

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Enteropatía hipertensiva en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático: evaluación endoscópica y relación con el síndrome de hipertensión portal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Judith Gómez Camarero

Director

Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA EN PACIENTES CIRRÓTICOS
CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO:
VALUACIÓN ENDOSCÓPICA Y RELACIÓN CON EL SÍNDROME
DE HIPERTENSIÓN PORTAL**



TESIS DOCTORAL
Judith Gómez Camarero
Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA EN PACIENTES CIRRÓTICOS
CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO: EVALUACIÓN
ENDOSCÓPICA Y RELACIÓN CON EL SINDROME DE
HIPERTENSIÓN PORTAL**

TESIS DOCTORAL

Autora: Judith Gómez Camarero

Director: Dr. Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2015

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La presente tesis representa una aportación original sobre un tema escasamente explorado en el ámbito de las enfermedades hepáticas crónicas, la enteropatía hipertensiva. La doctoranda ha desarrollado una investigación de corte tanto epidemiológico como endoscópico y fisiopatológico que contribuye de forma relevante al conocimiento de esta entidad.

La tesis tiene una estructura alineada sobre una pregunta de investigación bien definida, articula la hipótesis y los objetivos de manera correcta, orientando la metodología y el análisis de los resultados a una perspectiva clínicamente relevante.

El resultado principal de la tesis es que la enteropatía hipertensiva está lejos de ser una entidad con criterios diagnósticos precisos y reproducibles y que su asociación con el síndrome de hipertensión portal es evidente si bien la gravedad de la misma no se asocia a la intensidad de la hipertensión portal.

La discusión analiza apropiadamente los resultados obtenidos y sus correspondientes limitaciones a la vez que genera hipótesis para el futuro.

En mi opinión, la tesis reúne todos los requisitos formales y científicos para optar al grado de Doctor.

Madrid, a 18 de junio de 2015

Fdo.: Rafael Bañares

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rafael Bañares', with a large, stylized flourish extending to the right.

**A mis padres,
sin cuya generosidad
sencillamente no existiría.**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Rafael Bañares, director de esta tesis y tutor en mis años de residencia. Por su forma de entender y vivir la medicina, por haberme transmitido sus conocimientos y su particular amor y respeto por esta profesión. Estoy y estaré en deuda por tantas cosas... pero especialmente por su paciencia y su ayuda en la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Cristina Ripoll, por su enriquecedora amistad, que tanto me enorgullece, y por todos los momentos compartidos. Por su gran valor personal y profesional, su enorme capacidad de trabajo, su entusiasmo y su confianza en mí.

A todos mis compañeros del Hospital Gregorio Marañón, adjuntos y residentes, por esos 12 años de aprendizaje y crecimiento personal y profesional. Por su profesionalidad, su ejemplo de entrega y su capacidad de trabajo, por imprimirme un sello que llevaré toda la vida. Por su compañerismo y su cariño, que ha hecho tan familiar el ambiente y tan agradable cada día de trabajo: Gloria, Javi, Ceci, Bea, Jose, Vega, Maleni, Ore... A las enfermeras y al resto del personal, por su colaboración, y por su afecto: Concha, Ángeles... Y en especial, a todas las personas que de una manera u otra han contribuido al desarrollo de esta tesis: Ana, Diego, Óscar, Pedro, Alain, Marta, Sonia, Antonio... No caben tantos nombres, pero vosotros sabéis quiénes sois.

A mis nuevos compañeros del Hospital Universitario de Burgos, por su acogida y su consideración, en especial al Jefe de Servicio, el Dr. Federico Sáez-Royuela, por depositar su confianza y una parte de sus proyectos en mí.

A mis pacientes, a los que se han prestado a colaborar en esta tesis y a todos los que han puesto su salud en mis manos. Por ser mi estímulo para seguir aprendiendo e intentar hacer las cosas un poco mejor cada día.

A mis padres, Merche y Constan, por su ejemplo, su sacrificio, sus cuidados, su cariño, su presencia constante, pero especialmente palpable en los malos momentos, y por su fe en mi. A mi hermano Rodrigo, mi cómplice. A los tres por su incondicionalidad.

A Juan, mi marido, por su forma de enfrentar la vida. Por la palabra justa en el momento exacto. Por su apoyo y por proporcionarme el espacio para desarrollar mis cualidades y mi trabajo.

A mis hijos, Lucía, Juan y Pablo, por demostrarme que no hay obstáculo lo suficientemente grande cuando hay voluntad. Por la luz de sus ojos, por su amor sin palabras y por su alegría.

En definitiva, a todos los que han compartido conmigo alguna etapa del camino, por su compañía, sus puntos de vista y sus aportaciones, que me han hecho más parecida a lo que soy y seguramente mejor de lo que era.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

BNP: brain natriuretic peptide (péptido natriurético cerebral)

CE: cápsula endoscópica

CHC: carcinoma hepatocelular

CHT: colopatía hipertensiva

ΔP : gradiente de presión

EDB: enteroscopia de doble balón

EH: encefalopatía hepática

EHT: enteropatía hipertensiva

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FC: frecuencia cardiaca

FDA: Food and Drug Administration

GAVE: gastric antral vascular ectasia (ectasia vascular antral gástrica)

GC: gasto cardiaco

GHT: gastropatía hipertensiva

GOV: gastroesophageal varices (varices gastroesofágicas)

GPVH: gradiente de presión venosa hepática

HDA: hemorragia digestiva alta

HTP: hipertensión portal

IGV: isolated gastric varices (varices gástricas aisladas)

IL1- β : interleuquina 1 beta

INR: International Normalized Ratio

ITU: infección del tracto urinario

MDA: malonil dialdehido

MELD: model for end-stage liver diseases

NO: óxido nítrico

OH: alcohol

PAD: presión aurícula derecha

PAM: presión arterial media

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

PSHE: presión suprahepática enclavada

PSHL: presión suprahepática libre

PVCI: presión vena cava inferior

Q: flujo

R: resistencia

RVS: resistencia vascular sistémica

SPSS: Statistical Program for the Social Sciences

TC: tomografía computarizada

TH: trasplante hepático

TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

TPE: trombosis portal extrahepática

VE: varices esofágicas

VHC: virus de la hepatitis C

Las abreviaturas que aparecen en las tablas o figuras se pueden consultar en la leyenda de las mismas.

ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

35-76

1.1 HIPERTENSIÓN PORTAL. DEFINICIÓN

1.2 ESTIMACIÓN DE LA PRESIÓN PORTAL

1.3 PROCEDIMIENTO DE MEDIDA DEL GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA.

1.3.1 Técnica de cateterismo de venas suprahepáticas

1.3.2 Técnica de medición de presiones

1.4 MANIFESTACIONES DEL SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN PORTAL EN EL TUBO DIGESTIVO

1.4.1 Varices esofágicas

1.4.2 Varices gástricas

1.4.3 Gastropatía hipertensiva

1.4.4 Colopatía hipertensiva

1.5 TÉCNICAS DE ESTUDIO DEL INTESTINO DELGADO

1.5.1 Cápsula endoscópica

1.6 ESTUDIOS CON CAPSULA ENDOSCÓPICA O ENTEROSCOPIA DE DOBLE BALÓN EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PORTAL

1.7 FISIOPATOLOGÍA DE LAS LESIONES GASTROINTESTINALES EN LA HIPERTENSIÓN PORTAL

1.8 TRASLOCACIÓN BACTERIANA EN LA CIRROSIS. CONCEPTO Y MECANISMOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

77-82

3. PACIENTES Y MÉTODOS

83-98

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

3.3 EVALUACIÓN INICIAL Y SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

3.4 EXPLORACIONES ENDOSCÓPICAS

3.4.1 Panendoscopia oral

3.4.2 Colonoscopia

3.4.3 Cápsula endoscópica

3.5 INTERPRETACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS

3.5.1 Varices esofágicas y gástricas

3.5.2 Gastropatía hipertensiva

3.5.3 Colopatía hipertensiva

3.5.4 Enteropatía hipertensiva

3.6 ESTUDIO HISTOLÓGICO

3.7 ESTUDIO HEMODINÁMICO HEPÁTICO Y SISTÉMICO

3.8 DETERMINACIÓN DE MEDIADORES CIRCULATORIOS Y CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

3.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.9.1 Análisis descriptivo

3.9.2 Pruebas de concordancia

3.9.3 Pruebas de contraste de hipótesis

4. RESULTADOS

99-118

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

4.2 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA Y CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA (OBJETIVOS 1 Y 2)

4.2.1 Adecuación de la exploración

4.2.2 Hallazgos endoscópicos

4.2.3 Concordancia entre los observadores para el diagnóstico de EHT

4.2.4 Valoración diagnóstica global de EHT

4.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (OBJETIVO 3.1)

4.4 ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA Y OTRAS LESIONES ENDOSCÓPICAS (OBJETIVO 3.2)

4.5 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA Y DATOS HEMODINÁMICOS (OBJETIVO 4.1)

4.6 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA Y MEDIADORES CIRCULATORIOS (OBJETIVO 4.2)

4.7 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LAS LESIONES ELEMENTALES ENDOSCÓPICAS DE ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA Y PARÁMETROS CARACTERÍSTICOS DEL SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN PORTAL (OBJETIVO 5)

5. DISCUSIÓN

119-138

6. CONCLUSIONES

139-142

7. BIBLIOGRAFÍA

143-162

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cirrosis e hipertensión portal pueden desarrollar varices esofágicas, gastropatía hipertensiva y colopatía hipertensiva, manifestaciones que constituyen un problema de gran importancia en estos pacientes, ya que contribuyen de manera clara a su morbilidad y mortalidad.

En los últimos años, el desarrollo de nuevas herramientas endoscópicas como la cápsula endoscópica (CE) y la enteroscopia de doble balón ha permitido mejorar la calidad del estudio del intestino delgado y demostrar la existencia de lesiones intestinales en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal, que se han denominado “enteropatía hipertensiva” (EHT). La primera descripción de estas lesiones la realizó De Palma en 2005, comunicando la existencia tanto de lesiones de tipo inflamatorio como de lesiones vasculares: angiodisplasias, varices, etc. No obstante, la prevalencia, criterios diagnósticos e importancia clínica de esta condición no son bien conocidos. Por un lado, no existe información detallada sobre la precisión de la CE en el diagnóstico de EHT en los pacientes cirróticos. El único estudio publicado hasta la fecha que evalúa el acuerdo interobservador en la interpretación de los hallazgos de EHT tras el estudio con CE comunica una concordancia del 100%. Sin embargo, este resultado no ha sido validado posteriormente. Tampoco se conoce la prevalencia de esta condición en los pacientes candidatos a trasplante hepático, población extremadamente sensible por su gravedad y por las posibles implicaciones de la EHT durante la permanencia del paciente en la lista de espera. Por otra parte, se desconoce la importancia clínica de esta manifestación endoscópica de los pacientes con hipertensión portal. Mientras algunos estudios no han demostrado una asociación entre la presencia de lesiones intestinales y el valor de la hemoglobina, otros han encontrado sangrado activo en el momento del estudio endoscópico y otros una contribución a la anemia de los pacientes cirróticos debido a las pérdidas crónicas ocultas. Además, no existen estudios dirigidos a investigar la potencial

asociación de la EHT con alteraciones características de la cirrosis descompensada como la traslocación bacteriana y la peritonitis bacteriana espontánea. Finalmente, la fisiopatología de la EHT y su posible relación con el síndrome de hipertensión portal no ha sido claramente demostrada. Desde la publicación del estudio de De Palma, múltiples autores han encontrado relación entre la presencia de EHT y la de varices esofágicas grandes, ascitis, e incluso el grado de rigidez hepática. Sin embargo, el impacto de la gravedad de la hipertensión portal, estimada por medidas hemodinámicas específicas, en el desarrollo y la gravedad de la EHT no ha sido evaluado adecuadamente. El único estudio que investigó la influencia de la presión portal en el desarrollo de lesiones intestinales en los pacientes con cirrosis únicamente encontró una débil asociación entre el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y el edema mucoso, sin encontrar relación con otras lesiones características de EHT.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

De acuerdo con los resultados de estudios previos, la EHT pudiera ser una alteración prevalente en la cirrosis. Sin embargo, se desconoce la utilidad de la CE en el diagnóstico de EHT, así como la prevalencia de esta entidad en la población de pacientes candidatos a trasplante hepático. La EHT podría no ser exclusivamente un hallazgo morfológico, sino que podría asociarse a alteraciones de la barrera intestinal y contribuir fisiopatológicamente al desarrollo de las manifestaciones de la enfermedad hepática avanzada (traslocación bacteriana, infecciones, circulación hiperdinámica, etc.), así como a la anemia de los pacientes cirróticos.

La similitud de las lesiones observadas en los distintos tramos del tubo digestivo de los pacientes con hipertensión portal sugiere que gastropatía, enteropatía y colopatía hipertensiva podrían no ser entidades distintas, sino manifestaciones regionales del síndrome de hipertensión portal, que podrían compartir los mismos mecanismos fisiopatológicos y cuya presencia y extensión podría estar asociada a la existencia y gravedad del síndrome de hipertensión portal. Sin embargo, no existe en la literatura

información contundente a este respecto, ya que la mayoría de los estudios publicados describen la asociación de lesiones de EHT con datos indirectos de hipertensión portal, pero no con el estándar oro para la evaluación de la presión portal, el GPVH.

Así pues, los objetivos de la presente tesis doctoral son los siguientes:

- 1)** Evaluar el rendimiento de la CE para el diagnóstico de EHT.
- 2)** Caracterizar morfológica y epidemiológicamente la EHT en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático.
- 3)** Determinar la posible relación entre la presencia y gravedad de la EHT y las manifestaciones de la enfermedad hepática tanto clínicas (objetivo 3.1) como endoscópicas (objetivo 3.2).
- 4)** Analizar la existencia de una posible asociación entre la presencia y la intensidad de la EHT con el grado de deterioro circulatorio esplácnico y sistémico en pacientes con cirrosis.
 - 4.1)** Evaluar la existencia de asociación entre el grado de hipertensión portal y la intensidad de la circulación hiperdinámica y la EHT.
 - 4.2)** Determinar si existe alguna relación entre el diagnóstico endoscópico de EHT y la hiperactivación de los sistemas vasoactivos presores y los niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes.
- 5)** Estudiar la posible relación entre la presencia de cada una de las lesiones elementales de EHT y las manifestaciones clínicas, endoscópicas y hemodinámicas de la cirrosis, así como con la activación de los sistemas presores y las alteraciones proinflamatorias características de esta enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, transversal, de inclusión prospectiva, realizado en pacientes de 18 a 70 años con hipertensión portal y cirrosis, candidatos a

trasplante hepático, bien por descompensación de su enfermedad, bien por hepatocarcinoma susceptible de tratamiento curativo, con abstinencia alcohólica mínima de 6 meses. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad extrahepática grave, especialmente insuficiencia renal y/o insuficiencia cardiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, la presencia de trombosis portal o derivación portosistémica intrahepática o quirúrgica, el tratamiento actual con betabloqueantes y el uso de esteroides, antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes en los 3 meses previos al estudio, la existencia de trombopenia o coagulopatía grave, definidas como un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ μ l o INR > 3, historia de cirugía mayor abdominal previa, sospecha de estenosis intestinal, obstrucción intestinal o íleo, así como imposibilidad para la deglución de la CE.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y se diseñó y desarrolló de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Se recogieron los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo, etiología de la enfermedad hepática y parámetros de laboratorio rutinarios. El diagnóstico de cirrosis se confirmó mediante histología o por hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos compatibles. La gravedad de la cirrosis se estableció mediante la clasificación de Child-Pugh y la puntuación MELD.

Se realizó una endoscopia digestiva alta para el estudio de lesiones asociadas a la hipertensión portal. Las varices esofágicas fueron clasificadas de acuerdo a las definiciones del Consenso de Baveno III en ausentes, pequeñas y grandes. La gastropatía hipertensiva se dividió en ausente o presente y en su caso, en leve o grave de acuerdo a las definiciones del Consenso de Baveno III. La colonoscopia se realizó justo antes del estudio con CE, y los signos de colopatía hipertensiva fueron recogidos con detalle, de acuerdo con la literatura. El estudio con CE se realizó tras una noche de ayuno y la ingesta de 4 litros de una solución de polietilenglicol la tarde previa a la exploración. La exploración se llevó a cabo con la cápsula Pillcam® SB (Given Imaging Ltd., Yokneam, Israel). De acuerdo con el protocolo del servicio, el videograbador fue retirado tras 8

horas de estudio. Las imágenes obtenidas fueron revisadas de forma independiente por tres endoscopistas expertos, ciegos respecto a otros datos clínicos, endoscópicos y hemodinámicos de los pacientes, mediante el software RAPID[®], versión 3.1.9. (Given Imaging Ltd., Yokneam, Israel). Las lesiones elementales características de EHT se definieron de acuerdo con la descripción de De Palma. Para graduar la gravedad de la EHT se asignó una puntuación arbitraria para cada lesión observada. De esta forma, se asignó un punto al edema o la hiperemia mucosa, 2 puntos a los puntos rojos y 3 puntos a las angiodisplasias, varices o hemorragia activa. De acuerdo con esta puntuación, los pacientes fueron distribuidos en 3 categorías: ausencia de EHT (0 puntos), EHT leve (1-2 puntos) y EHT grave (≥ 3 puntos).

Durante el mismo ingreso se llevó a cabo un estudio hemodinámico hepático y sistémico. Antes de cada estudio se calibró el transductor de presión. Bajo anestesia local, se colocó un catéter-introductor venoso de 8F (Medikit Co Ltd. Tokio, Japón) en la vena yugular interna según la técnica de Seldinger. A través del introductor se introdujo, bajo control fluoroscópico, un catéter de Swan-Ganz de 7F (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, USA) avanzándolo hasta la arteria pulmonar. Se registró la presión en la aurícula derecha, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar así como la presión enclavada pulmonar tras el inflado del balón distal. El gasto cardiaco se midió por el método de termodilución. La resistencia vascular sistémica (RVS) fue calculada según la fórmula $RVS=80(PAM-PAD)/GC$, donde PAM es la presión arterial media, PAD la presión en la aurícula derecha y GC el gasto cardiaco. Tras retirar el catéter Swan-Ganz se avanzó por el mismo introductor un catéter balón de 7F (Medi-Tech, Boston Scientific Cork Ltd, Cork, Irlanda) hasta la vena suprahepática derecha. Este catéter permitió medir la presión suprahepática libre (PSHL) y la presión suprahepática enclavada (PSHE), con las que se obtuvo el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), según la fórmula $GPVH=PSHE-PSHL$. Durante todo el estudio se registraron cada 5 minutos la presión arterial y la frecuencia cardiaca mediante un esfigmomanómetro (Dinamap, Critikon Inc., Tampa, FL). Todas las medidas hemodinámicas se registraron por triplicado en formato digital a través de un sistema multicanal para su análisis posterior (Power-Lab

45, AD Instrument, Chalgrove, UK). Los registros fueron almacenados en soporte informático e interpretados por un único investigador de manera ciega.

Durante el procedimiento se obtuvieron 40 ml de sangre venosa para las determinaciones de laboratorio. Se utilizó la técnica de ELISA tipo “sándwich” para medir los niveles plasmáticos de TNF- α , IL1- β (Diaclone SAS, Besançon cedex, France), MDA (Cayman Chemical, Ann Arbor, USA), BNP (Biomédica, Viena, Austria) y los receptores solubles de TNF- α -sTNF- α R1/sTNF- α R2-, óxido nítrico, noradrenalina y aldosterona (Deltaclon S.L., Madrid, Spain). La actividad de renina plasmática se determinó por la técnica de radioinmunoensayo.

Las variables cuantitativas se expresan mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango); las variables cualitativas en valores absolutos y proporciones. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante el cálculo de la t de Student y U de Mann-Whitney en función de las características de la distribución. Las variables cualitativas se compararon mediante el test χ^2 . La concordancia entre los endoscopistas para el diagnóstico de EHT se calculó mediante el índice kappa. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Program for the Social Sciences) versión 15.0 (SPSS® 15.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

En los 26 meses de reclutamiento, 97 pacientes fueron evaluados como candidatos a trasplante hepático y considerados para su participación en esta tesis. De ellos, 39 cumplían todos los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión. Cinco pacientes rechazaron participar y 4 no alcanzaron un estudio completo del intestino por diversos problemas técnicos. Finalmente, fueron incluidos para el análisis 30 pacientes. El 80% de los pacientes incluidos fueron varones, con una edad media de 53,5 (7,3) años. La etiología más frecuente de la enfermedad hepática fue el alcohol (60%), seguida por el virus de la hepatitis C (26,7% de los pacientes). Ocho pacientes (26,7%)

presentaban hepatocarcinoma como indicación para el trasplante. El 76,7% de los pacientes presentaba cirrosis descompensada (23 pacientes); la descompensación más frecuente fue la ascitis, presente en el 70% de los pacientes. En el año previo al ingreso, una cuarta parte de los pacientes había padecido alguna infección, la más frecuente fue la peritonitis bacteriana espontánea (20%). Un 56,7% de los enfermos sufrió anemia en el año previo al estudio, y de ellos un tercio requirió transfusión de 2 a 4 concentrados de hematíes. Desde el punto de vista hemodinámico, los pacientes presentaron hipertensión portal grave en su mayoría, así como un grado marcado de circulación hiperdinámica (GPVH: 18,2 (5,5) mmHg, PAM: 90,3 (10,4) mmHg, GC: 7,4 (4,5-15,8) l/m, RVS: 952,3 (299,1) dyn.cm.sec⁻⁵).

Al menos una lesión de EHT fue descrita por al menos un endoscopista en 28 pacientes (93,3%). Globalmente, la concordancia interobservador fue modesta. El índice kappa para el diagnóstico de EHT entre los endoscopistas 1-2, 1-3 y 2-3 fue $\kappa=0,05$ $p=0,82$, $\kappa=0,43$ $p=0,03$ y $\kappa=0,09$ $p=0,60$, respectivamente. Únicamente se encontró una aceptable concordancia para el diagnóstico de lesiones inflamatorias entre los observadores 1-3 ($\kappa=0,61$ $p=0,006$) y para las angiodisplasias entre los observadores 2-3 ($\kappa=0,49$ $p=0,02$). Con el objetivo de mejorar la fiabilidad diagnóstica, sólo se consideró probada la existencia de una lesión cuando al menos 2 de los 3 endoscopistas describieron la misma lesión en la misma localización. Los resultados del examen con CE de acuerdo con estos criterios fueron los siguientes: 20 pacientes (66,7%) finalmente presentaron EHT, 6 de intensidad leve (20%) y 14 grave (46,7%). Las lesiones más frecuentemente observadas fueron los puntos rojos (40%), seguidas por las angiodisplasias (30%), lesiones inflamatorias como edema y eritema (26,7%) y varices intestinales (10%). Nueve pacientes (45%) presentaron más de un tipo de lesión. No se observó sangrado activo durante la realización de la CE en ningún paciente. No hubo complicaciones relacionadas con el estudio con CE.

La gravedad de la enfermedad hepática y la frecuencia de descompensaciones previas fue similar en los pacientes con y sin EHT, al igual que la prevalencia de otras

lesiones endoscópicas como varices esofágicas, gastropatía y colopatía hipertensiva. No hubo diferencias en la frecuencia de infecciones, ni tampoco en las cifras de hemoglobina o en los requerimientos transfusionales entre los dos grupos de pacientes. Sólo la ferritina sérica fue significativamente menor (117 (9-1212) frente a 303,5 (29-2447) $\mu\text{g/l}$; $p=0,04$) y la transferrina sérica significativamente mayor (224,3 (60,6) frente a 167,3 (55,4) mg/dl ; $p=0,02$) en los pacientes con EHT. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las características hemodinámicas esplácnicas de los dos grupos de pacientes, presentando un GPVH similar (17,6 (6,7) mmHg frente a 19,5 (3,4) mmHg ; $p=0,31$) los pacientes con y sin EHT. Sin embargo, los pacientes con EHT presentaron una tendencia no estadísticamente significativa a un grado de circulación hiperdinámica menos pronunciado, como refleja una mayor PAM (92,1 (12) frente a 86,3 (3,7) mmHg ; $p=0,06$), una mayor RVS (1014,1(306) frente a 815(245) dyn.cm.seg^{-5} ; $p=0,10$) y un menor GC (7,4 (4,5-11,9) frente a 7,9 (5,5-15,8) l/m ; $p=0,19$). No hubo diferencias entre los pacientes con EHT leve o grave en cuanto a las alteraciones hemodinámicas. Los niveles de citoquinas proinflamatorias y de mediadores vasoactivos no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin EHT. Del mismo modo, no se encontraron diferencias en cuanto a las características clínicas ni hemodinámicas cuando se consideró individualmente la presencia de cada lesión elemental endoscópica. De esta forma, la presencia de puntos rojos, angiodisplasias o varices intestinales no se asoció con ningún otro parámetro clínico, bioquímico, endoscópico o hemodinámico. Sólo las lesiones inflamatorias se asociaron con niveles más altos de noradrenalina plasmática (22,5 (8,4) vs 14,2 (7,3) ng/ml ; $p=0,03$) y menores niveles de IL-1 β (5,6 (2,9-20,8) vs 6,8 (4,4-21,9) pg/ml ; $p=0,05$).

CONCLUSIONES

La modesta concordancia entre endoscopistas observada en esta tesis para el diagnóstico de EHT y de sus lesiones elementales sugiere la necesidad de unificar los criterios diagnósticos para aumentar el rendimiento de la CE en este contexto. A pesar

de las limitaciones en la precisión diagnóstica de la CE, la EHT parece ser una entidad de alta prevalencia en los pacientes con cirrosis candidatos a trasplante hepático. Sin embargo, la importancia clínica de esta entidad parece limitada, ya que no se han observado diferencias en cuanto a la frecuencia de anemia o complicaciones de la cirrosis en pacientes con y sin EHT, con la excepción de menores niveles plasmáticos de ferritina en los pacientes con EHT. No se ha demostrado asociación entre la EHT y otras manifestaciones endoscópicas características del síndrome de hipertensión portal como la presencia de varices esofágicas o gastropatía hipertensiva y, a excepción de una tendencia hacia un menor grado de circulación hiperdinámica en los pacientes con EHT, tampoco se ha demostrado ninguna asociación entre la presencia y gravedad de la EHT y los parámetros hemodinámicos característicos del síndrome de hipertensión portal. Estos hallazgos sugieren la influencia de otros factores, posiblemente locales, en la génesis de esta entidad.

SUMMARY

INTRODUCTION

Patients with cirrhosis and portal hypertension are at risk of developing esophageal varices, portal hypertensive gastropathy and portal hypertensive colopathy, all of them increasing morbidity and mortality in cirrhosis. Recently, the introduction of capsule endoscopy (CE) and double-balloon enteroscopy, that allow the visualization of the whole small intestine, have demonstrated that cirrhosis can be also associated with several small bowel abnormalities that have been denominated as “portal hypertensive enteropathy” (PHE). The first description of this entity was done by De Palma in 2005, reporting inflammatory-like lesions such as hyperemia and edema and vascular lesions like angiodysplasia and varices. However, little is known about the true prevalence, diagnostic criteria and clinical significance of this condition. Firstly, there is no information about the diagnostic ability of CE for the diagnosis of PHE in the setting of cirrhosis. Only one study has reported the inter-observer agreement in the interpretation of PHE findings after CE examination showing a concordance of 100%; however these results have never been validated. On the other hand, the prevalence of PHE in patients with cirrhosis candidates to liver transplantation is also unknown, being this population especially important because of the disease severity and the possible implications of this condition during the time in the waiting list. Furthermore, the clinical consequences of PHE have not been fully studied; although some reports failed to show an association between intestinal lesions and hemoglobin levels, many other studies have found active bleeding during small bowel endoscopic exploration, and some others have reported an association between PHE and occult blood loss. Nevertheless, there are no studies aimed to elucidate the potential association between PHE and relevant characteristic findings of decompensated cirrhosis such as bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis. Finally, the relationship between PHE and pathophysiology of portal hypertension has not been clearly elucidated. Since

the first CE description of PHE by De Palma, many studies have found a relationship between PHE and large esophageal varices, ascites or liver stiffness. However, the impact of the severity of portal hypertension, as assessed by specific hemodynamic measurements, in the development of PHE has been poorly evaluated. The only study investigating the influence of portal pressure on the development of intestinal lesions in patients with cirrhosis, found a weak association only between the hepatic venous pressure gradient (HVPG) and mucosal edema, while it failed to show a relationship with other PHE characteristic lesions.

HYPOTESIS AND OBJECTIVES

According to previous studies, PHE could be a prevalent condition in cirrhosis. However, the diagnostic accuracy of CE in this setting and the prevalence of PHE in cirrhotic patients candidates to liver transplantation is unknown. PHE could be not only a morphologic finding but also a functional alteration implicated in the dysfunction of the intestinal barrier and the development of advanced liver disease manifestations like bacterial translocation, infections or hyperdynamic circulation. Additionally, it could contribute to chronic anemia in patients with cirrhosis.

The similar lesions found in different locations of the digestive tract of patients with portal hypertension suggest that gastropathy, enteropathy and colopathy could be not distinct entities, but regional manifestations of portal hypertension syndrome, sharing the same pathophysiological mechanisms. It could be speculated that the presence and extension of PHE may be associated with the presence and severity of portal hypertension. However, most of the published studies report association of PHE with surrogate markers of portal hypertension, but not with the HVPG, the gold standard in the evaluation of portal hypertension, so the information at this moment is scarce.

Therefore, the aims of this study were:

- 1) To elucidate the diagnostic accuracy of CE for the diagnosis of PHE.

- 2) To assess the morphologic characteristics and the prevalence of PHE in a prospective cohort of patients with cirrhosis in evaluation for liver transplantation.
- 3) To determine the relationship between the presence and severity of PHE and liver disease manifestations, clinical (aim 3.1) or endoscopic (aim 3.2).
- 4) To evaluate a possible association between the presence and severity of PHE and the splanchnic and systemic alterations in patients with cirrhosis:
 - 4.1) To study the association between PHE and the severity of portal hypertension and hyperdynamic circulation.
 - 4.2) To determine the possible relationship between the endoscopic diagnostic of PHE and the activation of vasoactive presor systems and proinflammatory cytokine levels.
- 5) To study the association between each of the elementary endoscopic lesions of PHE and the clinical, endoscopic, hemodynamic or biochemical alterations of cirrhosis.

PATIENTS AND METHODS

This is a prospective observational cross-sectional study performed in patients with cirrhosis and portal hypertension in evaluation for liver transplantation because of liver disease decompensation or hepatocellular carcinoma inside Milan criteria. Patients were 18 to 70 years old, and had a minimum alcohol abstinence of 6 months. Exclusion criteria were the following: severe extrahepatic disease, specially heart or renal failure, inflammatory bowel disease, portal thrombosis, surgical or transjugular porto-systemic shunt, present intake of beta-blockers, treatment with steroids, antiaggregants, anticoagulants or nonsteroidal anti-inflammatory drugs within three months before the study, severe coagulopathy or thrombopenia, as defined by INR>3 or a total platelet count below $30 \times 10^3/\mu\text{l}$, previous major abdominal surgery or suspicion of bowel stricture, ileus or clinical history of bowel obstruction that precludes capsule endoscopy

examination or inability to swallow the capsule. Written informed consent was obtained from all patients. The study protocol was approved by the local ethics committee and was developed according to the declaration of Helsinki. Data collected on each patient included age, gender, etiology of cirrhosis and routine laboratory parameters. Cirrhosis was confirmed by histology or by compatible physical, laboratory and radiologic findings. The severity of cirrhosis was graded by using Child-Pugh classification and MELD score.

An upper endoscopy was performed in all patients to study the presence of endoscopic alterations associated to portal hypertension. Esophageal varices were graded according to the Baveno III Consensus definitions in absent, small and large. Portal hypertensive gastropathy was classified as absent or present and, if present, it was sub classified as mild or severe according the Baveno III Consensus definitions. Colonoscopy was performed just before CE examination and portal hypertensive colopathy was recorded in detail, according to previous descriptions.

After an overnight fast and the intake of 4 l of polyethylene glycol solution the day before, a Pillcam[®] SB (Given Imaging Ltd., Yokneam, Israel) video capsule was given. According to local protocols, the sensor array and the recording device were removed after 8 hours. The obtained CE images were independently reviewed by three experienced staff endoscopists who were blinded to patient's clinical, endoscopic and hemodynamic information, using the RAPID[®] software, version 3.1.9. (Given Imaging Ltd., Yokneam, Israel). PHE was defined as mucosal inflammatory-like abnormalities and/or vascular lesions according to De Palma. In order to grade PHE severity, we arbitrarily assigned a different score to each observed lesion. Thus, we assigned 1 point when edema or hyperemia was present, 2 points to red spots and 3 points to angiodysplastic lesions, intestinal varices or bleeding, respectively. According to this score, patients were distributed in three categories: no enteropathy (0 points), mild enteropathy (1-2 points) and severe enteropathy (more than 3 points). Endoscopic findings were recorded in a predetermined form.

Splanchnic and systemic hemodynamic parameters were measured during the same hospital stay. Briefly, the right jugular vein was cannulated and a 7 F Swan-Ganz catheter (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, USA) was advanced to measure right auricular and pulmonary arterial pressures. Cardiac output was measured by the thermodilution method. Systemic vascular resistance was calculated as follows: $SVR=80(MAP-RAP)/CO$, where MAP is mean arterial pressure, RAP is right auricular pressure and CO is cardiac output. After removing the Swan-Ganz catheter, a 7-F balloon-tipped catheter (Medi-Tech, Boston Scientific Cork Ltd, Cork, Ireland) was inserted into the right hepatic vein, and wedged and free hepatic venous pressure were measured and permanently recorded. The HVPG was calculated as the difference between wedged and free hepatic venous pressure (normal range < 5 mmHg).

During hemodynamic study, blood samples were collected and stored for measurement of vasoactive mediators and pro-inflammatory cytokines. ELISA kits were used to measure plasmatic levels of TNF- α , IL1- β (Diaclone SAS, Besançon cedex, France), MDA (Cayman Chemical, Ann Arbor, USA) BNP (Biomedica, Vienna, Austria) and TNF- α soluble receptors -sTNF- α R1/sTNF- α R2-, nitric oxide, norepinephrine and aldosterone (Deltaclon S.L., Madrid, Spain). Plasma renin activity was measured by radioimmunoassay.

Quantitative variables are expressed as mean \pm standard deviation or median (range) as required according to data distribution. Qualitative variables are shown as absolute numbers and percentages. Categorical and continuous variables were compared using the χ^2 and the Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test respectively, when appropriate. The kappa index was calculated to evaluate interobserver agreement. A two-tailed 0.05 significance level was used in all statistical tests. Statistical analysis was performed using the Statistical Program for the Social Sciences version 15.0 (SPSS® 15.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

RESULTS

During the 26 months of recruitment period, 97 patients were evaluated as liver transplant candidates and considered for their participation in the study. From these, only 39 fulfilled the inclusion criteria and did not have any exclusion criteria. Five patients refused participation and 4 did not achieve a complete exploration of the small bowel because of different technical issues. Finally 30 patients were included in the analysis.

Baseline characteristics of the cohort were the following: 80% of patients were male, and the mean age was 53.5 (7.3) years. The most frequent etiology of liver disease was alcohol (60%), followed by hepatitis C (26.7%). Eight patients had hepatocellular carcinoma as the main indication for liver transplantation (26.7%). Twenty-three patients (76.7%) had decompensated cirrhosis; the main decompensation was ascites, present in 70% of patients. In the year before the study, 25% of patients had suffered from an infection; 20% had a spontaneous bacterial peritonitis. More than a half of patients (56.7%) had anemia in the year before, and one third of them required blood transfusion. From a hemodynamic point of view, patients had severe portal hypertension (mean HVPG was 18.2 (5.5) mmHg), and marked hyperdynamic circulation (MAP: 90.3 (10.4) mmHg, CO: 7.4 (4.5-15.8) l/m, SVR: 952.3 (299.1) dyn.cm.seg⁻⁵).

At least one PHE lesion was observed by at least one endoscopist in 28 patients (93.3 %). Overall, the interobserver concordance was poor. The kappa index for the diagnosis of PHE between the couples of endoscopists 1-2, 1-3 and 2-3 was $\kappa=0.05$ $p=0.82$, $\kappa=0.43$ $p=0.03$ and $\kappa=0.09$ $p=0.60$, respectively. Only an acceptable agreement was found between the endoscopists for the presence of edema/erythema (couple 1-3: $\kappa=0.61$ $p=0.006$) or angiodysplasia (couple 2-3: $\kappa=0.49$ $p=0.02$). In order to provide a more consistent endoscopic diagnosis of PHE, any lesion was considered as confirmed when at least two of the three observers described the same lesion at the same location. The results of CE examination according with these criteria were the following: twenty

patients (66.7%) finally presented PHE; 14 (46.7 %) and 6 (20 %) patients had severe and mild PHE respectively. The most frequently observed lesions were red spots (40%), followed by angiodysplasia (30%), inflammatory lesions (edema or erythema) (26.7%) and intestinal varices (10%). Nine patients (45 %) had more than one lesion. No active bleeding was observed during the endoscopic procedure. There were no CE associated complications.

The severity of liver disease and the frequency of previous decompensations were similar in patients with and without PHE, as well as the prevalence of other endoscopic findings like esophageal varices, portal hypertensive gastropathy and colopathy. There were no differences in the frequency of infections, the hemoglobin levels or transfusion requirements between the two groups of patients. Only serum ferritin was significantly lower in patients with PHE (117 (9-1212) vs 303.5 (29-2447) $\mu\text{g/l}$; $p=0.04$), while serum transferrin was significantly higher (224.3 (60.6) vs 167.3 (55.4) mg/dl ; $p=0.02$). There were no significant differences regarding splanchnic hemodynamics, being the HVPG similar in patients with and without PHE (17.6 (6.7) mmHg vs 19.5 (3.4) mmHg ; $p=0.31$). However, a trend to a less pronounced hyperdynamic circulation, as suggested by a greater MAP (92.1 (12) vs 86.3 (3.7) mmHg ; $p=0.06$) and SVR (1014.1 (306) vs 815 (245) dyn.cm.sec^{-5} ; $p=0.10$) and a lower CO (7.4 (4.5-11.9) vs 7.9 (5.5-15.8) l/m ; $p=0.19$), was observed in PHE patients. There were no differences between patients with mild or severe PHE regarding hemodynamic alterations. The levels of pro-inflammatory cytokines and vasoactive mediators were also similar in the two groups. Similarly, there were no differences in clinical or hemodynamic characteristics when individual small bowel lesions were considered. Thus, red spots, angiodysplasia and varices were not associated to any other clinical, biochemical, endoscopic or hemodynamic parameter. Only inflammatory lesions were significantly associated with higher levels of plasmatic noradrenalin (22.5 (8.4) vs 14.2 (7.3) ng/ml ; $p=0.03$) and lower levels of IL-1 β (5.6 (2.9-20.8) vs 6.8 (4.4-21.9) pg/ml ; $p=0.05$).

CONCLUSIONS

The modest concordance between endoscopists observed in this study suggests the need of more reproducible and universally applicable diagnostic criteria to improve the accuracy of CE in the diagnosis of PHE. In spite of CE limitations for the diagnosis of PHE, PHE is a frequent finding in patients with cirrhosis in evaluation for liver transplantation. However, clinical impact of this entity seems limited, as differences in terms of infection, anemia or cirrhosis complications have not been observed between patients with and without PHE. An association between PHE and other endoscopic manifestations of portal hypertension such as esophageal varices or portal hypertensive gastropathy has not been found. Besides a trend to a less developed hyperdynamic circulation in PHE patients, a clear association between the presence and severity of PHE and the characteristic hemodynamic parameters of portal hypertension syndrome has not been shown. These findings suggest that other factors, probably local, must be involved.

1 **Introducción**

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Hipertensión portal. Definición

La cirrosis es una enfermedad crónica del hígado que se caracteriza por la presencia de fibrosis hepática difusa y nódulos de regeneración. Es la fase final del daño hepático ocasionado por múltiples agentes (tóxicos, inflamatorios, infecciosos...), común a todos ellos, independientemente de la causa. La cirrosis favorece la aparición de hepatocarcinoma, el tumor primario más frecuente en el hígado, y tiene dos consecuencias fundamentales: el desarrollo de insuficiencia hepatocelular y la aparición de hipertensión portal, que son los eventos fisiopatológicos subyacentes más importantes en el desarrollo de las complicaciones de la enfermedad hepática avanzada como ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal.

El síndrome de hipertensión portal se caracteriza por un incremento de la presión en el territorio portal y por la presencia de un estado circulatorio hiperdinámico. De acuerdo con la aplicación hemodinámica de la Ley de Ohm, el gradiente de presión portal (ΔP) es directamente proporcional al flujo sanguíneo (Q) circulante a través de la vena porta y a la resistencia (R) de todo el sistema portal que se opone a este flujo: $\Delta P = Q \times R$. Por lo tanto, desde un punto de vista teórico, el aumento de presión portal puede ser debido a un incremento de la resistencia, del flujo a través del sistema portal, o a una combinación de ambos factores.

El primer factor que interviene en el desarrollo del síndrome de hipertensión portal en la cirrosis **es el aumento de la resistencia vascular intrahepática** (1) (**Figura 1**), el cual está condicionado tanto por alteraciones estructurales del parénquima hepático como por alteraciones dinámicas.

Las **alteraciones estructurales** están asociadas a la deformación arquitectural secundaria a la fibrosis, a los procesos de cicatrización, remodelación sinusoidal, oclusión vascular y a la formación de nódulos típicos de la cirrosis. Tradicionalmente se ha considerado que el aumento de la resistencia vascular intrahepática es en principio irreversible y debido exclusivamente al mencionado componente estructural.

Sin embargo, diversas observaciones han permitido establecer que además de las alteraciones estructurales existen **alteraciones de carácter dinámico**, y por tanto modificables, que parecen estar asociadas a la actividad de elementos contráctiles sinusoidales y extrasinusoidales (miofibroblastos portales y septales, células hepáticas estrelladas activadas y células musculares lisas de las vénulas portales (2, 3)). Estas alteraciones son consecuencia del **desequilibrio entre estímulos vasoconstrictores y vasodilatadores** en el hígado cirrótico (4), donde se ha demostrado un aumento de la actividad de diversos vasoconstrictores endógenos como endotelina, leucotrieno y tromboxano A₂ (5) y una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) (6-9).

Aunque proporcionalmente menos relevante (se estima que un tercio de la resistencia al flujo portal en el hígado cirrótico se debe a las alteraciones dinámicas), el componente dinámico del aumento de la resistencia vascular intrahepática ha suscitado un gran interés dado su carácter potencialmente reversible y por tanto susceptible de responder a intervenciones farmacológicas que restauren el equilibrio entre los vasoconstrictores y los vasodilatadores en la circulación intrahepática. Una primera estrategia para disminuir el tono vasoconstrictor del hígado cirrótico consiste en mejorar la disponibilidad intrahepática de NO. Esto puede lograrse por aumento de su producción mediante la transferencia génica de la NO sintasa (10) o Akt (proteína quinasa B) (11), el desarrollo de donantes de NO específicos para el hígado (12, 13) o la regulación postranslacional de la NO sintasa endotelial con suplementos de estatinas (14, 15) o de tetrahidrobiopterina (7). La disponibilidad hepática de NO también puede aumentar mediante la disminución de su degradación utilizando antioxidantes (16) o

transferencia génica de la superóxido dismutasa (17). Otras posibles estrategias para restaurar el equilibrio vasoconstrictor-vasodilatador intrahepático podrían ser la inhibición del sistema vasoconstrictor ciclooxigenasa-1/tromboxano A₂ (18-20) o el aumento de sulfuro de hidrógeno (21).

Por otra parte, el mejor conocimiento de la interrelación entre las células endoteliales sinusoidales y las células hepáticas estrelladas y su implicación en la activación de la fibrogénesis y la angiogénesis (22, 23), abre la perspectiva de que la fibrogénesis puede ser modulada actuando sobre la disfunción endotelial, el metabolismo del colágeno y la angiogénesis (24), así como sobre los factores etiológicos, y existe evidencia en la literatura que demuestra disminución de la fibrosis con el tratamiento específico eficaz de la enfermedad de base: interferón y antivirales para las hepatitis B y C (25-29), depleción férrica en la hemocromatosis (30), zinc y quelantes del cobre en la enfermedad de Wilson (31-33), abstinencia de alcohol en la hepatopatía alcohólica (34), pérdida de peso y cirugía bariátrica en la esteatohepatitis no alcohólica (35, 36), etc.

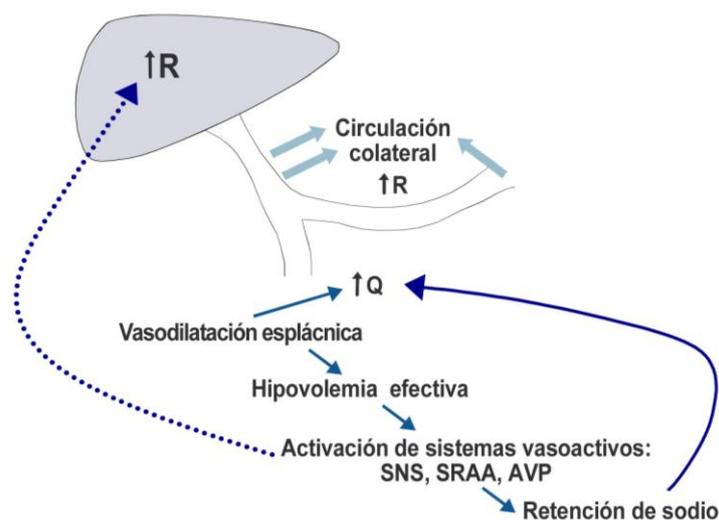
Por último, las observaciones anatomopatológicas han subrayado la importancia de la oclusión vascular hepática en la progresión de las lesiones de extinción parenquimatosa (37), lo que junto al nuevo concepto de que la cirrosis puede ser considerada un estado protrombótico, abre la puerta a los anticoagulantes como posibles agentes capaces de enlentecer o evitar la progresión de la fibrosis (38).

En resumen, la **disminución de la resistencia vascular intrahepática puede conseguirse tanto disminuyendo el tono vascular del hígado cirrótico como corrigiendo las alteraciones arquitecturales propias de la cirrosis**, y ambas estrategias consiguen, además de disminuir la presión portal, mejorar la perfusión hepática y, por tanto, la función hepática.

Es importante destacar que, más tardíamente en la evolución de la enfermedad, y a medida que se desarrollan los vasos de circulación colateral característicos de la hipertensión portal, el aumento de la resistencia global que se opone al flujo portal no

sólo viene determinado por la resistencia vascular intrahepática sino también por la resistencia de los vasos colaterales.

Figura 1 | Esquema de la fisiopatología de la hipertensión portal



El aumento de resistencia intrahepática ($\uparrow R$) produce un aumento de presión en el territorio vascular portal que condiciona una vasodilatación esplácnica que, a su vez, da lugar a un aumento de flujo portal ($\uparrow Q$) y al desarrollo de circulación colateral. El aumento de flujo portal es agravado por la hipovolemia efectiva, que favorece la liberación de mediadores vasoactivos que condicionan una retención de sodio y una vasoconstricción periférica (incluyendo la circulación intrahepática). El desarrollo de circulación colateral producirá a su vez un aumento de la resistencia al flujo de sangre portal.

AVP: activación no osmótica de la vasopresina, **SNS:** sistema nervioso simpático, **SRAA:** sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El segundo factor que influye en el aumento del gradiente de presión portal **es el aumento del flujo portal**, cuya importancia cobra mayor relevancia en fases más avanzadas de la enfermedad hepática. El incremento del flujo portal obedece al desarrollo de vasodilatación esplácnica, la cual genera dos cambios esenciales que contribuyen al incremento de la presión portal y a su perpetuación. En primer lugar, la **vasodilatación esplácnica** es capaz de producir un importante incremento del flujo

portal que, de acuerdo con la ley de Ohm, contribuye a un aumento de la presión portal y, en segundo lugar, condiciona una disminución del volumen central efectivo al albergar mayor volumen sanguíneo en el lecho esplácnico. La **hipovolemia central efectiva da lugar a la activación de diversos sistemas vasoactivos endógenos** que incluyen el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y finalmente la secreción no osmótica de vasopresina. Estos sistemas vasoactivos endógenos producen vasoconstricción en diferentes territorios vasculares, incluyendo la circulación intrahepática al actuar sobre elementos contráctiles sinusoidales y extrasinusoidales y, por otro lado, inducen la activación de los mecanismos retenedores de sodio. De esta forma se produce una perpetuación del síndrome de hipertensión portal dado que un mayor aumento de la resistencia vascular intrahepática a su vez genera mayor vasodilatación esplácnica y por tanto aún mayor liberación de vasoconstrictores endógenos.

1.2 Estimación de la presión portal

Teniendo en cuenta el papel central de la hipertensión portal en el desarrollo de la enfermedad hepática avanzada no es de extrañar que desde hace años se hayan desarrollado diferentes métodos para valorar la presión portal, que incluyen la canalización directa de la vena umbilical, la medida de la presión intraesplénica, la medida directa de la presión portal y la medida de la presión intrahepática. Sin embargo, estos métodos tienen una apreciable dificultad técnica y pueden asociarse a complicaciones, lo que ha dado lugar al desarrollo de nuevos métodos para la estimación de la presión portal introduciendo el concepto de **gradiente de presión venosa hepática (GPVH)** y su técnica de medida. Este procedimiento se basa en las especiales características de la circulación intrahepática; así, la valoración de la presión sinusoidal,

que en definitiva representa la presión de perfusión portal, puede realizarse a través de la medida de la presión obtenida mediante la oclusión del territorio inmediatamente distal.

El GPVH es la diferencia existente entre la presión suprahepática enclavada (PSHE) y la presión suprahepática libre (PSHL). La PSHL debe ser similar a la presión de la vena cava inferior proximal, cerca de su desembocadura en la aurícula derecha.

La estimación de la presión portal mediante la medida de la presión venosa hepática enclavada (presión en cuña) y su correlación con la medida directa de la presión portal se describió por primera vez en los años 50 (39). Con el desarrollo del GPVH se mejoró la estimación de la presión (40, 41), dado que esta modificación permitió corregir la presión venosa hepática enclavada por la presión en la vena cava y reflejar de manera más precisa el grado de aumento de presión en el sistema venoso portal respecto a la circulación sistémica. La medida del GPVH se perfeccionó con el desarrollo del catéter balón (42, 43), que ofrece la ventaja de permitir la medida de la presión venosa hepática libre y enclavada en un mismo punto más cercano a la desembocadura de las venas suprahepáticas en la vena cava inferior, lo que condiciona importantes mejorías del procedimiento. En primer lugar, permite una mayor reproducibilidad de la técnica, dado que la medida se repite en un mismo punto y en segundo lugar, permite medir la presión de un territorio más amplio de parénquima hepático, disminuyendo la posibilidad de errores en la medida debidos a una distribución heterogénea de las lesiones del tejido hepático.

Actualmente el GPVH es el estándar oro en la estimación de la presión portal. **Se considera que existe hipertensión portal sinusoidal cuando el GPVH es mayor de 5 mmHg.** Se define como **hipertensión portal clínicamente significativa un GPVH**

mayor de 10 mmHg, valor a partir del cual pueden aparecer las complicaciones asociadas a la hipertensión portal, características de la enfermedad hepática avanzada (44-49).

1.3 Procedimiento de medida del gradiente de presión venosa hepática

La medida del GPVH se debe realizar de manera precisa para obtener así resultados fiables y reproducibles. En el año 2004 se publicaron unas guías indicando el procedimiento adecuado para homogeneizar la medida del GPVH, evitando así valores erróneos debidos a medidas escasamente rigurosas (50).

1.3.1 Técnica de cateterismo de venas suprahepáticas

A través de un introductor de catéteres, generalmente colocado en la vena yugular derecha o vena femoral derecha, se introduce un catéter multipropósito para canalizar una de las venas suprahepáticas principales, habitualmente la media o la derecha. Una vez canalizada la vena elegida, se introduce un catéter balón que se posicionará a menos de 5 cm de la desembocadura de las venas suprahepáticas en la vena cava. En esta localización, se comprueba la oclusión completa de la vena suprahepática, así como la posible existencia de anastomosis veno-venosas que pudieran contribuir a la infraestimación de la presión portal (**Figura 2**).

Figura 2 | Oclusión de la vena suprahepática media con el catéter balón

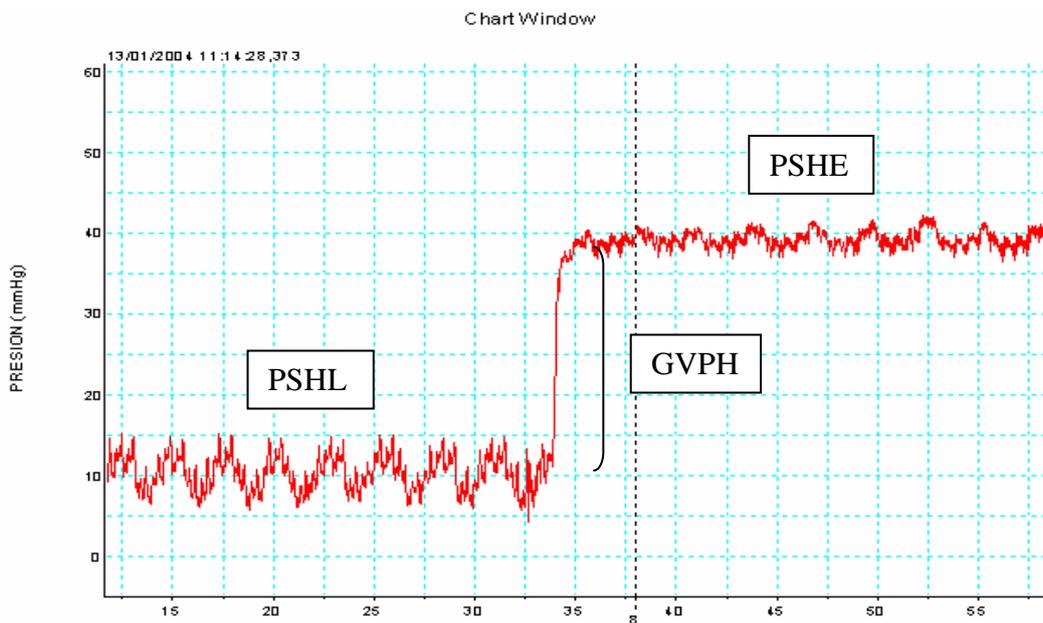
1.3.2 Técnica de medición de presiones

Una correcta medición de las presiones exige **dos aspectos** técnicos esenciales: **la definición de un valor cero de referencia y la adecuada calibración del transductor**. Así, previamente a la medición del gradiente, se debe establecer un punto de referencia, también conocido como punto cero, habitualmente ubicado a la altura de la aurícula derecha y se debe realizar una adecuada calibración del transductor para el rango de presiones deseado. Otro aspecto de gran importancia es el **registro continuo** de la presión que permite su lectura y medida cuidadosa.

Para obtener una medida reproducible, se deben realizar **al menos 3 medidas** de las PSHL y PSHE. Las medidas deben hacerse una vez se ha estabilizado el registro, durante al menos un minuto, particularmente la PSHE. La PSHE es la medida más

variable y por tanto la que puede dar lugar a mayor error. En el caso de hallar una variación mayor de 1 mmHg entre las medidas de PSHE, se repetirá la medida. Para la medida de la PSHL se usará preferiblemente la medida obtenida después de la medida de la PSHE. Si existe una diferencia mayor de 2 mmHg entre la PSHL y la presión de la vena cava, se usará la medida de la presión en la vena cava. Ésta debe realizarse en la desembocadura de las venas suprahepáticas, si bien por interferencia del latido cardiaco puede ser necesario hacer una medida de la presión en la vena cava más distal, siempre proximal al lóbulo caudado. La calidad de las medidas se valorará por su registro (**Figura 3**).

Figura 3 | Registro de la medida del GPVH (obsérvese la morfología característica de las curvas)



GPVH: Gradiente de presión venosa hepática. **PSHL:** Presión suprahepática libre.
PSHE: Presión suprahepática enclavada.

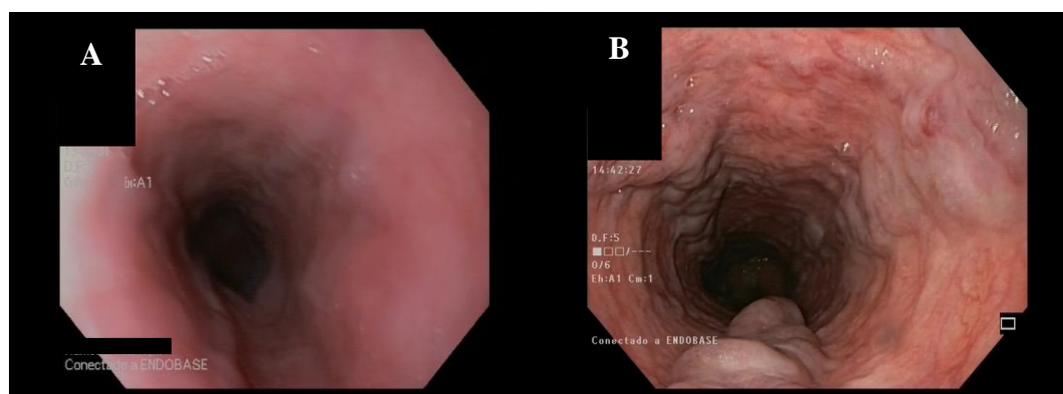
1.4 Manifestaciones del síndrome de hipertensión portal en el tubo digestivo

Las manifestaciones del síndrome de hipertensión portal a nivel del tubo digestivo constituyen un problema de gran importancia, ya que **contribuyen de manera clara a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática**. La prevalencia de las alteraciones encontradas en el tracto gastrointestinal de los pacientes cirróticos es similar a la de la población general, con excepción de la patología relacionada con el síndrome de hipertensión portal: varices esofágicas y gástricas, gastropatía y colopatía de la hipertensión portal y varices rectales, cuya prevalencia es significativamente mayor (51). Estas lesiones pueden ser fácilmente diagnosticadas con endoscopia alta y colonoscopia convencional y constituyen (especialmente las del tracto digestivo superior) la principal causa de sangrado gastrointestinal en los pacientes con cirrosis, ocasionando diversas complicaciones que contribuyen a la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

1.4.1 Varices esofágicas

Las lesiones clásicas asociadas a la hipertensión portal son las varices esofágicas (**Figura 4**), que son dilataciones de los vasos de la submucosa esofágica.

Figura 4 | Varices esofágicas: A: Pequeñas. B: Grandes con puntos rojos.



La **prevalencia de varices esofágicas en los pacientes con cirrosis es muy alta**, y su existencia y tamaño se relacionan con la duración, la etiología y la gravedad de la enfermedad hepática (52). Estudios de prevalencia han estimado en un 55% (límites: 0-80%) el porcentaje de pacientes que presentan varices en el momento del diagnóstico de cirrosis (53), con diferencias en función de la gravedad de la hepatopatía. Así, se estima que las varices están presentes en el 30-40% de los pacientes con cirrosis hepática compensada y en el 60% de los pacientes descompensados en el momento del diagnóstico (54, 55). En un estudio reciente en el que se evaluaron 780 pacientes consecutivos con cirrosis compensada, la prevalencia de varices en el momento inicial del estudio se cifró en un 37% (56). En pacientes cirróticos sin varices en la primera endoscopia, **la incidencia anual de varices es del 5 al 9%** (53, 57, 58), un 5% anual si el GPVH inicial es <10 mmHg y un 10% anual si es ≥ 10 mmHg (56). Con respecto a la incidencia, existen diferencias en relación con la gravedad de la hepatopatía, de forma que, a lo largo del seguimiento, la incidencia de varices en los pacientes descompensados es el doble que en los pacientes compensados (53). Cuando ya existen varices, **el riesgo de progresión de pequeño a gran tamaño es aproximadamente del 10% al año** (57, 59, 60) y los factores que se han asociado de forma más consistente con la progresión del tamaño de las varices esofágicas son el deterioro de la función hepática, medido por la clasificación de Child-Pugh, la etiología alcohólica de la cirrosis y la presencia de signos rojos (57, 58, 60).

La hemorragia por varices esófago-gástricas es una de las principales complicaciones de la hipertensión portal secundaria a la cirrosis hepática, que aparece en el 25-35% de los pacientes cirróticos y es la responsable del 70-90% de los episodios hemorrágicos que presentan estos enfermos (61, 62). Los pacientes con cirrosis y varices presentan una incidencia media anual de hemorragia por varices que oscila entre el 5 y 15% (63-65). Los principales factores relacionados con el riesgo de presentar la primera hemorragia por varices son el tamaño de las varices (66), la

presencia de signos rojos en su superficie y el grado de insuficiencia hepática evaluado según la clasificación de Child-Pugh (67, 68). De todos ellos, el mejor predictor del riesgo de presentar la primera hemorragia por varices esofágicas es el tamaño de dichas varices, de manera que se estima que el riesgo de hemorragia a los 2 años es del 10% en los pacientes con varices de pequeño tamaño y superior al 30% en los pacientes con varices de gran tamaño (65).

Un 40-50% de las hemorragias por varices cesan espontáneamente sin tratamiento específico (69). El control de la hemorragia aumenta hasta un 80-90% si se aplica el tratamiento de elección: farmacológico y endoscópico (69, 70). Los factores pronósticos independientes del fracaso hemostático en la hemorragia aguda por varices son la evidencia de hemorragia activa al efectuar la endoscopia diagnóstica y/o terapéutica, la presencia de infección bacteriana, pertenecer al grupo C de la clasificación de Child-Pugh, la existencia de trombosis venosa portal y un GPVH >20 mmHg determinado precozmente tras el ingreso hospitalario (61, 64, 71-74).

La incidencia de recidiva hemorrágica es muy elevada, siendo del 30-40% en las primeras 6 semanas. La mayor parte de los resangrados (el 40%) ocurren durante los primeros 5 días, lo que se conoce como recidiva hemorrágica precoz, con una prevalencia aproximada del 15% (64, 75). Los factores de riesgo independientes para la recidiva hemorrágica precoz incluyen las varices de gran tamaño, el grado de insuficiencia hepática, la presencia de hemorragia activa en el momento de la endoscopia urgente, la presencia de infección bacteriana e insuficiencia renal y un GPVH >20 mmHg (73-77).

La mortalidad de la hemorragia por varices ha disminuido en los últimos 20 años del 40% al 20% aproximadamente, fundamentalmente debido a la estandarización del

empleo de los fármacos vasoactivos, el tratamiento endoscópico y los antibióticos profilácticos, así como al avance de los cuidados del paciente crítico (61). Aún así, un 5-8% de las hemorragias son exanguinantes e incontrolables y causan la muerte inmediata del paciente, y alrededor del 15-20% de los pacientes cirróticos con hemorragia por varices fallecen dentro de las primeras 6 semanas, oscilando entre el 0% en los pacientes del grupo A de Child y el 30% en los pacientes Child C (76). La recidiva hemorrágica precoz, la insuficiencia renal, un estadio de Child-Pugh avanzado o índice de MELD (model for end-stage liver diseases) elevado y la presencia de infección bacteriana y carcinoma hepatocelular son probablemente los factores pronósticos más importantes para la mortalidad en las 6 primeras semanas (64, 71, 75, 78, 79).

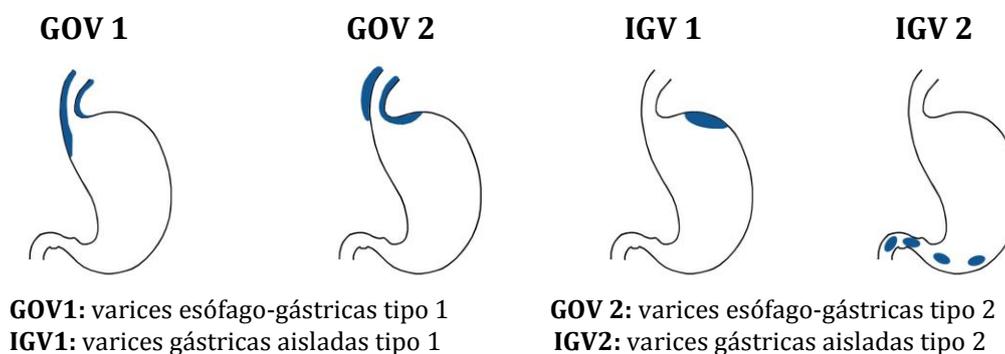
La importancia del primer episodio de hemorragia por varices como evento clínico en la cirrosis es muy grande, ya que los pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia por varices presentan un elevado riesgo de recidiva hemorrágica y muerte. La incidencia de recidiva hemorrágica en pacientes no tratados tras una primera hemorragia por varices oscila entre el 55 y el 67% al cabo de 1-2 años (80) y la mortalidad alrededor del 33% (55), por lo que la profilaxis secundaria es fundamental en estos pacientes. Los factores pronósticos de recidiva hemorrágica y muerte son el tamaño de las varices, el grado de insuficiencia hepática, el consumo de alcohol, la insuficiencia renal, la presencia de carcinoma hepatocelular y las dosis de beta-bloqueantes que recibe el paciente (55, 73, 81).

El principal factor que condiciona el desarrollo y ruptura de las varices es el grado de hipertensión portal. Diferentes estudios han demostrado que las varices no se desarrollan hasta que el GPVH no alcanza los 10 mmHg (hipertensión portal clínicamente significativa) y que el GPVH ha de ser de al menos 12 mmHg para que se produzca la rotura de las varices (56, 82). De hecho, varios estudios longitudinales han demostrado que si el GPVH se reduce por debajo de 12 mmHg, las varices disminuyen de

tamaño y el riesgo de hemorragia por varices y de recidiva hemorrágica desaparece por completo (56, 62, 83-85). Por otra parte, se ha comprobado que la reducción del GPVH \geq 20% respecto al valor basal disminuye significativamente el riesgo de recidiva hemorrágica (56, 83, 86). Por todo ello, la reducción del GPVH en más del 20% respecto el valor basal o por debajo de 12 mmHg se considera el objetivo terapéutico en el tratamiento de la hipertensión portal. Por encima de 12 mmHg la correlación entre la presión portal y el riesgo de hemorragia es discreta, por lo que se acepta que otros factores como el tamaño de las varices y el grado de insuficiencia hepática intervienen en dicho riesgo.

1.4.2 Varices gástricas

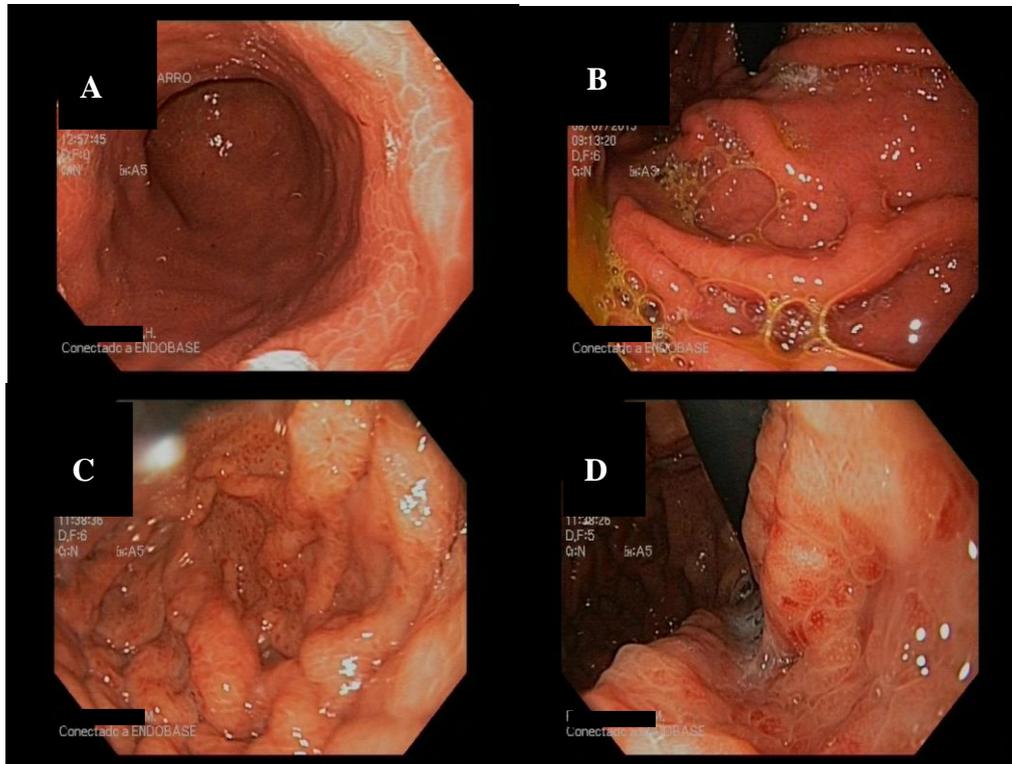
Las varices gástricas, **menos prevalentes que las esofágicas**, se encuentran en el 20% de los pacientes con hipertensión portal y representan el 5-10% de todas las causas de sangrado digestivo alto en la cirrosis (75). De acuerdo con Sarin (87), las varices gástricas se clasifican en varices gastroesofágicas (GOV) y en varices gástricas aisladas (IGV). Las varices gastroesofágicas se subdividen en tipo 1 (GOV1), que son las más frecuentes, hasta el 75% de todas las varices gástricas, y que se extienden por la curvatura menor, y tipo 2 (GOV2), que se extienden desde el esófago hacia el fundus. Las varices gástricas aisladas incluyen las varices tipo 1 (IGV1) que se localizan en el fundus gástrico y por ello se denominan varices fúndicas y las varices tipo 2 (IGV2), que pueden localizarse en cualquier parte del estómago (**Figura 5**). La prevalencia de varices gástricas aisladas es pequeña en la cirrosis, y mayor en la hipertensión portal prehepática. Esta clasificación es relevante, por el distinto riesgo de sangrado, tratamiento y evolución de cada tipo de varices, aunque la mayoría de los estudios actuales y guías sobre el manejo de las varices gástricas no distingue entre los distintos subtipos.

Figura 5 | Clasificación de las varices gástricas (según Sarin et al (87)).

El comportamiento de las varices gástricas es menos conocido que el de las esofágicas, siendo **la presión portal media en los pacientes con varices gástricas inferior a la de los pacientes con varices esofágicas** (18 frente a 24 mmHg) (69, 88). Las varices tipo GOV2 e IGV1, agrupadas habitualmente como varices cardio-fúndicas pueden sangrar con GPVH relativamente bajos (10-12 mmHg), probablemente debido a que estas varices normalmente son muy grandes y por lo tanto la tensión de la pared (que se determina como el producto de la presión transmural y el radio del vaso) puede alcanzar mayores valores a menor presión, en comparación con las varices esofágicas. Los principales factores que influyen en el riesgo de la primera hemorragia por varices gástricas son la localización en el fundus gástrico, el grado avanzado de insuficiencia hepática, la presencia de signos rojos y el tamaño de las varices (63, 89). Dada la elevada posibilidad de que las varices gástricas estén causadas por una trombosis venosa esplénica, este hecho debe ser descartado, sobre todo en los pacientes sin cirrosis. Aunque el riesgo de sangrado por varices gástricas es menor que por varices esofágicas, estas **hemorragias tienden a ser más graves**, a requerir más transfusiones, y a tener mayor mortalidad que las hemorragias por varices esofágicas (75, 87), probablemente debido a que presentan una pared más delgada. Además, después del control de la hemorragia aguda, las varices gástricas presentan una mayor incidencia de recidiva hemorrágica (entre el 34 y el 89%) (90).

1.4.3 Gastropatía hipertensiva

La primera descripción de la gastropatía hipertensiva se remonta a 1985 (91), cuando McCormack describió que el cambio histopatológico subyacente en las lesiones gástricas de los pacientes con hipertensión portal es la ectasia vascular en lugar de la inflamación. El espectro de lesiones endoscópicas de la gastropatía de la hipertensión portal es amplio e incluye el clásico patrón en “mosaico” o “piel de serpiente”, que consiste en múltiples áreas eritematosas poligonales separadas por una línea fina de color blanquecino, con o sin puntos rojos, manchas rojo cereza, puntos marrones y petequias (92). Estos hallazgos no son exclusivos de la gastropatía hipertensiva y pueden encontrarse en otras enfermedades. La localización más frecuente de las lesiones es el cuerpo y fundus gástrico, aunque pueden encontrarse en todo el estómago (52, 93). La prevalencia global de la enfermedad varía entre el 7% y el 98% en pacientes con cirrosis conocida, en función de los autores (92, 94-100). Esta discrepancia puede deberse a diferencias en la población de pacientes seleccionados, específicamente a la diferente proporción de pacientes con tratamiento endoscópico previo para las varices esofágicas y a la gravedad de la enfermedad hepática subyacente. No existe un claro consenso en cuanto a la clasificación de la gravedad de la gastropatía hipertensiva, pero la clasificación más aceptada es la recomendada en el consenso de Baveno III (44). Esta clasificación divide a los pacientes en dos categorías: leve, cuando sólo se observa el patrón en mosaico, y grave, cuando existen manchas rojas independientemente de la existencia o no de un patrón en mosaico (**Figura 6**).

Figura 6 | Gastropatía hipertensiva

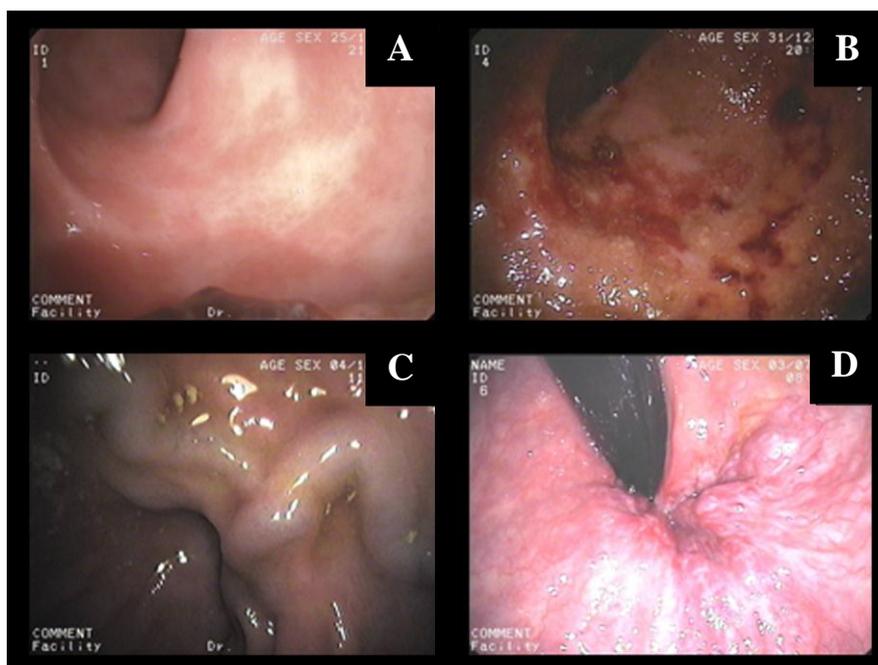
A y B: Gastropatía hipertensiva leve: típico patrón en mosaico o piel de serpiente, sin estigmas de sangrado ni edema o eritema. **C y D: Gastropatía hipertensiva grave:** lesiones rojas extensas, a veces protruyentes, con irregularidad de la mucosa.

La gastropatía de la hipertensión portal se observa con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad hepática avanzada (96, 100) y en los que han recibido tratamiento endoscópico previo a causa de varices esofágicas, con escleroterapia o ligadura endoscópica con bandas (94, 95, 101). La incidencia de sangrado agudo debido a la gastropatía es baja, menor del 3% a los 3 años, con una mortalidad del 12,5% (95). La incidencia de sangrado crónico es del 10-15% a los 3 años de seguimiento (64, 75). Con el tiempo, las lesiones de gastropatía hipertensiva pueden cambiar: fluctuar, mejorar o empeorar, y no existen claros factores predictores del riesgo de hemorragia aguda o crónica.

1.4.4 Colopatía hipertensiva

Cambios similares a los de la mucosa gástrica se han observado en el colon de los pacientes con hipertensión portal, lo que se ha denominado colopatía hipertensiva (**Figura 7**). El espectro de lesiones comprende cambios inflamatorios similares a los de la colitis de causa inflamatoria: edema mucoso, eritema, granularidad, friabilidad o sangrado espontáneo y lesiones vasculares: puntos rojos, telangiectasias y angiodisplasias, aunque también se observan con frecuencia otras lesiones colónicas como varices colorrectales y hemorroides.

Figura 7 | Lesiones endoscópicas típicas de la colopatía hipertensiva



A: colopatía hipertensiva leve, **B:** colopatía hipertensiva grave, **C:** variz colónica, **D:** hemorroides.

La prevalencia de colopatía hipertensiva comunicada en la literatura es muy variable, del 3% al 84% (51, 102-104), con una prevalencia de varices colorrectales del 3,6% al 89% (105, 106) y de hemorroides del 22% al 79% (107, 108). La importancia

clínica de la colopatía de la hipertensión portal parece menor que la de las alteraciones del tracto digestivo superior atribuibles a la hipertensión portal, ya que raramente origina sangrado: un 6% tras al menos dos años de seguimiento (104, 109).

Sin embargo, a pesar del conocimiento de las lesiones asociadas a la existencia de hipertensión portal en el tracto digestivo superior y en el colon, **hasta fechas recientes existían pocos datos acerca de la prevalencia y las características de las lesiones del intestino delgado en los pacientes con hipertensión portal**, debido principalmente a la dificultad para la exploración de toda la extensión del intestino delgado. El estudio del intestino delgado se limitaba al duodeno y al ileon terminal que podía observarse mediante endoscopia digestiva alta convencional, enteroscopia de pulsión o en la ileoscopia retrógrada durante la realización de una colonoscopia (110-113). En los últimos años, el desarrollo y la aplicación de nuevas técnicas endoscópicas como la cápsula endoscópica (CE) y la enteroscopia posibilitan, al menos teóricamente, el estudio completo del intestino delgado y, por lo tanto, la exploración de las lesiones intestinales en pacientes con hipertensión portal.

1.5 Técnicas de estudio del intestino delgado

La primera técnica empleada para el estudio del intestino delgado fue la radiografía con contraste baritado. Las técnicas radiológicas actuales incluyen también la tomografía computerizada-enterocclisis y la resonancia magnética del intestino delgado, aunque todas ellas tienen un rendimiento modesto en el diagnóstico de la patología intestinal. Dado el escaso rendimiento de las técnicas radiológicas se han desarrollado, especialmente para el diagnóstico de la hemorragia activa de origen

oscuro, otras técnicas como la gammagrafía con hematíes marcados y la arteriografía mesentérica; ésta última, exploración invasiva y con mayor tasa de complicaciones.

Figura 8 | Cápsula endoscópica y equipo



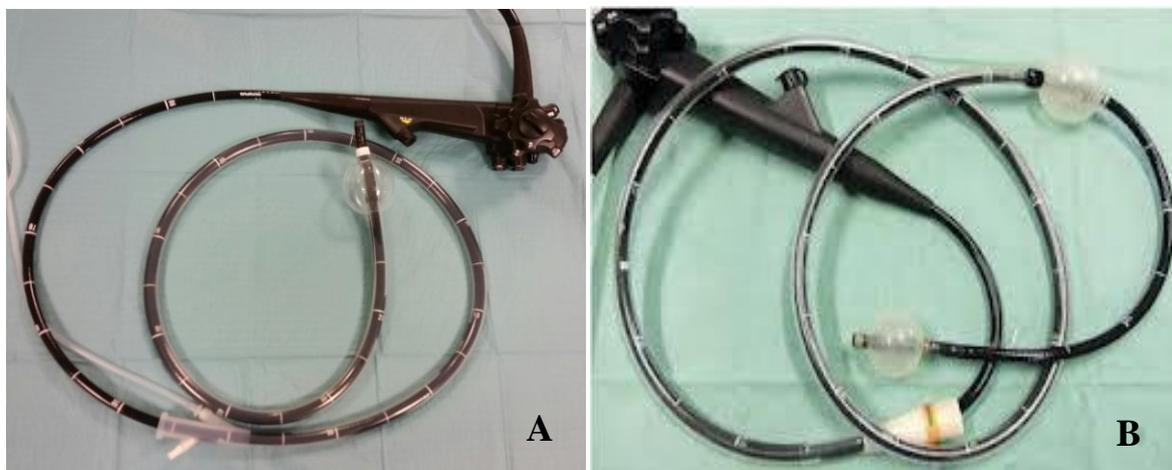
El sistema completo consta de un dispositivo endoscópico en forma de cápsula, un videograbador que el paciente porta durante el tránsito intestinal de la cápsula y un ordenador externo para procesar las imágenes obtenidas.

En la última década, la endoscopia del intestino delgado ha experimentado un importante desarrollo, desde la enteroscopia intraoperatoria y la enteroscopia de pulsión hasta la CE y los modernos sistemas de enteroscopia. Desde la introducción de la CE en el año 2000 (**Figura 8**), múltiples estudios han confirmado el potencial de esta herramienta mínimamente invasiva para mejorar la capacidad diagnóstica en una gran variedad de patologías gastrointestinales. La CE permite la visualización completa del intestino delgado y los resultados de la técnica superan los de los estudios radiológicos convencionales y los de la enteroscopia de pulsión (114, 115), tanto para el diagnóstico de enfermedades del intestino delgado como para el estudio de hemorragia de origen

oscuro. Esto es así porque permite identificar con mayor precisión lesiones vasculares e inflamatorias, que pueden pasar desapercibidas con las otras técnicas.

Los avances en la enteroscopia moderna se deben al desarrollo de los sistemas de endoscopia, pero también a la disponibilidad de distintos accesorios endoscópicos y al mejor conocimiento de su utilización. La enteroscopia asistida comenzó en 2001 con el sistema de doble balón y rápidamente aparecieron otros sistemas como el balón simple y la enteroscopia espiral (**Figura 9**) (116). Estas herramientas han revolucionado la endoscopia del intestino delgado, de forma que permiten visualizar y realizar prácticamente cualquier tipo de intervención terapéutica en la mayor parte de los segmentos del intestino delgado, sin necesidad de cirugía.

Figura 9 | Enteroscopios de balón simple (A) y doble balón (B).



Según un metanálisis recientemente publicado (117), **el rendimiento diagnóstico para la detección de lesiones intestinales de CE y enteroscopia de doble balón**

(EDB) es similar de forma global (60% frente a 57%, respectivamente), con un incremento no significativo del rendimiento diagnóstico para la CE sobre la EDB del 3% (IC 95%: -4%-10%, $p=0,42$), así como para el hallazgo de lesiones vasculares (24% frente a 24%, $p=0,42$), lesiones inflamatorias (18% frente a 16%, $p=0,89$) y pólipos o tumores (11% frente a 11%, $p=0,76$). Otros estudios posteriores confirman estos resultados, no encontrando diferencias en la capacidad de detección de lesiones intestinales entre ambas técnicas cuando se consigue la exploración completa del intestino, tanto en el caso de sospecha de enfermedad del intestino delgado (118), como en el de hemorragia de origen oscuro (119), y con un índice de concordancia muy bueno entre ambas técnicas ($k=0,76$ y $k=0,88$ para enfermedad intestinal y hemorragia, respectivamente).

Por este motivo y por su carácter escasamente invasivo, buena tolerancia, baja tasa de complicaciones, capacidad para la visualización completa del intestino y orientación para la elección de la ruta inicial para la enteroscopia, **la CE se considera la herramienta diagnóstica de elección**. La enteroscopia, debido a su capacidad terapéutica, se reserva para pacientes con hallazgos en la CE que requieran biopsias o intervención terapéutica, si existe una alta sospecha de lesión en el intestino delgado a pesar de la normalidad de la CE o en presencia de sangrado activo.

No existen estudios específicamente diseñados para detectar diferencias en el rendimiento diagnóstico de CE y enteroscopia en pacientes con hipertensión portal, pero dada la similar capacidad para el diagnóstico de lesiones intestinales de forma global y en otras patologías, su capacidad diagnóstica en el contexto de la cirrosis y la hipertensión portal puede suponerse igualmente comparable.

1.5.1 Cápsula endoscópica

En el año 2000 la presentación del primer endoscopio sin cables e indoloro (120) revolucionó el campo del diagnóstico gastrointestinal y la introducción de la CE en la práctica clínica ha aumentado el interés por el estudio de la patología del intestino delgado. Una década después, el desarrollo tecnológico ha permitido la creación de cinco sistemas de CE aunque, hasta la fecha, sólo las de Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel (Pill Cam SB2), Intromedic Co., Seúl, Corea del Sur (Miro Cam v2) y Olympus, Tokyo, Japón (Olympus endocapsule) han sido aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration). Aunque similares en tamaño y forma, difieren, sin embargo, en distintos aspectos técnicos. A pesar de ello, los estudios comparativos han demostrado una eficacia similar de los distintos sistemas de CE en términos de calidad de imagen, estudio completo del intestino delgado y capacidad diagnóstica (121-125). En las **Tablas 1 y 2** se especifican los distintos sistemas disponibles de CE, así como las diferencias técnicas existentes entre ellos (126).

Tabla 1 | Sistemas de cápsula endoscópica disponibles

Cápsula	Compañía	País	FDA aprobada	Software revisión
PillCam®SB2	Given®Imaging, Yokneam	Israel	Si	Rapid®v7
MiroCam®v2	IntroMedic® Co., Seúl	Corea del Sur	Si	MiroView®v2
EndoCapsule®	Olympus© Co., Tokyo	Japón	Si	OLYMPUS®WS-1
OMOM® (SmartCapsule)	Chongding Jinshan Science and Technology Co., Pekín	China	No	OMOM® workstation
CapsoCam®SV1	CapsoVision® Inc., Saratoga	EEUU	No	CapsoView®

FDA: Food and Drug Administration

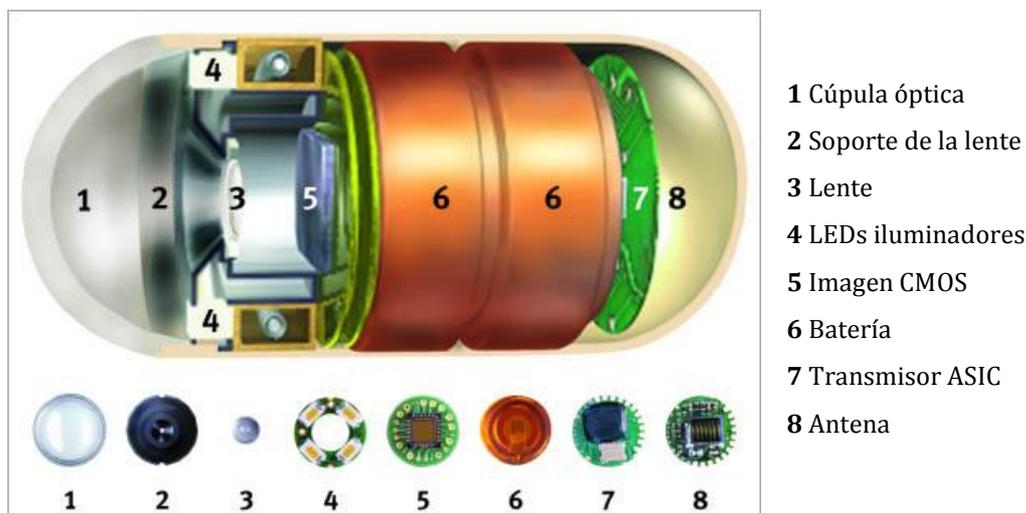
Tabla 2 | Especificaciones técnicas de los sistemas de cápsula endoscópica

Cápsula	Campo visión (°)	LED	Sensor de imagen	Transmisión	Imágenes/s	Tamaño (mm)	Peso (g)	Durac batería (h)	Imagen tiempo real	Realce óptico
PillCam® SB2	156	4	CMOS	RF	2-4	11×26	3,45	9-11,5	Si	Modo azul FICE 1,2,3
MiroCam®v2	170	4	CMOS	EFP	3	11×24	3,2	12	Si	ALICE modo color
Endo Capsule®	145	4	CCD	RF	2	11×26	3,45	10	Si	Imagen en contraste
OMOM® (Smart Capsule)	140	4	CCD	RF	2	13×27,9	6	8	Si	ND
CapsoCam®SV1	360	16	ND	On-board EPROM flash memory (USB)	16 (4 por cámara)	11×31	ND	15	No	ND

ALICE: A Large Ion Collider Experiment, **CCD:** Charge-coupled device, **CMOS:** Complementary metal-oxide-semiconductor, **EFP:** Electric field propagation, **EPROM:** Erasable programmable read-only memory, **FICE:** Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy, **LED:** Light emitting diode, **ND:** No disponible, **RF:** radiofrecuencia, **USB:** Universal Serial Bus.

Por ser el dispositivo sobre el que existen más publicaciones y el que hemos utilizado para la realización de las exploraciones endoscópicas de la presente tesis, en adelante nos referiremos a la **cápsula PillCam®**. La cápsula mide aproximadamente 26 x 11 mm, pesa 3,45 g y contiene en su interior una microcámara a color, una fuente de luz blanca, lentes de distancia focal corta, baterías, una antena y un transmisor de radiofrecuencia (**Figura 10**). Una vez ingerida, la cápsula recorre de forma natural el tubo digestivo. A lo largo del recorrido, captura y transmite imágenes de vídeo a una serie de electrodos fijados al tórax del paciente. Los electrodos SensorArray™ detectan las señales de datos y las envían directamente a un dispositivo registrador externo llamado DataRecorder™, que recoge y almacena las imágenes de vídeo para su descarga a una estación de trabajo y posterior evaluación y diagnóstico.

Figura 10 | Interior de la cápsula PillCam®



ASIC: Application Specific Integrated Circuit; **CMOS:** Complementary Metal Oxide Semiconductor; **LED:** light emitting diode.

La cápsula es fácilmente ingerida y tragada por la mayor parte de los pacientes, pero para pacientes con dificultades se ha creado un dispositivo (AdvanCE, US Endoscopy, Mentor, Ohio, USA) que se precarga a través del canal de trabajo del endoscopio y permite depositar la cápsula activada directamente en el estómago o duodeno. Si la sospecha de una estenosis intestinal contraindica la realización del estudio con CE, existe una cápsula para confirmar la permeabilidad (Patency M2A, Given Imaging, Ltd., Yokneam, Israel), del mismo tamaño que la cápsula convencional, capaz de autodisolverse. Esta cápsula contiene una cobertura radiopaca que permite su localización radiológica. Si su paso queda interrumpido por una estenosis o tumor, la cápsula se disuelve entre 40 y 80 horas tras su ingestión.

La CE se considera una herramienta segura, con una tasa global de complicaciones del 1-3% (127, 128). Se recomienda precaución en la utilización de la CE en pacientes

con sospecha de obstrucción intestinal, fístulas y trastornos de la motilidad. La ausencia de excreción de la CE se ha comunicado en menos del 1% de los casos totales (129), pero entre el 1,5-5% de los pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn y sangrado digestivo de origen oscuro. Aunque la retención de la CE habitualmente es asintomática, puede requerir extracción endoscópica o quirúrgica para prevenir complicaciones posteriores (130). Una complicación inesperada se ha ido comunicando progresivamente con mayor frecuencia: la aspiración de la CE, que ocurre en 1 de cada 800-1000 procedimientos, generalmente en varones ancianos con comorbilidades y dificultad para la deglución (131). En la mayoría de los casos la resolución es rápida y espontánea, al expectorar la CE el paciente, pero en algunos casos requiere extracción urgente con broncoscopia y se han comunicado incluso casos de aspiración con consecuencias fatales (132).

Como la mayoría de los dispositivos electrónicos, la cápsula PillCam® genera ondas electromagnéticas, de amplitud y frecuencia variable. Se puede producir interferencia electromagnética cuando las ondas electromagnéticas de un dispositivo electrónico alteran el funcionamiento de otro dispositivo electrónico como un marcapasos o desfibrilador implantado, pero los efectos de la interferencia suelen ser temporales, por lo que la CE puede ser utilizada de forma segura en pacientes portadores de desfibriladores y marcapasos con una adecuada monitorización (133). Sin embargo, no se recomienda la realización de resonancia magnética hasta la expulsión de la CE.

Para el estudio con CE se aceptan varios métodos de preparación, que incluyen ayuno desde el día anterior a la prueba seguido o no por la ingesta de 2-4 litros de solución evacuante de polietilenglicol o el uso de manitol. Algunos autores recomiendan utilizar simeticona, para disminuir la formación de burbujas intraluminales, lo que parece mejorar la capacidad de visualización del intestino delgado, especialmente en los pacientes que no reciben laxantes, pero no mejora la preparación, y su efecto sobre el

rendimiento diagnóstico de la CE es controvertido (134). La evidencia disponible hasta la fecha sugiere que la preparación con polietilenglicol ofrece una clara ventaja sobre otros laxantes, como fosfato de sodio (135) y que el uso de cualquier laxante permite una mejor visualización del intestino delgado que el ayuno solo (135, 136) y mejora la capacidad diagnóstica de la técnica (135, 137). Entre las fórmulas basadas en polietilenglicol, parece que los regímenes de bajo volumen son al menos tan eficaces como los de alto volumen, por lo que **la preparación con una solución de 2 litros de polietilenglicol es la más recomendada** (135). Si la preparación puede ser mejorada con menores volúmenes de polietilenglicol, modificaciones en el horario de administración o añadiendo otros fármacos como procinéticos, es aún objeto de debate.

Dado el carácter escasamente invasivo de la técnica, el cumplimiento es bueno en la mayor parte de los casos. Sólo una minoría de pacientes tiene problemas para tragar la cápsula o beber la cantidad suficiente de solución evacuante.

Según una revisión sistemática reciente (128), las principales indicaciones para el estudio con CE en la actualidad son: hemorragia digestiva de origen oscuro (66% de las indicaciones), enfermedad de Crohn (10,4%), síndromes de poliposis y tumores del intestino delgado (3,5%) y enfermedad celiaca (1,7%), aunque la técnica también tiene utilidad para el estudio de pacientes con dolor abdominal y diarrea en ausencia de anemia o aumento de marcadores inflamatorios.

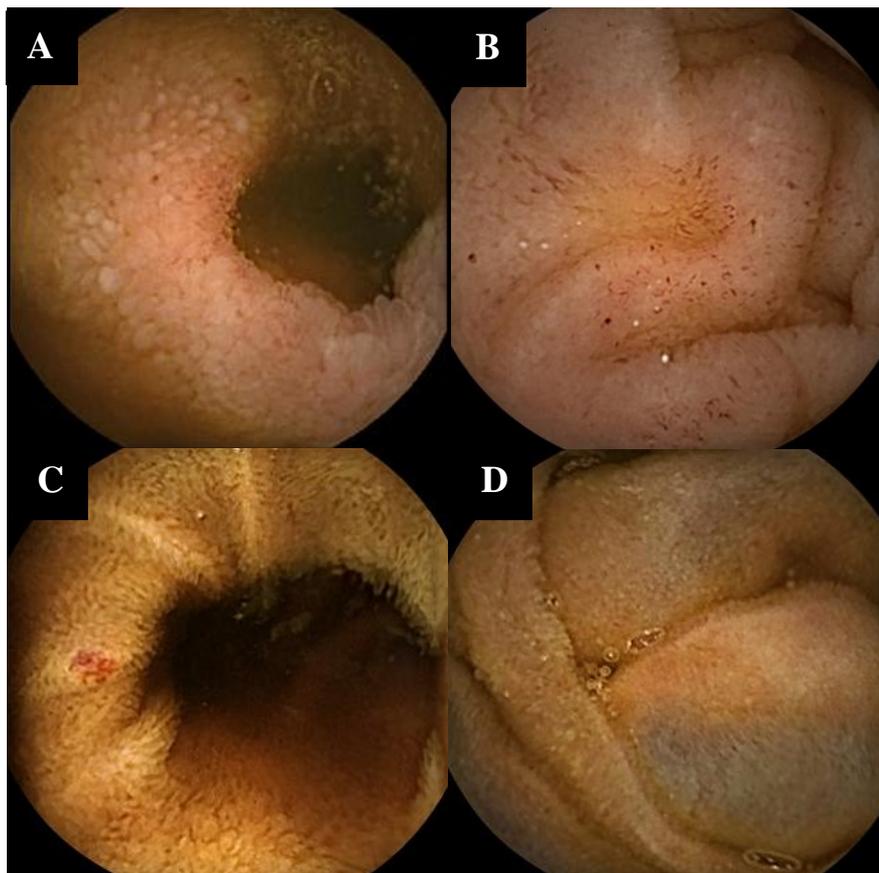
1.6 Estudios con cápsula endoscópica o enteroscopia de doble balón en pacientes con hipertensión portal

El primer estudio realizado con CE en pacientes con cirrosis e hipertensión portal fue publicado por De Palma et al. en el año 2005 (138). En este trabajo se encontraron **lesiones sugestivas de enteropatía hipertensiva (EHT) en el 67,5 % de los pacientes** cirróticos con anemia de etiología no filiada tras la realización de panendoscopia oral y colonoscopia. Las lesiones observadas consistieron en **puntos rojos** en el 62,2% de los pacientes, **telangiectasias o angiodisplasias** en el 24,3%, **varices intestinales** en el 8,1% y cambios de aspecto **inflamatorio** en el 13% de los pacientes (**Figura 11**), afectando por igual a yeyuno e ileon. La presencia de varices esofágicas de gran tamaño, de gastropatía y colopatía hipertensiva, así como de cirrosis avanzada (grado C de la clasificación de Child-Pugh), se asociaron significativamente con la existencia de EHT. Por otra parte, los autores sugieren que estas lesiones podrían tener relevancia clínica, puesto que se observó sangrado activo durante la realización del estudio con CE en el 10% de los pacientes.

En 2008 se publicaron los primeros estudios realizados con enteroscopia en pacientes con hipertensión portal. Higaki et al. (139) realizaron EDB a 21 pacientes con cirrosis, obteniendo biopsias de diversas partes del intestino delgado. Los hallazgos endoscópicos consistieron en eritema en el 24% de los pacientes y telangiectasias en el 5%. En 8 pacientes (38%), la mucosa intestinal estaba edematosa y las vellosidades se mostraban hinchadas y redondeadas, presentando un aspecto que los autores describen como “huevas de arenque”. Los pacientes con estas alteraciones endoscópicas presentaban una insuficiencia hepática más avanzada, perteneciendo a los grados B y C de la clasificación de Child-Pugh, y lesiones de gastropatía y colopatía hipertensiva. Además tenían un volumen esplénico significativamente mayor y una cifra de plaquetas significativamente menor. La lesión histológica subyacente consistió en un acortamiento

y ensanchamiento de las vellosidades intestinales en las zonas de mucosa edematosa, que mostraban edema de la lámina propia y de la submucosa.

Figura 11 | Lesiones elementales características de EHT (138)



A: Edema. B: Puntos rojos. C: Angiodisplasia. D: Variz intestinal.

Por su parte, Kodama y colaboradores (140) encontraron una alta prevalencia de lesiones intestinales en pacientes con hipertensión portal, describiendo lesiones inflamatorias como edema (73%), atrofia (40%) y eritema (47%) de las vellosidades intestinales en 14 de los 15 pacientes con hipertensión portal y lesiones vasculares en todos los pacientes, consistentes en angiodisplasias (67%), aumento del número y

tamaño vascular (93%) y varices (7%), en contraste con el grupo control de 49 pacientes, en los que no se observó ninguna de estas alteraciones. La presencia de lesiones se relacionó con la existencia de ascitis, pero no con otros parámetros clínicos ni de laboratorio.

Posteriormente han sido publicados otros estudios, tanto con CE como con EDB, cuyos resultados se muestran resumidos en la **Tabla 3**.

Ninguno de estos estudios fue específicamente diseñado para evaluar la utilidad de la CE en el diagnóstico de lesiones intestinales asociadas a la hipertensión portal, ni para comparar la validez de la CE con la de la enteroscopia en este contexto y en ninguno se determinó el grado de concordancia entre exploradores, salvo en el estudio de Canlas (141), en el que se comunica una concordancia entre dos examinadores independientes del 100%.

Del mismo modo, muy pocos estudios han intentado determinar la importancia clínica de las lesiones endoscópicas observadas. En este aspecto, se ha valorado especialmente su papel como causa de hemorragia en pacientes con cirrosis y sangrado de origen oscuro (142, 143), considerándolas una fuente añadida de pérdidas hemáticas crónicas en pacientes con hipertensión portal.

Tabla 3 | Estudios con CE o EDB en pacientes con hipertensión portal

Autor	Año	Técnica	n	Prevalencia EHT %	Factores asociados
De Palma ⁽¹³⁸⁾	2005	CE	37	67,5	VE ≥2 , GHT, CHT, Child C
Goulas ⁽¹⁴⁴⁾	2008	CE	35 2 TPE	65,7	GHT grave Varices ID asoc. con VE grandes, GHT grave y varices colónicas
Canlas ⁽¹⁴¹⁾	2008	CE	19	63,1	-
Figueiredo ⁽¹⁴⁵⁾	2008	CE	36 11 HPNC	69,4 (68 ci/73 HPNC)	Sangrado digestivo previo
Higaki ⁽¹³⁹⁾	2008	EDB	21	-	Edema asoc. GHT, CHT, Child B-C, esplenomegalia y trombopenia
Kodama ⁽¹⁴⁰⁾	2008	EDB	15 2 TPE	100	EHT>3 puntos asoc. ascitis
Akyuz ⁽¹⁴²⁾	2010	CE	21 7 HPNC	90,5 (85,7 ci/92,8 HPNC)	Ninguno
Abdelaal ⁽¹⁴⁶⁾	2010	CE	31	67,7	Score elastografía, Child alto, GHT, VE grandes y tto VE
Takahashi ⁽¹⁴⁷⁾	2012	CE	35	-	Score edema asoc. GPVH
Aoyama ⁽¹⁴³⁾	2013	CE 11 tb EDB	60	67	Child B (no había C) ascitis, GHT
Matsushita ⁽¹⁴⁸⁾	2013	CE	15	100	-
Jeon ⁽¹⁴⁹⁾	2014	CE	45	40	Child C, TC score*
Aoyama ⁽¹⁵⁰⁾	2015	CE	134	68	Child B-C, ascitis, TP, VE, GHT, SPS*

CE: cápsula endoscópica, CHT: colopatía hipertensiva, ci: cirrosis, EDB: enteroscopia de doble balón, EHT: enteropatía hipertensiva, GHT: gastropatía hipertensiva, GPVH: gradiente de presión venosa hepática, HPNC: hipertensión portal no cirrótica, ID: intestino delgado, n: número de pacientes, SPS: shunts porto-sistémicos, TC: tomografía computarizada, TP: trombosis portal, TPE: trombosis portal extrahepática, tto: tratamiento, VE: varices esofágicas.

-: no disponible, *estadísticamente significativo en el análisis multivariante.

1.7. Fisiopatología de las lesiones gastrointestinales en la hipertensión portal

Como ya se ha mencionado previamente, es sobradamente conocido que el aumento de la presión en el territorio portal ocasiona la formación de varices esofágicas, y que éstas aparecen a partir de un GPVH de 10 mmHg o más (45). También se sabe que la disminución del GPVH, ya sea espontánea o mediante la utilización de fármacos o la realización de una derivación portosistémica intrahepática o quirúrgica, suele ir acompañada de una reducción paralela del tamaño de las varices, que disminuye significativamente cuando el GPVH desciende por debajo de 12 mmHg (56).

La fisiopatología de la gastropatía hipertensiva es más compleja, aunque la evidencia disponible sugiere que el factor clave para su desarrollo es la hipertensión portal. Esto se basa en algunos pequeños estudios que demuestran mejoría de las lesiones tras la colocación de un shunt portosistémico transyugular intrahepático (TIPS) (151), (152) o tras una cirugía derivativa, lo que sugiere una asociación entre la existencia de gastropatía e hipertensión portal. El grado de hipertensión portal necesario para el desarrollo de gastropatía hipertensiva es desconocido, y de hecho, múltiples estudios no han podido demostrar una correlación lineal entre la gravedad de las lesiones de gastropatía hipertensiva y la gravedad del síndrome de hipertensión portal estimada por el GPVH (91, 153, 154). Otros estudios, sin embargo, sí han demostrado una diferencia significativa en el GPVH entre pacientes sin gastropatía y con gastropatía hipertensiva grave (97, 155, 156), e incluso una disminución de la supervivencia de los pacientes con gastropatía hipertensiva grave (156). Es probable que la existencia de enfermedad parenquimatosa hepática no sea necesaria para el desarrollo de gastropatía de la hipertensión portal, puesto que pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica, como trombosis portal extrahepática, pueden desarrollar lesiones similares a las de la gastropatía de los pacientes cirróticos (157). Otros factores claramente asociados con la presencia y gravedad de la gastropatía

hipertensiva en los pacientes cirróticos son la gravedad de la enfermedad hepática (96, 100) y el tratamiento endoscópico previo de las varices esofágicas, que ha demostrado un aumento en la incidencia y gravedad de la gastropatía hipertensiva (158), aunque estos cambios suelen ser generalmente transitorios y reversibles (101, 159). La gastropatía de la hipertensión portal es una entidad claramente diferenciada de la enfermedad gástrica péptica, ya que las lesiones no responden a la administración de fármacos antisecretores y los cambios histológicos que se observan, predominantemente dilatación de capilares y vénulas en la mucosa y submucosa sin inflamación significativa, son distintos de los observados habitualmente en la enfermedad péptica (91). Las anomalías en la microcirculación gástrica parecen influir en la congestión observada en la gastropatía hipertensiva (160), aunque si la congestión es activa, debida a una hiperemia real de la mucosa, o pasiva, por bloqueo del drenaje gástrico secundario a la hipertensión en el sistema portal, es un tema controvertido (161-163). En cualquier caso, lo que parece claro es que la mucosa gástrica presenta un aumento de la susceptibilidad al daño y una disminución de la capacidad de cicatrización (164, 165). Se ha sugerido que el aumento de la presión portal puede inducir cambios en la hemodinámica local, que a su vez pueden activar citoquinas y factores de crecimiento como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El TNF- α activa la NO sintasa endotelial constitutiva y condiciona una sobreproducción de NO, que induce circulación hiperdinámica y radicales libres de oxígeno. El exceso de peroxinitritos y endotelina-1 puede aumentar la susceptibilidad de la mucosa gástrica y todo ello combinado con defectos en la defensa mucosa y en los mecanismos de reparación puede estar implicado en la patogénesis de la gastropatía hipertensiva, aunque la base molecular del desarrollo de la gastropatía de la hipertensión portal no está aún totalmente esclarecida (166-169).

Del mismo modo, en el caso de las lesiones de duodenopatía hipertensiva, se ha demostrado correlación positiva con otros signos endoscópicos de hipertensión portal o

con el GPVH (110), sugiriendo asociación entre el grado de hipertensión portal y las lesiones endoscópicas duodenales en los pacientes con cirrosis.

La asociación entre la colopatía hipertensiva y la gravedad del síndrome de hipertensión portal también ha sido investigada previamente. Varios estudios han evaluado su relación con parámetros indirectos de hipertensión portal, demostrando asociación con la presencia de trombocitopenia (170), varices esofágicas grandes (171, 172) y gastropatía hipertensiva (171, 173). Por su parte, otros autores han demostrado también asociación de la presencia de lesiones colónicas con el deterioro de la función hepática, de forma que su prevalencia aumenta en pacientes con cirrosis grados B-C de la clasificación de Child-Pugh (170). Otros estudios han investigado de forma directa la relación entre el grado de hipertensión portal y la presencia colopatía hipertensiva, utilizando la medida del GPVH, con resultados contradictorios (103, 107, 174-176). Algunos autores han encontrado relación entre la presencia de colopatía de la hipertensión portal y el GPVH (103, 175, 176), aunque no todos han demostrado relación entre el GPVH y la gravedad de las lesiones colónicas (103). Existen, sin embargo, otros estudios que no han demostrado asociación entre las lesiones endoscópicas de colopatía y el GPVH (174), y la mayoría de autores tampoco ha hallado relación entre la existencia de varices colónicas y el GPVH (103, 174, 175). Al igual que en el caso de la gastropatía hipertensiva, las lesiones colónicas características de la colopatía hipertensiva no se detectan exclusivamente en pacientes con cirrosis, sino también en pacientes con hipertensión portal de origen no cirrótico (104, 173).

Todos estos hallazgos, y en especial la existencia de gastropatía y colopatía hipertensiva en pacientes con hipertensión portal de etiología no cirrótica, invitan a especular que es el incremento de la presión portal y no el deterioro de la función hepática el principal mecanismo implicado en la patogénesis de las alteraciones del tubo

digestivo de los pacientes con hipertensión portal, aunque otros factores aún no identificados también podrían contribuir a su desarrollo.

Estudios recientes sugieren que las alteraciones encontradas en el intestino delgado de los pacientes con cirrosis hepática también podrían estar asociadas con el aumento de la presión portal (145), ya que el estudio endoscópico del intestino delgado demuestra una prevalencia significativamente mayor de lesiones en los pacientes con hipertensión portal, tanto de causa cirrótica como no cirrótica, que en los controles. Varios autores han comunicado asociación entre la presencia de EHT y otros signos indirectos de hipertensión portal, como varices esofágicas grandes (138, 146), gastropatía hipertensiva (138, 139, 143, 144, 146), colopatía hipertensiva (138, 139), ascitis (140, 143), trombocitopenia y esplenomegalia (139). Un trabajo reciente encontró que la presencia de shunts porto-sistémicos, especialmente los dependientes de la vena gástrica izquierda y los espleno-renales, fue un factor predictor independiente de la presencia de EHT (150). Por su parte, Matsushita y colaboradores observaron que en pacientes cirróticos con hipertensión portal, la colocación de un TIPS atenuaba las lesiones de EHT (edema, puntos rojos y varices intestinales) (148). Además, Abdelaal et al. demostraron un aumento de los índices elastográficos en los pacientes portadores de lesiones endoscópicas características de EHT (146). Por último, Jeon y colaboradores describieron la asociación de EHT con un score radiológico en el que se incluyeron 6 hallazgos tomográficos relacionados con la hipertensión portal (varices esofágicas y gástricas, circulación colateral, gastropatía o colopatía hipertensiva, colecistopatía hipertensiva, esplenomegalia y ascitis, de forma que una puntuación ≥ 3 , se asoció significativamente con la presencia de EHT en el análisis multivariante (149).

El único estudio publicado hasta la fecha que intentó clarificar la relación entre las lesiones intestinales visualizadas en la CE y el grado de hipertensión portal evaluado mediante el GPVH, fue el de Takahashi et al (147). En este estudio, en el que se

incluyeron 35 pacientes, **se observó relación entre el grado de edema intestinal y el GPVH**. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación entre el resto de lesiones endoscópicas, como puntos rojos, angiodisplasias o varices intestinales y el GPVH. Por lo tanto, a pesar de los múltiples indicios que sugieren una relación entre el aumento de la presión portal y la EHT, la causa de las lesiones del intestino delgado en los pacientes cirróticos permanece sin aclarar.

1.8. Traslocación bacteriana en la cirrosis. Concepto y mecanismos

Otra de las complicaciones más frecuentemente asociadas a la cirrosis, con una morbi-mortalidad importante, la constituyen las infecciones bacterianas, especialmente bacteriemias y peritonitis bacterianas espontáneas (PBE), sin aparentes focos de infección. El aislamiento frecuente de bacterias entéricas, la identidad genotípica entre los microorganismos cultivados en el íleon y en los ganglios mesentéricos (177) y la eficacia de la decontaminación intestinal selectiva en la prevención de estas infecciones (178), sugiere la procedencia intestinal de estos gérmenes.

La traslocación bacteriana es el proceso por el que la flora microbiana intestinal normal cruza la mucosa intestinal y alcanza los ganglios linfáticos mesentéricos y finalmente la circulación sistémica. Actualmente se conoce que la liberación de productos bacterianos como endotoxina a la circulación general puede producir la mayoría de las consecuencias fisiopatológicas atribuibles a la traslocación bacteriana (179), por lo que es posible que el concepto de traslocación deba extenderse más allá del paso de bacterias a los ganglios linfáticos mesentéricos o a la sangre e incluir también el paso de sus productos. La traslocación bacteriana ocurre a pequeña escala en condiciones normales (180) y también en situaciones patológicas como

obstrucción intestinal, shock hemorrágico, sepsis, endotoxemia, traumatismos y daño térmico (181). Además, la traslocación de bacilos gram negativos aerobios entéricos se ha observado en modelos animales de cirrosis (182), y se ha postulado como un mecanismo patogénico de las bacteriemias y PBE frecuentemente encontradas en los pacientes cirróticos.

La traslocación bacteriana se detecta en un 30% de los cirróticos con ascitis; en éstos el grado de insuficiencia hepática, hipertensión portal y alteración del sistema inmune son mayores (182). La relación entre el grado de presión portal y la incidencia de infecciones se sugiere en trabajos donde se demuestra una mejoría en la supervivencia y una disminución de la incidencia de todas las complicaciones de la hipertensión portal y la cirrosis, incluida la PBE, en los pacientes en los que se consigue disminuir el GPVH $\geq 20\%$ sobre el valor inicial o por debajo de 12 mmHg (183).

Los tres principales mecanismos implicados en la traslocación bacteriana son el sobrecrecimiento bacteriano, la alteración de la permeabilidad de la mucosa intestinal y la alteración del sistema inmunitario. Un aspecto destacable en la cirrosis es que existen alteraciones simultáneas de estos tres pilares que intervienen en el efecto de barrera intestinal, lo que explica la alta incidencia de traslocación bacteriana observada.

El **sobrecrecimiento bacteriano** es uno de los principales factores implicados en la traslocación bacteriana. Las vellosidades de la superficie intestinal apical están recubiertas por una capa de moco, IgA secretora y bacterias anaerobias que dificultan la adherencia y el sobrecrecimiento de bacilos aerobios gram negativos entéricos. El desequilibrio entre la carga de bacilos gram negativos aerobios y bacterias anaerobias predispone a la traslocación y se sabe que la disminución de la carga bacteriana intestinal mediante la administración de antibióticos como las quinolonas, disminuye la tasa de traslocación bacteriana en animales de experimentación y las infecciones

espontáneas en pacientes cirróticos (178, 184). El peristaltismo intestinal es un elemento clave en el mantenimiento del equilibrio del ecosistema intestinal. Tanto los pacientes como los modelos animales de cirrosis muestran anomalías en la motilidad intestinal que ocasionan un enlentecimiento del tránsito y favorecen el sobrecrecimiento bacteriano (185-188). Además, se ha demostrado que los fármacos que aceleran el tránsito intestinal como procinéticos o propranolol disminuyen la tasa de traslocación bacteriana (187, 188). El daño oxidativo de la pared intestinal, la hiperactividad del sistema nervioso simpático y el aumento de producción de NO se han propuesto como mecanismos causantes de la dismotilidad intestinal en la cirrosis (188).

El mantenimiento de la estructura y la función de las células epiteliales intestinales, incluyendo la preservación de las uniones intercelulares (tight junctions), impide la migración transepitelial o paracelular de las bacterias. La propia hipertensión portal por sí sola podría producir una **alteración funcional y estructural en la mucosa intestinal** que aumentaría la permeabilidad a las macromoléculas y enterobacterias. La disfunción de la barrera intestinal y el compromiso inmunitario en la cirrosis es tan evidente que se ha encontrado traslocación de *Lactobacillus GG* a los ganglios mesentéricos en un 25 % de las ratas a las que se administró este probiótico (189).

En cuanto a las **alteraciones del sistema inmunitario** en la cirrosis se han descrito deficiencias en la capacidad de opsonización del suero, en la fagocitosis y en la función de las células inmunitarias efectoras circulantes (190-192). La hiperemia esplácnica originada por la hipertensión portal empeora la adhesión y migración de las células fagocíticas en las vénulas mesentéricas, añadiendo otra alteración al ya deteriorado sistema inmunitario de la cirrosis (193). La propia hipertensión portal, induciendo la formación de shunts portosistémicos, podría disminuir el aclaramiento de bacterias por el sistema retículoendotelial del hígado.

La traslocación de bacterias intestinales o de sus productos a la circulación sistémica somete al sistema inmune a una presión antigénica continua y a la exposición a productos con actividad inmunomoduladora de forma prolongada y recurrente, que conduce a un estado de activación inadecuada de células accesorias, monocitos y linfocitos. La interacción de las bacterias gram negativas con el sistema inmunitario de la pared intestinal y de los ganglios mesentéricos estimula una potente liberación de citoquinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleuquina 1 β (IL-1 β), mediada por endotoxina, que ocasiona un daño oxidativo sobreañadido a la pared intestinal (194). **La traslocación bacteriana acentúa el estado circulatorio hiperdinámico de la cirrosis y el NO desempeña un papel fundamental** en la patogenia de las alteraciones hemodinámicas que caracterizan esta enfermedad (195). En modelos experimentales y en pacientes con cirrosis se ha constatado una relación directa entre la endotoxemia y la concentración sérica de nitratos y nitritos, así como un mayor grado de vasodilatación periférica y menor respuesta a vasoconstrictores en aquellos individuos con translocación bacteriana (196). En ellos, la decontaminación intestinal reduce el valor de nitritos y nitratos y el grado de vasodilatación (197). Existen estudios que demuestran que el aumento de la producción de NO secundario a la endotoxemia produce alteraciones funcionalmente significativas de las proteínas de las tight junctions del epitelio colónico o ileal y un aumento de la permeabilidad ileal y de la traslocación bacteriana a ganglios mesentéricos (198). La inhibición de la NO sintasa inducible mejora las alteraciones en la expresión de las proteínas de las tight junctions inducidas por lipopolisacárido y la funcionalidad de la barrera intestinal, sugiriendo que al menos uno de los **mecanismos implicados** en la patogénesis de la **disfunción epitelial secundaria a la inflamación sistémica producida por el lipopolisacárido bacteriano es el aumento de NO** mediado por la NO sintasa inducible, que conduce a una alteración en la expresión y localización de las proteínas principales de las tight junctions (198).

Del mismo modo, cabría especular que el incremento de producción de NO secundario a la endotoxemia derivada de la traslocación bacteriana, con un conocido efecto vasodilatador esplácnico, podría estar implicado en la aparición de lesiones endoscópicas a distintos niveles de tracto digestivo de los pacientes cirróticos, en los que el estudio histológico muestra vasodilatación de los vasos de la mucosa y submucosa sin datos de inflamación.

Hasta la fecha no existen estudios que hayan investigado la posible asociación entre la presencia de lesiones endoscópicas en el intestino delgado y alteraciones funcionales de la barrera intestinal, el desarrollo de traslocación bacteriana e infecciones bacterianas. Tampoco se ha estudiado la posible relación de estas lesiones con la gravedad del estado proinflamatorio o el estado circulatorio hiperdinámico de la cirrosis y su justificación por un mecanismo patogénico común, probablemente mediado por el aumento de la síntesis de NO.

2 Hipótesis y Objetivos

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Como se ha comentado en la introducción, las manifestaciones del síndrome de hipertensión portal en el tubo digestivo, especialmente las que afectan al tracto digestivo superior, constituyen un problema de gran importancia en los pacientes con cirrosis, ya que contribuyen de manera clara a la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

El desarrollo reciente de nuevas herramientas endoscópicas ha permitido mejorar la calidad del estudio del intestino delgado y demostrar la existencia de lesiones intestinales en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal. No obstante, **no existe hasta la fecha información detallada sobre la precisión de la CE en el diagnóstico de EHT en los pacientes cirróticos. Tampoco existen datos acerca de su prevalencia en la población de pacientes candidatos a trasplante hepático,** población extremadamente sensible por su gravedad y por las posibles implicaciones de la EHT durante la permanencia del paciente en la lista de espera.

Por otra parte, se desconoce la importancia clínica de esta manifestación endoscópica de los pacientes con hipertensión portal. **La EHT podría no ser exclusivamente un hallazgo morfológico, sino que podría asociarse a alteraciones de la barrera intestinal y contribuir fisiopatológicamente al desarrollo de las manifestaciones de la enfermedad hepática avanzada** (translocación bacteriana, infecciones, circulación hiperdinámica, etc.). Finalmente, la EHT podría constituir una causa de **anemización** en pacientes cirróticos.

La similitud de las lesiones observadas en los distintos tramos del tubo digestivo de los pacientes con hipertensión portal sugiere que gastropatía, enteropatía y colopatía

hipertensiva podrían no ser entidades distintas, sino manifestaciones regionales del síndrome de hipertensión portal, que podrían compartir los mismos mecanismos fisiopatológicos. De acuerdo con los resultados de estudios previos, **la EHT pudiera ser una alteración prevalente en la cirrosis, cuya presencia y extensión podría estar asociada a la existencia y gravedad del síndrome de hipertensión portal.** Sin embargo, no existe en la literatura información contundente a este respecto, ya que la mayoría de los estudios publicados describen la asociación de lesiones de EHT con datos indirectos de hipertensión portal, pero no con el estándar oro para la evaluación de la presión portal, el GPVH.

Así pues, los **objetivos** de la presente tesis doctoral son los siguientes:

- 1) Evaluar el rendimiento de la CE para el diagnóstico de EHT.
- 2) Caracterizar morfológica y epidemiológicamente la EHT en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático.
- 3) Determinar la posible relación entre la presencia y gravedad de la EHT y las manifestaciones de la enfermedad hepática tanto clínicas (objetivo 3.1) como endoscópicas (objetivo 3.2).
- 4) Analizar la existencia de una posible asociación entre la presencia y la intensidad de la EHT con el grado de deterioro circulatorio esplácnico y sistémico en pacientes con cirrosis.
 - 4.1) Evaluar la existencia de asociación entre el grado de hipertensión portal y la intensidad de la circulación hiperdinámica y la EHT.
 - 4.2) Determinar si existe alguna relación entre el diagnóstico endoscópico de EHT y la hiperactivación de los sistemas vasoactivos presores y los niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes.

5) Estudiar la posible relación entre la presencia de cada una de las lesiones elementales de EHT y las manifestaciones clínicas, endoscópicas y hemodinámicas de la cirrosis, así como con la activación de los sistemas presores y las alteraciones proinflamatorias características de esta enfermedad.

3 Pacientes y Métodos

3. PACIENTES Y MÉTODOS

El diseño de la presente tesis corresponde a un estudio descriptivo transversal de inclusión prospectiva. La población de estudio estuvo constituida por **pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático** electivo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón bien por **descompensación de su enfermedad hepática** (ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática), bien por la presencia de **hepatocarcinoma**. Los pacientes se incluyeron en el estudio de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

3.1 Criterios de inclusión

- Edad comprendida entre 18 y 70 años.
- Criterios clínicos, analíticos, ecográficos o histológicos de cirrosis.
- Pacientes con cirrosis descompensada o hepatocarcinoma ingresados para valoración como candidatos a trasplante hepático electivo o que precisaron para su evaluación de la realización de un estudio hemodinámico hepático y de las exploraciones endoscópicas previstas en el protocolo.
- Abstinencia alcohólica de al menos 6 meses.
- Hipertensión portal sinusoidal definida por la presencia de un GPVH > 5 mmHg.
- Firma del consentimiento informado.

3.2 Criterios de exclusión

- Presencia de cualquier enfermedad grave extrahepática, especialmente insuficiencia renal y/o insuficiencia cardiaca graves.
- Diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Presencia de trombosis portal.
- Antecedentes de derivación portosistémica (intrahepática o quirúrgica).
- Carcinoma hepatocelular sin indicación de trasplante hepático.
- Tratamiento actual con betabloqueantes con o sin nitratos como profilaxis primaria o secundaria de hemorragia.
- Uso de esteroides, antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes en los 3 meses previos al estudio.
- Coagulopatía o trombopenia graves, definidas como un INR > 3 o un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ μ l.
- Historia de cirugía mayor abdominal previa o sospecha de estenosis intestinal.
- Náuseas o vómitos persistentes, obstrucción intestinal o íleo.
- Imposibilidad para la deglución de la CE.

Los criterios de inclusión descritos fueron escogidos para seleccionar una población de estudio lo más representativa posible de la población general de cirróticos, puesto que incluiría pacientes con diferentes grados de deterioro de la función hepática. Por otra parte, los criterios de exclusión se diseñaron para descartar a pacientes que pudieran presentar lesiones intestinales de otro origen (asociadas al consumo de fármacos, a la enfermedad inflamatoria intestinal o a las enfermedades renales y cardiacas crónicas, etc.). Se descartó también a los pacientes que presentaban una trombosis portal o una derivación portosistémica, por el efecto que la congestión o

descongestión del sistema portal pudiera presentar sobre las lesiones intestinales. También se excluyeron los pacientes que tomaban betabloqueantes por el efecto que la disminución de la presión portal o el efecto vasoconstrictor local pudiera tener en el intestino. Por último, se excluyeron los pacientes con contraindicaciones para el estudio con CE.

La exploración mediante CE se realizó de forma simultánea al resto de exploraciones invasivas previstas en el protocolo pretrasplante del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, utilizando la misma preparación que la colonoscopia, limitando las molestias y el tiempo de ingreso para los enfermos.

El estudio fue diseñado y realizado de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki (199) y a su última enmienda de octubre de 2008. El presente protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

3.3 Evaluación inicial y selección de los pacientes

La evaluación inicial rutinaria de los pacientes con cirrosis incluyó una historia clínica completa, en la que se recogieron los antecedentes de enfermedades relevantes, cirugía abdominal previa, tratamiento habitual en los últimos tres meses, etiología y descompensaciones de la enfermedad hepática, infecciones bacterianas, hemorragia digestiva asociada a la hipertensión portal, anemia en el último año y una exploración física exhaustiva. La gravedad de la enfermedad hepática se evaluó de acuerdo a las clasificaciones de Child-Pugh (200) y la puntuación MELD (201). Además, se recogieron

los resultados de los análisis hematológicos y bioquímicos habituales y los hallazgos de la ecografía o TC abdominal, realizadas para el estudio de la permeabilidad vascular y cribado de carcinoma hepatocelular.

En esta valoración inicial se identificaron aquellos pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión. Se les informó sobre el estudio y se les planteó su participación, solicitando la firma del consentimiento informado en caso de aceptación (Anexo 1: Hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado).

A continuación se creó una base de datos informática para almacenar los datos demográficos y clínicos de los pacientes incluidos en el estudio, así como los obtenidos a partir de los estudios analíticos, endoscópicos y hemodinámicos que describiremos a continuación. La identificación de los pacientes en esta base de datos se hizo por medio de sus iniciales. Solamente se incluyó la información relevante para el objetivo del estudio y sólo fue accesible a los miembros del equipo investigador.

3.4 Exploraciones endoscópicas

Todas las exploraciones endoscópicas fueron realizadas por endoscopistas expertos según la práctica habitual de la sección de Endoscopia Digestiva del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, que se describe a continuación.

Las imágenes fueron grabadas en formato digital en soporte magnético óptico para su almacenamiento y posterior revisión por los endoscopistas miembros del equipo investigador.

3.4.1 Panendoscopia oral

Se realizó tras ayuno de una noche según la práctica habitual, con un videogastroscoPIO Pentax modelo EG-2970K (Hoya Corporation, Tokyo, Japón), tomando biopsias del duodeno distal. En los casos de mala tolerancia por parte del paciente la exploración se realizó bajo sedación anestésica.

3.4.2 Colonoscopia

La preparación se llevó a cabo según el protocolo de la sección, consistente en 48 horas de dieta pobre en residuos e ingesta, la tarde anterior a la exploración, de 16 sobres de un preparado de polietilenglicol (Solución evacuante Bohm[®], Laboratorios Bohm S.A., Madrid, España) disueltos en aproximadamente 4 litros de agua. La exploración se realizó con un videocolonoscPIO Pentax modelo EC-3840LK (Hoya Corporation, Tokyo, Japón), según la técnica habitual, tomando muestras de mucosa colónica. Siempre que fue posible intubar la válvula ileocecal, se realizó además una ileoscopia para toma de biopsias del íleon terminal. Las exploraciones se realizaron en su mayor parte bajo sedación anestésica según el protocolo del servicio y, en la medida de lo posible, en el mismo día que la panendoscopia oral.

3.4.3 Cápsula endoscópica

Con el objeto de mejorar el rendimiento de la exploración, ésta se realizó inmediatamente tras la colonoscopia, aprovechando la preparación intestinal realizada. Para el estudio se utilizó la cápsula Pillcam[™] SB (Given Imaging Ltd, Yokneam, Israel), realizando un barrido inicial con el software Quickview para detectar las lesiones más significativas y posteriormente una revisión más detallada sobre las áreas previamente identificadas. Los estudios de CE se evaluaron utilizando el software RAPID[®], versión 3.1.9. de Given Imaging Ltd, Yokneam, Israel. En caso de sospecha de estenosis intestinal

se administró previamente la cápsula autodegradable Patency M2A (Given Imaging Ltd, Yokneam, Israel). La localización de las lesiones se estimó por el método de Li, dividiendo el intestino en tres partes de acuerdo al tiempo de tránsito y considerando las dos primeras partes como yeyuno y la última parte como íleon (202).

3.5 Interpretación y clasificación de los hallazgos endoscópicos

Tras la definición de las lesiones elementales (Anexo 2: hoja de recogida de datos) y el consenso previo acerca de su significado, todos los estudios endoscópicos fueron revisados e interpretados de acuerdo con el siguiente protocolo por tres endoscopistas expertos (P.M., A.H. y O.N.), que realizaron un análisis ciego e independiente de las exploraciones, sin poseer información sobre los datos clínicos, hemodinámicos ni de otras exploraciones endoscópicas de los pacientes.

3.5.1 Varices esofágicas y gástricas

De acuerdo con las recomendaciones de la conferencia de consenso de Baveno III (44), las varices esofágicas fueron clasificadas en dos únicas categorías: pequeñas y grandes, conforme a una medida semicuantitativa morfológica basada en la apariencia endoscópica de las varices, el aplanamiento con la insuflación y la confluencia de las mismas. Por lo tanto, la clasificación de las varices esofágicas de este estudio comprende las siguientes categorías:

- **Ausentes.**
- **Pequeñas:** varices que se aplanan o desaparecen con el esófago a plena insuflación.

- **Grandes:** todas las demás (no se aplanan, pueden presentar o no confluencia).

Como único parámetro adicional se constató la presencia o ausencia de puntos rojos, dada su importancia como factor pronóstico en la ruptura y sangrado por varices esofágicas.

Las varices gástricas se clasificaron de acuerdo con la descripción de Sarin (87), en **varices gastroesofágicas tipo 1** (se extienden por la curvatura menor gástrica) y **tipo 2** (se extienden hacia el fundus gástrico) y **varices gástricas aisladas tipo 1** (fúndicas) y **tipo 2** (localizadas en cualquier otra parte del estómago), según lo comentado previamente en la introducción.

3.5.2 Gastropatía hipertensiva

a) Lesiones elementales: Las lesiones elementales se evaluaron según la descripción aportada por Spina (203), de la siguiente manera:

- **Patrón en mosaico:** pequeñas áreas poligonales separadas por un reticulado blanco o amarillento.
- **Puntos rojos:** Lesiones rojas planas o ligeramente sobreelevadas en la mucosa. Incluyen tanto un fino punteado hemorrágico como manchas rojo cereza.
- **Puntos negros o marrones:** Parecen representar hemorragia submucosa antigua y no se consideran propiamente lesiones de gastropatía hipertensiva.
- **Ectasia vascular antral gástrica (GAVE):** lesiones rojas planas o ligeramente sobreelevadas, agrupadas en cordones radiales, que se extienden desde el píloro hasta el antro o cuerpo gástrico en una longitud variable. Ésta es una entidad

clínica, endoscópica e histopatológica distinta, que puede observarse en otras situaciones distintas de la hipertensión portal.

b) Categorías diagnósticas: Se aplicó el sistema de clasificación propuesto en la III Conferencia de Consenso de Baveno por de Franchis (44), según las lesiones especificadas en el párrafo anterior.

- **Ausente.**
- **Gastropatía hipertensiva leve:** patrón en mosaico, sin enrojecimiento del área delimitada por el reticulado.
- **Gastropatía hipertensiva grave:** cuando además del patrón en mosaico se observa enrojecimiento del área interna, puntos rojos o manchas rojas.

3.5.3 Colopatía hipertensiva

a) Lesiones elementales: de acuerdo con los estudios previos (103, 174) se definieron:

- **Hemorroides:** dilatación venosa en el margen anal o próxima a él.
- **Varices rectales:** dilataciones venosas tortuosas, de color gris o azulado que aparecen desde 4 cm. por encima del margen anal, extendiéndose hacia el colon.
- **Colopatía hipertensiva: cambios inflamatorios** inespecíficos como edema o hiperemia difusa, friabilidad y granularidad, similares a otros tipos de colitis, o **lesiones vasculares** de distintas clases: telangiectasias o angiodisplasias (lesiones de márgenes irregulares, a veces rodeadas por un halo blanquecino), arañas vasculares (arteriola central con múltiples vasos radiales que blanquea a la presión con pinza de biopsia), puntos rojos o sangrado espontáneo de la mucosa.

b) Categorías diagnósticas: por analogía con el resto de lesiones intestinales (ver más abajo), la colopatía se clasificó en:

- **Colopatía hipertensiva leve:** lesiones inflamatorias como edema, eritema, granularidad o friabilidad.
- **Colopatía hipertensiva grave:** lesiones vasculares como puntos rojos, angiodisplasias y telangiectasias. Se incluyó en esta categoría la presencia de varices colónicas.

3.5.4 Enteropatía hipertensiva

a) Lesiones elementales. Se valoró la presencia de las siguientes lesiones elementales previamente descritas por De Palma et al (138):

- **Lesiones inflamatorias** de la mucosa (edema, eritema, granularidad, friabilidad).
- **Puntos rojos:** lesiones pequeñas, simétricas, uniformemente eritematosas y habitualmente planas.
- **Telangiectasias o angiodisplasias:** lesiones rojas con vasos ectásicos arborifomes.
- **Varices intestinales:** venas dilatadas y tortuosas de coloración azulada.
- **Sangrado activo.**

b) Sistema de puntuación: Ante la ausencia de escalas para la gradación de la gravedad de la EHT y con la finalidad de establecer un sistema cuantitativo objetivo capaz de evaluarla, se estableció a priori un sistema de puntuación de la gravedad de las lesiones elementales de la siguiente manera:

- Lesiones inflamatorias: 1 punto
- Puntos rojos: 2 puntos
- Angiodisplasias, varices o sangrado activo: 3 puntos

c) Categorías diagnósticas: De acuerdo a esta escala de puntuación se establecieron las siguientes categorías diagnósticas:

- **No EHT:** no se observa ninguna de las lesiones anteriormente descritas.
- **EHT leve:** 1-2 puntos.
- **EHT grave:** 3 o más puntos

Estas categorías diagnósticas son similares a las categorías diagnósticas cualitativas de EHT publicadas por De Palma et al (138):

- No EHT: no se observa ninguna de las lesiones anteriormente descritas.
- EHT leve: lesiones inflamatorias como edema, eritema, granularidad o friabilidad.
- EHT grave: lesiones vasculares como puntos rojos, angiodisplasias, telangiectasias y varices.

3.6 Estudio histológico

Todas las biopsias fueron fijadas en formol al 10% durante 12 horas y posteriormente procesadas en bloques de parafina. Se realizaron cortes de 5 µm de grosor y se tiñeron con hematoxilina y eosina para el examen histopatológico rutinario y con tricrómico de Masson para la evaluación del tejido fibroso y mejor identificación de

los vasos en la submucosa. La presencia de EHT se evaluó sobre los siguientes rasgos histológicos: neovascularización, ectasia vascular y/o extravasación de hematíes en el tejido intersticial en la submucosa (204).

3.7 Estudio hemodinámico hepático y sistémico

Antes de cada estudio se calibró el transductor de presión de acuerdo al procedimiento habitual del laboratorio de hemodinámica hepática. Bajo anestesia local, se colocó un catéter-introductor venoso de 8F (Medikit Co Ltd. Tokio, Japón) en la vena yugular interna según la técnica de Seldinger. A través del introductor se introdujo, bajo control fluoroscópico, un catéter de Swan-Ganz de 7F (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, USA) avanzándolo hasta la arteria pulmonar. Se registró la presión en la aurícula derecha, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar así como la presión enclavada pulmonar tras el inflado del balón distal. El gasto cardíaco se midió por el método de termodilución tras la inyección de 10 ml de suero fisiológico helado, según las técnicas habituales del laboratorio de hemodinámica hepática. La resistencia vascular sistémica (RVS) fue calculada según la fórmula $RVS=80(PAM-PAD)/GC$, donde PAM es la presión arterial media, PAD la presión en la aurícula derecha y GC el gasto cardíaco. Tras retirar el catéter Swan-Ganz se avanzó por el mismo introductor un catéter balón de 7F (Medi-Tech, Boston Scientific Cork Ltd, Cork, Irlanda) hasta la vena suprahepática derecha. Este catéter permitió medir la PSHL y la PSHE, con las que se obtuvo el GPVH, según la fórmula $GPVH=PSHE-PSHL$. Asimismo, se determinó la presión de la vena cava inferior (PVCi). Cuando la diferencia entre la PSHL y la PVCi fue superior a 2 mmHg se utilizó ésta última para el cálculo del gradiente, según la fórmula $GPVH=PSHE-PVCi$.

Durante todo el estudio se registraron cada 5 minutos la presión arterial y la frecuencia cardíaca mediante un esfigmomanómetro (Dinamap, Critikon Inc., Tampa, FL). Todas las medidas hemodinámicas se registraron por triplicado en formato digital a través de un sistema multicanal para su análisis posterior (Power-Lab 45, AD

Instrument, Chalgrove, UK). Todos los registros fueron almacenados en soporte informático e interpretados por un único investigador de manera ciega, sin conocimiento de la cronología del estudio, ni de los resultados de los estudios endoscópicos del paciente.

Durante el procedimiento se obtuvieron 40 ml de sangre venosa para las determinaciones de laboratorio. Todas las muestras para archivo fueron procesadas del mismo modo: separadas a 4 °C y congeladas a -70 °C en crioviales (Nunc, Rochester, NY) conteniendo alícuotas de 1,5 ml cada uno.

3.8 Determinación de mediadores circulatorios y citoquinas proinflamatorias

La valoración del grado de vasodilatación periférica y activación circulatoria sistémica se realizó mediante la determinación plasmática con kits de ELISA de los niveles de noradrenalina, aldosterona y NO (Deltaclon S.L., Madrid, España). Se determinaron, asimismo, mediante kits de ELISA, los niveles plasmáticos de IL1- β y TNF- α (Diaclone SAS, Besançon cedex, Francia), así como los niveles plasmáticos de sus receptores solubles R1 y R2 (sTNF- α R1/sTNF- α R2) (Deltaclon S.L., Madrid, España). Se determinaron también mediante kits de ELISA los niveles de malonil dialdehído (MDA) (Cayman Chemical, Ann Arbor, EEUU) y péptido natriurético cerebral (BNP) (Biomédica, Viena, Austria). En todos los casos se utilizó la técnica de ELISA tipo "sándwich". Brevemente, se recubrió el pocillo con un primer anticuerpo anti-antígeno sobre el que se aplicó la muestra y posteriormente un segundo anticuerpo anti-antígeno marcado, enlazado a una enzima capaz de generar un cambio de color, que mediante espectrofotometría permitió cuantificar indirectamente el nivel de antígeno en la muestra. La actividad de renina plasmática se determinó mediante la técnica de radioinmunoensayo con I¹²⁵.

3.9 Análisis estadístico

3.9.1 Análisis descriptivo

El análisis estadístico descriptivo se realizó mediante las medidas de tendencia central y de dispersión convencionales. Previamente se hizo una evaluación específica de la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar) o como mediana (rango), en función de su adaptación o no a una distribución normal. Las variables cualitativas se expresan en valores absolutos y proporciones.

3.9.2 Pruebas de concordancia

Para valorar la concordancia entre los endoscopistas para el diagnóstico de EHT se calculó el índice kappa, que evalúa la magnitud del acuerdo o desacuerdo entre observadores. Se considera que el grado de concordancia es excelente si el índice kappa es igual o superior a 0,75, regular a bueno si se encuentra entre 0,4 y 0,75, y pobre si es menor de 0,4 (205).

3.9.3 Pruebas de contraste de hipótesis

La comparación de variables cuantitativas se realizó de acuerdo a los procedimientos estadísticos convencionales: t de Student y U de Mann-Withney en función de las características de la distribución. Las variables cualitativas se compararon mediante el test χ^2 (con corrección de Yates en caso necesario) o mediante el test de Fisher.

Para la valoración de la asociación entre los distintos grados de EHT y las variables cuantitativas se realizó ANOVA o su equivalente no paramétrico en caso necesario (test de Kruskal-Wallis).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Program for the Social Sciences) versión 15.0 (SPSS® 15.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

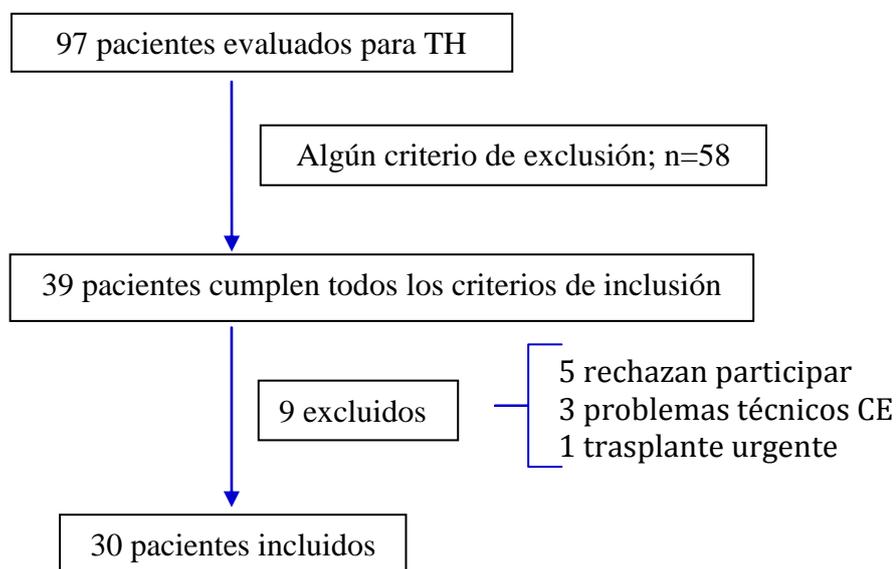
4 Resultados

4. RESULTADOS

4.1 Descripción de la población de estudio

Durante los 26 meses del periodo de reclutamiento, 97 pacientes fueron evaluados como candidatos a trasplante hepático en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Todos ellos fueron también considerados para su participación en este estudio. Treinta y nueve pacientes cumplían todos los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión, y fueron informados sobre el objetivo y las características del estudio. Cinco pacientes rechazaron participar, el resto (34 pacientes) firmaron el consentimiento informado y fueron incluidos en el estudio (**Figura 13**).

Figura 13 | Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio



CE: cápsula endoscópica, TH: trasplante hepático.

Posteriormente, tres pacientes fueron excluidos para el análisis por problemas técnicos que impidieron la adecuada valoración de las imágenes de CE: en un caso por retención prolongada de la cápsula en la cavidad gástrica que impidió la visualización del intestino delgado, en otro caso por problemas con la grabación que no permitían valorar la mayor parte de la mucosa intestinal y en otro por avería del registrador. Un último paciente fue excluido por recibir el trasplante hepático antes de la fecha en que estaba prevista la realización del estudio con CE. Finalmente fueron incluidos para el análisis 30 pacientes.

Las **características clínicas** de los pacientes analizados y de su enfermedad hepática están recogidas en la **Tabla 4**.

En general, los hallazgos basales de los pacientes incluidos en el estudio son comparables a los habitualmente encontrados en la población de pacientes con indicación de trasplante hepático.

La mayor parte de los pacientes fueron **varones**, de edad comprendida entre 50 y 60 años y mayoritariamente con **etiología enólica** de la enfermedad hepática. Ocho pacientes (26,7%) presentaban un hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán (206).

Más de tres cuartas partes de los pacientes presentaban **cirrosis descompensada** (23 pacientes, el 76,7%); la descompensación más frecuente fue la ascitis. Como era de esperar de acuerdo a los criterios de selección del estudio, sólo un paciente había presentado un episodio de hemorragia digestiva alta atribuible a la hipertensión portal (secundario a gastropatía hipertensiva), y no realizaba profilaxis secundaria. En un caso se había realizado ligadura endoscópica con bandas como profilaxis primaria de hemorragia digestiva por presentar el paciente varices grandes y contraindicación para el tratamiento betabloqueante. En el 75,9% de los pacientes se evidenció circulación colateral en las pruebas de imagen realizadas.

Tabla 4 | Características generales de los pacientes y de la enfermedad hepática

	N	%
Edad (años)		53,5 (7,3)
Sexo		
hombres	24	80
mujeres	6	20
Etiología cirrosis		
OH	18	60
VHC	8	26,7
OH+VHC	3	10
criptogenética	1	3,3
Ascitis		
responde diuréticos	19	63,3
refractaria	2	6,7
EH		
I-II	4	13,3
III-IV	0	0
CHC		
Milán	8	26,7
Infección		
PBE	6	20
neumonía	1	3,3
ITU	1	3,3
Anemia		
leve	11	36,7
grave*	6	20
Insuficiencia renal	9	30
Profilaxis antibiótica	8	26,7
Child-Pugh		
A	6	20
B	21	70
C	3	10
MELD (puntos)		13,2 (4,4)
GPVH (mmHg)		18,2 (5,8)
PAM (mmHg)		90,3 (10,4)
FC (lpm)		76,2 (13,2)
GC (l/m)		7,4 (4,5-15,8)
RVS (dyn.cm.s⁻⁵)		952,3 (299,1)

Las variables cualitativas se expresan en valores absolutos y proporciones; las variables cuantitativas mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango).

CHC: carcinoma hepatocelular, **EH:** encefalopatía hepática, **FC:** frecuencia cardíaca, **GC:** gasto cardíaco, **GPVH:** gradiente de presión venosa hepática, **ITU:** infección del tracto urinario, **MELD:** model for end-stage liver diseases, **OH:** alcohol, **PAM:** presión arterial media, **PBE:** peritonitis bacteriana espontánea, **RVS:** resistencia vascular sistémica, **VHC:** virus de la hepatitis C.

*Se consideró anemia un valor de hemoglobina <12 g/dl y anemia grave un valor de hemoglobina <8 g/dl.

En el año previo al ingreso, una cuarta parte de los pacientes había padecido alguna infección, la más frecuente fue la PBE. Más de la mitad de los enfermos sufrió anemia en el año previo al estudio, y de ellos un tercio requirió transfusión de 2 a 4 concentrados de hematíes.

Desde el punto de vista hemodinámico, los pacientes presentaron hipertensión portal grave en su mayoría, así como un grado marcado de circulación hiperdinámica.

4.2 Rendimiento diagnóstico de la CE y caracterización morfológica (Objetivos 1 y 2)

De acuerdo a lo comentado en el apartado de metodología, las imágenes obtenidas en el estudio con CE fueron evaluadas de forma ciega e independiente por tres observadores expertos, que informaron acerca de la presencia y localización de las lesiones elementales previamente descritas.

4.2.1 Adecuación de la exploración

Al menos uno de los observadores encontró la preparación deficiente en 7 casos (23,3%), y en 3 pacientes (10%) la cápsula no llegó al ciego, por lo que la técnica no permitió evaluar completamente toda la mucosa del intestino delgado. En total, el 30% de los pacientes tuvieron una exploración subóptima del intestino.

4.2.2 Hallazgos endoscópicos

Al menos uno de los observadores encontró al menos una lesión compatible con EHT en 28 pacientes (93,3% de los casos).

En la **Tabla 5** se detallan los resultados del estudio de CE para cada observador.

Tabla 5 | Resultados del estudio con CE

	Observador 1		Observador 2		Observador 3	
	N	%	N	%	N	%
Edema/eritema	6	20	20	66,7	12	40
Puntos rojos	15	50	15	50	4	13,3
Angiodisplasias	18	60	9	30	4	13,3
Varices	5	16,7	4	13,3	0	0
Sangrado	1	3,3	0	0	2	6,7
EHT	24	80	25	83,3	14	46,7

EHT: enteropatía hipertensiva.

4.2.3 Concordancia entre los observadores para el diagnóstico de EHT

La **Tabla 6** muestra el grado de concordancia entre los endoscopistas para el diagnóstico global de EHT y de cada una de sus lesiones elementales. Los datos reflejados en la tabla se refieren a las tres posibles comparaciones realizadas entre los evaluadores tomados de dos en dos.

Para la valoración de concordancia en relación con la presencia y gravedad de la EHT se realizaron dos comparaciones (presencia o ausencia de EHT y EHT leve o grave en aquellos con EHT).

Como puede apreciarse, se observó cierto grado de concordancia entre los observadores 1 y 3 en la evaluación global de la presencia o no de EHT, y en la evaluación de la existencia de lesiones inflamatorias. Sin embargo, no existió concordancia de ninguno de estos dos observadores con el observador 2 para el diagnóstico de EHT.

Tabla 6 | Concordancia entre los observadores tomados de dos en dos

	Comparación entre los observadores 1-2		Comparación entre los observadores 1-3		Comparación entre los observadores 2-3	
	κ	p	κ	p	κ	p
Lesiones elementales						
Edema/eritema	0,09	0,48	0,61	0,006	0,01	0,95
Puntos rojos	0,33	0,10	0,26	0,11	0,05	0,79
Angiodisplasias	0,25	0,13	0,17	0,21	0,49	0,02
Varices	0,11	0,58	ND	ND	ND	ND
EHT si/no	0,05	0,82	0,43	0,03	0,09	0,60
Grado EHT	0,08	0,58	0,33	0,02	0,18	0,21

ND: Indica comparaciones no realizables por no describir la lesión al menos uno de los observadores.
EHT: enteropatía hipertensiva.

4.2.4 Valoración diagnóstica global de EHT

Dada la falta de una concordancia robusta entre los tres observadores se determinó que para considerar como probada la existencia de una lesión elemental asociada a EHT, al menos dos de los observadores debían coincidir en su visualización en la misma localización.

De acuerdo a este criterio, la **Tabla 7** describe el diagnóstico definitivo de cada lesión elemental y el diagnóstico global de EHT, así como su puntuación total y la valoración cualitativa de su gravedad (ver métodos).

Como puede observarse en la tabla, 10 pacientes (33,3%) no presentaron ninguna lesión intestinal característica de enteropatía de la hipertensión portal, mientras que 20

Tabla 7 | Resultados globales del estudio con CE

PACIENTE	EDEMA/ERITEMA	PUNTOS ROJOS	ANGIODISPLASIAS	VARICES	SANGRADO ACTIVO	EHT	PUNTOS	GRADO
1	-	-	+	-	-	SI	3	GRAVE
2	-	+	+	-	-	SI	5	GRAVE
3	-	+	-	+	-	SI	5	GRAVE
4	-	+	+	+	-	SI	8	GRAVE
5	-	-	-	-	-	NO	0	NO
6	-	-	+	-	-	SI	3	GRAVE
7	-	-	-	-	-	NO	0	NO
8	+	+	-	-	-	SI	3	GRAVE
9	-	+	-	-	-	SI	2	LEVE
10	-	-	+	-	-	SI	3	GRAVE
11	-	-	-	-	-	NO	0	NO
12	-	+	-	-	-	SI	2	LEVE
13	+	+	+	-	-	SI	6	GRAVE
14	-	+	-	-	-	SI	2	LEVE
15	-	-	-	-	-	NO	0	NO
16	-	-	-	-	-	NO	0	NO
17	+	-	-	-	-	SI	1	LEVE
18	+	-	-	+	-	SI	4	GRAVE
19	-	-	+	-	-	SI	3	GRAVE
20	-	-	-	-	-	NO	0	NO
21	+	+	-	-	-	SI	3	GRAVE
22	-	+	-	-	-	SI	2	LEVE
23	+	+	-	-	-	SI	3	GRAVE
24	-	-	+	-	-	SI	3	GRAVE
25	-	-	-	-	-	NO	0	NO
26	-	-	-	-	-	NO	0	NO
27	-	-	-	-	-	NO	0	NO
28	-	-	-	-	-	NO	0	NO
29	+	-	-	-	-	SI	1	LEVE
30	+	+	+	-	-	SI	6	GRAVE

El signo + indica que al menos 2 de los 3 observadores describieron la lesión elemental en idéntica localización.

EHT: enteropatía hipertensiva.

pacientes presentaron EHT: 6 pacientes con intensidad leve y 14 con intensidad grave, lo que supone una **prevalencia del 66,7% (IC 95%: 47,2 %-82,7 %)**.

Las lesiones encontradas con más frecuencia fueron los puntos rojos, observados en 12 de los 30 pacientes (40%), seguidos por las angiodisplasias en 9 pacientes (30%), edema y eritema en 8 (26,7%) y varices intestinales en 3 (10%). Ningún paciente presentó sangrado activo en el momento de la realización del estudio con CE.

Nueve pacientes (el 45% del total) presentaron más de una lesión elemental característica de EHT.

La prevalencia fue similar independientemente de la etiología de la enfermedad hepática, presentando EHT 11 de los 18 pacientes (61,1%) con cirrosis alcohólica y 6 de los 8 pacientes (75%) con cirrosis por VHC ($p=0,67$). Del mismo modo, la prevalencia de EHT fue **independiente de la gravedad de la enfermedad hepática**: 5 de 6 pacientes con cirrosis grado A de la clasificación de Child-Pugh (83,3%), 10 de 17 (58,8%) pacientes grado B de Child y 2 de 3 pacientes (66,7%) Child C; $p=0,55$.

4.3 Análisis de la relación entre la presencia de EHT y las características clínicas (Objetivo 3.1)

Globalmente, **no hubo diferencias clínicas ni relacionadas con la gravedad de la enfermedad hepática entre los pacientes con y sin EHT (Tabla 8)**.

Los pacientes con EHT tuvieron valores más elevados de plaquetas ($89 \times 10^3/\mu\text{l}$ frente a $61 \times 10^3/\mu\text{l}$) y menor puntuación MELD (12,7 frente a 14,2 puntos). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 8 | Características clínicas y analíticas de los pacientes con y sin EHT

	EHT (N=20)	No EHT (N=10)	p
Edad (años)	53,8 (7,5)	52,9 (7,1)	0,77
Plaquetas (x10 ³ /μl)	89 (17-240)	61 (25-255)	0,15
MELD (puntos)	12,7 (4,6)	14,2 (3,9)	0,39
Child-Pugh (puntos)	8 (5-11)	8 (5-10)	0,25
Ascitis	13 (65%)	8 (80%)	0,68
EH	3 (15%)	1 (10%)	1
HDA por HTP	1 (5%)	0 (0%)	1
Anemia	11 (55%)	6 (60%)	1
Hemoglobina (g/dl)	12,9 (2,2)	12,5 (2,4)	0,67
VCM (fl)	96,1 (9,3)	97,4 (9,4)	0,72
Ferritina (μg/l)	117 (9-1212)	303,5 (29-2447)	0,04
Hierro (μg/dl)	131,1 (82,5)	109,4 (61,5)	0,47
Transferrina (mg/dl)	224,3 (60,6)	167,3 (55,4)	0,02
Transfusión	3 (15%)	3 (30%)	0,32
PBE	3 (15%)	3 (30%)	0,37
CHC	7 (35%)	1 (10%)	0,21
Colaterales*	15 (75%)	8 (80%)	1

Las variables cualitativas se expresan mediante valor absoluto (porcentaje). Las cuantitativas mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango) si no siguen una distribución normal.

CHC: carcinoma hepatocelular, **EH:** encefalopatía hepática, **EHT:** enteropatía hipertensiva, **HDA:** hemorragia digestiva alta, **HTP:** hipertensión portal, **MELD:** model for end-stage liver diseases, **PBE:** peritonitis bacteriana espontánea, **VCM:** volumen corpuscular medio.

* Visualización de comunicaciones porto-sistémicas en pruebas de imagen (ecografía y/o TC).

No se observaron diferencias significativas en la aparición de ninguna de las complicaciones de la cirrosis en el año anterior al estudio entre los pacientes con y sin EHT: hemorragia por varices, encefalopatía hepática, ascitis y carcinoma

hepatocelular se presentaron con igual frecuencia en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en la aparición de infecciones ni de PBE entre los dos grupos de pacientes.

Del mismo modo, no se encontraron diferencias en los valores de hemoglobina, volumen corpuscular medio o hierro sérico al ingreso, ni en la presencia de anemia y necesidades transfusionales en el año previo al estudio. Sólo se encontraron diferencias en el valor de **ferritina** plasmática en el momento del ingreso, que fue **significativamente menor en los pacientes con EHT** y de **transferrina**, que fue **significativamente mayor**.

Estas diferencias se mantuvieron cuando se dividió a los pacientes en función de la gravedad de la EHT: ferritina 303,5 (29-2447) $\mu\text{g/l}$, 167 (31-428) $\mu\text{g/l}$ y 83,5 (9-1212) $\mu\text{g/l}$, $p=0,08$ y transferrina 167,3 (55,4) mg/dl , 204,5 (59,6) mg/dl y 232,7 (61,3) mg/dl , $p=0,04$ en pacientes sin EHT, con EHT leve y EHT grave, respectivamente.

Finalmente, **no hubo diferencias destacables en los parámetros histológicos** analizados (presencia de neovasos, congestión y extravasación de hematíes) de las muestras obtenidas en duodeno distal y en íleon entre pacientes con y sin EHT.

4.4 Análisis de la asociación entre la presencia de EHT y otras lesiones endoscópicas (Objetivo 3.2)

Llamativamente y según se muestra en la **Tabla 9**, los pacientes con EHT presentaron una marcada **menor frecuencia de varices esofágicas** y de varices esofágicas de riesgo. Sin embargo, la diferencia **no fue estadísticamente significativa**, posiblemente por limitaciones derivadas del tamaño muestral.

No se encontraron diferencias ni tendencias relevantes para el resto de lesiones endoscópicas asociadas con el síndrome de hipertensión portal entre pacientes con y sin EHT.

Tabla 9 | Presencia de otras lesiones endoscópicas en función del diagnóstico de EHT

	EHT (N=20)	No EHT (N=10)	P
Varices esofágicas	11 (55%)	9 (90%)	0,10
Pequeñas	7 (35%)	4 (40%)	1
Grandes	4 (20%)	5 (50%)	0,12
Gastropatía hipertensiva	15 (75%)	9 (90%)	0,63
Colopatía hipertensiva	12 (60%)	6 (60%)	1

EHT: enteropatía hipertensiva.

Las variables (cualitativas) se expresan mediante valor absoluto (porcentaje).

4.5 Análisis de la relación entre la presencia de EHT y datos hemodinámicos (Objetivo 4.1)

Atendiendo a la clasificación de los pacientes en función de la existencia o no de EHT, se analizó si existían diferencias entre ambos grupos en el grado de presión portal estimado por el GPVH. Se evaluó también la intensidad de la circulación hiperdinámica en ambos grupos de pacientes.

No se apreciaron diferencias significativas en cuanto al GPVH en pacientes con y sin EHT. Sin embargo se apreció una tendencia a un menor grado de circulación hiperdinámica en los pacientes con EHT como se desprende de una mayor PAM, un menor GC y una mayor RVS (**Tabla 10**). Esta observación fue similar a lo largo del espectro de gravedad de la EHT (datos no mostrados).

Tabla 10 | Parámetros hemodinámicos en los pacientes con y sin EHT

	EHT	No EHT	p
GPVH (mmHg)	17,6 (6,7)	19,5 (3,4)	0,31
PAM (mmHg)	92,1 (12)	86,3 (3,7)	0,06
GC (l/m)	7,4 (4,5-11,9)	7,9 (5,5-15,8)	0,19
RVS (dyn.cm.s⁻⁵)	1014,1 (306)	815 (245)	0,10
FC (lpm)	76,1 (15,4)	76,4 (6,4)	0,95

EHT: enteropatía hipertensiva, **FC:** frecuencia cardiaca, **GC:** gasto cardiaco, **GPVH:** gradiente de presión venosa hepática, **PAM:** presión arterial media, **RVS:** resistencia vascular sistémica.

Las variables se expresan mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango)

4.6 Análisis de la relación entre la presencia EHT y mediadores circulatorios (Objetivo 4.2)

No se demostró la existencia de una asociación entre la presencia de EHT y el grado de activación de los sistemas vasoactivos presores o la hiperactividad de citoquinas proinflamatorias (Tablas 11 y 12), si bien los pacientes con EHT tenían valores no significativamente inferiores de IL-1 β , TNF- α y sus receptores. Esta tendencia no estadísticamente significativa a un menor estado inflamatorio se mantuvo cuando se analizó por separado a los pacientes sin EHT, con EHT leve y grave: TNF- α 15,8 pg/ml (8,5-101), 15,2 pg/ml (9,8-64,4) y 12,1 pg/ml (10,6-15,6) p=0,47 e IL-1 β 6,5 pg/ml (4,4-17,3), 5,9 pg/ml (4,8-20,8) y 4,2 pg/ml (3,3-5,6) p=0,12.

Los datos fueron similares cuando se analizaron aisladamente los 21 pacientes con ascitis (datos no mostrados).

Tabla 11 | **Mediadores circulatorios en pacientes con y sin EHT**

	EHT	No EHT	P
ARP ($\mu\text{g/l/h}$)	5,5 (0,2-39)	3,2 (1,9-28,7)	0,60
Aldosterona (pg/ml)	404,6 (389,2)	381,0 (295,2)	0,90
Noradrenalina (ng/ml)	17,8 (9,1)	15,5 (7,7)	0,56
NO (μM)	497,9 (380,4)	518,1 (401,4)	0,90
BNP (fmol/ml)	61 (35,5-111,4)	69,4 (38,1-106,5)	0,37

ARP: actividad de renina plasmática, **BNP:** brain natriuretic peptide, **EHT:** enteropatía hipertensiva, **NO:** óxido nítrico.

Las variables se expresan mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango)

Tabla 12 | **Citoquinas proinflamatorias y sus receptores en función del diagnóstico de EHT**

	EHT	No EHT	P
IL-1β (pg/ml)	6,3 (2,9-21,9)	7,3 (4,4-19,0)	0,24
TNF-α (pg/ml)	14,9 (8,5-159,2)	16,0 (11,5-101,0)	0,39
sTNF-αRI (pg/ml)	2203,0 (824,3)	2516,4 (650,2)	0,30
sTNF-αRII (pg/ml)	1399 (1146,7-1471,7)	1446 (1249-1471,7)	0,46
MDA (μM)	17,6 (11,1)	16,9 (11,7)	0,88

EHT: enteropatía hipertensiva, **IL-1 β :** interleuquina 1 beta, **MDA:** malonil dialdehído, **TNF- α :** factor de necrosis tumoral alfa, **sTNF- α RI** y **sTNF- α RII:** receptores solubles 1 y 2 del factor de necrosis tumoral alfa.

Las variables se expresan mediante su media (desviación estándar) o mediana (rango)

4.7 Análisis de la relación entre las lesiones elementales endoscópicas de EHT y parámetros característicos del síndrome de hipertensión portal (Objetivo 5)

Para valorar la existencia de un posible patrón específico de relación de cada uno de los tipos de lesión endoscópica con los datos clínicos, hemodinámicos y de activación de los sistemas presores e inflamatorios, se realizó un análisis independiente para cada lesión elemental (**Tablas 13-16**).

Tabla 13 | **Parámetros clínicos, hemodinámicos, circulatorios e inflamatorios en función de la presencia de lesiones inflamatorias**

	Lesiones inflamatorias (N=8)	No lesiones inflamatorias (N=22)	P
MELD (puntos)	14,4 (5,3)	12,8 (4,1)	0,39
Child (puntos)	8 (7-11)	8 (5-10)	0,15
Albúmina (g/dl)	3,2 (0,6)	3,6 (0,6)	0,15
GPVH (mmHg)	19,8 (4,9)	17,7 (6,1)	0,40
PAM (mmHg)	90,5 (15,5)	90,2 (8,2)	0,95
GC (l/m)	7,6 (6-11,7)	7 (4,5-15,8)	0,31
RVS (dyn.cm.seg⁻⁵)	897,1 (254)	973,3 (317,8)	0,55
ARP (µg/l/h)	4,2 (0,2-39)	4,3 (0,8-37,1)	0,95
Aldosterona (pg/ml)	222,2 (153,3)	194,5 (140,0)	0,64
Noradrenalina (ng/ml)	22,5 (8,4)	14,2 (7,3)	0,03
NO (µM)	661,2 (294,6)	444,4 (397,6)	0,17
IL-1β (pg/ml)	5,6 (2,9-20,8)	6,8 (4,4-21,9)	0,05
TNF-α (pg/ml)	14,1 (12,1-64,4)	16 (8,5-159,2)	0,91

ARP: actividad de renina plasmática, **GC:** gasto cardiaco, **GPVH:** gradiente de presión venosa hepática, **IL-1β:** interleuquina 1 beta, **MELD:** model for end-stage liver diseases, **NO:** óxido nítrico, **PAM:** presión arterial media, **RVS:** resistencia vascular sistémica, **TNF-α:** factor de necrosis tumoral alfa.

Las variables se expresan mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango)

No se pudo detectar un patrón específico claramente diferencial entre ninguna de las lesiones elementales y las variables analizadas, tanto clínicas como hemodinámicas o de activación de sistemas presores o citoquinas proinflamatorias salvo una mayor concentración de noradrenalina plasmática y unos niveles menores de IL-1 β en los pacientes con lesiones inflamatorias.

Tabla 14 | Parámetros clínicos, hemodinámicos, circulatorios e inflamatorios en función de la presencia de angiodisplasias

	Angiodisplasias (N=9)	No angiodisplasias (N=21)	p
MELD (puntos)	12,2 (4,1)	13,6 (4,6)	0,44
Child (puntos)	7 (5-9)	8(5-11)	0,27
GPVH (mmHg)	17,6 (7,0)	18,5 (5,4)	0,69
PAM (mmHg)	88,6 (9,6)	91,1 (10,9)	0,56
GC (l/m)	7 (5,2-10,8)	7,6 (4,5-15,8)	0,24
RVS (dyn.cm.seg⁻⁵)	1014,6 (246)	924,3 (322)	0,46
ARP (μg/l/h)	5,5 (2,3-37,1)	3,3 (0,2-39)	0,33
Aldosterona (pg/ml)	129,9 (71,2)	232,8 (153,9)	0,07
Noradrenalina (ng/ml)	15,7 (8,5)	17,2 (8,7)	0,76
NO (μM)	511,5 (462,5)	500,9 (350,1)	0,95
IL-1β (pg/ml)	6,2 (4-12,1)	6,5 (2,9-21,9)	0,33
TNF-α (pg/ml)	12,1 (9,6-19,6)	15,8 (8,5-159,29)	0,21

ARP: actividad de renina plasmática, GC: gasto cardiaco, GPVH: gradiente de presión venosa hepática, IL-1 β : interleuquina 1 beta, MELD: model for end-stage liver diseases, NO: óxido nítrico, PAM: presión arterial media, RVS: resistencia vascular sistémica, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

Las variables se expresan mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango)

Tabla 15 | **Parámetros clínicos, hemodinámicos, circulatorios e inflamatorios en función de la presencia de puntos rojos**

	Puntos rojos (N=12)	No puntos rojos (N=18)	p
MELD (puntos)	12,4 (4,9)	13,7 (4,1)	0,44
Child (puntos)	8 (5-10)	8 (5-11)	0,79
GPVH (mmHg)	16,8 (5,8)	19,2 (5,8)	0,27
PAM (mmHg)	95,3 (13,2)	86,8 (6,2)	0,06
GC (l/m)	7,5 (4,5-11,9)	7,3 (5,2-15,8)	0,76
RVS (dyn.cm.seg⁻⁵)	1001 (358,6)	917,9 (255,1)	0,47
ARP (µg/l/h)	2,3 (0,2-37,1)	5,5 (1,9-39)	0,25
Aldosterona (pg/ml)	164,1 (116,8)	227,2 (153,8)	0,24
Noradrenalina (ng/ml)	15,7 (8)	17,7 (9)	0,62
NO (µM)	525,2 (377,5)	489,3 (392,5)	0,81
IL-1β (pg/ml)	6,4 (3,3-21,9)	6,6 (2,9-20,8)	0,72
TNF-α (pg/ml)	12,6 (8,5-159,2)	16,4 (10,6-101)	0,06

ARP: actividad de renina plasmática, **GC:** gasto cardiaco, **GPVH:** gradiente de presión venosa hepática, **IL-1β:** interleuquina 1 beta, **MELD:** model for end-stage liver diseases, **NO:** óxido nítrico, **PAM:** presión arterial media, **RVS:** resistencia vascular sistémica, **TNF-α:** factor de necrosis tumoral alfa.

Las variables se expresan mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango)

Tabla 16 | Parámetros clínicos, hemodinámicos, circulatorios e inflamatorios en función de la presencia de varices intestinales

	Varices intestinales (N=3)	No varices (N=27)	p
MELD (puntos)	12,3 (2,1)	13,3 (4,6)	0,72
Child (puntos)	8 (7-8)	8 (5-11)	0,75
GPVH (mmHg)	18 (2,6)	18,3 (6,1)	0,94
PAM (mmHg)	92 (5,3)	90,1 (10,9)	0,77
GC (l/m)	7,4 (5,6-7,5)	7,4 (4,5-15,8)	0,52
RVS (dyn.cm.seg⁻⁵)	1077,3 (144,6)	937,9 (310,5)	0,46
ARP (µg/l/h)	1,6 (0,8-2,3)	5,5 (0,2-39)	0,15
Aldosterona (pg/ml)	177,4 (137,7)	204,6 (144,7)	0,76
Noradrenalina (ng/ml)	24,7	16,5 (8,5)	0,36
NO (µM)	174,6 (137,7)	542,2 (381,6)	0,11
IL-1β (pg/ml)	6,5 (2,9-7,7)	6,4 (3,3-21,9)	0,63
TNF-α (pg/ml)	14 (10,8-17,3)	15,8 (8,5-159,2)	0,63

ARP: actividad de renina plasmática, **GC:** gasto cardiaco, **GPVH:** gradiente de presión venosa hepática, **IL-1β:** interleuquina 1 beta, **MELD:** model for end-stage liver diseases, **NO:** óxido nítrico, **PAM:** presión arterial media, **RVS:** resistencia vascular sistémica, **TNF-α:** factor de necrosis tumoral alfa.

Las variables se expresan mediante la media (desviación estándar) o mediana (rango)

5 **Discusión**

5. DISCUSIÓN

Una de las **características** más destacables de la cirrosis es su **capacidad de producir manifestaciones patológicas en otros muchos órganos** de la economía humana, lo que ocurre especialmente en fases avanzadas de la enfermedad. El tubo digestivo es uno de los más claros exponentes de este fenómeno, como pone de manifiesto la clásica asociación de la cirrosis con la presencia de varices esofágicas y gástricas y con alteraciones de la mucosa gástrica o colónica.

Entre las alteraciones del tubo digestivo asociadas a la cirrosis, la llamada **EHT sigue siendo la más desconocida**, tanto en lo referente a sus características endoscópicas y epidemiológicas como a su repercusión clínica y su implicación en eventos relevantes de la cirrosis. Este desconocimiento es debido fundamentalmente a la dificultad para la exploración completa del intestino delgado, resuelta tras la reciente introducción de métodos diagnósticos como la CE y la enteroscopia. Sin embargo, la validez de estas herramientas en el diagnóstico de las manifestaciones intestinales de la cirrosis y su relación con la hipertensión portal no ha sido estudiada de forma precisa. Por otra parte, no existe hasta la fecha ningún estudio que haya analizado de forma global la EHT, intentando contemplar aspectos epidemiológicos, diagnósticos, clínicos y fisiopatológicos. Por tanto, la presente tesis doctoral pretende aproximarse a este objetivo global.

Uno de los resultados más relevantes y posiblemente más controvertido de este estudio **es la falta de una concordancia robusta entre los diferentes observadores**, todos ellos endoscopistas con experiencia, para el diagnóstico endoscópico de EHT. Es de destacar que este dato se observó no sólo para la valoración global del diagnóstico de EHT, sino también para la valoración de cada una de las lesiones elementales. Por otra

parte, la falta de concordancia se expresó para más de dos evaluadores, siendo cada uno de los tres pares de evaluadores poco concordantes entre sí.

Este dato no es realmente demasiado sorprendente ya que en un gran número de técnicas radiológicas y endoscópicas, especialmente si son de naturaleza dinámica, existe una gran variabilidad interobservador (207) que depende sobre todo de la subjetividad de la interpretación de las lesiones y de la experiencia del explorador. Además, en el caso de la CE, la calidad de las imágenes y la adecuada visualización del intestino delgado dependen a su vez de factores tan variables como la preparación previa a la exploración. Por otra parte, también pueden afectar a la visión de las lesiones otros aspectos, como la velocidad del tránsito, que puede estar condicionada por la presencia de ascitis, diabetes, etc. De hecho estos factores impidieron completar la exploración en el 10% de los pacientes de la presente tesis, en los que la cápsula no alcanzó el ciego. Dichas características son inherentes a la propia aplicabilidad de la exploración y debieran ser tenidas en cuenta a la hora de estimar su rendimiento diagnóstico.

El mismo tipo de debilidad o incluso falta de concordancia ya ha sido descrita en otras exploraciones endoscópicas. Estudios previos realizados con CE para la identificación de otras lesiones propias de la hipertensión portal, como varices esofágicas, han demostrado buena concordancia entre los exploradores (208), con un índice $k=0,78$ para el diagnóstico de varices esofágicas y $k=0,58$ para la detección de puntos rojos. Sin embargo, el acuerdo entre los exploradores para el diagnóstico de otras lesiones gastrointestinales altas como esofagitis, angiomas, erosiones o úlceras fue menor ($k=0,16$). Es posible que estas lesiones mucosas, superficiales, de pequeño tamaño y distribución parcheada, puedan pasar desapercibidas con mayor facilidad que la protrusión de las varices. En comparación con la endoscopia oral convencional que actualmente se considera el gold standard para el diagnóstico de lesiones en el tracto digestivo superior, un metanálisis publicado recientemente (209) muestra una aceptable sensibilidad y especificidad (85,8% y 80,5%, respectivamente) de la CE para el

diagnóstico de varices esofágicas, aunque cuando se analizan por separado los estudios que incluyen sólo pacientes para screening, parece poco adecuado ($S= 82,7\%$ y $E= 54,8\%$) y no hay datos fiables sobre su utilidad en el seguimiento de los pacientes con varices. En definitiva, la falta de concordancia observada no es excesivamente sorprendente a la vista de lo previamente comentado.

No es posible determinar con los datos de la presente tesis si el mismo grado de falta de concordancia aparecería en el análisis de imágenes obtenidas mediante enteroscopia convencional. De hecho, no hay datos en la literatura acerca de la capacidad diagnóstica de la CE en comparación con la enteroscopia para la detección de lesiones intestinales relacionadas con la hipertensión portal. Sin embargo, para el diagnóstico general de lesiones en el intestino delgado, su concordancia es buena ($k=0,76$) (118) por lo que cabe especular que la enteroscopia pudiera ser capaz de ofrecer una concordancia similar o mayor que la CE.

Es de destacar que la modesta concordancia presentada en esta tesis, contrasta con el único trabajo que ha comunicado este dato para el diagnóstico mediante CE de EHT. En dicho estudio, no específicamente diseñado para responder a esta pregunta y en el que no se calculó el índice kappa, la concordancia entre dos observadores independientes fue de un 100% (141), incluso a pesar de que no se realizó preparación intestinal con solución evacuable. Esta considerable diferencia puede deberse a la simplificación de los hallazgos endoscópicos analizados; así solamente se consideraron dos únicas categorías: varices intestinales (definidas como lesiones venosas sobreelevadas similares a las varices esofágicas o gástricas) y EHT (si se observaban áreas parcheadas de edema y eritema con friabilidad).

Es importante señalar que no se ha realizado en la tesis un análisis kappa ponderado que permitiera determinar si la falta de concordancia es similar tanto para un hallazgo dicotómico como para la gradación de la gravedad de la EHT en cuyo diagnóstico existen más de dos categorías diferentes. Debido a la pobre concordancia

global y al escaso número de pacientes en cada categoría, es muy probable que este análisis no aportara información adicional.

En definitiva, todos estos datos sugieren que **la CE podría ser una buena herramienta para la valoración de la presencia de EHT, pero que sería necesaria la existencia de criterios más robustos y validados, así como paneles de entrenamiento para la homogeneización de los criterios diagnósticos de cada lesión elemental.**

Es evidente que la falta de concordancia descrita previamente complica notablemente la adopción de criterios diagnósticos homogéneos que pudieran permitir establecer la asociación o no de la EHT con otras manifestaciones de la cirrosis. Para paliar este problema y mejorar la fiabilidad diagnóstica de los resultados de esta tesis se decidió utilizar un criterio restrictivo para el diagnóstico de la presencia de cada una de las lesiones elementales. Así, se consideró probada la presencia de una lesión elemental únicamente si ésta era descrita por al menos dos de los tres observadores en una localización similar.

Es muy probable que este intento de mejorar la precisión del diagnóstico haya infraestimado la prevalencia de la enfermedad, pero posiblemente haya generado mayor robustez a la estimación. De hecho, si se hubiera adoptado un criterio menos estricto (es decir, asumir la presencia de EHT ante cualquier dato positivo individualmente considerado) la prevalencia de la enfermedad hubiera sido prácticamente del 100 %, lo que resulta a todas luces excesivo. Así pues, el procedimiento empleado disminuye la probabilidad de sobreestimar el diagnóstico y permite una mayor objetividad que la que podría proporcionar un único observador. Esta asunción obligaría en la práctica a que cada examen con CE debiera ser evaluado por al menos dos observadores independientes, complicando de hecho la aplicación clínica de la prueba.

De acuerdo con los estrictos criterios adoptados para el diagnóstico de EHT previamente mencionados, **los resultados** de esta tesis **indican que en pacientes cirróticos en evaluación para trasplante hepático, la prevalencia de EHT es elevada**. Así, dos tercios de los pacientes presentaron criterios diagnósticos de la enfermedad. Esta prevalencia se encuentra en el rango de la descrita previamente en la literatura, con valores que oscilan entre el 63,1% y el 100% según las series (138-148). La amplitud del rango de prevalencia de EHT comunicada previamente puede deberse a diferencias en las poblaciones de pacientes incluidos en los distintos estudios (pacientes más graves o cirróticos compensados, pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica, pacientes con anemia de origen oscuro, etc.). Por otra parte, no existe uniformidad en los criterios diagnósticos, de forma que hay autores que no incluyen las varices intestinales como parte del espectro de lesiones de EHT (148), al igual que las varices gástricas se consideran lesiones distintas de la GHT. Así pues las comparaciones entre los distintos estudios son difíciles. Es importante señalar que la validación de la concordancia en el diagnóstico de EHT previamente comentada, confiere una mayor validez interna a la estimación de la prevalencia surgida de la presente tesis.

Conviene señalar que a efectos de validez externa, es decir a la capacidad de generalización de los datos de prevalencia obtenidos, el presente estudio fue realizado en una población concreta compuesta por pacientes candidatos a trasplante hepático, en los cuales resulta especialmente importante descartar potenciales causas de comorbilidad. Por otra parte cabe destacar que la inclusión en el estudio no se realizó por sospecha clínica o hematológica de EHT de forma que no se incluyó a los pacientes en función de la presencia de anemia de causa no identificada tras la realización de panendoscopia oral y colonoscopia. Por lo tanto, la población recogida en la presente tesis es más representativa de la población de cirróticos candidatos a trasplante hepático. Sin embargo, por ese mismo motivo y debido a la escasa proporción de pacientes compensados en esta serie, los datos obtenidos no son extrapolables a otras

poblaciones de pacientes con cirrosis, como enfermos con cirrosis compensada o cirróticos con anemia de origen oscuro, en los cuales serían necesarios estudios específicos.

Es importante además destacar la fortaleza de los criterios de inclusión y exclusión de la presente tesis, que permitieron **seleccionar rigurosamente una población en la que las lesiones intestinales no pudieran ser atribuibles a otras causas** (fármacos, insuficiencia renal o cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.). Igualmente la exclusión de pacientes en tratamiento con betabloqueantes permite descartar efectos potenciales de estos fármacos en las lesiones intestinales. Del mismo modo, no se incluyeron pacientes con trombosis portal ni portadores de TIPS descartando así la influencia de estos factores en la expresión de las lesiones intestinales. En definitiva, la población de estudio está razonablemente libre de factores de confusión y representa la realidad de la enfermedad en este grupo de pacientes.

Otro aspecto objeto de potencial debate **es la valoración y gradación de la gravedad de las lesiones de EHT**. En la tesis se ha generado una escala propia, y por tanto arbitraria, para la valoración de la gravedad de la EHT. No obstante, la puntuación empleada fue preestablecida y consensuada por los diferentes observadores, y estaba encaminada a proporcionar un espectro continuo de gravedad de la enfermedad, aportando así mayor objetividad en la evaluación de la misma que la simple impresión general del endoscopista tras la revisión de las imágenes. Por otra parte, no existen en la literatura escalas validadas para clasificar la gravedad de la EHT. En este sentido, otros autores han realizado intentos similares de clasificación, asignando puntuación de maneras distintas a la aquí referida (138, 140, 146). Estas clasificaciones tienen en común con la adoptada en esta tesis que adjudican mayor gravedad a las lesiones vasculares que a las teóricamente inflamatorias, ya que aquéllas parecen tener mayor importancia desde el punto de vista clínico, y podrían ser lesiones causantes de

sangrado oculto o visible. En cualquier caso, existe una marcada coincidencia con la gradación de la EHT de acuerdo a la escala aquí utilizada y otras clasificaciones cualitativas o cuantitativas de la gravedad de la EHT.

Por otra parte, el patrón de lesiones y su frecuencia relativa no difiere de forma relevante de la observada en estudios previos (**Tabla 17**). Al igual que otros autores (138, 144, 146), se ha encontrado coexistencia de varias de las lesiones elementales en un 45 % de los pacientes y un patrón parcheado en la distribución de las lesiones. En definitiva, los hallazgos diagnósticos finalmente obtenidos a partir de los estrictos criterios empleados son similares a los esperables de acuerdo a la información de la literatura.

Tabla 17 | Prevalencia de las lesiones elementales de EHT en los estudios previos

Autor	Edema/eritema n (%)	Puntos rojos n (%)	Angiodisplasias n (%)	Varices n (%)
De Palma ⁽¹³⁸⁾	8 (13)	23 (62,2)	9 (24,3)	3 (8,1)
Goulas ⁽¹⁴⁴⁾	15 (42,9)	-	8 (22,9)	9 (25,7)
Canlas ⁽¹⁴¹⁾	-	-	-	3 (15,8)
Figueiredo ⁽¹⁴⁵⁾	22 (61,1)	-	10 (27,8)	10 (27,8)
Higaki ⁽¹³⁹⁾	8 (38,1)	5 (23,8)	1 (4,8)	0 (0)
Kodama ⁽¹⁴⁰⁾	14 (93,3)	9 (60)	2 (13)	1 (7)
Akyuz ⁽¹⁴²⁾	4 (19) [3 ci (21,4) 1 HPNC (14,3)]	-	4 (19) [4 ci (28,6) 0 HPNC (0)]	7 (33,3) [3 ci (21,4) 4 HPNC (57,1)]
Abdelaal ⁽¹⁴⁶⁾	13 (41,9)	17 (54,8)	16 (51,6)	5 (16,1)
Takahashi ⁽¹⁴⁷⁾	-	-	-	5 (14,3)
Aoyama ⁽¹⁴³⁾	Edema 4 (7) Eritema 32 (53)	-	9 (15)	4 (7)
Matsushita ⁽¹⁴⁸⁾	15 (100)	14 (93,3)	7 (46,6)	4 (26,7)
Jeon ⁽¹⁴⁹⁾	1 (5,6)	4 (22,2)	10 (55,6)	7 (38,9)
Aoyama ⁽¹⁵⁰⁾	Edema 18 (13) Eritema 70 (52)	-	24 (18)	10 (7)

ci: cirrosis, HPNC: hipertensión portal no cirrótica, - no disponible.

Uno de los objetivos más ambiciosos de esta tesis fue determinar la posible asociación entre la presencia de EHT y parámetros clínicos y fisiopatológicos relevantes de la cirrosis avanzada, con una hipótesis de partida que estimaba como plausible la presencia de un mayor grado de deterioro clínico y circulatorio en pacientes con EHT. Sin embargo, y **a excepción de una tendencia a un menor grado de circulación hiperdinámica en pacientes con EHT, no se ha observado ninguna asociación de gran relevancia entre la presencia de la EHT y la gravedad de la enfermedad hepática, empleando para la comparación marcadores surrogados de la misma, o la gravedad del trastorno circulatorio.** De hecho, los resultados obtenidos van en contra de la propuesta inicial, de forma que no hubo un mayor deterioro en pacientes con EHT ni en lo que se refiere a la gravedad de la enfermedad hepática estimada por los indicadores habituales (Child, MELD) ni en cuanto a la aparición de descompensación o a un aumento de complicaciones de la cirrosis en el año previo al estudio. Estos hallazgos están claramente en contra de las observaciones de otros autores que comunicaron una mayor prevalencia de sangrado digestivo previo (145) y ascitis (140, 143, 150), en los pacientes con EHT. Ello pudiera explicarse por diferencias en las características basales de la población más que por una posible asociación entre la gravedad de la enfermedad hepática y la EHT. Así una proporción muy elevada de los pacientes del presente estudio presentó ascitis (70%), frente al 52% de los pacientes en la serie de Aoyama (150). En definitiva, **ninguna de las series de la literatura, incluyendo la actual, puede demostrar de forma contundente la presencia o ausencia de una asociación entre EHT y gravedad de la enfermedad hepática.**

Por otra parte, **tampoco se demostró ninguna posible implicación de la EHT en la aparición de hemorragia aguda**, no observándose ningún episodio de sangrado activo en el momento de la realización de la CE, lo que sugeriría que la frecuencia y la gravedad del sangrado agudo debido a la EHT es probablemente pequeña, si bien se han descrito casos de sangrado masivo asociado a la EHT (210). Tampoco se han encontrado

diferencias significativas en la cifra de hemoglobina, volumen corpuscular medio o hierro sérico ni en las necesidades transfusionales entre los pacientes con y sin EHT en el año previo al estudio. Dicho dato, que podría parecer sorprendente, ha sido descrito también por otros autores (143); la explicación más plausible para este hallazgo es que la etiopatogenia de la anemia en la cirrosis es multifactorial, incluyendo hiperesplenismo, diseritropoyesis, malnutrición, malabsorción, insuficiencia renal y pérdidas digestivas crónicas en relación con otras lesiones típicas de la hipertensión portal. Es importante resaltar que la frecuencia de lesiones vasculares y sangrado activo en el presente estudio fue muy baja, y por lo tanto tampoco se pudo realizar un análisis por subgrupos en relación a la presencia de cada lesión elemental. A pesar de ello, **sí se ha observado en los datos presentados una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de ferritina y transferrina séricas entre los pacientes con y sin EHT**, por lo que basándonos en este hallazgo y en los resultados de otros estudios publicados (138-140, 142, 145, 211, 212), es posible especular que las pérdidas crónicas asociadas a la EHT pueden contribuir al desarrollo de anemia y ferropenia en la cirrosis.

Este estudio **tampoco ha encontrado relación entre las lesiones endoscópicas de EHT y otras lesiones endoscópicas típicas del síndrome de hipertensión portal** como gastropatía hipertensiva o varices esofágicas, que son una fuente reconocida de pérdidas hemáticas agudas y crónicas, lo que apoya con más firmeza la hipótesis de que la EHT de forma independiente puede ser causa de pérdidas hemáticas crónicas y ferropenia en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal.

Con respecto a la asociación de la EHT con la presencia de varices esofágicas llama la atención la relación inversa entre ambos cuadros. Así, y a pesar de que la diferencia no es estadísticamente significativa, **la presencia de varices esofágicas o varices esofágicas grandes fue menos frecuente en pacientes con EHT**. Esta aparente

discrepancia no se explica por diferencias en el grado de hipertensión portal (ver más abajo en detalle) puesto que no hubo una diferencia significativa en el GPVH entre los pacientes con y sin EHT en este estudio. No obstante, es posible que el tamaño muestral de este estudio haya sido insuficiente para detectar diferencias significativas en este sentido.

Por último, **no se ha observado asociación entre la presencia de lesiones endoscópicas de EHT y la prevalencia de PBE ni de otras infecciones** en los pacientes con EHT. La hipótesis de partida de que las lesiones intestinales asociadas a la hipertensión portal, que a nivel microscópico se traducen en edema y congestión (ectasia vascular en la submucosa, extravasación de hematíes al espacio extravascular y neovascularización), aumenten la permeabilidad intestinal y favorezcan la traslocación bacteriana parece no ser soportada por los resultados de este estudio. Este aspecto se ha explorado de forma indirecta mediante la determinación de citoquinas proinflamatorias (como marcador de la actividad inflamatoria asociada a la presencia de traslocación) sin encontrar diferencias significativas en este sentido entre los pacientes con y sin EHT. En cualquier caso, lo comentado previamente no fue el objetivo de la presente tesis y por ello no se dispone de información precisa sobre la alteración de la permeabilidad intestinal o la traslocación bacteriana en los pacientes con EHT. No obstante, este aspecto podría ser investigado de forma más pormenorizada en futuros estudios utilizando parámetros robustos de indicativos de la presencia de traslocación bacteriana tanto en lo que respecta al paso de elementos bacterianos a la circulación sistémica como a sus consecuencias en forma de incremento del estado proinflamatorio. Por otra parte, también sería interesante profundizar en el estudio morfológico de las uniones intercelulares del epitelio intestinal de las áreas afectadas mediante microscopía electrónica así como el estudio de la distribución, expresión y funcionalidad de las proteínas constituyentes de las uniones intercelulares intestinales para evaluar de forma más precisa la integridad de la barrera mucosa intestinal en los pacientes con

EHT. De manera indirecta, las muestras obtenidas en el intestino delgado (duodeno e ileon terminal) y grueso no demostraron diferencias relevantes entre los pacientes con y sin EHT. Lamentablemente, debido a que la cápsula no permite la toma de muestras de yeyuno e ileon ni la biopsia dirigida de las zonas afectadas por EHT, la ausencia de relación entre los cambios histológicos y las lesiones endoscópicas carece de un significado preciso en este contexto. Sería ideal la realización del estudio histológico en muestras obtenidas mediante enteroscopia dirigida a las áreas con lesiones de EHT identificadas en el estudio con CE. Hasta la fecha no hay publicado ningún estudio que investigue la relación entre la EHT y la traslocación bacteriana. En el caso de la colopatía de la hipertensión portal, un trabajo reciente (103) encontró asociación estadística entre la historia previa de PBE y la presencia de colopatía hipertensiva, concluyendo que la traslocación bacteriana podría estar favorecida por un aumento de la permeabilidad intestinal a este nivel, debido al daño mucoso y a la vasodilatación ocasionada por la hipertensión portal; sin embargo, esta hipótesis deberá ser confirmada igualmente en estudios prospectivos dirigidos a demostrar un aumento de la permeabilidad intestinal y de la traslocación bacteriana en pacientes con EHT o colopatía de la hipertensión portal.

Con respecto a la posible relación de la EHT con la gravedad del síndrome de hipertensión portal, **este estudio no ha demostrado diferencias en las características hemodinámicas en pacientes con y sin EHT**, lo que va en contra de la hipótesis inicial. Llamativamente, **el GPVH no se asoció en absoluto con la presencia de EHT ni con su gravedad**. En este sentido, es importante señalar que el análisis de los trazados hemodinámicos se realizó sin conocimiento de la presencia o no de EHT, lo que evita un potencial sesgo de asignación. Existen varias explicaciones para este fenómeno. En primer lugar pudiera ser que las determinaciones hemodinámicas fueran poco fiables o poco precisas. Sin embargo, existe dentro del grupo de investigación una amplia tradición de realización de evaluaciones hemodinámicas con una adecuada reproducibilidad. Por otra parte y para confirmar la precisión de las mediciones, se

analizó si los valores de GPVH obtenidos en pacientes con y sin varices de la presente serie, reproducían lo claramente descrito en la literatura. Así, **se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor del GPVH entre los pacientes con y sin varices esofágicas** (19,8 (5,1) vs 15,2 (6,3) mmHg; $p=0,04$). Lo mismo se observó **en función del estadio de la clasificación de Child-Pugh** (11 (3,3) mmHg, 19,3 (4,6) mmHg y 25,2 (3,3) mmHg en los pacientes Child A, B y C respectivamente; $p=0,000$), lo que corrobora la precisión y validez de las medidas.

No obstante lo anterior, **es evidente que la presencia de hipertensión portal es condición “sine qua non” para el desarrollo de EHT**. De hecho, la evidencia disponible confirma que las lesiones intestinales características de EHT son muy frecuentes en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal, tanto de etiología cirrótica como no cirrótica, y prácticamente inexistentes en los controles (138, 140, 145, 146). Además todos los pacientes del presente estudio presentaban elevación del GPVH y el 93,3 % con un valor superior a 10 mmHg, considerado como el valor que determina la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa. Para finalizar, los resultados del estudio de Matsushita y colaboradores (148), en el que la colocación de un TIPS provocó atenuación o desaparición de lesiones de EHT como edema, puntos rojos y varices, sugiere intensamente que la hipertensión portal es un factor clave en el desarrollo de cambios mucosos intestinales. Por todo lo previo, consideramos que **la falta de asociación entre el GPVH y las lesiones observadas en el intestino de los cirróticos en este estudio no debe ser interpretada como una evidencia contra el papel del aumento de la presión portal en la patogénesis de la EHT**. Es probable que, al igual que ocurre con otras manifestaciones del síndrome de hipertensión portal como la gastropatía hipertensiva, la hipertensión portal sea un prerrequisito para su aparición, pero **otros factores aún desconocidos puedan estar implicados en su desarrollo** y por este motivo no se puede establecer una correlación directa entre el GPVH y la gravedad de sus manifestaciones.

Por el contrario, y como se comentó previamente, **la propia enfermedad parenquimatosa hepática no parece un requisito indispensable para la aparición de lesiones intestinales en los pacientes con cirrosis**. De hecho, la gravedad de la enfermedad hepática estimada por las escalas de MELD y Child no ha resultado claramente diferente entre los pacientes con y sin EHT. Los datos de la literatura a este respecto son contradictorios, describiendo algunos autores una peor función hepática en los pacientes con EHT (138, 139, 143, 146) mientras que otros no han encontrado diferencias (140, 142, 144, 145, 147). Esta observación es similar a la comunicada para la gastropatía y la colopatía hipertensiva, en las que otros autores tampoco han encontrado asociación entre la presencia de lesiones endoscópicas y el deterioro de la función hepática (92, 95, 102, 103, 155, 172, 173, 213). Además, como se ha comentado previamente, se han descrito lesiones de gastropatía hipertensiva en pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica (101) y una prevalencia similar de colopatía en pacientes con cirrosis, hipertensión portal idiopática y trombosis portal extrahepática (173). Por otra parte, también se ha descrito la presencia de EHT en pacientes con hipertensión portal de etiología no cirrótica (140, 142, 145), por lo que es probable que el posible mecanismo implicado en la aparición de las lesiones sea el aumento de la presión portal más que la propia gravedad de la insuficiencia hepática.

Igualmente, **no** se han encontrado evidencias que sustenten una **asociación entre la presencia de EHT y las alteraciones en la circulación sistémica características de la cirrosis**. De hecho tanto el gasto cardiaco como la presión arterial y la resistencia vascular sistémica fueron similares en ambos grupos de pacientes. **Tampoco se pudo detectar la presencia de diferencias significativas en los niveles de activación de los sistemas vasoactivos presores ni en los niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes** entre los pacientes con y sin EHT. Este resultado se encuentra en la misma línea de los hallazgos previamente comentados, ya que no existen diferencias en el porcentaje de pacientes con ascitis entre los dos grupos, así como tampoco en ninguna de las variables hemodinámicas analizadas. Por lo tanto, no es extraño que los

mecanismos implicados en la retención de sodio y agua y en la aparición de ascitis en la cirrosis explorados en este estudio (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático) fueran similares en los pacientes con y sin EHT.

Si globalmente es complicado estimar los mecanismos asociados a la presencia de EHT con los parámetros analizados, **ocurre lo mismo cuando se intenta especular acerca de las lesiones elementales de la enfermedad.**

Cabe teorizar que la presencia de edema intestinal en la cirrosis pudiera explicarse por la caída de la presión oncótica del plasma debido a los bajos niveles de albúmina, por lo que este hallazgo pudiera ser más frecuente en los pacientes con mayor puntuación de Child y menores niveles de albúmina plasmática. Los resultados de esta tesis apuntan de alguna forma en este sentido, ya que los pacientes con edema intestinal presentaron valores menores de albúmina plasmática, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Contrariamente, sí se observa una disminución significativa del valor de IL1- β en los pacientes con edema intestinal y eritema, lo que podría indicar que estas lesiones intestinales observadas en los pacientes cirróticos no tienen relación con fenómenos inflamatorios, sino físicos, por diferencia en la presión oncótica entre el espacio intravascular y el espacio intersticial.

Con respecto a las angiodisplasias, se sabe que la extensión y el número de las mismas aumenta en función de la gravedad de la enfermedad hepática (214). Distintos estudios sugieren que las angiodisplasias se originan como consecuencia de diversos factores asociados con la cirrosis, como anomalías de la función hormonal y alteraciones de la angiogénesis provocadas por anomalías circulatorias locales (215, 216). Estos datos están en concordancia con los aportados por el presente estudio, donde no se encuentra asociación entre la existencia de dichas lesiones y el GPVH, por lo que otros factores distintos de la hipertensión portal deben influir en la aparición de

angiodisplasias en los pacientes con cirrosis. Los niveles plasmáticos de aldosterona son inferiores de una forma casi estadísticamente significativa en los pacientes con angiodisplasias, lo que podría traducir un menor grado de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, la actividad de renina plasmática se comporta de manera contraria, por lo que estos hallazgos podrían ser explicados por el azar. Al microscopio, las angiodisplasias se observan como vasos de paredes delgadas, distorsionados y dilatados, revestidos por endotelio y menos frecuentemente por una pequeña capa de músculo liso. Por su estructura parecen ser venas, vénulas y capilares ectásicos (217). Estas lesiones se atribuyen a fístulas arteriovenosas crónicas submucosas secundarias a isquemia de la mucosa (218). Además se ha descrito un incremento de los factores angiogénicos (factor de crecimiento de fibroblastos básico y factor de crecimiento del endotelio vascular) en los pacientes con angiodisplasias del colon, por lo que probablemente juegan un papel importante en su patogénesis (219). Por otra parte, es conocido que estas lesiones se asocian también a otras enfermedades como insuficiencia renal o estenosis aórtica, lo que apoya la idea de que otros factores locales distintos de la congestión intestinal debida a la propia hipertensión portal pudieran estar implicados en su aparición.

A diferencia de las varices esofágicas, cuya presencia y tamaño están claramente relacionados con el grado de hipertensión portal, no se ha observado relación entre la presencia de varices intestinales y el GPVH. Esto indica que el desarrollo de las varices intestinales no parece explicarse únicamente por la gravedad del síndrome de hipertensión portal y existen probablemente otros mecanismos implicados en su aparición. Por otro lado, los niveles sistémicos de NO en los pacientes con varices intestinales de esta tesis tienden a ser menores que en los pacientes sin varices por lo que, en principio, la vasodilatación tampoco podría sugerirse como el mecanismo causante de la aparición de estas dilataciones venosas. Sin embargo sería interesante disponer de los valores de NO en el territorio afectado, que podrían arrojar luz en este

sentido. Es importante señalar que la circulación local en el intestino, concretamente el tono vasomotor, posee un signo diferente al de la circulación intrahepática. Así, mientras que en el lecho hepático existe un bien conocido balance vasoconstrictor, no es así en la circulación esplácnica cuya marcada vasodilatación es responsable de la circulación hiperdinámica. Por ello, la posible explicación a este fenómeno hubiera requerido un análisis detallado del balance vasomotor en el territorio afectado.

En cualquier caso, el escaso número de pacientes que en este estudio presenta cada una de las lesiones elementales dificulta la obtención de conclusiones a partir de estos resultados.

No obstante, las observaciones descritas no pasan de ser meras especulaciones que deben sustentarse en el futuro a través de estudios específicos en este sentido. Es importante destacar que no existe hasta la fecha una evaluación de la presencia y mecanismos de la EHT en modelos experimentales de cirrosis. Sin duda, el estudio en tales modelos de esta complicación permitiría aportar claves para entender con mayor precisión la fisiopatología del trastorno estudiado en esta tesis.

La principal **limitación** del presente estudio reside posiblemente en la **modesta concordancia** evidenciada entre los endoscopistas en la evaluación de los resultados del estudio con CE, por lo que el diagnóstico definitivo de EHT tuvo que hacerse de una forma “artificial”. Sin embargo, y como se ha comentado previamente, este procedimiento proporciona una información más objetiva que la que podría proporcionar un único explorador. Por otra parte, el **escaso número de pacientes** limita las conclusiones del estudio, aunque la mayor parte de estudios publicados hasta la fecha en relación con la EHT cuenta con un número de pacientes similar. No obstante los estrictos criterios de selección empleados han permitido generar un grupo representativo de la población de pacientes potenciales receptores de trasplante.

Además, el tamaño muestral obtenido sí permite demostrar diferencias en el valor del GPVH en relación con la presencia de varices esofágicas o el grado de Child-Pugh, por lo que la población del presente estudio es representativa de los pacientes con cirrosis e hipertensión portal. En tercer lugar, la **falta de evaluación de la permeabilidad intestinal y de la traslocación bacteriana** imposibilita la extracción de conclusiones acerca de la posible implicación de las alteraciones morfológicas de EHT en la aparición de infecciones típicas de la cirrosis, cuyos microorganismos causantes tienen conocida procedencia intestinal. Por último, la **ausencia de datos histológicos de las zonas con afectación endoscópica**, así como de la determinación de mediadores circulatorios e inflamatorios en la circulación esplácnica, impiden la caracterización de otros posibles factores locales implicados en la génesis de la EHT.

No obstante lo anterior, este es el primer trabajo que analiza conjuntamente la existencia de lesiones endoscópicas y alteraciones clínicas, hemodinámicas, anatomopatológicas y bioquímicas en busca de una explicación fisiopatológica de la existencia de lesiones intestinales en los pacientes con hipertensión portal.

6 Conclusiones

6. CONCLUSIONES

1. La modesta concordancia observada entre los endoscopistas para el diagnóstico de EHT y de sus lesiones elementales sugiere la necesidad de unificar los criterios diagnósticos para aumentar el rendimiento de la CE en este contexto.
2. A pesar de las limitaciones en la precisión diagnóstica de la CE, la EHT parece ser una entidad de alta prevalencia en los pacientes con cirrosis candidatos a trasplante hepático.
3. No se han observado diferencias en cuanto a la frecuencia de anemia o complicaciones de la cirrosis en los pacientes con y sin EHT, por lo que la importancia clínica de esta entidad parece limitada.
4. No se ha demostrado asociación entre la EHT y otras manifestaciones endoscópicas características del síndrome de hipertensión portal como la presencia de varices esofágicas o gastropatía hipertensiva.
5. A excepción de una tendencia hacia un menor grado de circulación hiperdinámica en los pacientes con EHT, no se ha demostrado ninguna asociación entre la presencia y gravedad de la EHT y los parámetros hemodinámicos característicos del síndrome de hipertensión portal. Estos hallazgos sugieren la influencia de otros factores, posiblemente locales, en la génesis de esta entidad.

7 Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol.* 2015;62(1S):S121-S30.
2. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1999;19(4):397-410.
3. Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology.* 1996;24(1):233-40.
4. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(4 Suppl 2):S131-7.
5. Rodriguez-Vilarrupla A, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol.* 2007;6(1):28-36.
6. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology.* 1998;28(4):926-31.
7. Matei V, Rodriguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, Colomer D, Fernandez M, Bosch J, et al. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl4 cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44(1):44-52.
8. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology.* 1998;114(2):344-51.
9. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology.* 2002;35(2):478-91.
10. Yu Q, Shao R, Qian HS, George SE, Rockey DC. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest.* 2000;105(6):741-8.
11. Morales-Ruiz M, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, Tugues S, Ros J, Angeli P, et al. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology.* 2003;125(2):522-31.
12. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Iwakiri Y, Groszmann RJ. A liver-specific nitric oxide donor improves the intra-hepatic vascular response to both portal blood flow increase and methoxamine in cirrhotic rats. *J Hepatol.* 2003;39(6):940-6.

13. Fiorucci S, Antonelli E, Brancaleone V, Sanpaolo L, Orlandi S, Distrutti E, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol.* 2003;39(6):932-9.
14. Zafra C, Abrales JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2004;126(3):749-55.
15. Abrales JG, Rodriguez-Vilarrupla A, Graupera M, Zafra C, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol.* 2007;46(6):1040-6.
16. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abrales JG, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology.* 2006;43(3):485-91.
17. Lavina B, Gracia-Sancho J, Rodriguez-Vilarrupla A, Chu Y, Heistad DD, Bosch J, et al. Superoxide dismutase gene transfer reduces portal pressure in CCl4 cirrhotic rats with portal hypertension. *Gut.* 2009;58(1):118-25.
18. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abrales JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology.* 2003;37(1):172-81.
19. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Pares M, Abrales JG, Rosello J, Bosch J, et al. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J Hepatol.* 2003;39(4):515-21.
20. Graupera M, March S, Engel P, Rodes J, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Sinusoidal endothelial COX-1-derived prostanoids modulate the hepatic vascular tone of cirrhotic rat livers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;288(4):G763-70.
21. Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, Orlandi S, Renga B, Rizzo G, et al. The third gas: H₂S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;42(3):539-48.
22. Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology.* 2008;48(3):920-30.
23. Marrone G, Russo L, Rosado E, Hide D, Garcia-Cardena G, Garcia-Pagan JC, et al. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins. *J Hepatol.* 2013;58(1):98-103.
24. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51(4):1445-9.
25. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology.* 2003;124(1):105-17.

26. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burchardt E, et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001;35(6):749-55.
27. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825-32.
28. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1303-13.
29. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):517-24.
30. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Laine F, Guyader D, Brissot P, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology.* 2006;44(2):472-7.
31. Grand RJ, Vawter GF. Juvenile Wilson disease: histologic and functional studies during penicillamine therapy. *J Pediatr.* 1975;87(6 Pt 2):1161-70.
32. Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med.* 2003;142(6):385-90.
33. Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med.* 2005;145(3):139-43.
34. Wakim-Fleming J, Mullen KD. Long-term management of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2005;9(1):135-49.
35. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004;39(6):1647-54.
36. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery.* 2004;135(1):48-58.
37. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology.* 1995;21(5):1238-47.
38. Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1253-60 e1-4.
39. Myers J, Taylor W. An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterisation of a hepatic venule. *JCI.* 1951;30:662-3.

40. Reynolds TB, Ito S, Iwatsuki S. Measurement of portal pressure and its clinical application. *Am J Med.* 1970;49:649-57.
41. Viallet A, Joly JG, Marleau D, Lavoie P. Comparison of free portal venous pressure and wedged hepatic venous pressure in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology.* 1970;59(3):372-5.
42. Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT, Storer E, Conn HO. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology.* 1979;76(2):253-8.
43. Novak D, Butzow GH, Becker K. Hepatic occlusion venography with a balloon catheter in portal hypertension. *Radiology.* 1977;122(3):623-8.
44. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol.* 2000;33(5):846-52.
45. 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(3):419-24.
46. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology.* 1998;28(3):868-80.
47. Lebrech 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(6):1139-44.
48. Viallet A, Marleau D, Huet M, Martin F, Farley A, Villeneuve JP, et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology.* 1975;69(6):1297-300.
49. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology.* 1996;111(3):701-9.
50. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology.* 2004;39(2):280-2.
51. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen H, Benner K. Prevalence of upper and lower gastrointestinal tract findings in liver transplant candidates undergoing screening endoscopic evaluation. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):895-9.
52. Cales P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology.* 1990;98(1):156-62.
53. D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. In: Groszman RJ BJ, editor. *Portal Hypertension in the 21st Century.* Dordrecht: Kluwer academic Publishers; 2004. p. 147-54.

54. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Calès P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R. Diagnosis of Portal Hypertension. How and when? Portal Hypertension III. In: de Franchis R, editor. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science, Limited; 2001. p. 36-63.
55. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1997;11(2):243-56.
56. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2254-61.
57. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003;38(3):266-72.
58. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2004;127(2):476-84.
59. Cales P, Pascal JP. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis: comparison of intracenter and intercenter observer variability. *Gastroenterology.* 1990;99(4):1189.
60. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A, et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(2):503-8.
61. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003;38(3):599-612.
62. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990;99(5):1401-7.
63. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(3):922-38.
64. 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:S68-92.
65. Grace ND. Prevention of initial variceal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21(1):149-61.
66. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2915-20.

67. NIEC. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med.* 1988;319(15):983-9.
68. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis.* 1986;6(4):318-31.
69. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology.* 1995;22(1):332-54.
70. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362(9):823-32.
71. Ben-Ari Z, Cardin F, McCormick AP, Wannamethee G, Burroughs AK. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal haemorrhage. *J Hepatol.* 1999;31(3):443-50.
72. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology.* 1998;27(5):1207-12.
73. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21(1):85-101.
74. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 1999;117(3):626-31.
75. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):3-25.
76. Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, Aracil C, Catalina MV, Garci APJC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol.* 2008;48(2):229-36.
77. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2001;5(3):645-63.
78. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut.* 2008;57(6):814-20.
79. Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, Gonzalez A, Saperas E, Dot J, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):1347-54.
80. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet.* 2003;361(9361):952-4.
81. Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, Gonzalez A, Esteban R, Guardia J, et al. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int.* 2010;30(8):1123-30.

82. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1296-303.
83. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1611-24.
84. Villanueva C, Balanzo J, Novella MT, Soriano G, Sainz S, Torras X, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med*. 1996;334(25):1624-9.
85. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32(5):930-4.
86. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346(8982):1056-9.
87. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992;16(6):1343-9.
88. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology*. 1988;95(2):434-40.
89. Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1175-89.
90. Sarin SK. Long-term follow-up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc*. 1997;46(1):8-14.
91. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut*. 1985;26(11):1226-32.
92. Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal Hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(12):2973-8.
93. Vigneri S, Termini R, Piraino A, Scialabba A, Pisciotta G, Fontana N. The stomach in liver cirrhosis. Endoscopic, morphological, and clinical correlations. *Gastroenterology*. 1991;101(2):472-8.
94. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spano C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology*. 1990;99(6):1558-64.

95. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology*. 2000;119(1):181-7.
96. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(10):1959-65.
97. Iwao T, Toyonaga A, Sumino M, Takagi K, Oho K, Nishizono M, et al. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2060-5.
98. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Sakai T, Tayama C, Masumoto H, et al. Portal-hypertensive gastropathy develops less in patients with cirrhosis and fundal varices. *J Hepatol*. 1997;26(6):1235-41.
99. Sarin SK, Sreenivas DV, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology*. 1992;102(3):994-9.
100. Fontana RJ, Sanyal AJ, Mehta S, Doherty MC, Neuschwander-Tetri BA, Everson GT, et al. Portal hypertensive gastropathy in chronic hepatitis C patients with bridging fibrosis and compensated cirrhosis: results from the HALT-C trial. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):983-92.
101. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, Jain AK, Issar SK, Murthy NS. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2888-93.
102. Tam TN, Ng WW, Lee SD. Colonic mucosal changes in patients with liver cirrhosis. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(5):408-12.
103. Diaz-Sanchez A, Nunez-Martinez O, Gonzalez-Asanza C, Matilla A, Merino B, Rincon D, et al. Portal hypertensive colopathy is associated with portal hypertension severity in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15(38):4781-7.
104. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Dharmani S, Kunwar BK, Arora JS. Colonic changes in patients with cirrhosis and in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Endoscopy*. 2005;37(5):454-9.
105. Goenka MK, Kochhar R, Nagi B, Mehta SK. Rectosigmoid varices and other mucosal changes in patients with portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(9):1185-9.
106. Rabinovitz M, Schade RR, Dindzans VJ, Belle SH, Van Thiel DH, Gavalier JS. Colonic disease in cirrhosis. An endoscopic evaluation in 412 patients. *Gastroenterology*. 1990;99(1):195-9.
107. Wang TF, Lee FY, Tsai YT, Lee SD, Wang SS, Hsia HC, et al. Relationship of portal pressure, anorectal varices and hemorrhoids in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 1992;15(1-2):170-3.

108. Ghoshal UC, Biswas PK, Roy G, Pal BB, Dhar K, Banerjee PK. Colonic mucosal changes in portal hypertension. *Trop Gastroenterol*. 2001;22(1):25-7.
109. Bresci G, Parisi G, Capria A. Clinical relevance of colonic lesions in cirrhotic patients with portal hypertension. *Endoscopy*. 2006;38(8):830-5.
110. Menchen L, Ripoll C, Marin-Jimenez I, Colon A, Gomez-Camarero J, Gonzalez-Asanza C, et al. Prevalence of portal hypertensive duodenopathy in cirrhosis: clinical and haemodynamic features. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(6):649-53.
111. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Gupta M. Ileal varices and portal hypertensive ileopathy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(5):778-83.
112. Nagral AS, Joshi AS, Bhatia SJ, Abraham P, Mistry FP, Vora IM. Congestive jejunoscopy in portal hypertension. *Gut*. 1993;34(5):694-7.
113. Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(8):944-54.
114. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2407-18.
115. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Cipolletta L. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(7):595-604.
116. Kaffes AJ. Advances in modern enteroscopy therapeutics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(3):235-46.
117. Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE, et al. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):671-6.
118. Fukumoto A, Tanaka S, Shishido T, Takemura Y, Oka S, Chayama K. Comparison of detectability of small-bowel lesions between capsule endoscopy and double-balloon endoscopy for patients with suspected small-bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(4):857-65.
119. Shishido T, Oka S, Tanaka S, Aoyama T, Watari I, Imagawa H, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy vs. double-balloon endoscopy for patients who have undergone total enteroscopy with obscure gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(116):955-9.
120. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405(6785):417.
121. Cave DR, Fleischer DE, Leighton JA, Faigel DO, Heigh RI, Sharma VK, et al. A multicenter randomized comparison of the Endocapsule and the Pillcam SB. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(3):487-94.

122. Dolak W, Kulnigg-Dabsch S, Evstatiev R, Gasche C, Trauner M, Puspok A. A randomized head-to-head study of small-bowel imaging comparing MiroCam and EndoCapsule. *Endoscopy*. 2012;44(11):1012-20.
123. Hartmann D, Eickhoff A, Damian U, Riemann JF. Diagnosis of small-bowel pathology using paired capsule endoscopy with two different devices: a randomized study. *Endoscopy*. 2007;39(12):1041-5.
124. Kim HM, Kim YJ, Kim HJ, Park S, Park JY, Shin SK, et al. A Pilot Study of Sequential Capsule Endoscopy Using MiroCam and PillCam SB Devices with Different Transmission Technologies. *Gut Liver*. 2010;4(2):192-200.
125. Pioche M, Gaudin JL, Filoche B, Jacob P, Lamouliatte H, Lapalus MG, et al. Prospective, randomized comparison of two small-bowel capsule endoscopy systems in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(6):1181-8.
126. Koulaouzidis A, Rondonotti E, Karargyris A. Small-bowel capsule endoscopy: a ten-point contemporary review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(24):3726-46.
127. Rondonotti E, Soncini M, Girelli C, Ballardini G, Bianchi G, Brunati S, et al. Small bowel capsule endoscopy in clinical practice: a multicenter 7-year survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(11):1380-6.
128. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(2):280-6.
129. Mishkin DS, Chuttani R, Croffie J, Disario J, Liu J, Shah R, et al. ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(4):539-45.
130. Monkemuller K, Bellutti M, Fry LC, Malfertheiner P. Enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(5):789-811.
131. Lucendo AJ, Gonzalez-Castillo S, Fernandez-Fuente M, De Rezende LC. Tracheal aspiration of a capsule endoscope: a new case report and literature compilation of an increasingly reported complication. *Dig Dis Sci*. 2011;56(9):2758-62.
132. Parker C, Davison C, Panter S. Tracheal aspiration of a capsule endoscope: not always a benign event. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1727-8.
133. Cuschieri JR, Osman MN, Wong RC, Chak A, Isenberg GA. Small bowel capsule endoscopy in patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: Outcome analysis using telemetry review. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(3):87-93.
134. Wu L, Cao Y, Liao C, Huang J, Gao F. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility. *Scand J Gastroenterol*. 2009;46(2):227-35.

135. Belsey J, Crosta C, Epstein O, Fischbach W, Layer P, Parente F, et al. Meta-analysis: efficacy of small bowel preparation for small bowel video capsule endoscopy. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(12):1883-90.
136. Niv Y. Efficiency of bowel preparation for capsule endoscopy examination: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(9):1313-7.
137. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Pistiolas D, Ladas SD. Does purgative preparation influence the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy?: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):219-27.
138. De Palma GD, Rega M, Masone S, Persico F, Siciliano S, Patrone F, et al. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(4):529-34.
139. Higaki N, Matsui H, Imaoka H, Ikeda Y, Murakami H, Hiasa Y, et al. Characteristic endoscopic features of portal hypertensive enteropathy. *J Gastroenterol.* 2008;43(5):327-31.
140. Kodama M, Uto H, Numata M, Hori T, Murayama T, Sasaki F, et al. Endoscopic characterization of the small bowel in patients with portal hypertension evaluated by double balloon endoscopy. *J Gastroenterol.* 2008;43(8):589-96.
141. Canlas KR, Dobozi BM, Lin S, Smith AD, Rockey DC, Muir AJ, et al. Using capsule endoscopy to identify GI tract lesions in cirrhotic patients with portal hypertension and chronic anemia. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(7):844-8.
142. Akyuz F, Pinarbasi B, Ermis F, Uyanikoglu A, Demir K, Ozdil S, et al. Is portal hypertensive enteropathy an important additional cause of blood loss in portal hypertensive patients? *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(12):1497-502.
143. Aoyama T, Oka S, Aikata H, Nakano M, Watari I, Naeshiro N, et al. Small bowel abnormalities in patients with compensated liver cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2012;58(5):1390-6.
144. Goulas S, Triantafyllidou K, Karagiannis S, Nicolaou P, Galanis P, Vafiadis I, et al. Capsule endoscopy in the investigation of patients with portal hypertension and anemia. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(5):469-74.
145. Figueiredo P, Almeida N, Lérias C, Lopes S, Gouveia H, Leitao MC, et al. Effect of portal hypertension in the small bowel: an endoscopic approach. *Dig Dis Sci.* 2008;53(8):2144-50.
146. Abdelaal UM, Morita E, Nouda S, Kuramoto T, Miyaji K, Fukui H, et al. Evaluation of portal hypertensive enteropathy by scoring with capsule endoscopy: is transient elastography of clinical impact? *J Clin Biochem Nutr.* 2010;47(1):37-44.
147. Takahashi Y, Fujimori S, Narahara Y, Gudis K, Ensaka Y, Kosugi Y, et al. Small intestinal edema had the strongest correlation with portal venous pressure amongst capsule endoscopy findings. *Digestion.* 2012;86(1):48-54.

148. Matsushita Y, Narahara Y, Fujimori S, Kanazawa H, Itokawa N, Fukuda T, et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on changes in the small bowel mucosa of cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol.* 2013;48(5):633-9.
149. Jeon SR, Kim JO, Kim JB, Ye BD, Chang DK, Shim KN, et al. Portal hypertensive enteropathy diagnosed by capsule endoscopy in cirrhotic patients: a nationwide multicenter study. *Dig Dis Sci.* 2014;59(5):1036-41.
150. Aoyama T, Oka S, Aikata H, Igawa A, Nakano M, Naeshiro N, et al. Major predictors of portal hypertensive enteropathy in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(1):124-30.
151. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2000;118(5):905-11.
152. Mezawa S, Homma H, Ohta H, Masuko E, Doi T, Miyanishi K, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1155-9.
153. Curvelo LA, Brabosa W, Rhor R, Lanzoni V, Parise ER, Ferrari AP, et al. Underlying mechanism of portal hypertensive gastropathy in cirrhosis: a hemodynamic and morphological approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(9):1541-6.
154. Bellis L, Nicodemo S, Galossi A, Guarisco R, Spilabotti L, Durola L, et al. Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and the severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16(3):273-7.
155. Merkel C, Schipilliti M, Bighin R, Bellini B, Angeli P, Bolognesi M, et al. Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis: a haemodynamic study. *Dig Liver Dis.* 2003;35(4):269-74.
156. Kim MY, Choi H, Baik SK, Yea CJ, Won CS, Byun JW, et al. Portal hypertensive gastropathy: correlation with portal hypertension and prognosis in cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2010;55(12):3561-7.
157. Bayraktar Y, Balkanci F, Uzunalimoglu B, Gokoz A, Koseoglu T, Batman F, et al. Is portal hypertension due to liver cirrhosis a major factor in the development of portal hypertensive gastropathy? *Am J Gastroenterol.* 1996;91(3):554-8.
158. Yuksel O, Koklu S, Arhan M, Yolcu OF, Ertugrul I, Odemis B, et al. Effects of esophageal varice eradication on portal hypertensive gastropathy and fundal varices: a retrospective and comparative study. *Dig Dis Sci.* 2006;51(1):27-30.
159. Hou MC, Lin HC, Chen CH, Kuo BI, Perng CL, Lee FY, et al. Changes in portal hypertensive gastropathy after endoscopic variceal sclerotherapy or ligation: an endoscopic observation. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(2):139-44.
160. Hashizume M, Tanaka K, Inokuchi K. Morphology of gastric microcirculation in cirrhosis. *Hepatology.* 1983;3(6):1008-12.

161. Gupta R, Sawant P, Parameshwar RV, Lele VR, Kulhalli PM, Mahajani SS. Gastric mucosal blood flow and hepatic perfusion index in patients with portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13(9):921-6.
162. Ohta M, Hashizume M, Higashi H, Ueno K, Tomikawa M, Kishihara F, et al. Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology.* 1994;20(6):1432-6.
163. Panes J, Bordas JM, Pique JM, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Feu F, et al. Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology.* 1992;103(6):1875-82.
164. Kawanaka H, Tomikawa M, Jones MK, Szabo IL, Pai R, Baatar D, et al. Defective mitogen-activated protein kinase (ERK2) signaling in gastric mucosa of portal hypertensive rats: potential therapeutic implications. *Hepatology.* 2001;34(5):990-9.
165. Sarfeh IJ, Soliman H, Waxman K, Coccia M, Rypins EB, Bui HX, et al. Impaired oxygenation of gastric mucosa in portal hypertension. The basis for increased susceptibility to injury. *Dig Dis Sci.* 1989;34(2):225-8.
166. Ferraz JG, Tigley A, Wallace JL. Paradoxical effects of L-arginine on gastric mucosal integrity. *Eur J Pharmacol.* 1994;260(1):107-11.
167. Lopez-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology.* 1995;108(3):761-7.
168. Migoh S, Hashizume M, Tsugawa K, Tanoue K, Sugimachi K. Role of endothelin-1 in congestive gastropathy in portal hypertensive rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(2):142-7.
169. Ohta M, Yamaguchi S, Gotoh N, Tomikawa M. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: a clinical and experimental review. *Surgery.* 2002;131(1 Suppl):S165-70.
170. Ito K, Shiraki K, Sakai T, Yoshimura H, Nakano T. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11(20):3127-30.
171. Bini EJ, Lascarides CE, Micale PL, Weinshel EH. Mucosal abnormalities of the colon in patients with portal hypertension: an endoscopic study. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(4):511-6.
172. Misra SP, Dwivedi M, Misra V. Prevalence and factors influencing hemorrhoids, anorectal varices, and colopathy in patients with portal hypertension. *Endoscopy.* 1996;28(4):340-5.
173. Ganguly S, Sarin SK, Bhatia V, Lahoti D. The prevalence and spectrum of colonic lesions in patients with cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 1995;21(5):1226-31.
174. Chen LS, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Portal hypertensive colopathy in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(5):490-4.

175. Sugano S, Nishio M, Makino H, Suzuki T. Relationship of portal pressure and colorectal vasculopathy in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1999;44(1):149-54.
176. Yamakado S, Kanazawa H, Kobayashi M. Portal hypertensive colopathy: endoscopic findings and the relation to portal pressure. *Intern Med.* 1995;34(3):153-7.
177. Llovet JM, Bartoli R, March F, Planas R, Vinado B, Cabre E, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol.* 1998;28(2):307-13.
178. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1990;12(4 Pt 1):716-24.
179. Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology.* 2003;37(1):208-17.
180. Inhibition of *Escherichia coli* translocation from the gastrointestinal tract by normal cecal flora in gnotobiotic or antibiotic-decontaminated mice: Hearing before the Infect Immun(Sep, 1980).
181. Deitch E. Gut failure: its role in the multiple organ failure syndrome. . In: EA D, editor. *Multiple organ failure.* New York: Thieme; 1990. p. 40–59.
182. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology.* 1995;108(6):1835-41.
183. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37(4):902-8.
184. Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Vinado B, Perez J, Cabre E, et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats exposed to hemorrhagic shock. *Hepatology.* 1996;23(4):781-7.
185. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1998;28(5):1187-90.
186. Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol.* 1997;26(6):1372-8.
187. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, Planas R, Vinado B, Riba J, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology.* 2000;31(4):858-63.

188. Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000;31(1):43-8.
189. Bauer TM, Fernandez J, Navasa M, Vila J, Rodes J. Failure of *Lactobacillus* spp. to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis. *J Hepatol*. 2002;36(4):501-6.
190. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1122-8.
191. Mellencamp MA, Preheim LC. Pneumococcal pneumonia in a rat model of cirrhosis: effects of cirrhosis on pulmonary defense mechanisms against *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1991;163(1):102-8.
192. Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology*. 1986;6(2):252-62.
193. Panes J, Perez-del-Pulgar S, Casadevall M, Salas A, Pizcueta P, Bosch J, et al. Impaired mesenteric leukocyte recruitment in experimental portal hypertension in the rat. *Hepatology*. 1999;30(2):445-53.
194. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest*. 1999;104(9):1223-33.
195. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998;339(8):533-41.
196. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*. 1993;18(5):1139-43.
197. Albillos A, DIHA, Monserrat J, Valero A, Ruiz del Arbol L, Calleja JL et al. . La decontaminación intestinal selectiva revierte la activación del sistema inmune y mejora la vasodilatación periférica en pacientes cirróticos con translocación bacteriana. . *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:82A.
198. Han X, Fink MP, Yang R, Delude RL. Increased iNOS activity is essential for intestinal epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Shock*. 2004;21(3):261-70.
199. Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*. 1964;2(5402):177.
200. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.

201. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
202. Li X, Chen H, Dai J, Gao Y, Ge Z. Predictive role of capsule endoscopy on the insertion route of double-balloon enteroscopy. *Endoscopy*. 2009;41(9):762-6.
203. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol*. 1994;21(3):461-7.
204. El-Khayat HR, El Khattib A, Nosseir M, Ezz MA, El-Amin H, Fouad YM. Portal hypertensive enteropathy before and after variceal obliteration: an endoscopic, histopathologic and immunohistochemical study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(2):175-9.
205. Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. *Statistical methods for rates and proportions*. New York.: Wiley; 1981. p. 212-36.
206. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-9.
207. Winkfield B, Aube C, Burtin P, Cales P. Inter-observer and intra-observer variability in hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(9):959-66.
208. Jensen D, Singh B, Chavalitdhamrong D, Kovacs T, Orrico M, Han S, et al. Is Capsule Endoscopy Accurate Enough to Screen Cirrhotics for High Risk Varices & Other Lesions? A Blinded Comparison of EGD & PillCam ESO. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB122.
209. Lu Y, Gao R, Liao Z, Hu LH, Li ZS. Meta-analysis of capsule endoscopy in patients diagnosed or suspected with esophageal varices. *World J Gastroenterol*. 2009;15(10):1254-8.
210. Santoro GA, Aiello C, Galloro G, Savino N, Bucci L. Massive lower gastrointestinal hemorrhage in patients with portal hypertensive enteropathy: a report of two cases. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(16):1029-32.
211. Tang SJ, Zanati S, Dubcenco E, Cirocco M, Christodoulou D, Kandel G, et al. Diagnosis of small-bowel varices by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(1):129-35.
212. Thiruvengadam R, Gostout CJ. Congestive gastroenteropathy--an extension of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in portal hypertension. *Gastrointest Endosc*. 1989;35(6):504-7.
213. Gupta R, Saraswat VA, Kumar M, Naik SR, Pandey R. Frequency and factors influencing portal hypertensive gastropathy and duodenopathy in cirrhotic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11(8):728-33.
214. Regula J, Wronska E, Pachlewski J. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(2):313-28.

215. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut*. 2001;49(6):866-72.
216. Selinger CP, Ang YS. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion*. 2008;77(2):131-7.
217. Sleisenger&Fordtran. *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. 6ª Ed (I). 2000; 2171-2184.
218. Baum S, Athanasoulis CA, Waltman AC, Galdabini J, Schapiro RH, Warshaw AL, et al. Angiodysplasia of the right colon: a cause of gastrointestinal bleeding. *AJR American journal of roentgenology*. 1977;129(5):789-94.
219. Junquera F, Saperas E, de Torres I, Vidal MT, Malagelada JR. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1070-6.

8 Anexos

8. ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Titulo del estudio: ***“ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO: EVALUACIÓN ENDOSCÓPICA Y RELACIÓN CON EL SINDROME DE HIPERTENSIÓN PORTAL”***

Investigadores: Dra. Judith Gómez Camarero. Dr. Rafael Bañares Cañizares.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Estimado paciente:

Los médicos que le atienden le han diagnosticado de cirrosis hepática, una enfermedad crónica del hígado cuyo tratamiento más adecuado en su caso pudiera ser el trasplante hepático. Por ese motivo se le está realizando un estudio que pretende valorar su idoneidad para recibir este tratamiento.

Dentro de la valoración rutinaria previa al trasplante se deben realizar diferentes pruebas que incluyen la realización de un estudio hemodinámico, (de cuyas características ya ha sido informado por su médico responsable), en el que se valora la función del hígado, la presión de las venas del hígado y la posible existencia de alteraciones de la circulación del pulmón. La información que aporta este estudio contribuye de manera importante a las decisiones que se toman con respecto a la posibilidad de recibir un trasplante hepático.

Los pacientes con enfermedad hepática presentan frecuentemente una complicación denominada hipertensión portal que se caracteriza por un aumento de presión en el sistema de venas que recoge la sangre del intestino (vena porta). Este aumento de presión se produce debido a cambios en el hígado que hacen que la sangre pase a su través con dificultad y da lugar a diferentes complicaciones típicas de la cirrosis como son la ascitis (retención de líquido), la encefalopatía hepática (trastorno del sistema nervioso asociado a la enfermedad del hígado) y el desarrollo de varices en el esófago y sangrado por las mismas. Además de las varices esofágicas se pueden desarrollar lesiones en otros órganos como el estómago y el intestino grueso que pueden producir hemorragias generalmente leves pero crónicas que ocasionan anemia y en ocasiones precisan transfusiones. Por este motivo, dentro del estudio habitual pretrasplante realizamos a todos los pacientes una gastroscopia y una colonoscopia, con el objeto de detectar lesiones que requieran un tratamiento preventivo o que puedan suponer una contraindicación para el trasplante.

Recientes investigaciones han sugerido que en pacientes con enfermedad hepática como la suya, pueden existir alteraciones en el intestino delgado como consecuencia de las alteraciones producidas por el hígado en el sistema circulatorio. Es posible que estas alteraciones intervengan en la existencia de anemia y en el paso de bacterias intestinales a la circulación que pueden producir infecciones graves del líquido ascítico y la sangre de los pacientes con cirrosis. Sin embargo, existe muy poca información precisa acerca de este problema. La importancia de conocer mejor este trastorno es grande, porque puede permitir seleccionar los pacientes con un mayor riesgo de presentar hemorragias e infecciones e instaurar un tratamiento preventivo, además de favorecer el conocimiento de su enfermedad.

En el Servicio de Aparato Digestivo se está desarrollando un estudio para valorar la relación entre las alteraciones que pueden existir en el intestino delgado y el síndrome de hipertensión portal. Le proponemos su participación en este estudio, el cual se

llevaría a cabo durante el tiempo que está usted ingresado para la valoración como candidato para el trasplante hepático.

Además de las pruebas habituales de la evaluación pretrasplante, como única exploración adicional se le realizará un estudio con cápsula endoscópica. Este estudio permite obtener imágenes del intestino delgado mediante una cámara instalada en el interior de una cápsula que usted debe ingerir. La exploración no es molesta y tiene pocas complicaciones. La principal consiste en la retención de la cápsula en alguna zona estrecha del intestino. En el caso de un retraso importante en su expulsión podría ser necesaria su extracción quirúrgica. Ante la sospecha de una estrechez intestinal no se le permitirá participar en el estudio o se le administrará previamente una cápsula que se autodegrada. Por otra parte, la colonoscopia y la gastroscopia que se le realizarán se podrán prolongar ligeramente para tomar biopsias del duodeno o del intestino delgado, que se analizarán posteriormente al microscopio. También se recogerá una muestra de sangre para realizar una serie de determinaciones analíticas especiales.

Toda la información médica derivada de su participación en este estudio será considerada confidencial. Los datos obtenidos quedarán archivados en una base de datos codificada con sus iniciales y su fecha de nacimiento, que estará guardada en un ambiente protegido y a la que únicamente tendrán acceso los investigadores del estudio.

Su participación en este estudio es voluntaria, y su negativa a participar no influirá en el trato que va a recibir. Si decide participar, puede retirar su consentimiento cuando quiera y sin tener que dar explicaciones. Usted no obtendrá ningún beneficio directo por participar en este estudio. Sin embargo, el conocimiento que posiblemente se obtenga a partir de este estudio puede beneficiar a futuros pacientes.

Si tiene dudas o necesita más información acerca del estudio o acerca de cualquier otro aspecto, podrá contactar con la Dra. Judith Gómez o el Dr. Rafael Bañares en el teléfono 91 586 83 08.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo del estudio: ***“ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO: EVALUACIÓN ENDOSCÓPICA Y RELACIÓN CON EL SINDROME DE HIPERTENSIÓN PORTAL”***

Yo, _____ (nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas acerca del estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado del estudio con _____ (nombre del investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1º Cuando quiera
 - 2º Sin tener que dar explicaciones
 - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para participar en esta investigación.

Nombre y firma del participante

Fecha

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

Nombre y firma del médico

Fecha

ANEXO 2. Hoja de recogida de datos de los estudios endoscópicos**PANENDOSCOPIA ORAL**

	Presencia	Localización
Varices esofágicas		
Varices esofágicas pequeñas		
Varices esofágicas grandes		
Puntos rojos		
Varices esofagogástricas		
GOV 1		
GOV 2		
Varices gástricas aisladas		
IGV 1		
IGV 2		
Gastropatía hipertensiva		
Patrón en mosaico		
Puntos rojos		
Manchas rojo cereza		
GAVE		

CÁPSULA ENDOSCÓPICA

Lesiones inflamatorias: edema, eritema		
Puntos rojos		
Telangiectasias o angiodisplasias		
Varices intestinales		
Sangrado activo		

COLONOSCOPIA

Lesiones inflamatorias: edema, eritema		
Puntos rojos		
Telangiectasias o angiodisplasias		
Varices colon-recto		
Hemorroides		