

Componente funcional de la hipertensión portal

J.G. Abraldes^a, J.C. García-Pagán^b y J. Bosch^b

^aHepatic Hemodynamic Laboratory. VA Healthcare System. West Haven. Department of Internal Medicine. Yale University School of Medicine. New Haven. United States. ^bLaboratorio de Hemodinámica Hepática. IMD. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal es un síndrome que aparece en diversas enfermedades hepáticas y extrahepáticas, caracterizado por el aumento patológico de la presión hidrostática en el territorio venoso portal por encima de su valor normal de 1-5 mmHg, lo que origina la formación de una extensa red de colaterales portosistémicas que derivan parte del flujo sanguíneo portal hacia la circulación sistémica e impiden su paso a través del hígado. Las complicaciones que se desarrollan como consecuencia de este síndrome, como la hemorragia por varices esofágicas, ascitis e insuficiencia renal, encefalopatía portosistémica, alteración del metabolismo de fármacos y sustancias endógenas, hiperesplenismo, síndrome hepatopulmonar e infecciones, constituyen el aspecto clínico dominante y más frecuente del proceso hepático subyacente.

En la génesis del aumento de la presión portal intervienen trastornos estructurales del hígado (fibrosis y formación de nódulos de regeneración¹) y de los vasos espláncnicos (remodelación vascular²), pero también trastornos funcionales, secundarios a cambios en el tono vascular hepático y de las arteriolas espláncnicas, del volumen plasmático y del gasto cardíaco³. Estos trastornos funcionales tienen una doble importancia en la cirrosis. Pueden variar de forma aguda ante diversos factores, como las infecciones o la ingesta de una comida o de alcohol, y contribuir al desencadenamiento de complicaciones como la hemorragia por varices⁴ o insuficiencia renal⁵. Por otra parte, constituyen la diana terapéutica más obvia e inmediata en el tratamiento de los pacientes con cirrosis⁶, por lo que su conocimiento detallado es fundamental en el planteamiento terapéutico de estos pacientes. Se ha demostrado

también la reversibilidad a largo plazo de los trastornos estructurales de la cirrosis si cesa la actividad de la enfermedad de base, espontáneamente o con tratamiento farmacológico⁷. En la presente revisión se describen los trastornos funcionales de la hipertensión portal y sus mecanismos, lo que constituye la base racional del tratamiento farmacológico de este síndrome.

FUNDAMENTOS PRELIMINARES

Como en cualquier sistema hidrodinámico, la presión portal viene determinada por la interrelación entre el flujo sanguíneo portal y la resistencia que se opone al mismo. De acuerdo con la ley de Ohm, el gradiente de presión entre 2 puntos (P1 y P2) en un vaso sanguíneo queda definido por la ecuación:

$$P1 - P2 = Q \times R,$$

en la que, aplicada al sistema portal, $P1 - P2$ sería el gradiente de perfusión hepática o gradiente de presión portal (la diferencia entre la presión portal y la presión de la vena cava inferior), Q el flujo sanguíneo portal y R la resistencia vascular del sistema venoso portal.

La resistencia que se opone al flujo sanguíneo se comprende mejor cuando los factores que influyen en ella se relacionan mediante la ley de Poiseuille:

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

en la que n es el coeficiente de viscosidad de la sangre, r es el radio del vaso y L es su longitud. Dado que la longitud de los vasos habitualmente no se modifica y la viscosidad de la sangre se mantiene relativamente constante (si no varía el hematocrito), el factor más determinante de la resistencia vascular es el radio del vaso. De esta manera, pequeños aumentos de su calibre (nótese que, en la ley de Poiseuille, el radio del vaso está elevado a la cuarta potencia) pueden ocasionar una reducción importante de las resistencias vasculares y del gradiente de presión, en es-

Correspondencia: Dr. J.G. Abraldes.
VA Healthcare System.
Hepatic Hemodynamic Laboratory/111J.
950 Campbell Av.
West Haven. CT 06516. United States.
Correo electrónico: 31679jgi@comb.es

Recibido el 16-11-2003; aceptado para su publicación el 17-11-2003.

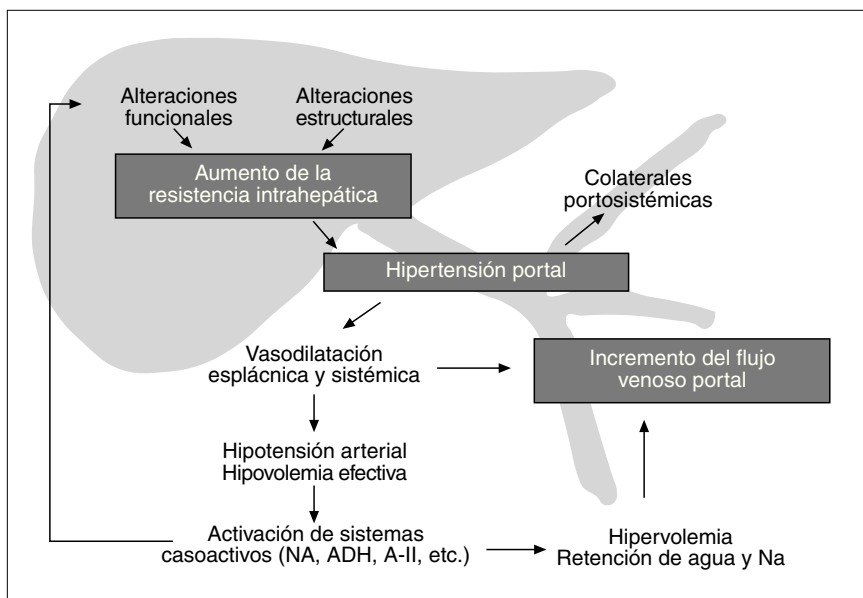


Fig. 1. Resumen de la fisiopatología de la hipertensión portal. Para detalles, véase texto. ADH: vasopresina; A-II: angiotensina II; NA: noradrenalina.

pecial si no se acompañan de un aumento simultáneo del flujo sanguíneo.

De todo ello se desprende que los 2 mecanismos básicos del aumento de la presión portal son el aumento del flujo sanguíneo y el aumento de las resistencias vasculares hepáticas. En la mayoría de los casos el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión portal se debe a una combinación de ambos mecanismos (fig. 1).

ALTERACIONES DE LA RESISTENCIA VASCULAR

Resistencia intrahepática. Componente funcional

El aumento de la resistencia al flujo portal constituye el fenómeno fisiopatológico primario y necesario en la hipertensión portal⁸, y puede ser prehepático, posthepático o intrahepático⁹. En la cirrosis hepática —la principal causa de hipertensión portal en nuestro medio—, el aumento de resistencia es intrahepático. Los síndromes de hipertensión portal intrahepática tienen una especial complejidad, dado que el lugar de aumento de la resistencia puede subdividirse a su vez en presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal. En la cirrosis parece estar localizado principalmente en los sinusoides. Ello se debe a la profunda distorsión de la arquitectura vascular hepática causada por la fibrosis, cicatrización y formación de nódulos¹. Recientemente se ha señalado, además, que la trombosis de pequeñas vénulas hepáticas y portales podría aumentar la resistencia intrahepática (y por tanto la presión portal) y contribuir a la progresión de la distorsión arquitectural de la cirrosis¹⁰. Estos trastornos estructurales constituyen el factor más importante en el aumento de la resistencia en la cirrosis. Sin embargo, Bathal y Grossmann¹¹ demostraron en 1985 que una parte del aumento de la resistencia hepática en la cirrosis es dinámica, debido a un aumento del tono vascular intrahepático, y, por lo tanto, potencial-

mente reversible. Estos autores postularon que el componente funcional sería la causa de aproximadamente el 30% del aumento de resistencia intrahepática en la cirrosis, pero no hay estudios convincentes que hayan cuantificado este valor *in vivo*. Asimismo, tampoco se conoce si la importancia de los trastornos funcionales cambia a lo largo de la historia natural de la cirrosis. La presencia de este componente funcional constituye la base racional del tratamiento de la hipertensión portal con vasodilatadores.

Estructuras contráctiles implicadas en el componente funcional de la resistencia intrahepática

El componente dinámico es reflejo de la existencia de elementos contráctiles en el hígado, de localización tanto sinusoidal como extrasinusoidal, los cuales pueden modular la resistencia hepática en respuesta a factores vasoactivos endógenos y farmacológicos.

Se ha demostrado que en el hígado normal los sinusoides hepáticos tienen capacidad contráctil, y que los cambios en la luz sinusoidal predominan en los lugares donde se localizan las células hepáticas estrelladas (CHE)¹². Las CHE, situadas en el espacio de Disse, actúan normalmente como células de depósito de retinoides y regulan el recambio de matriz extracelular¹³. Sus extensiones citoplásmicas perisinusoidales y sus propiedades contráctiles permiten que estas células se comporten además de manera análoga a los pericitos tisulares¹⁴, regulando la microcirculación a través de la contracción de los capilares. La capacidad contráctil de las CHE, aunque parece estar presente en el hígado normal¹², es especialmente manifiesta en las situaciones de lesión hepática. Tras una agresión al tejido hepático, las CHE adquieren un fenotipo «activado», consistente en una alta capacidad proliferativa, sintética y contráctil, y se comportan como miofibroblastos¹³. Una vez activadas, estas células responden con contracción o relajación a diversas sustancias vasoacti-

vas¹⁴⁻²⁰. En la cirrosis, las CHE se pueden encontrar también en los septos fibrosos, por lo que su contracción, junto con la de miofibroblastos portales, podría generar fuerzas de tracción en el tejido cicatrizal y, como consecuencia, una disminución del calibre de vénulas portales o *shunts* portohepáticos presentes en estos septos¹³, con marcados efectos sobre la resistencia intrahepática.

La contracción de las vénulas portales intrahepáticas puede participar también en el aumento de resistencia intrahepática en la cirrosis. En el hígado normal se ha demostrado que las vénulas portales se contraen en respuesta a la endotelina²¹. La contribución de las vénulas portales al aumento de la presión portal en la cirrosis no está todavía definida. Un estudio reciente, realizado en hígado aislado y perfundido de rata, indica que la resistencia presinusoidal está disminuida en el hígado cirrótico²². En este mismo estudio se apunta, además, que la contracción del lecho vascular postsinusoidal podría contribuir de forma importante al aumento de la resistencia en el hígado cirrótico y participar en la formación de ascitis en el modelo experimental de cirrosis en rata²². Sin embargo, se requieren estudios pormenorizados antes de generalizar estos datos a la cirrosis humana.

Factores vasoactivos que regulan el tono vascular hepático en la cirrosis

Independientemente de las estructuras implicadas, diversos vasoconstrictores y vasodilatadores pueden modificar la resistencia intrahepática. Estas sustancias vasoactivas pueden ser de origen propiamente hepático y actuar de forma paracrina —óxido nítrico (NO), prostaciclina, endotelina, tromboxano y leucotrienos—, de origen neural como la noradrenalina o provenir de la circulación sistémica, como la angiotensina II, la vasopresina o la noradrenalina circulante. No existe acuerdo sobre la importancia de cada uno de estos sistemas. Lo que parece indiscutible es que en el hígado cirrótico hay un desequilibrio entre las fuerzas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, con un exceso de sustancias vasoconstrictoras y un déficit de producción de sustancias vasodilatadoras. Por otra parte, estas alteraciones se ven amplificadas por el hecho de que, respecto al hígado normal, la respuesta de la circulación hepática a vasoconstrictores está aumentada y la respuesta a los vasodilatadores, disminuida (fig. 2).

Déficit en la producción de vasodilatadores. Hiporrespuesta a vasodilatadores. Bathal y Grossmann¹¹ demostraron por primera vez en 1985 que la administración de nitroprusiato (entonces todavía no identificado como donante de NO) era capaz de reducir la presión de perfusión portal en el hígado cirrótico. Desde entonces hasta hoy se han acumulado múltiples evidencias de la implicación del NO en la modulación de la resistencia hepática del hígado normal y cirrótico. El hígado normal responde a los aumentos del estrés de rozamiento (*shear stress*) con un aumento de producción de NO²³. Esto permite que el hígado normal sea un órgano con una compliancia muy elevada que permite que grandes cambios en el flujo hepático,

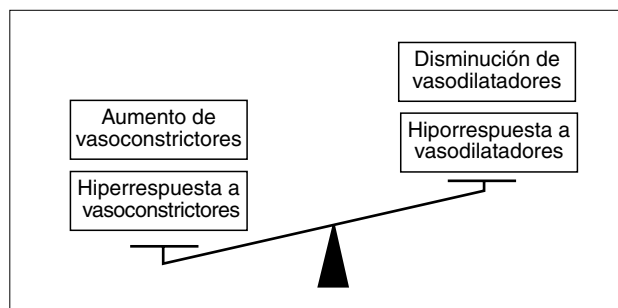


Fig. 2. Componente dinámico del aumento de resistencia hepática en la cirrosis.

En la cirrosis, en la circulación intrahepática hay un desequilibrio entre los factores vasoconstrictores, que se encuentran aumentados, y los factores vasodilatadores, que se encuentran disminuidos. El resultado es un aumento en el tono vascular hepático.

como los inducidos por la ingesta de una comida, ocasionen mínimas variaciones en la presión portal²⁴. Por el contrario, en el hígado cirrótico existe una disfunción del endotelio vascular caracterizada por una insuficiente producción de NO²⁵⁻²⁸, que contribuye a aumentar el tono vascular hepático y, por lo tanto, al desarrollo y la progresión de la hipertensión portal²⁹. Este déficit intrahepático de NO es tanto sinusoidal como postsinusoidal²² y determina, además, que el hígado cirrótico sea incapaz de acomodar los aumentos de flujo esplácnico posprandiales, por lo que los pacientes con cirrosis experimentan aumentos bruscos de la presión portal tras las comidas³⁰. Los mecanismos implicados en el déficit de producción de NO intrahepático en la cirrosis no están aclarados. La expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) en el hígado cirrótico se ha encontrado tanto normal^{26,27} como disminuida³¹, mientras que la disminución de la actividad de la eNOS ha sido un hallazgo constante^{25-28,31}. Esto se explica por el hecho de que la eNOS es una enzima con múltiples mecanismos de regulación postranscripcionales. Estos mecanismos incluyen interacciones proteína-proteína, localización intracelular y fosforilación. Entre otros, la interacción de la eNOS con caveolina 1 reduce la actividad de la enzima, mientras que la fosforilación en Ser 1177 mediada por Akt aumenta su actividad³². En el hígado cirrótico se han descrito un aumento de la expresión de caveolina 1 y una mayor interacción de ésta con la eNOS^{27,28,33}, regulando a la baja la actividad de la eNOS y la producción de NO. Muy recientemente, además, la disminución de actividad de la eNOS en la cirrosis se ha relacionado con una disminución de la fosforilación de eNOS dependiente de Akt³⁴ (fig. 3). Por otra parte, se ha demostrado que la circulación intrahepática en la cirrosis responde inadecuadamente al NO³⁵. Los mecanismos causantes no están del todo aclarados. Se ha conjeturado que en el hígado cirrótico podría haber un déficit en la degradación de anión superóxido secundaria a una disminución de la actividad de la superóxido dismutasa³⁶. El exceso de superóxido resultante actuaría como *scavenger* de NO y disminuiría su biodisponibilidad.

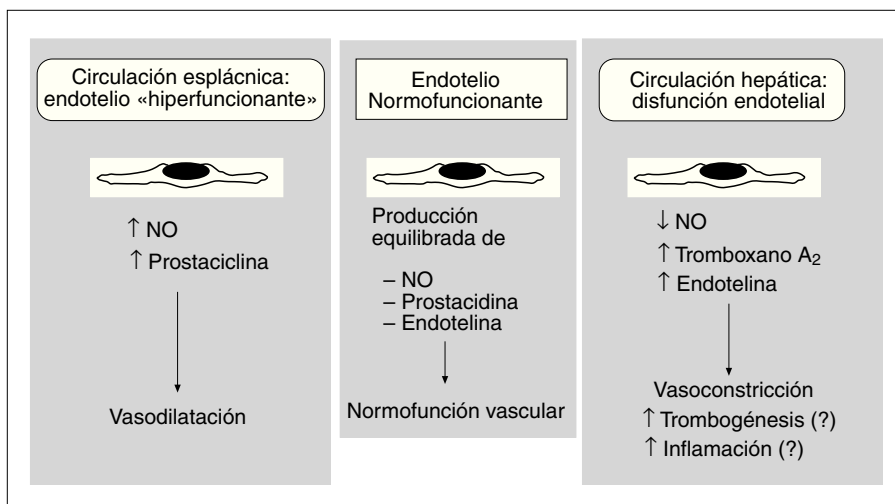


Fig. 4. En la cirrosis hay alteraciones de signo opuesto en el endotelio vascular hepático y esplácnico-sistémico. NO: óxido nítrico.

dores ET-A no disminuyó la presión portal⁶⁵. Estos resultados contradictorios han impedido de momento que la endotelina sea una diana terapéutica clara en la hipertensión portal.

Angiotensina II. En pacientes con cirrosis avanzada se ha observado una importante activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁵³. Por otra parte, existe una buena correlación entre el grado de activación de dicho sistema y el de la presión portal⁵³, lo que podría hacer pensar en un papel de este sistema en la patogenia de la hipertensión portal. En estudios experimentales realizados en preparaciones de hígado aislado y perfundido se ha observado que la infusión de angiotensina II aumenta de forma marcada la resistencia vascular intrahepática^{18,47}. Por otra parte, en pacientes con cirrosis la infusión de angiotensina II aumenta la presión portal y disminuye el flujo sanguíneo hepático⁶⁶. Estos efectos están mediados probablemente por la contracción de las vénulas portales, así como de las CHE, que expresan receptores tipo I de la angiotensina II y se contraen en respuesta a la angiotensina II una vez activadas¹⁵. Las CHE, además, expresan todos los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁶⁷, con lo que no sólo la angiotensina circulante, sino también la generada localmente podrían tener importancia en el aumento de resistencia intrahepática. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sin embargo, constituye un poderoso mecanismo homeostático que contrarresta la excesiva vasodilatación que se observa en la cirrosis avanzada⁶⁸, por lo que la angiotensina II no es una diana terapéutica adecuada en la hipertensión portal, al menos en pacientes con cirrosis e hipertensión portal clínicamente significativa^{69,70}.

Los cisteinil leucotrienos son sustancias derivadas del ácido araquidónico a través de su metabolismo por la 5 lipooxigenasa (5-LO) cuya producción, así como la expresión de 5-LO, está aumentada en el hígado cirrótico^{50,56}. Las células de Kupffer parecen ser la fuente principal de leucotrienos en el hígado cirrótico^{56,71}. Los leucotrienos aumentan notablemente la resistencia hepática

ca, de forma más acentuada en el hígado cirrótico que en el normal⁵⁶, y la inhibición de la 5-LO reduce la resistencia hepática en el modelo de hígado aislado y perfundido⁵⁶. No existen datos de los efectos hemodinámicos del bloqueo de 5-LO *in vivo*, aunque recientemente se ha descrito que tiene un efecto antifibrótico⁷¹.

El estímulo alfaadrenérgico aumenta el tono vascular hepático⁴⁷, de forma más marcada en el hígado cirrótico que en el normal. Dos recientes estudios han contribuido a clarificar los mecanismos que median la hiperrespuesta del hígado cirrótico a los agonistas alfaadrenérgicos^{48,57}. En el primero de ellos se demostró que la hiperrespuesta al agonista alfaadrenérgico metoxamina no se explica totalmente por un déficit en la producción de NO por parte del hígado cirrótico⁴⁸. Tras la estimulación con metoxamina el hígado cirrótico responde con un aumento secundario en la producción de prostanoideos vasoconstrictores derivados de la ciclooxigenasa (COX), principalmente tromboxano A₂, que amplifican la respuesta vasoconstrictora⁴⁸. En este mismo estudio se demostró la presencia de un aumento en la expresión de tromboxano sintasa en células localizadas en los septos internodulares, probablemente células de Kupffer. En el segundo estudio se demuestra que la respuesta anormal del hígado cirrótico al vasodilatador dependiente de endotelio acetilcolina es consecuencia de un aumento en la producción de tromboxano A₂, que se corrige con el bloqueo no selectivo de la COX o con el bloqueo selectivo de la COX-1, pero no de la COX-2⁵⁷. La disfunción endotelial del hígado cirrótico, por lo tanto, no sólo se caracteriza por una disminución de la producción de NO, sino también por un aumento de la producción de prostanoideos vasoconstrictores (fig. 4).

En estudios *in vivo* se ha demostrado que el bloqueo alfaadrenérgico reduce la resistencia intrahepática en pacientes con cirrosis^{72,73}, aunque su uso en la hipertensión portal clínicamente significativa presenta el mismo problema que la mayoría de los vasodilatadores: provoca hipotensión y potencial deterioro de la función renal en pacientes con cirrosis avanzada⁷³.

Resistencia portocolateral

La aparición de colaterales portosistémicas es el hecho fisiopatológico crucial para la aparición de complicaciones de la hipertensión portal como la hemorragia por varices gastroesofágicas y la encefalopatía hepática. Estas colaterales se desarrollan como consecuencia del aumento de la presión del sistema portal, que proporciona una ruta de descompresión hacia territorios de menor presión. Sin embargo, esta descompresión es ineficaz y, paradójicamente, los grados máximos de colateralización se suelen relacionar con los grados máximos de hipertensión portal. Este hecho no es atribuible a que estas colaterales tengan una resistencia inusualmente elevada, ya que ésta, aunque es mayor que la del hígado normal, es menor que la resistencia del hígado cirrótico. La explicación, como se verá más adelante, es que la hipertensión portal se mantiene a pesar del desarrollo de colaterales debido al aumento concomitante del aflujo portal.

La formación de colaterales parece relacionada tanto con la apertura de canales preformados como con la neoformación de vasos colaterales. En un reciente trabajo se ha hallado un incremento de la angiogenia, mediada por NO, en la cavidad peritoneal de ratas con hipertensión portal^{74,75}.

Dado que en la hipertensión portal avanzada hasta un 90% del flujo sanguíneo portal puede circular a través de colaterales portosistémicas⁷⁶, es obvio que, en estas circunstancias, cambios en la resistencia portocolateral pueden modificar la presión portal. Los vasos colaterales tienen una notable cantidad de tejido muscular liso, y por ello pueden experimentar cambios activos en su diámetro y, por lo tanto, en las resistencias que ejercen al flujo portal. Diversos estudios realizados perfundiendo *in situ* el lecho portocolateral en ratas con hipertensión portal han demostrado la presencia en estos vasos de receptores funcionales alfa y betaadrenérgicos, serotoninérgicos y receptores para vasopresina V₁ y receptores ET-A de la endotelina⁷⁷⁻⁷⁹. Por otra parte, la somatostatina y la octreotida, aunque carecen de efecto vasoconstrictor directo sobre las colaterales, aumentan la respuesta de éstas a la endotelina⁸⁰. Por consiguiente, los fármacos vasoconstrictores que se utilizan en la hipertensión portal, como el propranolol, la vasopresina y análogos, y la somatostatina y análogos, pueden ejercer parte de sus efectos beneficiosos a través de una reducción del flujo portocolateral. Sin embargo, este efecto sobre las colaterales atenúa su efecto reductor de la presión portal⁸¹. Por otra parte, el NO y la prostaciclina atenúan la respuesta vasoconstrictora a la vasopresina y a la endotelina, lo que indicaría que estos vasodilatadores podrían tener *in vivo* un papel modulador de la resistencia colateral^{78,79}.

AUMENTO DE FLUJO ESPLÁCNICO. CIRCULACIÓN HIPERDINÁMICA

En 1953 Kowalski y Abelman describieron por primera vez el síndrome de circulación hiperdinámica de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis, caracterizado por

una marcada reducción de las resistencias vasculares sistémicas, hipotensión arterial y aumento del gasto cardíaco^{82,83}. Posteriormente se ha demostrado que este síndrome está presente también en otras causas de hipertensión portal, como trombosis portal o esquistosomiasis^{84,85}. Las profundas alteraciones de la circulación sistémica en pacientes con cirrosis son responsables del desarrollo de diversas complicaciones de la hipertensión portal, como la ascitis, el síndrome hepatorenal o el síndrome hepatopulmonar. Otra de las manifestaciones de la circulación hiperdinámica es el aumento del flujo sanguíneo por el sistema portocolateral, que contribuye de forma importante al mantenimiento y agravamiento de la hipertensión portal^{86,87}. El síndrome de circulación hiperdinámica es consecuencia de la conjunción de 2 fenómenos fisiopatológicos: la vasodilatación de la circulación periférica y esplácnica, y la expansión del volumen plasmático. La presencia de ambos es necesaria para el establecimiento de la circulación hiperdinámica^{68,88} (fig. 1).

Vasodilatación periférica y esplácnica

El aumento del flujo sanguíneo portocolateral es una de las principales manifestaciones del síndrome de circulación hiperdinámica y es consecuencia de una marcada vasodilatación arteriolar en los órganos espláncnicos que drenan al sistema venoso portal. Por lo tanto, en la hipertensión portal el territorio portal está sometido simultáneamente a un aumento de flujo y a un aumento de resistencia al mismo. Ésta es la base racional para el tratamiento de la hipertensión portal con vasoconstrictores, como la somatostatina y análogos, la vasopresina y análogos y los bloqueadores beta no selectivos.

Para explicar la vasodilatación esplácnica se han propuesto varios mecanismos, que incluyen alteraciones de factores neurohumorales y de factores locales que actúan de forma paracrina.

Glucagón

Los estudios iniciales se centraron en la búsqueda de vasodilatadores circulantes, cuyas concentraciones estarían aumentadas como consecuencia de un menor metabolismo en el hígado en relación con el deterioro de la función hepática y el escape por la circulación colateral⁸⁹. El factor humoral que se ha implicado con evidencia más sólida en la hiperemia esplácnica es el glucagón⁹⁰. Tanto en pacientes como en modelos experimentales de cirrosis se han encontrado concentraciones elevadas de glucagón. Esta hiperglucagonemia es el resultado de una disminución del aclaramiento hepático, pero también de un aumento de su producción por parte de las células alfa pancreáticas⁹¹. Los valores de glucagón se correlacionan, además, con el flujo de la arteria mesentérica superior, y su infusión en ratas normales produce un aumento de flujo esplácnico. Por último, la normalización de las concentraciones de glucagón mediante la administración de anticuerpos específicos⁹² o de somatostatina⁹³ revierte

parcialmente el aumento del flujo esplácnico, y este efecto se previene mediante la infusión concomitante de glucagón⁹⁴. La liberación de glucagón participa también en la hiperemia posprandial, que en pacientes con cirrosis se acompaña de un aumento brusco de la presión portal⁹⁵. La inhibición de la síntesis de glucagón ha proporcionado la base racional para el uso de somatostatina y sus análogos como tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal⁹⁶, aunque recientemente se ha demostrado que estas sustancias pueden tener acción vasoconstrictora no relacionada con el glucagón⁹⁷.

Óxido nítrico

Más recientemente se ha demostrado que factores vasoactivos producidos en el endotelio vascular, como el NO y la prostaciclina, que actúan de forma paracrina sobre las células musculares lisas vasculares, desempeñan un papel fundamental en la vasodilatación esplácnica observada en la hipertensión portal (fig. 4).

Tras su identificación como el factor relajante dependiente del endotelio, el NO se postuló como un mediador básico del hiperflujo esplácnico en la hipertensión portal⁹⁸. Actualmente hay evidencias sólidas basadas en una larga lista de estudios que confirman este papel. Por una parte, los pacientes con cirrosis tienen concentraciones aumentadas de nitritos y nitratos (productos de oxidación del NO)⁹⁹, y además su concentración es más alta en sangre portal que en la sangre periférica, lo que indicaría que la hiperproducción es de predominio esplácnico¹⁰⁰. Además, se ha demostrado una mayor producción de NO en el lecho esplácnico de animales con hipertensión portal experimental en relación con sus controles¹⁰¹, y ésta es causante de la hiporrespuesta vascular a vasoconstrictores característica de la hipertensión portal¹⁰². El papel del NO se hace más evidente cuando se estudia el resultado de su bloqueo en los modelos de hipertensión portal. Este bloqueo reduce la presión portal, el flujo de la arteria mesentérica superior^{103,104} y el grado de *shunt* portosistémico¹⁰⁵, y previene, aunque no de forma completa, el desarrollo de la circulación hiperdinámica¹⁰⁶. Este último estudio, junto con la reciente demostración de que ratones *knock out* deficientes en óxido nítrico sintetasa inducible y eNOS desarrollan circulación hiperdinámica tras la inducción de hipertensión portal¹⁰⁷, apunta a que el NO no es el único mediador implicado en la circulación hiperdinámica de la hipertensión portal.

El aumento de producción del NO en la fase inicial de la hipertensión portal es consecuencia de un aumento de actividad de la eNOS, mediada por un aumento de su fosforilación dependiente de Akt¹⁰⁸. En fases posteriores se produce un aumento en la expresión de eNOS tanto en la circulación esplácnica como sistémica¹⁰⁹⁻¹¹¹, así como un aumento de su actividad en relación con un aumento de su interacción con su proteína reguladora Hsp90¹¹². Las señales que conducen a estas alteraciones sólo se conocen en parte, y probablemente son diferentes a lo largo de la historia natural de la hipertensión portal. En el modelo experimental de ligadura de la vena porta se ha probado que el

aumento de la producción de NO precede al desarrollo de circulación hiperdinámica¹¹³. Muy recientemente se ha descrito que el aumento inicial de la producción de NO en el territorio esplácnico es consecuencia de la vasoconstricción refleja de la arteria mesentérica superior que se produce tras la ligadura¹¹⁴, que induciría un aumento de actividad de la eNOS^{108,114}. Sin embargo, no hay evidencias de la existencia de esta vasoconstricción refleja en las fases iniciales de la historia natural de la cirrosis, por lo que no es seguro que este hallazgo sea extrapolable a la cirrosis. En fases posteriores de la hipertensión portal el aumento del *shear stress* asociado a la circulación hiperdinámica mantiene el aumento de la producción de NO. En fases avanzadas de la cirrosis la translocación bacteriana, a través de la activación de la producción del factor de necrosis tumoral alfa y de tetrahidrobiopterina, aumenta la producción de NO¹¹¹. Esta conexión entre la translocación bacteriana y las alteraciones hemodinámicas en la hipertensión portal se ha confirmado recientemente en pacientes con cirrosis y ascitis¹¹⁵. Por otra parte, la creación de un *shunt* portosistémico, por sí sola, produce vasodilatación esplácnica y sistémica dependiente de NO^{116,117}. El hecho de que esta vasodilatación se produzca de manera prácticamente inmediata¹¹⁶ podría indicar la implicación de señales neurales en la hiperproducción de NO. En resumen, se han descrito diversos mecanismos que contribuyen a aumentar la producción de NO en la hipertensión portal (fig. 3), pero de momento no se ha logrado integrarlos en un modelo que explique de forma completa por qué la producción de NO aumenta en la cirrosis.

El bloqueo de la producción de NO podría ser una alternativa terapéutica en la cirrosis. Sin embargo, los datos disponibles son insuficientes. La administración sistémica del inhibidor de la NOS N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA) a pacientes con cirrosis e hipertensión portal mejoró la hemodinámica sistémica, la función renal y la excreción de sodio¹¹⁸. Sin embargo, el aumento de la resistencia hepática provocado por la inhibición hepática del NO elimina el efecto beneficioso de reducir el flujo portocolateral, y el resultado neto es la persistencia de la hipertensión portal^{103,119}. Esto indica que la producción intrahepática de NO, aunque deficiente, es sin embargo relevante en la regulación de la resistencia hepática en la cirrosis⁴⁸. Por lo tanto, se requieren bloqueadores del NO selectivos de la circulación esplácnica-sistémica y que respeten la circulación hepática, o bien agentes que normalicen, en vez de bloquear completamente, la producción de NO.

Prostaciclina

Otro vasodilatador endotelial implicado en la hiperemia esplácnica de la hipertensión portal es la prostaciclina^{120,121}. La producción esplácnica y sistémica de prostaciclina está aumentada en la hipertensión portal, como resultado de un aumento de la expresión COX-1 y COX-2¹²², y el bloqueo de cualquiera de las 2 isoformas de la COX (pero de forma más importante el bloqueo de la COX-2) corrige en parte la hiporrespuesta a vasoconstrictores¹²². Además, las concentraciones de prostaciclina

están aumentadas en pacientes con cirrosis¹²¹ y la inhibición de la COX, enzima causante de la síntesis de prostanoïdes, reduce la circulación hiperdinámica tanto en modelos de hipertensión portal como en pacientes con cirrosis¹²³⁻¹²⁵.

Monóxido de carbono

En ratas con hipertensión portal hay un aumento de la expresión y la actividad de la isoforma inducible de la hemooxigenasa 1 en los órganos espláncnicos^{126,127}, que participa, en parte, en la hiporrespuesta de la circulación espláncica a vasoconstrictores¹²⁷.

Endocannabinoides

Dos estudios recientes apuntan a la participación de endocannabinoides endógenos en la circulación hiperdinámica de la hipertensión portal^{128,129}. En ratas^{128,129} y pacientes¹²⁸ con cirrosis avanzada hay un aumento de las concentraciones monocitarias del cannabinoide endógeno anandamida, y el bloqueo del receptor periférico de cannabinoïdes CB1 disminuye la circulación hiperdinámica^{128,129} y la presión portal¹²⁸. Se ha postulado que los cannabinoïdes actuarían a través de un aumento de la producción de NO¹²⁸, pero los resultados iniciales no se han confirmado¹²⁹. Los mecanismos que producen el aumento de anandamina no se conocen, aunque podrían estar ligados a la frecuente endotoxemia que se observa en la cirrosis¹³⁰.

Expansión del volumen plasmático

La expansión del volumen plasmático es necesaria para que se desarrolle la circulación hiperdinámica⁸⁸. La retención de sodio es la alteración de la función renal más temprana y frecuente en la hipertensión portal¹³¹, y es el fenómeno clave en la expansión del volumen plasmático. La restricción de sodio en ratas con hipertensión portal experimental evita la expansión de volumen plasmático y normaliza tanto el índice cardíaco como el flujo espláncico¹³². Por otra parte, se ha demostrado que la administración de diuréticos como la espironolactona disminuye la presión portal en pacientes con cirrosis¹³³. El estímulo inicial para la retención de sodio es la vasodilatación arterial^{134,135}, que conduce a una situación de infrallenado relativo de la circulación arterial, con la consiguiente activación de los barorreceptores y receptores de volumen, activación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y secreción de vasopresina. La activación de estos sistemas conduce a la retención de sodio y agua por parte del riñón, con lo que aumenta el volumen plasmático⁶⁸.

CONCLUSIÓN

El fenómeno fisiopatológico primordial en la hipertensión portal es el aumento mecánico de la resistencia al flujo portal, que puede ser prehepático, posthepático o intrahe-

pático. En la cirrosis se debe a la distorsión de la arquitectura intrahepática. En el hígado cirrótico, además, se añade un aumento funcional del tono vascular hepático, secundario a un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, que contribuye a aumentar la presión portal. La hipertensión portal produce importantes alteraciones en la circulación sistémica, caracterizadas por una disminución de las resistencias vasculares, aumento tanto del volumen plasmático como del gasto cardíaco e hipotensión arterial. Es lo que se conoce como síndrome de circulación hiperdinámica de la hipertensión portal. Una de las manifestaciones de este síndrome es el acentuado aumento en el flujo portocolateral, que contribuye a agravar la hipertensión portal. El tratamiento farmacológico de la hipertensión portal se basa en estos conceptos: uso de vasodilatadores, como los donantes de NO, para disminuir la resistencia intrahepática, y uso de vasoconstrictores, como la somatostatina y análogos, la vasopresina y análogos y los bloqueadores beta no selectivos, para disminuir el flujo portocolateral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:643-7.
2. Fernández-Varo G, Ros J, Morales-Ruiz M, Cejudo-Martín P, Arroyo V, Sole M, et al. Nitric oxide synthase 3-dependent vascular remodeling and circulatory dysfunction in cirrhosis. *Am J Pathol* 2003;162:1985-93.
3. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32:141-56.
4. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999;353:139-42.
5. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Fornis X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-501.
6. García-Pagán JC, Escorsell A, Moitinho E, Bosch J. Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999;19:427-38.
7. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1599-607.
8. Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol* 1986;250:G205-G12.
9. Bosch J, D'Amico G, García-Pagán JC. Portal hypertension. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Diseases of the liver*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 429-86.
10. 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;21:1238-47.
11. Bathal PS, Grossmann HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985;1:325-9.
12. Zhang JX, Pegoli Jr W, Clemens MG. Endothelin-1 induces direct constriction of hepatic sinusoids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1994;29:G264-G632.
13. 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;19:397-410.
14. Pinzani M, Failli P, Ruocco C, Casini A, Milani S, Baldi E, et al. Fat-storing cells as liver-specific pericytes. Spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J Clin Invest* 1992;90:642-6.

15. Bataller R, Ginés P, Nicolás JM, Gorbíg MN, García-Ramallo E, Gasull X, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118:1149-56.
16. Bataller R, Nicolás JM, Ginés P, Esteve A, Nieves GM, García-Ramallo E, et al. Arginine vasopressin induces contraction and stimulates growth of cultured human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1997;113:615-24.
17. Gorbíg MN, Ginés P, Bataller R, Nicolás JM, García-Ramallo E, Tobias E, et al. Atrial natriuretic peptide antagonizes endothelin-induced calcium increase and cell contraction in cultured human hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999;30:501-9.
18. 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;24:233-40.
19. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 1993; 213:815-23.
20. Shiomi M, Wakabayashi Y, Sano T, Shinoda Y, Nimura Y, Ishimura Y, et al. Nitric oxide suppression reversibly attenuates mitochondrial dysfunction and cholestasis in endotoxemic rat liver. *Hepatology* 1998;27:108-15.
21. Kaneda K, Sogawa M, Matsumura A, Cho A, Kawada N. Endothelin-1 induced vasoconstriction causes a significant increase in portal pressure of rat liver: localized constrictive effect on the distal segment of preterminal portal venules as revealed by light and electron microscopy and serial reconstruction. *Hepatology* 1998;27:735-47.
22. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Groszmann RJ. Deficit in nitric oxide production in cirrhotic rat livers is located in the sinusoidal and postsinusoidal areas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G567-G74.
23. Shah V, Haddad FG, García-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest* 1997;100:2923-30.
24. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev* 1971;51:23-65.
25. 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;28:926-31.
26. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;114:344-51.
27. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999;117:1222-8.
28. Shah V, Cao S, Hendrickson H, Yao J, Katusic ZS. Regulation of hepatic eNOS by caveolin and calmodulin after bile duct ligation in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G1209-G16.
29. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478-91.
30. Bellis L, Berzigotti A, Abralde JG, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:378-84.
31. Van de CM, Omasta A, Janssens S, Roskams T, Desmet V, Nevens F, et al. *In vivo* gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetized carbon tetrachloride cirrhotic rats. *Gut* 2002;51:440-5.
32. Fulton D, Gratton JP, Sessa WC. Post-translational control of endothelial nitric oxide synthase: why isn't calcium/calmodulin enough? *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:818-24.
33. Yokomori H, Oda M, Ogi M, Sakai K, Ishii H. Enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase and caveolin-1 in human cirrhosis. *Liver* 2002;22:150-8.
34. Morales-Ruiz M, Cejudo-Martín P, Fernández-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;125:522-31.
35. Dudenhofer AA, Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Gupta T, Groszmann RJ. Bioactivation of nitroglycerin and vasomotor response to nitric oxide are impaired in cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2002;36:381-5.
36. Van De CM, Van Pelt JF, Nevens F, Fevery J, Reichen J. Low NO bioavailability in CCl4 cirrhotic rat livers might result from low NO synthesis combined with decreased superoxide dismutase activity allowing superoxide-mediated NO breakdown: a comparison of two portal hypertensive rat models with healthy controls. *Comp Hepatol* 2003;2:2.
37. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, Mencarelli A, Casini A, Mello T, et al. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8897-902.
38. 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: 741-8.
39. García-Pagán JC, Feu F, Navasa M, Bru C, Ruiz A, Bosch J, et al. Long-term haemodynamic effects of isosorbide 5-mononitrate in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 1990;11:189-95.
40. Salmerón JM, Ruiz A, Ginés A, García-Pagán JC, Ginés P, Feu F, et al. Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:800-6.
41. García-Pagán JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genesca J, Ruiz-del-Árbol L, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001;121:908-14.
42. Loureiro-Silva MR, Cadelina G, 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;39:940-6.
43. Zafra C, Abralde JG, Cortez C, Berzigotti A, Tarantino I, García-Pagán JC. Simvastatin ameliorates the increased hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl 2):12A.
44. Suematsu M, Goda N, Sano T, Kashiwagi S, Egawa T, Shinoda Y, et al. Carbon monoxide: an endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver. *J Clin Invest* 1995;96: 2431-7.
45. Wakabayashi Y, Takamiya R, Mizuki A, Kyokane T, Goda N, Yamaguchi T, et al. Carbon monoxide overproduced by heme oxygenase-1 causes a reduction of vascular resistance in perfused rat liver. *Am J Physiol* 1999;277:G1088-G96.
46. Makino N, Suematsu M, Sugiura Y, Morikawa H, Shiomi S, Goda N, et al. Altered expression of heme oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases. *Hepatology* 2001;33:32-42.
47. Ballet F, Chretien Y, Rey C, Poupon R. Differential response of normal and cirrhotic liver to vasoactive agents. A study in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244:233-5.
48. Graupera M, García-Pagán JC, Abralde JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2003;37:172-81.
49. Graupera M, García-Pagán JC, González-Abralde J, Bosch J, Rodes J. Cirrhotic livers exhibit a hyperresponse to methoxamine. Role of nitric oxide and eicosanoids. *J Hepatol* 2001; 34:66A.
50. Titos E, Claria J, Bataller R, Bosch-Marce M, Ginés P, Jiménez W, et al. Hepatocyte-derived cysteinyl leukotrienes modulate vascular tone in experimental cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:794-805.
51. Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996;110:534-48.
52. Moller S, Gulberg V, Henriksen JH, Gerbes AL. Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: relations to systemic and splanchnic haemodynamics. *J Hepatol* 1995;23:135-44.
53. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78: 92-9.

54. Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Pérez-Ayuso RM, et al. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983;13:271-8.
55. Grossman HJ, Grossman VL, Bhathal PS. Enhanced vasoconstrictor response of the isolated perfused cirrhotic rat liver to humoral vasoconstrictor substances found in portal venous blood. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:283-7.
56. Graupera M, García-Pagán JC, Titos E, Claria J, Massaguer A, Bosch J, et al. 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology* 2002;122:387-93.
57. Graupera M, García-Pagán JC, Parés M, Abraldes JG, Rosello J, Bosch J, et al. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2003;39:515-21.
58. Asbert M, Ginés A, Ginés P, Jiménez W, Claria J, Saló J, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1485-91.
59. Elliot AJ, Vo LT, Grossman VL, Bhathal PS, Grossman HJ. Endothelin-induced vasoconstriction in isolated perfused liver preparations from normal and cirrhotic rats. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:314-8.
60. Clozel M, Gray GA, Breu V, Loffler BM, Osterwalder R. The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:867-73.
61. Reichen J, Gerbes AL, Steiner MJ, Sagesser H, Clozel M. The effect of endothelin and its antagonist bosentan on hemodynamics and microvascular exchange in cirrhotic rat liver. *J Hepatol* 1998;28:1020-30.
62. Sogni P, Moreau R, Gomola A, Gadano A, Cailmail S, Calmus Y, et al. Beneficial hemodynamic effects of bosentan, a mixed ET(A) and ET(B) receptor antagonist, in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998;28:655-9.
63. Poo JL, Jiménez W, María MR, Bosch-Marce M, Bordas N, Morales-Ruiz M, et al. Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats: hepatic and hemodynamic effects. *Gastroenterology* 1999;116:161-7.
64. Cho JJ, Hocher B, Herbst H, Jia JD, Ruehl M, Hahn EG, et al. An oral endothelin-A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat liver fibrosis. *Gastroenterology* 2000;118:1169-78.
65. Kojima H, Sakurai S, Kuriyama S, Yoshiji H, Imazu H, Uemura M, et al. Endothelin-1 plays a major role in portal hypertension of biliary cirrhotic rats through endothelin receptor subtype B together with subtype A *in vivo*. *J Hepatol* 2001;34:805-11.
66. Segel N, Bayley TJ, Paton A, et al. The effects of synthetic vasopressin and angiotensin on the circulation in cirrhosis of the liver. *Clin Sci* 1963;25:43-55.
67. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginés P, Lora JM, Al Garawi A, Solé M, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003;125:117-25.
68. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
69. González-Abrales J, Albillos A, Banares R, Del Árbol LR, Moitinho E, Rodríguez C, et al. Randomized comparison of long-term losartan *versus* propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;121:382-8.
70. Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2001;121:389-95.
71. Titos E, Claria J, Planaguma A, López-Parra M, Villamor N, Parrizas M, et al. Inhibition of 5-lipoxygenase induces cell growth arrest and apoptosis in rat Kupffer cells: implications for liver fibrosis. *FASEB J* 2003;17:1745-7.
72. Albillos A, Lledó JL, Banares R, Rossi I, Iborra J, Calleja JL, et al. Hemodynamic effects of alpha-adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatology* 1994;20:611-7.
73. Albillos A, Lledó JL, Rossi I, Pérez-Paramo M, Tabuenca MJ, Banares R, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257-65.
74. Sumanovski LT, Battegay E, Stumm M, Van der KM, Sieber CC. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology* 1999;29:1044-9.
75. Sieber CC, Sumanovski LT, Stumm M, Van der KM, Battegay E. *In vivo* angiogenesis in normal and portal hypertensive rats: role of basic fibroblast growth factor and nitric oxide. *J Hepatol* 2001;34:644-50.
76. Chojkier M, Groszmann RJ. Measurement of portal-systemic shunting in the rat by using gamma-labeled microspheres. *Am J Physiol* 1981;240:G371-G5.
77. Mosca P, Lee FY, Kaumann AJ, Groszmann RJ. Pharmacology of portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats: role of endothelium. *Am J Physiol* 1992;263:G544-G50.
78. Chan CC, Lee FY, Wang SS, Chang FY, Lin HC, Chu CJ, et al. Effects of vasopressin on portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats: role of nitric oxide and prostaglandin. *Hepatology* 1999;30:630-5.
79. Chan CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Chu CJ, et al. Endothelin-1 induces vasoconstriction on portal-systemic collaterals of portal hypertensive rats. *Hepatology* 2001;33:816-20.
80. Huang HC, Lee FY, Chan CC, Chang FY, Wang SS, Lin HC, et al. Effects of somatostatin and octreotide on portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2002;36:163-8.
81. Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the administration of beta-adrenergic blocking agents in a portal hypertensive model. *Hepatology* 1985;5:97-101.
82. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Lauenec cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025-33.
83. Reuben A. The way to a man's heart is through his liver. *Hepatology* 2003;37:1500-2.
84. Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction. *Hepatology* 1983;3:550-3.
85. Denie C, Vachieri F, Elman A, Soupison T, Gadano A, Moreau R, et al. Systemic and splanchnic hemodynamic changes in patients with hepatic schistosomiasis. *Liver* 1996;16:309-12.
86. Vorobioff J, Bredfeldt J, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983;244:G52-G6.
87. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984;87:1120-3.
88. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences [editorial]. *Hepatology* 1994;20:1359-63.
89. Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL, Kvietys PR, Granger DN. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1984;247:G486-G93.
90. Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986;6:287-98.
91. Gomis R, Fernández-Álvarez J, Pizcueta P, Fernández M, Casamitjana R, Bosch J, et al. Impaired function of pancreatic islets from rats with portal hypertension resulting from cirrhosis and partial portal vein ligation. *Hepatology* 1994;19:1257-61.
92. Benoit JN, Zimmerman B, Premen AJ, Go VL, Granger DN. Role of glucagon in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1986;251:G674-G7.
93. Kravetz D, Bosch J, Arderiu MT, Pizcueta MP, Casamitjana R, Rivera F, et al. Effects of somatostatin on splanchnic hemodynamics and plasma glucagon in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1988;254:G322-G8.
94. Pizcueta MP, García-Pagán JC, Fernández M, Casamitjana R, Bosch J, Rodés J. Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. A study in rats with partial portal vein ligation. *Gastroenterology* 1991;101:1710-5.
95. Albillos A, Rossi I, Iborra J, Lledó JL, Calleja JL, Barrios C, et al. Octreotide prevents postprandial splanchnic hyperemia in patients with portal hypertension. *J Hepatol* 1994;21:88-94.

96. Abralde JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology* 2002;35:1305-12.
97. Wiest R, Tsai MH, Groszmann RJ. Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats. *Gastroenterology* 2001;120:975-83.
98. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991;337:776.
99. Guarner C, Soriano G, Tomás A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-43.
100. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997;26:75-80.
101. Hori N, Wiest R. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998;28:1467-73.
102. Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1992;103:235-9.
103. Pizcueta P, Piqué JM, Fernández M, Bosch J, Rodés J, Whittle BJR, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992;103:1909-15.
104. Pizcueta MP, Piqué JM, Bosch J, Whittle BJR, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 1992;105:105-84.
105. Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Administration of N omega-nitro-L-arginine ameliorates portal-systemic shunting in portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993;105:1464-70.
106. García-Pagán JC, Fernández M, Bernadich C, Pizcueta P, Piqué JM, Bosch J, et al. Effects of continued nitric oxide inhibition on the development of the portal hypertensive syndrome following portal vein stenosis in the rat. *Am J Physiol* 1994;30:984-90.
107. Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mice with targeted deletion of eNOS develop hyperdynamic circulation associated with portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G1074-G81.
108. Iwakiri Y, Tsai MH, McCabe TJ, Gratton JP, Fulton D, Groszmann RJ, et al. Phosphorylation of eNOS initiates excessive NO production in early phases of portal hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2084-H90.
109. Fernández M, García-Pagán JC, Casadevall M, Bernadich C, Piera C, Whittle BJ, et al. Evidence against a role for inducible nitric oxide synthase in the hyperdynamic circulation of portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995;108:1487-95.
110. Martin PY, Xu DL, Niederberger M, Weigert A, Tsai P, St. John J, et al. Upregulation of endothelial constitutive NOS: a major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1996;270:F494-F9.
111. Wiest R, Das S, Cadelina G, García-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;104:1223-33.
112. Shah V, Wiest R, García-Cardena G, Cadelina G, Groszmann RJ, Sessa WC. Hsp90 regulation of endothelial nitric oxide synthase contributes to vascular control in portal hypertension. *Am J Physiol* 1999;277:G463-G8.
113. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;276:G1043-G51.
114. Tsai MH, Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 2003;125:1452-61.
115. Albillos A, De la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208-17.
116. Bernadich C, Bandi JC, Piera C, Bosch J, Rodés J. Circulatory effects of graded diversion of portal blood flow to the systemic circulation in rats: role of nitric oxide. *Hepatology* 1997;26:262-7.
117. Bandi JC, Fernández M, Bernadich C, De Lacy AM, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Hyperkinetic circulation and decreased sensitivity to vasoconstrictors following portacaval shunt in the rat. Effects of chronic nitric oxide inhibition. *J Hepatol* 1999;31:719-24.
118. La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, Del Bene R, Vizzutti F, Vecchiarino S, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:19-27.
119. Forrest EH, Jones AL, Dillon JF, Walker J, Hayes PC. The effect of nitric oxide synthase inhibition on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23:254-8.
120. Sitzmann JV, Bulkley GB. Role of prostacyclin in the splanchnic hyperemia contributing to portal hypertension. *Ann Surg* 1989;209:322-7.
121. Guarner C, Soriano G, Such J, Teixidó M, Ramis I, Bulbena O, et al. Systemic prostacyclin in cirrhotic patients. Relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination [véanse comentarios]. *Gastroenterology* 1992;102:303-9.
122. Potenza MA, Botrugno OA, De Salvia MA, Lerro G, Nacci C, Marasciulo FL, et al. Endothelial COX-1 and -2 differentially affect reactivity of MVB in portal hypertensive rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G587-G94.
123. Fernández M, García-Pagán JC, Casadevall M, Mourelle M, Pique JM, Bosch J, et al. Acute and chronic cyclooxygenase blockade in portal hypertensive rats. Influence on nitric oxide biosynthesis. *Gastroenterology* 1996;110:1529-35.
124. Hou MC, Cahill PA, Zhang S, Wang YN, Hendrickson RJ, Redmond EM, et al. Enhanced cyclooxygenase-1 expression within the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats: role in the hyperdynamic circulation. *Hepatology* 1998;27:20-7.
125. Bruix J, Bosch J, Kravetz D, Mastai R, Rodés J. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1985;88:430-5.
126. Fernández M, Bonkovsky HL. Increased heme oxygenase-1 gene expression in liver cells and splanchnic organs from portal hypertensive rats. *Hepatology* 1999;29:1672-9.
127. Fernández M, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Increased heme oxygenase activity in splanchnic organs from portal hypertensive rats: role in modulating mesenteric vascular reactivity. *J Hepatol* 2001;34:812-7.
128. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001;7:827-32.
129. Ros J, Claria J, To-Figueras J, Planaguma A, Cejudo-Martón P, Fernández-Varo G, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002;122:85-93.
130. Varga K, Wagner JA, Bridgen DT, Kunos G. Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* 1998;12:1035-44.
131. Ginés P, Martín PY, Niederberger M. Prognostic significance of renal dysfunction in cirrhosis. *Kidney Int Suppl* 1997;61:S77-S82.
132. Genecin P, Polio J, Groszmann RJ. Na restriction blunts expansion of plasma volume and ameliorates hyperdynamic circulation in portal hypertension. *Am J Physiol* 1990;259:G498-G503.
133. García-Pagán JC, Salmerón JM, Feu F, Luca A, Ginés P, Pizcueta P, et al. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1095-9.
134. Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. Vasodilatation and sodium retention in prehepatic portal hypertension [véanse comentarios]. *Gastroenterology* 1992;102:931-5.
135. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. The role of central blood volume in the development of sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996;110:193-8.