CAPITULO IV-431
Hipertensión portal. Fisiopatología
Aspectos clínicos
Enciclopedia Cirugía Digestiva
F. Galindo y colab.

HIPERTENSIÓN PORTAL
FISIOPATOLOGÍA. ASPECTOS CLÍNICOS

JULIO D. VOROBIOFF
Profesor asociado de Medicina *
Jefe de clínica**
Médico Hepatólogo ***

GLADYS M. CARBONETTI
Fellow Carrera de Posgrado * y **

GISELA S. PIÑERO
Fellow Carrera de Posgrado * y **

* Facultad de Medicina. Univ. Nac. Rosario
** Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Provincial del Centenario Rosario, Argentina
*** Sanatorio Parque. Instituto de Cirugía Cardiovascular. Rosario, Argentina

Contenido

1. Bases anátomo-fisiológicas
2. Fisiopatología de la hipertensión portal por cirrosis hepáica
3. Clasificación de la hipertensión portal
4. Consecuencias clínicas de la hipertensión portal intrahepática:
   a) Circulación colateral
   b) Várices esófago-gástricas
   c) Ascitis
   d) Encefalopatía porto-sistémica
   e) Esplenomegslia e hiperesplenismo
   f) Manifestaciones circulatorias
   g) Complicaciones pulmonares
   h) Hepatocarcinoma

VOROBIOFF JD, CARBONETTI GM, PIÑERO GS: Hipertensión portal. Fisiiopatología. Aspectos clínicos. En F. Galindo y colab. Enciclopedia Cirugia Digestiva www.sacd.org.ar 2017;Tomo IV-431 pág. 1-17

1. Bases anátomo-fisiológicas

El hígado recibe irrigación sanguínea mediante 2 circuitos: el de la vena porta y el de la arteria hepática (Figura 1). La vena porta (sangre

venosa) contribuye aproximadamente con dos tercios del flujo sanguíneo hepático total mientras que la arteria hepática (sangre arterial) aporta el

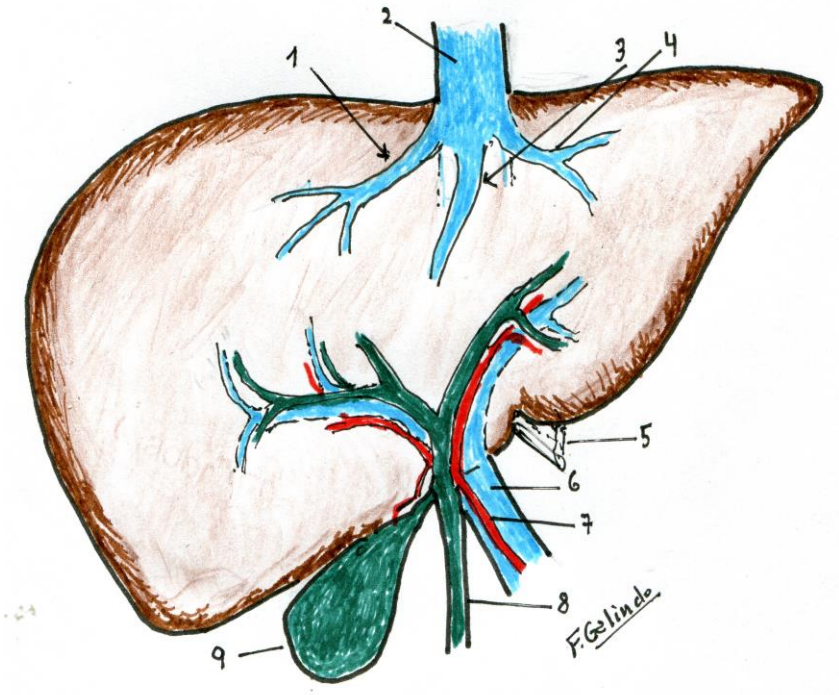

Figura Nro. 1

Irrigación sanguínea hepática. 1) Vena suprahepática derecha, 2) vena cava inferior, 3) vena suprahepátia media, 4) Vena suprahepática izquierda, 5) ligamento falciforme, 6) vena porta, 7) arteria hepática, 8) colédoco, 9) vesícula biliar.

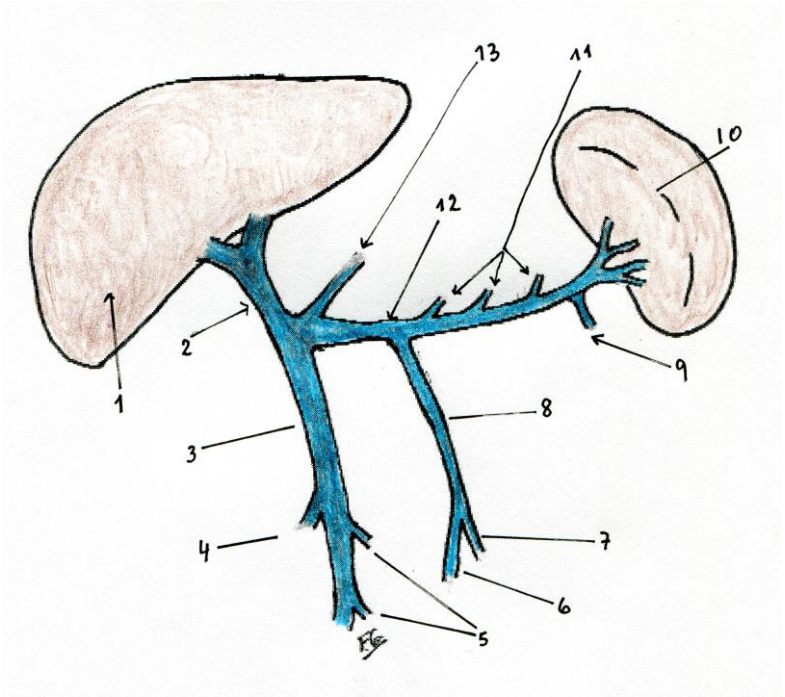

Figura Nro. 2

Vena porta y sus ramas. 1) Hígado, 2) vena porta, 3) vena mesentérica superior, 4) Vena cólica derecha, 5) venas intestino delgado, 6) vena hemorroidal superior, 7) Venas cólica izquierdas, 8) vena mesentérica

nferior, 9) Vena gastroepiploica izquierda, 10) bazo, 11) venas pancreáticas, 12) vena esplénica, 13) vena coronaria estomáquica.

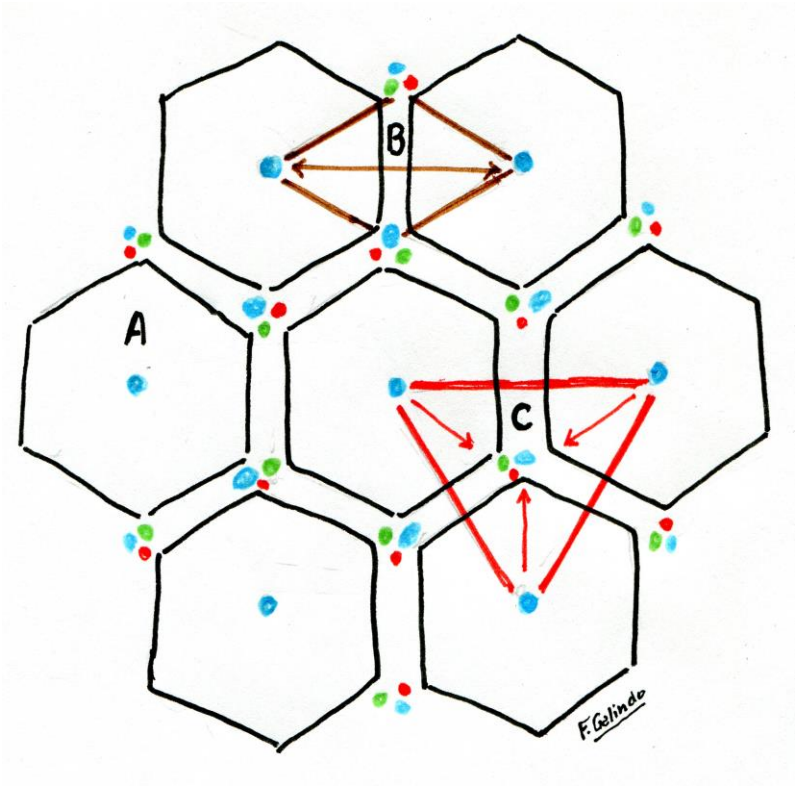

Figura Nro. 3
Esquema de la estructura hepática. A) Lobulillo clásico, B) Acino portal, C) Lobulillo portal.

de la esplénica son las venas gastroepiploica izquierda, pancreáticas, mesentérica inferior y coronaria estomáquica. La vena mesentérica superior se origina en capilares del colon derecho, del intestino delgado y pancreáticos. La vena porta tiene un diámetro de entre 1 y 1,5 cm y una longitud de entre 6 y 8 cm. Se extiende desde su origen hasta el hilio hepático donde se divide en dos ramas, derecha e izquierda, las que a su vez originan múltiples y sucesivas divisiones hasta terminar en la red sinusoidal hepática [17, 44].

La unidad anátomo-funcional hepática es el acino (Figura 3). En un extremo del mismo están los elementos del espacio porta: ramas de la vena porta, de la arteria hepática y de la vía biliar, además de linfáticos; en el otro, la vena centro-lobulillar. Entre ambos límites se interponen láminas de hepatocitos, separadas entre sí por los sinusoides, a través de los cuales circula sangre desde el espacio porta hacia la vena centro lobu-lillar.

El sinusoide hepático posee características anatómicas particulares que lo diferencian de las estructuras capilares convencionales (Figuras 4 y 5). Las células endoteliales localizadas en sus paredes presentan soluciones de continuidad (“fenestras”), circunstancia que da un aspecto poroso a la pared sinusoidal. Estas células endoteliales no asientan sobre una membrana basal, tal como sucede en los capilares sanguíneos convencionales. El espacio anatómico localizado entre ellas y las vellosidades hepatocitarias constituye el espacio de Disse. En

este espacio virtual se encuentran las células estrelladas o células de Ito (importante depósito de vitamina A) y un mínimo de colágeno que no forma una membrana basal. Finalmente, en la luz sinusoidal se ubican las células de Kupffer, con capacidad fagocítica e importante actividad en la

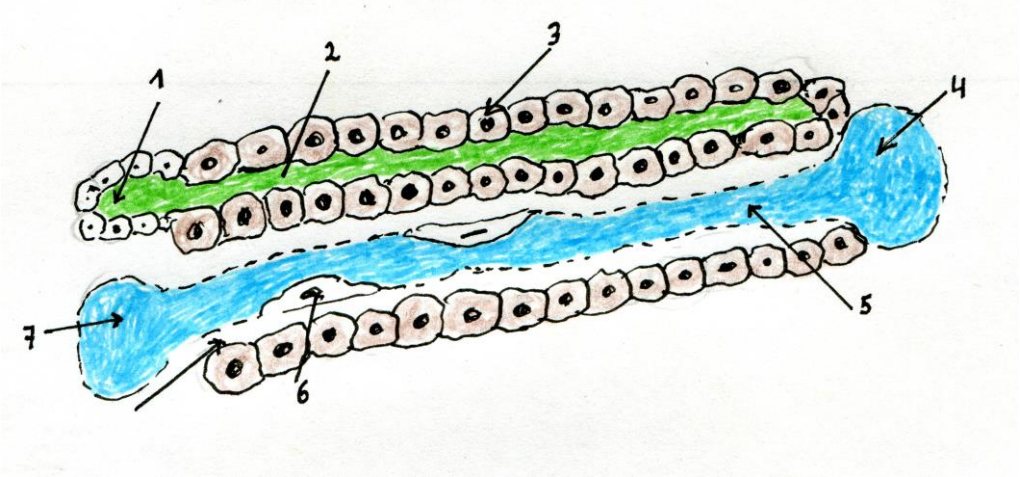

Figura Nro. 4

Esquema de un capilar sinusoidal y canalículo biliar. 1) Conducto biliar, 2) Canalículo biliar, 3) Hepatocito, 4) vena centrolobulillar, 5) Sinusoide hepático, 6) célula de Kupffer , 7) vénula suprahepática.

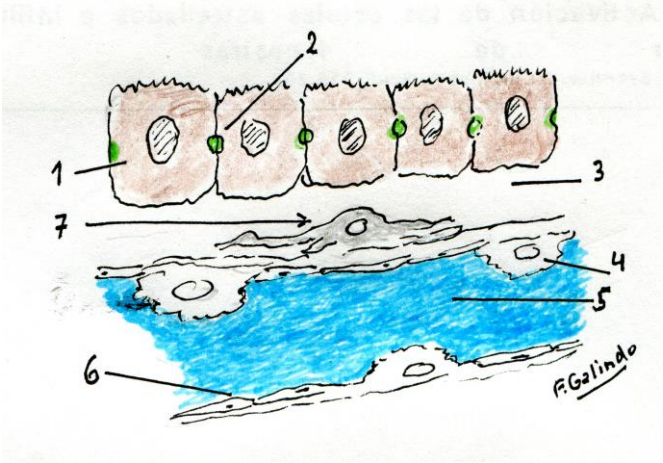

Figura Nro. 5

Esquema de un sinusoide hepático y rela-Ciones. 1)Hepatocito, 2) canalículo biliar, 3) espacio de Disse, 4) célula de Kupffer, 5)capilar sinusoidal,7) célula estrellada.,

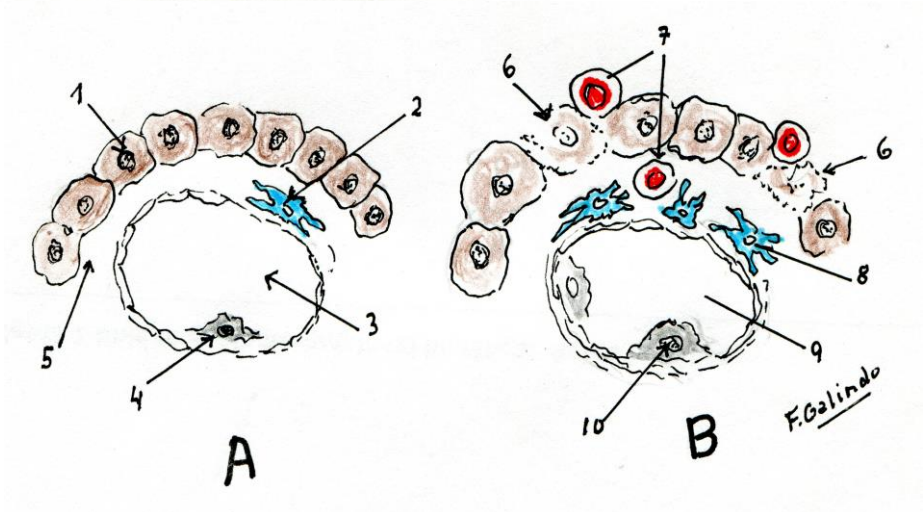

Figura Nro. 6

Corte esquemático de un sinusoide y relaciones. A) Normal. B) avanzada fibsrosis. 1)hepatocito, 2) célula estrellada, 3) capilar sinusoidal, 4) célula de Kupffer, 5) espacio de Disse, 6) Apoptosis hepática, 7)

infiltración linfocitaria, 8) activación células esdtrelladas, 9) sinusoide, aumento de la presión, 10) activación células de Kupffer

regulación inmunológica. Todas estas estructuras son parte de un microclima que excede al mero detalle anatómico y que interactuan de manera permanente. Esta interacción es imprescindible para el funcionalismo hepático y la regulación microcirculatoria [23, 36, 44].

El flujo sanguíneo hepático total es, normalmente, de ~1.500 mL/min. La arteria hepática contribuye con un tercio de este volumen y la vena porta con los dos restantes. Ambas corrientes unen sus flujos a nivel sinusoidal, transcurriendo entonces hacia la vena central. Ambas circulaciones están inter-relacionadas, de modo que ante una reducción del flujo portal se produce, casi inmediatamente, un aumento del flujo sanguíneo arterial. Sin embargo, no existe una respuesta recíproca de la vena porta ante modificaciones del flujo arterial [17, 22, 23].

Las paredes sinusoidales, fenestradas, facilitan el pasaje de fluidos y metabolitos hacia el espacio de Disse, contactando allí con las vellosidades hepatocitarias (Figura 5 y 6). En condiciones basales la perfusión es máxima en un 30-40% del lecho sinusoidal pero, ante incre-mentos fisiológicos del flujo sanguíneo hepático (ej.: período postprandial) se incorpora un número creciente de sinusoides a la circulación. Esta capacidad del hígado normal de adaptar su lecho vascular a modificaciones de flujo se debe a su distensibilidad o "*compliance*" y la conse-cuencia más trascendente de esta propiedad es la ausencia de cambios en la resistencia vascular intrahepática ante variaciones fisiológicas del flujo sanguíneo. Como resultado, la presión venosa portal (PP) permanece en el rango de valores normales (1-5 mmHg) [16, 18, 22, 23].

La integridad anatómica y funcional de todos los componentes celulares y vasculares mencio-nados asegura un comportamiento hemodiná-mico dentro del rango fisiológico en el eje espleno-portal.

2. Fisiopatología de la hipertensión portal en la cirrosis hepática.

De acuerdo a la ley de Ohm, el gradiente de presión (Δ P= P1-P2) entre dos puntos de un vaso sanguíneo es consecuencia de la interacción entre el flujo sanguíneo (F) y la resistencia (R) que se opone a dicho flujo.

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

La presión y el flujo pueden medirse en forma directa. Pero esto no sucede con la resistencia, que sí puede calcularse a partir de las otras 2 variables de la ecuación.

Los parámetros que determinan la resistencia al flujo están considerados en la ley de Pouseuille:

$$R = 8n\, L / \pi r^4$$

dónde:

n = coeficiente de viscosidad
L = longitud del vaso
r = radio del vaso

en consecuencia:

$$\Delta P = F \times (8n\, L / \pi r^4)$$

En condiciones fisiológicas la resistencia es función del radio de los vasos, dado que la longitud de los mismos y la viscosidad sanguínea son esencialmente constantes.

El hígado es el principal sitio de resistencia al flujo portal y normalmente se comporta como una amplia red vascular, distensible y de escasa resistencia. No tiene un rol activo en la regulación del flujo portal, que depende de la resistencia arteriolar esplácnica, cuyas variaciones regulan el influjo arterial y, consecuentemente, el flujo venoso portal. Dada la capacidad que el hígado normal posee para adaptar su resistencia a los cambios del flujo portal, las variaciones de presión portal ante los cambios de influjo arterial

esplácnico son mínimas ("compliance") [16, 18, 22, 23, 44].

Durante la evolución de las enfermedades hepáticas crónicas se producen alteraciones estructurales y funcionales a nivel hepático y esplácnico que resultan, por una parte, en aumentos de la resistencia al flujo portal y por otra, en incrementos del influjo sanguíneo venoso portal. La resultante de estos cambios es una elevación de la presión portal [Hipertensión Portal (HP)]. Estos factores se analizan a continuación.

a) El aumento de resistencia al flujo portal

El aumento de resistencia al flujo portal a nivel intra-hepático tiene 2 componentes: uno estructural, originado en la distorsión de la arquitectura vascular provocada por la fibrosis y los nódulos de regeneración, y otro funcional, generado en el incremento del tono vascular de la microcirculación, causado por la disfunción endotelial.

b) Componente anatómico. La fibrosis hepática.

Los cambios morfológicos son el factor más importante para el incremento de la resistencia vascular en el hígado cirrótico.

La fibrosis resulta de una excesiva acumulación de matriz extracelular a expensas, principalmente, de colágenos de tipo I, III y IV. El depósito de colágeno lleva a la formación de tabiques fibrosos (septums), en los cuales hay vasos de neo formación que funcionan como shunts intra-hepáticos y que al reducir la perfusión sinusoidal contribuyen a la insuficiencia funcional hepática.
Virus, toxinas, la colestasis y fenómenos inmunológicos son el estímulo más frecuente para la fibrogénesis patológica, o sea una síntesis excesiva y depósito de colágeno.

En las enfermedades hepáticas agudas, autolimitadas (ej. hepatitis viral aguda) existe un balance entre fibrogénesis y fibrolisis, a cargo de enzimas proteolíticas. Las más importantes de éstas son las metaloproteinasas. Si la noxa persiste, la fibrogénesis prevalece: hay una mayor síntesis de colágeno, una menor producción y actividad de metaloproteinasas y un aumento de los inhibidores fisiológicos de éstas.

Entre los inhibidores tisulares de metaloproteinasas el más importante es el de tipo 1 (TIMP-1). El colágeno, las MMP y los TIMP son básicamente producidos por los miofibroblastos, que derivan de las células estrelladas y/o de fibroblastos portales activados. Las células estrelladas y los fibroblastos son estimulados por citoquinas fibrogénicas y factores de crecimiento para su transformación en miofibroblastos y la principal fuente de dichos estímulos son las células de Kupffer y el epitelio ductular biliar [12, 17, 18, 25, 30, 36].

Un aspecto destacable de las hepatopatías crónicas es la denominada "capilarización sinusoidal", debida al aumento de colágeno en el espacio sub-sinusoidal (espacio de Disse). En condiciones fisiológicas, la presencia sub-sinusoidal de colágeno es mínima o está ausente. El aumento genera la formación de una membrana basal, que actúa como barrera estructural para el intercambio entre los hepatocitos y el sinusoide. Además, y como consecuencia del ensanchamiento del espacio de Disse, el calibre sinusoidal puede reducirse. Si a ello se agrega una menor elasticidad de la pared sinusoidal la consecuencia final es el aumento de la resistencia vascular en la microcirculación. Además, la capilarización puede dificultar el drenaje linfático y causar edema del espacio de Disse, contribuyendo también al aumento de la resistencia vascular [41].

c) Componente funcional. La disfunción endotelial.

Además de los cambios morfológicos, existe un factor funcional que participa en el aumento de la resistencia intra-hepática del tono vascular. En este componente funcional participan 2 poblaciones celulares.

Por una parte, *las células estrelladas (células de Ito)*, que adquieren propiedades contráctiles y contribuyen a modular la resistencia intrahepática, regulando el flujo sanguíneo a nivel microcirculatorio. Estas células se localizan a nivel del espacio de Disse, poseen prolongaciones perisinusoidales e inter-hepatocelulares y expresan el gen de la alfa-actina del músculo liso, característico de las células musculares de la pared vascular. Estas propiedades las asemejan a miofibroblastos (estructuras intermedias entre células musculares lisas y fibroblastos). Su presencia en los tabiques fibrosos perisinusoidales y peri-venulares del hígado cirrótico sugiere un rol en la regulación de la resistencia vascular.

Por otra parte, *las células endoteliales* de la pared sinusoidal también participan activamente en el tono vascular intra-hepático, liberando substancias vasoactivas que difunden hacia las células estrelladas e inducen su relajación o dilatación. La contracción puede ser provocada por diversas substancias: endotelina-1 (ET-1), substancia P, angiotensina II, norepinefrina, prostaglandina F2, tromboxane A2 (TXA2) y trombina; mientras que la relajación puede estar mediada por acetilcolina, óxido nítrico (ON), monóxido de carbono (CO), prostaglandina E2, adrenomedulina y el péptido activo vasointestinal. De todos ellos, la ET-1 y el ON son los más importantes en la modulación de la resistencia intra-hepática. La ET-1 posee efectos duales, ya que induce vasoconstricción interactuando con receptores de endotelina tipo A (ET-A), presentes en las células estrelladas, mientras que la vasodilatación es consecuencia de su acción sobre receptores de tipo B (ET-B), localizados en las células endoteliales. Esta última interacción estimula la sintetasa endotelial del ON (eNOS), tras la activación de la protein-kinasa B/Akt. La fosforilación de Akt y de eNOS está significativamente alterada en el hígado cirrótico. El aumento de tono vascular en el hígado cirrótico es consecuencia del déficit de vasodilatadores y del aumento de vasoconstrictores endoteliales, pero básicamente de la combinación de ambas circunstancias. Además, hay un incremento de COX-1 en el endotelio, que aumenta la resistencia mediante la producción de TXA2 y la contracción de células estrelladas. Finalmente, en el hígado cirrótico hay un déficit en la respuesta a la acetilcolina, asociado al aumento de producción de TXA2, prevenible con administración de inhibidores selectivos de COX-1 y antagonistas de TXA2. Estos hallazgos sugieren que un aumento en la producción de TXA2 (derivado de COX1) es, al menos en parte, responsable de la contracción de las células estrelladas y del aumento de resistencia vascular intra-hepática [2, 5-7, 9, 10, 13, 14, 16, 19, 21, 24, 32, 37, 40-43, 46, 47, 50].

Las células del endotelio sinusoidal constituyen la primera defensa hepática a nivel circulatorio y, en consecuencia, durante la injuria hepática están expuestas a "insultos", tales como el stress oxidativo, la inflamación y el alcohol. Todas estas circunstancias influyen de manera significativa sobre la síntesis y las acciones de las substancias antes mencionadas (Cuadro 1).

Agentes Vasoconstrictores	
Norepinefrina Prostglandina F2 Tromboxano A2 Trombina Leucotrienos	Endotelina Angiotensina 2 Vasopresina Sustancia P
Agentes Vasodilatadores	
Monóxido de carbono Micro RNAs Sulfuro de Hidrógeno H_2S Reticulon 4B (Nogo-B) Relaxina	Oxido nítrico Péptido Activo Vasoint Prostaglandina E1 Acetilcolina Adrenomodulina

Cuadro Nro. 1
Componentes moleculares de la microcirculación hepática

b) El aumento del flujo sanguíneo porto-colateral.

Al progresar la enfermedad hepática crónica, la perfusión de origen portal disminuye. Esto sucede porque una parte (variable) del flujo portal es derivada a través de colaterales porto-sistémicas. Sin embargo, el flujo sanguíneo porto-colateral

está aumentado, por el incremento de influjo arterial esplácnico, consecuencia de vasodilatación y disminución de resistencia arteriolar a ese nivel. Estas condiciones definen, a nivel esplácnico, un estado circulatorio hiperdi-námico, que contribuye al desarrollo y a la perpe-tuación de la HP. También a nivel sistémico se observa una situación hiperdinámica, con reduc-ción de la resistencia vascular periférica, aumento del débito cardíaco y de flujos regionales [1, 13-15].

La vasodilatación inicial es esplácnica y la respuesta cardíaca compensatoria responde a la combinación de esta vasodilatación más la expansión de volemia. Esta última causa un aumento del retorno venoso a través de las colaterales porto-sistémicas, causando un incremento de la pre-carga. La expansión de la volemia es un factor imprescindible en el desa-rrollo de hiperdinamia circulatoria. La restricción crónica de sodio en modelos experimentales de hipertensión portal bloquea la expansión de volemia y atenúa la expresión del sindrome hiperdinámico. El corazón se comporta crónica-mente como en otros síndromes de elevado débito cardíaco: compensación inicial seguida, tarde o temprano, de cierto grado de insuficiencia cardíaca. Esto sucede porque el gasto cardíaco, aunque elevado, es insuficiente

Agentes vasocilatadores
Oxido nítrico
Prostaciclinas
Monóxido de carbono
Sulfuro de hidrogeno H2S
Endocanabinoides (anandamida)
Neuropéptidos
Glucagón
Factor de crecimiento del epitelio vascular

Cuadro Nro. 2
Componentes moleculares de la vasodilatación esplénica

La para mantener la presión arterial en un contexto de vasodilatación progresiva [1, 13-15, 27].
s principales moléculas que participan en la vasodilatación esplácnica y sistémica son las siguientes (Cuadro 2):

Oxido nítrico (ON): Es la molécula más importante en relación a fenómenos circulatorios esplácnicos y sistémicos observados en modelos experimentales y en pacientes cirróticos.

En ratas con ligadura parcial de la vena porta se ha observado una significativa asociación entre el grado de PP y la severidad de la circulación hiperdinámica. También se ha demostrado que diversos grados de PP estimulan la activación de eNOS a diferentes niveles en la circulación esplácnica y por distintos mecanismos molecula-res. Ante mínimos aumentos de presión portal, similares a los que probablemente suceden en el desarrollo gradual de hipertensión portal en la cirrosis, la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la fosforilación de eNOS aumentan en la microcirculación intestinal[x]. Sin embargo, la inducción de eNOS en las arterias de la circulación esplácnica requiere de una mayor presión portal que la de la microcirculación para producirse. El mecanismo subyacente, en este caso, obedece al incremento agudo de la PP que produce vasoconstricción en el lecho esplácnico, debido a un reflejo miogénico. La vasoconstricción estimula la fosforilación y activación de eNOS, mediada por la activación de Akt/proteína kinasa B, y finalmente se traduce en un aumento de la producción de ON y vasodilatación arterial. La activación de Akt sería consecuencia de un aumento del efecto de roce ("shear stress") debido al el reflejo miogénico y a la vasoconstricción. Estas observaciones demues-tran que la PP es un importante estímulo para generar vasodilatación en diferentes niveles de la circulación esplácnica [5-7, 17-25, 32].

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)*:* el aumento de la PP estimula la producción del VEGF, que a su vez contribuye a la neo-formación de colaterales porto-sistémicas. El

VEGF posee propiedades vasodilatadoras, dado que incrementa la actividad de eNOS. Tras unirse a su receptor en las células endoteliales, el VEGF induce una cascada de señales para activar eNOS. La administración de SU5416 (bloqueador de receptores-2 del VEGF) reduce de manera significativa la formación de colaterales y la PP en modelos experimentales [2, 6, 7, 10].

Monóxido de Carbono*:* El CO es un producto terminal de la vía de la hem-oxigenasa (HO) y participa de la vasodilatación arterial en ratas hipertensas portales. La HO cataboliza el hem derivado de proteínas que lo contienen, principalmente la hemoglobina. En este caso, el primer derivado es la biliverdina, que rápidamente es transformada en bilirrubina y CO. El CO genera vasodilatación activando la guanilil ciclasa de las células musculares lisas en la pared vascular. La actividad de HO aumenta en condiciones patológicas, mediada por la isoforma inducible de la enzima, la HO-1. En la hipertensión portal la HO-1 está sobre-regulada en las circulaciones sistémica y esplácnica y el CO, sinergísticamente con el ON, induce vasodilatación en la cirrosis con HP [5, 7].

Anandamida: La anandamida es un endocanabinoide cuya interacción con receptores de tipo CB-1 causa hipotensión arterial. En la cirrosis se ha observado que la activación de receptores CB-1 localizados en la vasculatura mesentérica causa vasodilatación esplácnica. No está definido si este efecto es dependiente del ON [7, 37].

3. Clasificación de la hipertensión portal.

Los alteraciones descriptas corresponden a las observadas en la *hipertensión portal intrahepática* (específicamente en la cirrosis), que son aquellas en las que el principal sitio de resistencia al flujo portal está en el parénquima hepático. No obstante, el aumento de resistencia al flujo puede tener otra localización topográfica y además, un diverso correlato clínico.

La HP intrahepática puede subclasificarse (de acuerdo al nivel predominante de incremento en la resistencia) en pre-sinusoidal, sinusoidal y post-sinusoidal (Tabla 3). Esta nomenclatura deriva de la observación de que, al menos en sus inicios, las enfermedades hepáticas crónicas tienen una mayor presencia histopatológica en ciertos puntos de la microcirculación. A medida que progresan, la mayor parte de ellas termina presentando un componente mixto, aunque con predominio de alguno de los 3 sectores.

Presinusoidal	Esquistosomiasis* Enfermedades mieloproliferativas y mielofibrosis* Hipertensión portal idiopática (esclerosis hepato-portal) Hepatoxicidad por azatioprina Cirrosis biliar primaria Sarcoidosis Fibrosis hepática congénita Hepatoxicidad crónica por arsénico Hepatoxicidad por cloruro de vinilo Colangitis esclerosante primaria
Sinusoidal/ mixtas	secundaria a hepatitis crónica Cirrosis crxiptogénica Hepatitis alcohólica Fibvrosis septal incompleta Cirrosis alcohólica Metotrexate Hpervitaminosis A Hiperplasia nodular regenerativa
Post-sinusoidal	Enfermedad veno-oclusiva Trombosis vena supra-hepática (sindrome de Budd-Chiari)

Cuadro Nro. 3
Causas de hipertensión portal intrahepática. *habitualmente presinusoidal en etapas tempranas de la enfermedad.

La hipertensión portal extrahepática puede a su vez clasificarse en pre-hepática y post-hepática. En estos casos el aumento de resistencia al flujo portal se localiza en el eje epleno-portal (pre-hepáticas) y en el tracto de salida suprahepático o

el sector venoso sistémico al que este drena (post-hepáticas) [18, 23, 44].

4. Consecuencias clínicas de la hipertensión portal intrahepática

El paradigma de la HP intrahepática es la cirrosis, cualquiera sea su etiología. La cirrosis hepática es la principal causa de HP en el mundo occidental. Las enfermedades hepáticas crónicas evolucionan a la cirrosis en períodos de tiempo prolongados, habitualmente décadas. Sin embargo, no todas ellas van a progresar inexorablemente hacia este estadío. (Cuadro 4)

Como consecuencia de las alteraciones estructurales progresivas y del aumento concomitante de resistencia vascular, la PP comienza a aumentar. El valor normal (1-5 mmHg) se incrementa progresivamente, y una vez superado el límite fisiológico (5 mmHg) estará instalada, hemodinámicamente hablando, la hipertensión portal [18, 23, 44].

Circulación colateral (colaterales porto-sistémicas: retroperitoneo, pared abdominal anterior, recto, area espleno-renal, área gastro-esofágica)
Várices esófago-gástricas
Ascitis
Síndrome hépato-renal
Esplenomegalia e hiperesplenismo
Encefalopatía hepática
Manifestaciones circulatorias (Disminución de la presión arterial media, disminución de la resistencia vascular periférica, aumento del volumen minuto cardía
Manifestaciones pulmonares (Síndrome hépato-pulmonar, hipertensión porto-pulmona
Hepatocarcinoma

Cuadro Nro. 4
Consecuencias clínicas de hipertensión portal intrahepática

Las complicaciones clínicas de la HP están estrechamente relacionadas a la evolución de este parámetro hemodinámico. Sin embargo, el grado de insuficiencia hepática condicionado por la enfermedad subyacente es un co-factor determinante, no sólo para el desarrollo de las complicaciones sino también en su pronóstico y evolución. Finalmente, las manifestaciones clínicas de la HP no son de presentación inevita-ble en todos los pacientes. Y aún cuando están presentes, no lo hacen de manera homogénea. Aún afectados por la misma enfermedad y expuestos a las mismas complicaciones, los pacientes cirróticos son heterogéneos, presentán-dose cada uno de ellos con características propias.

Existe un período de la HP que transcurre mientras los valores de PP son superiores a 5 mmHg y menores de 10 mmHg. Este tramo es silente, asintomático, dado que no obstante haber HP, ésta no se manifiesta con signos o síntomas. Esta etapa se conoce como de "hipertensión portal clínicamente no significativa" o "sub-clínica". La enfermedad hepática también es habitualmente asintomática en este estadío (ej.: HBsAg, HCV). Sin embargo, en este tramo puede observarse una clínica patognomónica de ciertas patologías, no relacionada a la HP (ej.: colangitis biliar primaria, hepatitis crónica autoinmune) [18, 23, 44, 48].

Si la enfermedad continua progresando, y la PP continúa aumentando, sobreviene un período denominado de "hipertensión portal clínicamente significativa" (HPCS). El umbral hemodinámico para la HPCS es de 10 mmHg. Valores de PP ≥10 mmHg no sólo definen la HPCS sino que son necesarios para que la clínica de la HP se manifieste. Estas expresiones clínicas, cuya sola presencia define a la HPCS son las várices esófago-gástricas, el sangrado variceal y/o la ascitis. El sangrado por várices requiere un umbral de 12 mmHg [8, 34, 48].

a) La circulación colateral.

Como consecuencia de la HP se desarrolla una amplia red de colaterales, a través de las cuales la sangre portal retorna a la circulación venosa sistémica. Estas *colaterales porto-sistémicas* vehiculizan sangre que debiera transcurrir exclusivamente a través del hígado, al menos en su primer pasaje.

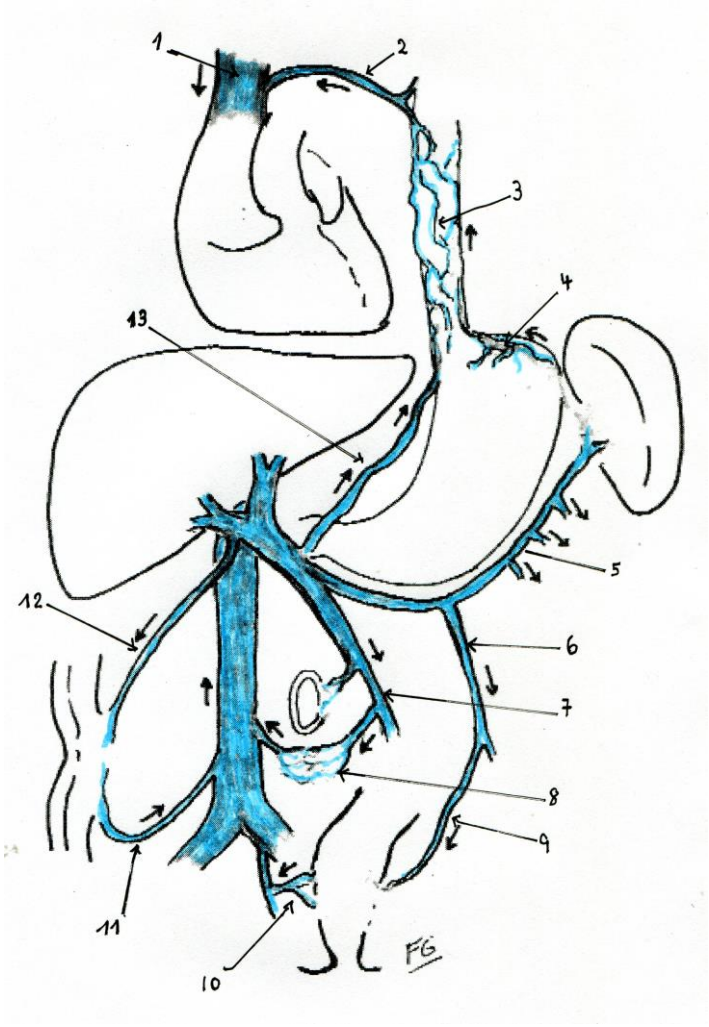

Figura Nro. 7
Circulación colateral por hipertensión portal. 1) Vena cava inferior, 2) Vena acigos, 3) Várices esofágicas, 4) Várices de techo gástrico, 5) vena esplénica, 6) Vena mesentérica inferior, 7) vena mesentérica superior, 8) venas de Retzius retroperitoneales, 9) vena hemorroidal superior, 10) venas hemorroidades medias e infeirores, 11) venas epigástricas, 12) vena umbilical, 13) vena coronaria estomáquica.

Las áreas anatómicas en las que pueden formarse colaterales son: el retroperitoneo, la pared abdominal anterior, la cara diafragmática inferior, el área espleno-renal (vena esplénica con la vena renal izquierda, adrenal y espermática), el recto (vena hemorroidal superior con las inferiores) y el área gastro-esofágica. Estas últimas son las colaterales más relevantes y son las que se objetivan como várices esófago-gástricas.

El alcance de esta colateralización no es homogéneo. De un modo variable, hay un menor primer pasaje hepático para ciertos metabolitos. En consecuencia, éstos llegan a otras áreas del organismo sin procesamiento metabólico previo y este fenómeno es responsable directo de algunas de las complicaciones de la HP.

Finalmente, es importante destacar que no obstante desarrollarse en áreas de vasos preexistentes, sin relevancia fisiológica, que se dilatan como consecuencia de la HP y el aumento del flujo, existe un activo proceso de neo-angiogénesis, trascendente para el crecimiento de esta vasculatura [16-19, 22, 44].

b) Las várices esófago-gástricas.

Las várices esófago-gástricas se localizan en tercio inferior del esófago, en zona subcardial (GOV1) y en el techo gástrico (GOV2). Son la consecuencia de la colateralización producida en el territorio que conecta la vena coronaria y los vasos cortos gástricos por una parte, con venas esofágicas, ácigos e intercostales, por otra. El umbral de PP necesario para su formación es de 10 mmHg (HPCS) y de 12 mmHg para se ruptura.
El sangrado causado por estas várices es la complicación más grave de la HP, aunque no la más frecuente y puede observarse en alrededor de un 30% de los cirróticos a lo largo de su evolución. En etapas tempranas de la enfermedad pueden estar ausentes y esto es así en alrededor del 30% de los pacientes. Pero, a medida que la enfermedad avanza su prevalencia aumenta, y en pacientes Child-Pugh C o con índices de MELD elevados puede verificarse su existencia en hasta un 80-90% de los mismos [16-19, 22, 44].

La gastropatía hipertensiva se localiza en las paredes gástricas (principalmente antro y cuerpo) y puede ser fuente de sangrado, aunque con

menor frecuencia y gravedad que las várices. Su presencia resulta de dilatación y neo-formación vascular en la mucosa gástrica y presenta básicamente dos patentes endoscópicas, a veces combinadas: en mosaico o en puntillado rojo. Es importante destacar que no se trata de una gastritis, o sea que no es consecuencia de un fenómeno inflamatorio.

c) Ascitis.

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática. En pacientes compensados, la probabilidad de desarrollarla es de alrededor de un 40% a los 5 años. Su aparición es sinónimo de enfermedad hepática avanzada, en la que concurren principalmente dos factores: la HP y la insuficiencia hepatocelular. En consecuencia, la sobrevida de los pacientes con ascitis está significativamente condicionada. Por lo tanto, su presencia implica considerar la inclusión del/la paciente en una lista de transplante.

En su formación intervienen diversos parámetros, siendo la HP y la retención de H_2O y Na a nivel renal los principales. Las alteraciones estructurales del hígado cirrótico provocan un aumento de la presión hidrostática sinusoidal, con incremento en la filtración de linfa, que es transportada por los linfáticos hepáticos y el conducto torácico. La saturación de la capacidad de transporte de éste último determina la aparición de líquido en la cavidad abdominal. Otro factor que importante en la formación de ascitis es la hipoalbuminemia, condicionada por una disminución en la síntesis hepática y la dilución (por la hipervolemia). La hipoalbumi-nemia genera un desequilibrio en la ley de Starling (factores hidrostáticos vs. Coloidos-móticos) dificultando la retención de líquido en el compartimento vascular. Dadas las características particulares de la pared sinusoidal y sus progre-sivas alteraciones, la hipoalbuminemia adquiere importancia en las etapas más avanzadas de la enfermedad.
Sin embargo, estos conceptos "clásicos" no explican satisfactoriamente la formación de ascitis. En las últimas décadas se ha propuesto una nueva interpretación, incluída en la "teoría de la vasodilatación", que unifica racionalmente las corrientes fisiopatológicas previamente antagónicas ("underfilling" vs. "overfilling"). Esta teoría atribuye la retención inicial de Na a la vasodilatación arterial periférica (parte de la circulación hiperdinámica). No obstante, el aumento del volumen plasmático absoluto es insuficiente para compensar el espacio vascular expandido, produciéndose una hipovolemia efectiva. Esta es un estímulo para la producción de mediadores humorales (renina-angiotensina-aldosterona, norepinefrina, hormona antidiurética) que producen retención de H_2O y Na. Dentro de ciertos márgenes, y durante algún tiempo, este mecanismo es competente para mantener la presión arterial y la volemia efectiva. En determinado momento, y en presencia de hipertensión portal, hipertensión linfática e hipoalbuminemia, se genera ascitis (Cuadro 5).

Pero también intervienen trastornos en la perfusión renal. Si bien el riñón tiene capacidad para autoregular su flujo, éste depende del volumen minuto cardíaco, que puede disminuir en etapas avanzadas de la cirrosis. Además, la distribución intrarenal del flujo resulta del equilibrio entre substancias vasodilatadores y vasoconstrictoras (básicamente prostaglandinas y tromboxane A). La disminución del flujo plasmático renal, consecuencia de la hipovolemia efectiva y de cierto grado de insuficiencia cardíaca causa una redistribución intrarenal del flujo sanguíneo, circunstancias que agravan los meca-nismos compensadores. En síntesis, el desarrollo de ascitis es una circunstancia grave en el curso de las hepatopatías crónicas y es consecuencia de la interacción y convergencia de fenómenos cardiovasculares, hepáticos, renales, y circulatorios, sistemicos y esplácnicos) [16, 38].

La presencia de ascitis es rara en la hipertensiones portales pre-hepáticas (trombosis portal) e intra-hepáticas pre-sinusoidales (esquistosomiasis), dada la ausencia de HP sinusoidal. Por el contrario, en las formas intra-hepáticas post-sinusoidales (enfermedad veno-oclusiva) y post-

hepáticas (trombosis venosa suprahepática), la ascitis es la manifestación principal.

d) Encefalopatía porto-sistémica.

La encefalopatía porto-sistémica (EPS) es una complicación de menor incidencia que el sangrado variceal y la ascitis pero es, sin duda, la complicación más invalidante de la cirrosis. En cualquiera de sus grados, desde las formas más leves (incluso inaparentes en exámenes clínicos convencionales) hasta las más avanzadas, condiciona un deterioro neuro-psíquico que altera significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Qué relación tiene la EPS con la HP? En primer lugar, las colaterales porto-sistémicas transportan una serie de metabolitos que en condiciones normales debieran tener un primer pasaje hepá-tico. Entre estas substancias están el amoníaco, ciertos ácidos grasos de cadena corta y productos bacterianos (endotoxinas) derivados de la flora intestinal (microbiota). La llegada directa de estas substancias al sistema nervioso central afecta el metabolismo celular a dicho nivel, influyendo significativamente en el desarrollo de EPS. Por otra parte, la circulación hiperdinámica y la vasodilatación sistémica afectan el flujo sanguíneo cerebral. En general, el flujo sanguíneo cerebral está disminuído en las hepatopatías crónicas y este descenso va en paralelo con la reducción del flujo plasmático renal. Otro factor de indudable trascendencia en la EPS es la insuficiencia hepática subyacente [4, 15, 29].

e) Esplenomegalia e hiperesplenismo.

La esplenomegalia es un hallazgo frecuente en la HP, cualquiera sea la causa de ésta. Se produce, en primera instancia, por un agrandamiento (congestión pasiva) del bazo dependiente del aumento de presión en la vena esplénica. Además, se ha sugerido que la participación de mecanismos de neo-angiogénesis en el incre-mento de tamaño de la víscera.

Las consecuencias clínicas de la esplenomegalia no se traducen habitualmente en síntomas, a menos que el bazo ocupe gran parte de la cavidad abdominal. Los signos más frecuentes se observan en el perfil hematológico, en el que la plaquetopenia y la leucopenia son hallazgos frecuentes. Es importante considerar que la disminución en la síntesis de eritropoyetina hepática y la destrucción periférica de plaquetas por mecanismos inmunológicos pueden actuar como co-factores de la plaquetopenia. La anemia por esplenomegalia es menos prevalente [16, 17].

f) Manifestaciones circulatorias.

Como consecuencia de la HP se producen alteraciones progresivas en distintas áreas circulatorias, siendo las más relevantes las que se instalan en los territorios esplácnico (ya descriptas) y sistémico. Ambas resultan de alteraciones neuro-humorales [sobreproducción de substancias vasodilatadores (principalmente ON) e hipo-respuesta vascular a constrictores] que, si bien están presentes muy temprano en la HP, son clínicamente evidentes en la enfermedad hepática avanzada [38].

Los pacientes presentan reducción de la presión arterial media, disminución de la resistencia vascular periférica y aumento del volumen minuto cardíaco. Esta tríada expresa un perfil circulatorio “hiperdinámico”. Sin embargo, es necesaria la presencia de hipervolemia para que la hiperdinamia circulatoria se exprese en su real dimensión. La vasodilatación genera reflejos compensatorios a nivel renal con retención de agua y sodio cuyo objetivo es, mediante el aumento del volumen plasmático, compensar la vasodilatación y mantener la presión arterial en niveles fisiológicamente compatibles. Este mecanismo compensatorio funciona de manera permanente hasta que en algunos pacientes llega a una situación límite sin mayor margen de compensación, quedando entonces expuestos a la descompensación. La hiperdinamia circulatoria sistémica se manifiesta por la presencia de taquicardia, pulsos periféricos amplios y piel

caliente en las extremidades, arañas vasculares cutáneas y pulsaciones capilares sub-ungueales [1, 26, 27].

También puede observarse cierto grado de disfunción cardíaca, sin relación alguna con la miocardiopatía alcohólica. Tras un período de tiempo variable, la compensación cardíaca inicial es seguida de cierto grado de insuficiencia cardíaca. No obstante haber un índice cardíaco elevado, este se torna insuficiente para mantener la presión arterial frente a una vasodilatación progresiva. Las alteraciones más frecuentes son: disfunción sistólica/diastólica y alteraciones de la conductividad. En su grado más extremo, esta disfunción puede manifestarse como una insuficiencia cardíaca de alto gasto [11, 31, 51, 52].

g) Complicaciones pulmonares.

Las complicaciones pulmonares de la HP, aún observables en ausencia de enfermedad hepática son el sindrome hépato-pulmonar y la hipertensión porto-pulmonar. Ambas entidades han sido identificadas con mayor frecuencia y precisión durante las últimas décadas, debido a que su pesquisa es parte formal de la evaluación para el trasplante hepático. Si bien los cirróticos pueden presentar disnea de otras causas (ascitis a tensión, hidrotórax, EPOC, anemia) ninguna de ellas (excepto grados severos de EPOC) es tan condicionante del pronóstico post-trasplante y de la inclusión/exclusión del paciente de la lista como las dos primeras [28].

El sindrome hépato-pulmonar se define por la tríada de enfermedad hepática avanzada, vaso-dilatación pulmonar (habitualmente difusa) e hipoxemia, con aumento del gradiente alvéolo-arterial de O_2 respirando aire ambiental. Los pacientes pueden presentar disnea, hipocratismo digital platipnea (disnea que aumenta en posición erecta) y ortodeoxia (desaturación >5% o disminución >4 mmHg de PO_2 al pasar de la posición supina a la erecta). El diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía contrastada y/o con la administración de macroagregados de albúmina marcada con Tc^{99m} [28].

La hipertensión porto-pulmonar se define por un aumento de la resistencia vascular pulmonar en el territorio arteriolar, asociada a hipertensión portal. Afecta hasta un 5% de los pacientes con cirrosis hepática. Su diagnóstico de certeza es de carácter hemodinámico y está definido por una presión media de la arteria pulmonar > 25 mmHg, asociado a una presión en el capilar pulmonar < 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar > 240 dynas.seg.cm^{-5} [28].

h) Hepatocarcinoma.

Se ha sugerido que la presencia de HPCS tiene valor predictivo independiente para desarrollo de hepatocarcinoma. Esto se observó en un grupo homogéneo de cirróticos de etiología viral (HCV) compensados. Los cambios estructurales que generan HPCS en etapas tempranas de la enfermedad (capilarización sinusoidal, formación de septums fibrosos y shunts intrahepáticos) estimularían procesos de neo-angiogénesis responsables de esta asociación [35].

Síntesis

El conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión portal ha avanzado de manera notable durante las últimas 4 décadas. El concepto inicial, dominante y unicista de que este síndrome es consecuencia exclusiva del aumento en la resistencia intrahepática ha cambiado. Las modificaciones hemodinámicas observadas a nivel esplácnico y sistémico junto a las alteraciones funcionales de la microcirculación intrahepática permiten comprender de una manera diferente las causas y consecuencias de la hipertensión portal. Esta nueva interpretación no ha quedado en una mera enunciación teórica, sino que ha permitido el desarrollo de una serie de actitudes terapéuticas que han transformado de manera extraordinaria el tratamiento y el pronóstico de la hipertensión portal y sus complicaciones [3, 33, 39, 45, 49].

Bibliografía

1. **ABELMAN WH**. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A historical perspective. Hepatology 1994; 20: 1356-1358.
2. **ABRALDES JG, IWAKIRI Y, LOUREIRO-SILVA M, HAQ O, SESSA WC,GROSZMANN RJ**. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. Am J Physiol 2006; 290: G980-987.
3. **BOSCH J, BERZIGOTTI A, GARCIA-PAGAN JC, ABRALDES JG.** The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. J Hepatol 2008; 48 Suppl 1: S68-S92.
4. **CORDOBA J, BLEI AT**. Brain edema and hepatic encephalopathy. Sem Liv Dis 1996; 16: 271-280.
5. **FERNÁNDEZ M, LAMBRECHT RW, BONKOWSKY HL**. Increased heme oxygemase activity in splanchnic organs from portal hypertensive rats: role in modulating mesenteric vascular reactivity. J Hepatol 2001; 34: 812-817.
6. **FERNANDEZ M, MEJIAS M, ANGERMAYR B, GARCIA-PAGAN JC, RODES J, BOSCH J.** Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. J Hepatol 2005; 43: 98-103.
7. **FERNÁNDEZ M.** Molecular pathophysiology of portal hypertension. Hepatology 2015; 61: 1406-1415.
8. **GARCÍA-TSAO G, GROSZMANN RJ, FISCHER RI, CONN HO, ATTERBURY C, GLICKMAN M**. Portal pressure, presence of gastroesophageal varíces and variceal bleeding. Hepatology 1985; 5: 419-424.
9. **GENECIN P, POLIO J, GROSZMANN RJ**. Na restriction blunts expansion of plasma volume and ameliorates hyperdynamic circulation in portal hypertension. Am J Physiol 1990; 259: G498-G503.
10. **GRAUPERA M, MARCH S, ENGEL P, RODES J, BOSCH J, GARCÍA-PAGÁN JC.** Sinusoidal endothelial COX-1 derived prostanoids modulate the hepatic vascular tone of cirrhotic rat livers. Am J Physiol 2005; 288: G763-G770.
11. **GROSE RD, NOLAN J, DILLON JF, ERRINGTON M, HANNAN WJ, BOUCHIER IAD, HAYES PC**. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. J Hepatol 1995; 22: 326-32.
12. **GROSSMAN HJ, GROSSMAN VL, BATHAL PS.** Intrahepatic Vascular Resistance in Cirrhosis. En: Bosch J and Groszmann RJ eds.Portal hypertension. Pathophysiology and treatment. Blackwell Scientific Publications 1994; 1-17
13. **GROSZMANN RJ.** Hyperdynamic state in chronic liver diseases. J Hepatol 1993; 17 (suppl 2): S38-S40.
14. **GROSZMANN RJ.** Vasodilatation and hyperdynamic circulatory state in chronic liver disease. En: Bosch J and Groszmann Rj eds. Portal hypertension. Pathophysiology and treatment. Blackwell Scientific Publications 1994; 17-26.
15. **GROSZMANN RJ.** Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later. Pathophysiology and clinical consequences. Hepatology 1994; 20: 1359-1363.
16. **GROSZMANN RJ**. The pathophysiologícal basis of therapy in portal hypertension and ascites: an Overview. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J, eds. Therapy in Liver Díseases. The pathophysiological basis of therapy. Masson 1997; 13-19.
17. **GROSZMANN RJ, LOUREIRO-SILVA M, TSAI MH**. The biology of portal hypertension. En: Arias IM, Jakoby WB, Schachter DA, Schafritz DA, Boyer J, eds. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pag. 679-697.
18. **GROSZMANN RJ, ABRALDES JG.** Portal hypertension: from bedside to bench. J Clin Gastroenterol 2005; 39: S125-130.
19. **HUANG HC, HAQ O, UTSUMI T, SETHASINE S, ABRALDES JG, GROSZMANN RJ, IWAKIRI Y**. Intestinal and plasma VEGF levels in cirrhosis: the role of portal pressure. J Cell Mol Med 2012; 16: 1125-1133.
20. **IWAKIRI Y, GROSZMANN RJ.** The hyperdynamic circulation of chronic liver

diseases: from the patient to the molecule. Hepatology 2006; 43: S121-131.

21. **IWAKIRI Y, GROSZMANN RJ.** Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. J Hepatol 2007; 46: 927-934.

22 **IWAKIRI Y**. Pathophysiology of Portal Hypertension. Clin Liver Dis 2014; 18: 281-291.

23. **IWAKIRIY, GROSZMANN RJ.** Pathophysiology of portal hypertension. En: de Franchis R., Dell'Era A., (Eds.), Variceal Hemorrhage. New York; Springer Science + Business Media, 2014; pag 3-14.

24. **IWAKIRI Y, SHAH V, ROCKEY DC**. 2014. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions. J Hepatol 2014; 61: 912-924.

25. **KAWADA N, TRAN-THI TA, KLEIN H, DECKER K**. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. Eur J Biochem 1993; 213: 815-823.

26. **KOTELANSKI B, GROSZMANN RJ, COHN JN.** Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. Gastroenterology 1972; 63, 102–111.

27. **KOWALSKI HJ, ABELMAN WH**. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. J Clin Invest 1953; 32: 1025-1033.

28. **Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK**. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: A contemporary view and look forward. J Hepatol 2013; 59: 367-374.

29. **MEHTA G, GUSTOT T, MOOKERJEE RP.** Inflamation and portal hypertension-The undiscovered country. J Hepatol 2014; 61: 155-163.

30. **MCINDOE A**. Vascular lesions of portal cirrhosis. Arch Pathol 1928; 5: 23-40.

31. **MOLLER S, HENRIKSEN JH.** Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart 2002; 87: 9-15.

32. **MONCADA S, PALMER RMJ,** Higgs EA: Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43: 109-138.

33. **PINZANI M.** Antifibrotic drugs. In: de Franchis R (ed). Portal Hypertension V. Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011, 211-217.

34. **RIPOLL C, GROSZMANN RJ, GARCÍA-TSAO G, GRACE N, BURROUGHS A, PLANAS R** y col. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007; 133: 481-488.

35. **RIPOLL C, GROSZMANN RJ, GARCÍA-TSAO G, BOSCH J, GRACE N, BURROUGHS A** y col.: Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. J Hepatol 2009; 50: 923-928.

36. **ROCKEY DC.** The cellular pathogenesis of portal hypertension: Stellate cell contractility, endothelin, and nirric oxide. Hepatology 1997; 25: 2- 5.

37. **ROS J, CLARIA J, TO-FIGUERAS J, PLANAGUMA A, CEJUDO-MARTÍN P, FERNÁNDEZ-VARO, MARTÍN-RUIZ R, ARROYO V, RIVERA F, RODÉS J, JIMÉNEZ W**. Endogenous cannabinoids: a new system envolved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrosis in the rat. Gastroenterology 2002; 122: 85-93.

38. **SCHRIER RW, NIEDBERGER M, WEIGERT A, GINES P.** Peripheral arterial vasodilatation: determinants of functional spectrum of cirrhosis. Sem Liver Dis 1994; 14:14-22.

39. **SCHUPPAN D, BAUER M, KREBS A, HAHN EG.** Antifibrotic Treatment - Present Status and Future Directions. En: Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Gines P, Navasa M, Rodes J, eds. Barcelona;, Ars Medica, 2001, pag. 395-405.

40. **SESSA WC.** The nitric oxide synthetase family of proteins. J Vasc Res 1994; 31: 131-143.

41. **SHAFFNER F, POPPER H.** Capillarization of hepatic sinusoids in man. Gastroenterology 1963; 44: 239-242.

42. **SIEBER CC, GROSZMANN RJ**: Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats. Gastroenterology 1992; 103:235-239.

43. **TSAI MH, IWAKIRI Y, CADELINA G, SESSA WC, GROSZMANN RJ**. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior

mesenteric artery of portal hypertensive rats. Gastroenterology 2003; 125: 1452-1461.

44. **TSAI MH, GROSZMANN RJ.** The pathophysiology of portal hypertension. En: Arroyo V., Navasa M., Forns X., Bataller R., Sánchez-Fueto A., Rodés J., (Eds). Update in Treatment of Liver Disease, Barcelona; Ars Medica, 2005; pp. 3-18.

45. **TSOCHATZIS EA, BOSCH J, BURROUGHS AK.** New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. Hepatology 2012; 56: 1883-1992.

46. **VOROBIOFF J, BREDFELDT J, GROSZMANN RJ.** Hyperdynamic circulation in portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. Am J Physiol 1983; 244: G52- G57.

47. **VOROBIOFF J, BREDFELDT J, GROSZMANN RJ.** Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. Gastroenterology 1984; 87: 1120-1126.

48. **VOROBIOFF J, GROSZMANN RJ.** HVPG measurement in pre-primary and primary prophylaxis of variceal hemorrhage. Annals of Hepatology 2013; 12: 22-29.

49. **VOROBIOFF J, GROSZMANN RJ.** Prevention of portal hypertension: from variceal development to clinical decompensation. Hepatology 2015; 61: 375-381.

50. **WIEST R, GROSZMANN RJ**. Nitric oxide and portal hypertension: Its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. Semin Liver Dis 1999; 19: 411-426.

51. **WIEST R, GROSZMANN RJ.** The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. Hepatology 2002; 35: 478-491.

52. **WONG F, LIU P, LILLY L, BONZON A, BLENDIS L.** Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. Clin Sci 1999;97:259-67.