasa de supervivencia en comparación con el placebo.⁶ En estos estudios, se utilizaron betabloqueadores no selectivos: propanolol (20-800 mg/día) o nadolol (40-80 mg/día). La dosis estuvo basada en una reducción del 20% de la frecuencia cardíaca. Un tercio de los pacientes no fueron seleccionados para estos estudios, debido a la existencia de carcinoma hepatocelular o por otros padecimientos que contraindicaran el uso de betabloqueadores (insuficiencia cardíaca, bradicardia severa, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial). La comparación entre betabloqueadores y placebo, muestra que los primeros reducen el riesgo relativo de hemorragia recurrente en aproximadamente un 40%. A los 2 años, el riesgo de recurrencia varió entre el 21 y el 72% en el grupo de tratamiento, y entre el 50 y el 80% en el grupo control. Asimismo, estos estudios mostraron que la tasa de supervivencia se incrementó en un 20%. A los 2 años, la tasa de supervivencia varía del 64 al 90% en el grupo de tratamiento, y del 44 al 95% en los grupos control.

FUTURO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existen abordajes novedosos en el tratamiento de la hipertensión portal. Uno de ellos consiste en la prevención de la fibrosis hepática, fenómeno que desempeña un papel clave en el desarrollo de la hipertensión portal. Se han sugerido diferentes tipos de tratamiento: hepatoprotectores, fármacos inmunodepresores, agentes antiinflamatorios, así como tratamientos antifibrinogénicos e inductores de la colagenasa.⁷ Estas sustancias han sido probadas con efectos benéficos en diferentes modelos animales, pero se requieren investigaciones clínicas para demostrar su utilidad. De hecho, pueden actuar a diferentes niveles: inhibición de la transformación de los hepatocitos, inhibición de la proliferación fibroblástica, estimulación de la degradación de la matriz proteica e inactivación de las citocinas profibrinogénicas. El futuro del tratamiento farmacológico de la hipertensión portal, también incluirá el ensayo con nuevos vasoconstrictores o una combinación de tratamientos que se sabe actúan ya sea en el tono arterial, en la resistencia vascular intrahepática, o en las células del músculo liso vascular.⁸

Fármacos que disminuyen el flujo portal

Estos fármacos incrementan las concentraciones de calcio libre intracitosólico en las células del tejido del músculo liso arterial, por medio de diferentes mecanismos. El resultado final es la inducción de vasoconstricción arterial y una reducción de la hipertensión portal. Entre estas sustancias, se utilizan la vasopresina y sus análogos. La administración de endotelina también induce vasoconstricción arterial y la consecuente reducción de la presión portal; pese a ello, los efectos benéficos de la endotelina no han sido valorados debido a sus efectos vasoconstrictores en la resistencia vascular intrahepática.⁹ La clonidina, un agonista central adrenérgico, también actúa directamente sobre el tono arterial. Este fármaco disminuye la hiperactividad simpática y, por lo tanto, reduce el grado de hipertensión portal.¹⁰ Los efectos a largo plazo de la clonidina también han sido estudiados en pacientes con cirrosis, y se ha demostrado una reducción permanente en el gradiente de presión venosa hepática, con una reducción moderada del gasto cardíaco y de la presión arterial, sin causar efectos en el flujo sanguíneo hepático.¹¹⁻¹² Por lo tanto, esta sustancia tiene mucho potencial para ser investigada en la prevención de la hemorragia.

En la cirrosis hepática, los mecanismos de vasodilatación se encuentran hiperestimulados y disminuyen el tono vascular al reducir la concentración intracelular de calcio. Así, una inhibición de estos mecanismos puede incrementar la concentración intracelular de calcio y reducir la vasodilatación inducida en la cirrosis. Esto puede lograrse mediante la inhibición de nucleótidos cíclicos, o por medio de la inhibición

de los canales de potasio dependientes de la ATPasa. El bloqueo de estos canales, que se encuentran abiertos en la cirrosis y, por lo tanto, inducen vasodilatación, resulta en vasoconstricción. La administración de sulfonilureas, como la glibenclamida, un bloqueador de los canales de potasio, ha sido probada en ratas con hipertensión portal, mostrando un incremento en la resistencia vascular y esplácnica y una reducción en la hipertensión portal.¹³

La inhibición de la síntesis de monofosfato cíclico de adenosina, puede lograrse al reducir la síntesis de óxido nítrico. Varios inhibidores han demostrado causar un incremento en la resistencia vascular en territorios sistémicos y espláncnicos, de ratas con hipertensión portal;¹⁴⁻¹⁷ sin embargo, en estos estudios la inhibición del óxido nítrico no disminuyó la hipertensión portal. En contraste, la administración crónica y aguda de naftozona, un inhibidor la síntesis de óxido nítrico, redujo la presión portal en ratas con hipertensión portal.¹⁸ La síntesis de monofosfato cíclico de monosina, también puede ser reducida al inhibir la guanidilciclase soluble, por ejemplo, con azul de metileno. Esta sustancia incrementa la resistencia vascular sistémica en pacientes con cirrosis.¹⁹ La síntesis de monofosfato de adenosina cíclico, puede ser inhibida por una reducción de las sustancias que estimulan esta síntesis; por ejemplo, una reducción de la producción de prostaglandina I₂, como resultado de una inhibición de ciclooxigenasa por la administración de indometacina, reduce la síntesis de monofosfato de adenosina cíclico.²⁰ La indometacina ha demostrado incrementar la resistencia vascular periférica en territorios sistémicos y espláncnicos y, por lo tanto, la hipertensión portal en ratas hipertensivas.²⁰⁻²²

Fármacos que disminuyen la resistencia vascular intrahepática

Estudios clínicos y experimentales han demostrado que diferentes nitritos vasodilatadores de acción corta y prolongada pueden reducir la presión portal al reducir la resistencia vascular intrahepática.²³ El isosorbide y el molsidomide reducen el gradiente de presión venosa hepática del 7 al 44% en pacientes con cirrosis; no obstante, no se ha demostrado efecto benéfico en los diferentes estudios.²⁴ A dosis altas, estas sustancias inducen una marcada reducción en la presión arterial, pero su administración a largo plazo produce taquifilaxia y consecuentemente una reducción en los efectos hipotensores. De hecho, los nitritos tienden a incrementar el flujo sanguíneo portal, al mismo tiempo que reducen la presión portal: Consecuentemente, reducen la presión vascular intrahepática en pacientes con cirrosis; sin embargo, la hipertensión arterial sistémica inducida por la administración de nitratos produce una desactivación de los barorreceptores arteriales, lo cual provoca una marcada constricción arteriolar esplácnica y, por ende, una reducción en el flujo y la presión

portales.²⁵ Asimismo, se han evaluado los efectos hemodinámicos sistémicos y espláncnicos de la terbutalina, un agonista beta-adrenérgico, en ratas cirróticas.²⁶ Este medicamento induce una significativa reducción dosis-dependiente de la presión portal, mientras que incrementa el flujo tributario portal y el gasto cardíaco.²⁷⁻²⁸

Fármacos con mecanismos de acción no esclarecidos

Se han estudiado algunas sustancias en el tratamiento de la hipertensión portal desde diferentes perspectivas fisiopatológicas, encaminadas a la prevención o al tratamiento de la hemorragia asociada. Algunos de estos fármacos han mostrado ejercer efectos benéficos, mientras que otros requieren una confirmación de su supuesta efectividad. Entre los grupos de medicamentos estudiados se encuentran los antagonistas alfa-adrenérgicos (prazosina), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril), las dimetilxantinas (pentoxifilina), los diuréticos (espironolactona), los antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (ketanserina, ritanserina), la hormona paratiroidea, el factor antagonista de la activación plaquetaria, e incluso algunos productos de la medicina alternativa china (*Fructus aurantium*).²⁹⁻⁵⁷

CONCLUSIONES

En la actualidad, se dispone de diferentes modalidades para el tratamiento farmacológico de la hemorragia asociada a hipertensión portal. El tratamiento farmacológico puede ser utilizado para tratar el episodio agudo, así como para la profilaxis de las recurrencias. Ya que estos tratamientos no son efectivos en todos los pacientes, se están probando nuevos medicamentos, así como la combinación de éstos. Asimismo, se deberá conocer el mecanismo de acción de estos medicamentos, con el fin de determinar su eficacia potencial. En este sentido, aún se requieren más estudios para evaluar su utilidad en el tratamiento de las várices ectópicas y en la prevención de la hemorragia en pacientes con hipertensión portal no relacionada a cirrosis hepática. Finalmente, también se requiere mayor investigación para determinar los mecanismos exactos que ocasionan la ruptura de las várices esofágicas.

AGREGADO AL DOCUMENTO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL II CONSENSO NACIONAL DEL MANEJO INTEGRAL DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL HEMORRÁGICA

TIPSS

Las maniobras TIPSS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, por sus siglas en inglés, o Derivaciones Porto-

sistémicas Transyugulares Intrahepáticas), son una innovación terapéutica de la variedad quirúrgica que practica el radiólogo intervencionista. Las indicaciones para su uso son las siguientes:

- Hemorragia
- Ascitis refractaria
- Síndrome de Budd-Chiari
- Hidrotórax en el cirrótico

En la actualidad, este tipo de procedimiento es utilizado particularmente en pacientes clasificados como "Child C". Las contraindicaciones para su utilización son las siguientes: 1) Enfermedad quística del hígado; 2) Sepsis; 3) Insuficiencia cardíaca; 4) Oclusión de arteria hepática; y 5) Encefalopatía portosistémica grado IV.

La técnica para su instalación consiste en la punción de la vena yugular interna, cateterismo selectivo de las venas suprahepáticas, punción de una rama de la vena porta y colocación de una endoprótesis expandible, a través de la cual se establece el flujo que comunicará la circulación portal con la sistémica. Esta técnica debe ser practicada por un médico radiólogo o de una especialidad afín, el cual cuente con la destreza y la experiencia necesarias para la buena práctica del procedimiento. Las complicaciones potenciales de la instalación de TIPSS incluyen:

- Hemoperitoneo
- Lesión de la arteria hepática
- Lesión de la vía biliar
- Edema pulmonar agudo

Las maniobras TIPSS, se han constituido como una realidad clínica en los últimos 10 años. Después de su introducción se experimentó una entusiasta bienvenida, ya que se le vio como una alternativa a la cirugía derivativa portosistémica, puesto que no requería anestesia ni laparotomía y, además, era aplicable a muchos pacientes no aptos para cirugía por el estadio avanzado de la enfermedad. Se ha estudiado el tratamiento con TIPSS en la hemorragia variceal, ascitis, hidrotórax hepático, síndrome hepatorenal y el síndrome de Budd-Chiari. El entusiasmo inicial pronto decayó ante los resultados poco alentadores, principalmente por el desarrollo casi inevitable de estenosis de la derivación y por un incremento en la incidencia de encefalopatía hepática. A la luz de la evidencia disponible, cabe preguntarse ¿cuál es el lugar de TIPSS en la práctica clínica actual?

Planteamiento de líneas factibles para la investigación en hipertensión portal

El Consenso consideró pertinente desarrollar tres líneas de investigación en relación a la hipertensión portal, a saber:

1. Estudio comparativo de escleroterapia vs. ligadura de várices esofágicas, para el tratamiento de la hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal.
2. Estudio comparativo de la administración aislada de propanolol o 5-mononitrato de isosorbide vs. la combinación de ambos fármacos, en la prevención de la hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal.
3. Registro Nacional de Causas de Hemorragia Digestiva Secundaria a Hipertensión Portal. Estudio Multicéntrico.

La Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencia A.C y la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, otorgó su aval tanto para el Consenso como para la implementación de los estudios correspondientes emanados del mismo.

REFERENCIAS

1. Lebrec D, de Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-44.
2. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-24.
3. Lebrec D. Pharmacological treatment of portal hypertension: hemodynamic effects and prevention of bleeding. *Pharmacol Ther* 1994; 64: 65-107.
4. Lebrec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propanolol: a medical treatment for portal hypertension. *Lancet* 1980;I:121-4.
5. Hillon P, Lebrec D, Munoz C, Jungers M, Goldfarb G, Benhamou J.P. Comparison of the effects of a cardioselective and a nonselective [beta]-blocker on portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1982;2:528-31.
6. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propanolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 1990;336:153-6.
7. Brenner DA, Alcorn JM. Therapy for hepatic fibrosis. *Semin Liver Dis* 1990;10:75-83.
8. Moreau R, Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:370-6.
9. Zhang B, Calmus Y, Weng L, Sogni P, Lotersztajn S, Houssin D, et al. Endothelin-1 induces liver vasoconstriction through ETA and ETB receptors. *J Hepatol* 1997;26:1104-10.
10. Moreau R, Lee SS, Hadengue A, Braillon A, Lebrec D. Hemodynamic effects of a clonidine-induced decrease in sympathetic tone in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1987;7:149-54.
11. Roulot D, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Braillon A, Hadengue A, et al. Long-term sympathetic and hemodynamic responses to clonidine in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1992;102:1309-18.
12. Albillos A, Banares R, Barrios C, Clemente C, Rossi I, Escartin P, et al. Oral administration of clonidine in patients with alcoholic cirrhosis. Hemodynamic and liver function effects. *Gastroenterology* 1992;102:248-54.
13. Moreau R, Komeichi H, Kirstetter P, Ohsuga M, Cailmail S, Lebrec D. Altered control of vascular tone by adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in rats with cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:1016-23.
14. Moreau R, Komeichi H, Cailmail S, Lebrec D. Blockade of ATP-sensitive K⁺ channels by glibenclamide reduces portal pressure and hyperkinetic circulation in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1992;16:215-8.

15. Piczueta MP, Piqué JM, Bosch J, Whittle BJR, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 1992;105:184-90.
16. Lee FY, Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992;16:1043-8.
17. Pilette C, Kirstetter P, Sogni P, Cailmail S, Moreau R, Lebrec D. The effects of a nitric oxide biosynthesis inhibitor on hyperdynamic circulation in two models of portal hypertensive rats. *J Hepatol Gastroenterol* 1995;11:1-6.
18. Sogni P, Yang S, Pilette C, Moreau R, Gadano A, Avenard G, et al. Acute and chronic haemodynamic effects of naftazone in portal hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1998.
19. Midgley S, Grant IS, Haynes WG, Webb DJ. Nitric oxide in liver failure. *Lancet* 1991;338:1590.
20. Oberti F, Sogni P, Cailmail S, Moreau R, Pipy B, Lebrec D. Role of prostacyclin in hemodynamic alterations in conscious rats with extrahepatic or intrahepatic portal hypertension. *Hepatology* 1993;18:621-7.
21. Wu Y, Cartland Burns R, Sitzmann JV. Effects of nitric oxide and cyclooxygenase inhibition on splanchnic hemodynamics in portal hypertension. *Hepatology* 1993;18:1416-21.
22. Moreau R, Cailmail S, Rona JP, Lahaye P, Lebrec D. The calcium channel activator, Bay K 8644, increases cytosolic free Ca^{2+} concentrations in arterial myocytes and reduces hyperdynamic circulation in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1995;22:168^a.
23. Jones AL, Hayes PC. Organic nitrates in portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1994;89:7-14.
24. Moreau R, Lebrec D. Nitrovasodilators and portal hypertension. *J Hepatol* 1990;10:263-7.
25. Forrest EH, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC. Differing actions of the acute administration of propranolol and isosorbide-5-mononitrate on the portal circulation. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:795-800.
26. Poo JL, Braillon A, Hadengue A, Gaudin C, Lebrec D. Hemodynamic effects of terbutaline, a β_2 -adrenoceptor agonist, in conscious rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1992;15:459-63.
27. Lebrec D, Cailmail S, Moreau R, Gadano A, Clozel M. Beneficial hemodynamic effects of bosentan, an ETA and ETB receptor antagonist of endothelin in portal hypertension. *Hepatology* 1996;24:316A.
28. Reichen J, Sägeser S. Endothelin inhibits microvascular exchange and endothelin antagonists improve microvascular exchange more in cirrhotic than in normal rat liver. *Hepatology* 1994;20:202A.
29. Reichen J, Sägeser S. Endothelin inhibits microvascular exchange and endothelin antagonists improve microvascular exchange more in cirrhotic than in normal rat liver. *Hepatology* 1994;20:202A.
30. Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Pérez-Paramo M, Tabuenca MJ, Banares R, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257-65.
31. Svoboda P, Ochmann J, Kantorova I. Effect of enalapril treatment and sclerotherapy of esophageal varices on hepatic hemodynamics in portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 1992;39:549-52.
32. Chiang HT, Cheng JS, Lin M, Tseng WS, Chang JM, Lai KH. Hemodynamic effects of enalaprilat on portal hypertension in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:256-60.
33. Huang YT, Wang GF, Chen CF, Chen CC, Hong CY, Yang MCM. Fructus aurantii reduced portal pressure in portal hypertensive rats. *Life Sci* 1995;57:2011-20.
34. Dagenais M, Pomier-Layrargues G, Rocheleau B, Giroux L, Huet PM. Systemic and splanchnic haemodynamic effects of pentifylline in rats with portal hypertension. *Clin Sci* 1992;83:41-5.
35. Soupison T, Yang S, Bernard C, Moreau R, Kirstetter P, D'Almeida M, et al. Acute haemodynamic responses and inhibition of tumour necrosis factor-[alpha] by pentoxifylline in rats with cirrhosis. *Clin Sci* 1996;91:29-33.
36. Sanchez S, Albornoz L, Bandi JC, Gerona S, Mastai R. Pentoxifylline, a drug with rheological effects, decreases portal pressure in an experimental model of cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:27-31.
37. Oberti F, Pilette C, Rifflet H, Maïga MY, Moreau A, Gallois Y, et al. Effects of simvastatin, pentoxifylline and spironolactone on hepatic fibrosis and portal hypertension in rats with bile duct ligation. *J Hepatol* 1997;26:1363-71.
38. Grangé JD, Jaillon P, Noblinski B, Faucher V, Ballet F, Vasmant D, et al. La pentoxifylline: un traitement potentiel des cirrhoses avec hypertension portale. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:161A.
39. Cereda JM, Roulot D, Braillon A, Moreau R, Koshy A, Lebrec D. Reduction of portal pressure by acute administration of furosemide in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1989;9:246-51.
40. Okumura H, Aramaki T, Katsuta Y, Satomura K, Akaike M, Sekiyama T, et al. Reduction in hepatic venous pressure gradient as a consequence of volume contraction due to chronic administration of spironolactone in patients with cirrhosis and no ascites. *Am J Gastroenterol* 1991;86:46-52.
41. Garcia-Pagan JC, Salmeron JM, Feu F, Luca A, Ginés P, Piczueta P, et al. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1095-9.
42. Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H, Ikawa S. Effects of canrenoate potassium, an aldosterone antagonist, on portal hemodynamics in patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1996;43:887-92.
43. Nevens F, Lijnen P, VanVilloen H, Fevery J. The effect of long-term treatment with spironolactone on variceal pressure in patients with portal hypertension without ascites. *Hepatology* 1996;23:1047-52.
44. Van De Casteele M, Van Roey G, Nevens F, Fevery J. Effects of varying doses of spironolactone without and with nitrates on portal vein pressure and kidney function in partial portal vein ligated rats. *Hepatology* 1996;24:1492-516.
45. Lebrec D. Portal hypertension: serotonin and pathogenesis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:31-3.
46. Beaudry P, Hadengue A, Callebort J, Gaudin C, Soliman H, Moreau R, et al. Blood and plasma 5-hydroxytryptamine levels in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:800-3.
47. Hadengue A, Lee SS, Moreau R, Braillon A, Lebrec D. Beneficial hemodynamic effects of ketanserin in patients with cirrhosis: possible role of serotonergic mechanisms in portal hypertension. *Hepatology* 1987;7:644-7.
48. Vorobioff J, Garcia-Tsao G, Groszmann R, Aceves G, Picabea E, Villavicencio R, et al. Long-term hemodynamic effects of ketanserin, a 5-hydroxytryptamine blocker, in portal hypertensive patients. *Hepatology* 1989;8:88-91.
49. Mastai R, Giroux L, Semret M, Huet PM. Ritanserin decreases portal pressure in conscious and unrestrained cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1990;98:141-5.
50. Nevens F, Piczueta M.P, Fernandez M, Bosch J, Rodés J. Effects of ritanserin, a selective and specific 5 α -serotonergic antagonist, on portal pressure and splanchnic hemodynamics in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1991;14:1174-8.
51. Yang NC, Pang PKT, Lay CS, Wu SL, Jan KM, Tsai YT, et al. Effect of parathyroid hormone on portal pressure in portal hypertensive rats. *Liver* 1990;10:11-6.
52. Chao TW, Yu PC, Kuo JS, Pang PKT, Yang MCM. Responsiveness to synthetic parathyroid hormone in the portal vein of portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1992;16:326-31.
53. Sekiyama T, Gaudin C, Roulot D, Lebrec D, Braquet P, Braillon A. Evidence for platelet-activating factor as a mediator for hyperdynamic circulation in conscious cirrhotic rats. In: Braquet P, editor. *Ginkgolides - Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives*. Barcelona. Prous Sciences Publisher; 1989: 313-9.

54. Lee FY, Tsai YT, Lin HC, Lee SD, Hsia HC, Lin WJ, et al. Hemodynamic effects of a combination of vasopressin and ketanserin in patients with hepatitis B-related cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15:54-8.
55. Lebrec D, Moreau R, Cailmail S, Sogni P, Oberti F, Hadengue A. Effects of terlipressin on hemodynamics and oxygen content in conscious portal vein stenosed and cirrhotic rats receiving propranolol. *J Hepatol* 1993;17:102-7.
56. Moreau R, Cailmail S, Gadano A, Valla D, Lebrec D. Haemodynamic effects of octreotide in portal hypertensive rats receiving propranolol. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:775-9.
57. Vachier F, Moreau R, Gadano A, Yang S, Sogni P, Hadengue A, et al. Hemodynamic and metabolic effects of terlipressin in patients with cirrhosis receiving a nonselective [beta]-blocker. *Dig Dis Sci* 1996;41:1722-6.