

Roberto del Pozo, Roberto Rodríguez Roisin, Joan Albert Barberà  
 Servicio de Neumología. Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, CIBER Enfermedades Respiratorias, Barcelona

## Introducción

La hepatopatía crónica puede asociarse a distintas enfermedades respiratorias. Dentro de éstas tienen especial interés las que afectan a la circulación pulmonar, dadas las implicaciones que tienen en la indicación de trasplante hepático. Existen dos enfermedades vasculares pulmonares bien diferenciadas que pueden presentar los pacientes con hepatopatía crónica: la hipertensión portopulmonar (PoPH) y el síndrome hepatopulmonar (SHP). Ambas entidades tienen en común la afectación de la circulación pulmonar en presencia de hipertensión portal y/o hepatopatía crónica, pero difieren tanto en la fisiopatología como en su presentación clínica y en sus implicaciones terapéuticas y pronósticas. La PoPH se caracteriza por el engrosamiento de la pared y disminución de la luz de las arterias pulmonares de pequeño tamaño, que provoca un aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar (HP). Por el contrario el SHP se caracteriza por la presencia de dilataciones vasculares en la microcirculación pulmonar que provocan un desequilibrio en las relaciones ventilación-perfusión ( $V_A/Q$ ), cuya principal consecuencia es el desarrollo de hipoxemia arterial (tabla 1) (figura 1).

## Hipertensión portopulmonar

### Concepto y epidemiología

La PoPH se define como la asociación de hipertensión portal e hipertensión pulmonar, en presencia o no de cirrosis hepática. Los criterios diagnósticos de hipertensión pulmonar en el paciente con hipertensión portal son presión media en la arteria pulmonar (PAPm) igual o superior a 25 mmHg en reposo, presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) inferior a 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) superior a  $240 \text{ din} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ .

### OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- 】 Conocer las diferencias fisiopatológicas, clínicas, terapéuticas y pronósticas existentes entre la PoPH y el SHP.
- 】 Proporcionar un algoritmo práctico de actuación diagnóstica y terapéutica tanto para la PoPH como para el SHP.

### REFERENCIAS CLAVE

1. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P *et al.* ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-880.
2. Golbin JM, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:203-18.
3. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome – A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
4. Galie N, Hoeper MM, Humbert M *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.

TABLA 1. Diferencias entre el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar

	Síndrome hepatopulmonar	Hipertensión portopulmonar
Prevalencia en candidatos a trasplante hepático	15% (4-29%)	3,5%
Anatomía patológica	Vasodilatación capilar pulmonar	Arteriopatía angiogénica-proliferativa pulmonar
Sintomatología	Disnea progresiva, cianosis	Disnea progresiva, síncope, dolor torácico, no cianosis
Función respiratoria	Hipoxemia, hipocapnia, disminución de DL <sub>CO</sub>	No hipoxemia o leve, hipocapnia, disminución de DL <sub>CO</sub>
Ecocardiografía con contraste	Paso de burbujas tardío. No HP	No paso de burbujas o temprano (foramen oval permeable). IT y aumento de PSAP
Hemodinámica pulmonar	Gasto cardiaco aumentado con RVP disminuida	Aumento de PAP y RVP. Gasto cardiaco puede estar disminuido
Terapéutica médica	Escaso éxito, oxigenoterapia	Nitritos, prostanoideos, inhibidores de fosfodiesterasa 5
Respuesta al trasplante hepático	Resolución o mejoría importante	Morbimortalidad aumentada; contraindicación (temporal); sin resolución.

Definición de abreviaciones: DL<sub>CO</sub>: capacidad de difusión alveolo-capilar para el monóxido de carbono. RVP: resistencia vascular pulmonar. IT: insuficiencia tricuspídea. PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar.

La PoPH está incluida en el grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar) de la clasificación actual de la hipertensión pulmonar (Dana Point 2008). Según datos del registro español de hipertensión pulmonar (REHAP), la PoPH constituye el 7% de los casos con hipertensión arterial pulmonar (HAP), siendo además una de las causas de HAP con peor pronóstico. La mortalidad está causada en el 50% de los casos por complicaciones de la HP y en el otro 50% a consecuencia de la hepatopatía.

Se ha estimado que el 1-2% de los pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal desarrollan PoPH. La prevalencia de PoPH en los pacientes con hepatopatía crónica avanzada candidatos a trasplante hepático, es del 3,5%. La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes candidatos a trasplante hepático tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, fundamentalmente en relación con la supervivencia postrasplante hepático, siendo mayor la morbimortalidad en los casos con hipertensión pulmonar más grave.

### Fisiopatología

El mecanismo por el cual la hipertensión portal produce hipertensión pulmonar aún es poco conocido. Los hallazgos histopatológicos, así como los cambios celulares y moleculares que se producen en los vasos pulmonares en la PoPH son indistinguibles de los que se encuentran en la HAP idiopática, considerándose que el trastorno inicial común es la lesión del endotelio vascular. La principal consecuencia de esta lesión es el desequilibrio entre los agentes vasoactivos de síntesis endotelial, a favor de aquellos que inducen vasoconstricción y proliferación celular (endotelina-1), con menor expresión de aquellos con acción opuesta (prostaciclina y óxido nítrico). Como consecuencia de este desequilibrio se produce un incremento del tono vascular y cambios en la estructura de la pared vascular (remodelado vascular pulmonar). Este remodelado suele consistir en el engrosamiento de las capas íntima y muscular con reducción del calibre de la luz vascular, que puede

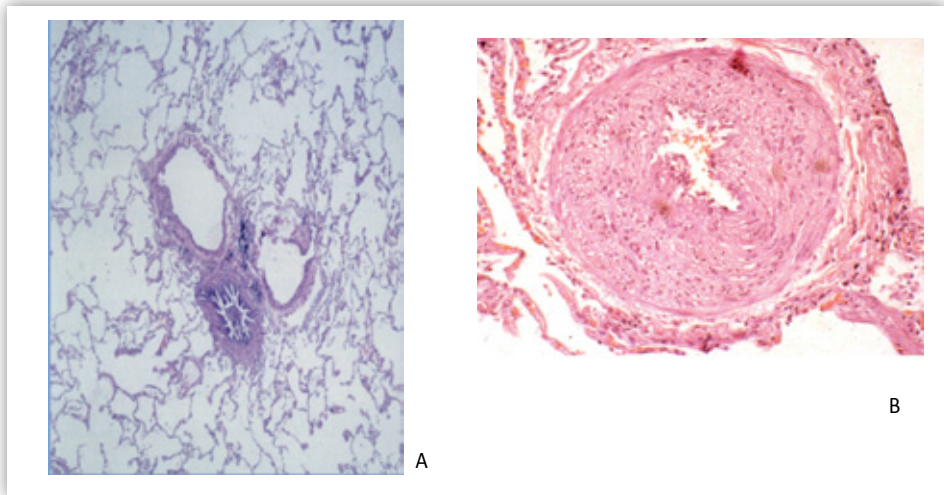


Figura 1. A: Imagen histológica de vaso precapilar pulmonar dilatado en paciente con síndrome hepatopulmonar. B: Imagen histológica de arteria muscular pulmonar con engrosamiento de la pared vascular y disminución de la luz vascular en paciente con hipertensión portopulmonar.

llegar a ocluirse completamente; así como fenómenos angiogénicos perivasculares con formación de lesiones plexiformes.

### Diagnóstico

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La PoPH tiene un inicio insidioso con síntomas poco específicos, lo que hace que el diagnóstico se establezca tardíamente. El síntoma más frecuente es la presencia de disnea, de tal forma que en los pacientes con hipertensión portal que refieran disnea de reposo o durante el ejercicio debería descartarse la presencia de hipertensión pulmonar asociada. Es de gran importancia definir desde el inicio de la valoración clínica del paciente el grado en que la enfermedad limita las actividades de la vida diaria. Para dicha valoración, la escala más utilizada es la escala de clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) modificada (escala de la *World Health Organization*, WHO). La clase funcional es de gran utilidad para elegir la estrategia terapéutica y valorar la respuesta clínica en el seguimiento de los pacientes.

El dolor torácico, el deterioro del estado general y el síncope son características clínicas de la hiper-

tensión pulmonar avanzada e indicativos de un pronóstico pobre.

En la exploración física se puede observar aumento de la presión venosa yugular, soplo de insuficiencia tricuspídea y refuerzo o desdoblamiento del segundo tono cardíaco en el foco pulmonar, signos de sobrecarga ventricular derecha y edemas en extremidades inferiores.

#### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- › **Radiografía de tórax:** En el caso de PoPH avanzada, puede mostrar aumento del tamaño de las arterias pulmonares principales o cardiomegalia, en ausencia de otras alteraciones del parénquima pulmonar.
- › **Electrocardiograma:** Puede mostrar desviación del eje axial hacia la derecha, signos de hipertrofia ventricular derecha (onda R monofásica en V1 onda S persistente en V5 y V6), signos de sobrecarga del ventrículo derecho (inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas), bloqueo de rama derecha y crecimiento de la aurícula derecha.
- › **Exploración funcional respiratoria:** La alteración más frecuente es la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ). En la gasometría arterial se puede obser-

var hipoxemia de leve a moderada intensidad, hipocapnia y aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno.

- 】 **Gammagrafía de perfusión pulmonar:** Puede mostrar un patrón de distribución de la perfusión en mosaico. La presencia de defectos segmentarios de la perfusión obliga a descartar embolia pulmonar.
- 】 **Péptido natriurético cerebral (BNP) o NT-pro-BNP:** Puede estar elevado, y ser un marcador plasmático útil, dado que su valor se correlaciona con la sobrecarga ventricular derecha.
- 】 **Ecocardiografía Doppler transtorácica:** Se trata de una exploración imprescindible para la detección de la hipertensión pulmonar, dado que permite estimar de forma no invasiva la presión sistólica de la arteria pulmonar y valorar las características de las cavidades cardíacas derechas. Suele objetivarse dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho. El ventrículo izquierdo suele ser de tamaño reducido con un ligero aumento del grosor del septo interventricular, que puede estar aplanado y tener un movimiento paradójico. En la mayoría de los casos existe insuficiencia tricuspídea, lo que permite calcular el gradiente de presión sistólica entre la aurícula y el ventrículo derechos a partir de la velocidad pico del flujo regurgitante transtricuspídeo, y de esta forma estimar la presión sistólica en la arteria pulmonar. Todo ello puede hacerse mediante la ecuación simplificada de Bernoulli [gradiente de presión pico de regurgitación transtricuspídea =  $4 \times (\text{velocidad de regurgitación transtricuspídea})^2$ ] a cuyo valor hay que sumar el valor estimado de la presión sistólica en la aurícula derecha (5-15 mmHg). La detección de un aumento de la PAP sistólica por ecocardiografía no es diagnóstico de hipertensión pulmonar, sino que ésta siempre debe confirmarse mediante estudio hemodinámico pulmonar. El cribaje de la hipertensión pulmonar mediante ecocardiografía Doppler debería efectuarse en todos los pacientes candidatos a trasplante ortotópico hepático (TOH), dada su implicación de la posible contraindicación del mismo. En los pacientes ya incluidos en lista de espera para TOH sin evidencia de hipertensión pulmonar en la valoración inicial, debería realizarse una ecocardiografía anual.
- 】 **Estudio hemodinámico pulmonar:** El cateterismo cardíaco derecho es la exploración de

referencia para el diagnóstico de HP. Este procedimiento permite medir las presiones intravasculares y el flujo pulmonar, lo que permite el diagnóstico de hipertensión pulmonar, así como valorar su gravedad, evaluar la función del ventrículo derecho y la potencial reversibilidad de la hipertensión. Las mediciones hemodinámicas deben incluir los siguientes parámetros: PAP (sistólica, diastólica y media), presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP), presión de aurícula derecha (PAD), y gasto cardíaco ( $Q_c$ ); de tal forma que la resistencia vascular pulmonar (RVP) pueda ser calculada [ $RVP = (PAP_m - PAOP)/Q_c \times 79,9$  (expresada en  $\text{dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ )]. A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con HAP idiopática, la mayor parte de los pacientes con hepatopatía crónica suelen presentar un estado circulatorio hiperdinámico, que cursa con  $Q_c$  elevado y RVP disminuida. En esta situación, y debido al incremento del flujo, en el lecho vascular puede haber cierto incremento de la PAP, pero la RVP suele ser normal o baja (figura 2). El estudio hemodinámico pulmonar permite efectuar el diagnóstico diferencial de las diferentes situaciones que pueden cursar con hipertensión pulmonar en la cirrosis hepática, que puede obedecer a 3 mecanismos (tabla 2):

- Hiperinéxico:  $Q_c$  elevado, mínimo incremento de la PAP y RVP normal o disminuida.
  - Hipervolémico: aumento de todas las presiones (PAP, PAOP y PAD). La RVP es normal o disminuida.
  - Lesión arteriolar: PAP y RVP aumentadas, con  $Q_c$  aumentado, normal o disminuido (en fases avanzadas de la hipertensión pulmonar). Este grupo es el que constituye la verdadera PoPH. A medida que aumenta la RVP puede llevar a la aparición de fallo ventricular derecho y aumento de la presión de aurícula derecha.
- 】 **Prueba vasodilatadora aguda:** Sirve para evaluar el grado de reversibilidad de la hipertensión pulmonar. La exposición aguda a vasodiladores únicamente debería llevarse a cabo con fármacos de acción inmediata, seguros, fáciles de administrar y que produzcan escasos efectos sistémicos. En los pacientes con HAP idiopática el agente más utilizado es el óxido nítrico (NO) inhalado. Sin embargo, en nuestra experiencia los pacientes con PoPH son poco respondedores a NO y se ha observado una mejor respuesta va-

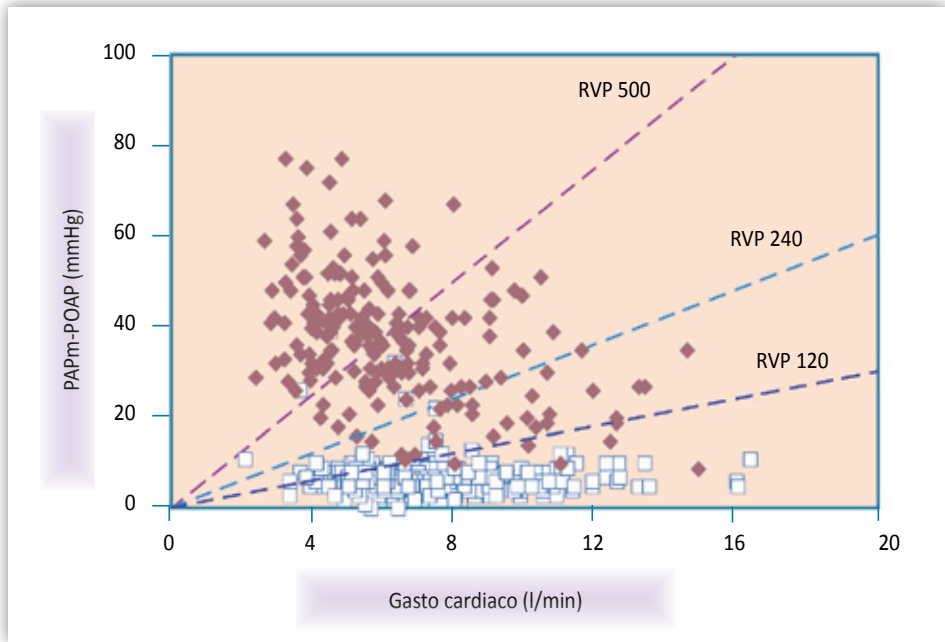


Figura 2. Diagrama de la relación entre el gradiente de presión transpulmonar (PAPm-POAP) y el gasto cardiaco en pacientes con cirrosis hepática (□) y pacientes con hipertensión portopulmonar (■). La gráfica muestra datos de 581 pacientes. Las líneas discontinuas muestran la resistencia vascular pulmonar (RVP) calculada para valores de 120, 240 y 500  $\text{din}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}$ .

TABLA 2. Causas de hipertensión pulmonar en la cirrosis hepática

	PAP	POAP	Qt	RVP
Estado hiperkinético	↑	n o ↓	↑↑	n o ↓
Hipervolemia	↑	↑	↑	n o ↓
PoPH	↑↑	n o ↓	↑ n o ↓	↑ - ↑↑↑

Definición de abreviaciones: PoPH: hipertensión portopulmonar. PAP: presión de arteria pulmonar. POAP: presión de oclusión de arteria pulmonar. Q<sub>t</sub>: gasto cardiaco. RVP: resistencia vascular pulmonar.

sodilatadora aguda con el uso de prostanoides, siendo iloprost inhalado el agente que nosotros empleamos. En la PoPH un resultado positivo de esta prueba podría permitir incluir al paciente en la lista de espera para TOH y/o indicar el tratamiento con agentes vasodilatadores.

### Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son aumentar la supervivencia, mejorar la sintomatología, incre-

mentar la tolerancia al esfuerzo, y en los candidatos a trasplante hepático colocarles en una situación hemodinámica de bajo riesgo de complicaciones y mortalidad perioperatorias. El tratamiento de la hipertensión pulmonar incluye tratamiento de soporte, fármacos vasodilatadores y terapia específica.

### TRATAMIENTO DE SOPORTE

En los pacientes tratados con fármacos β-bloqueantes es recomendable suspender dicho tratamiento debi-

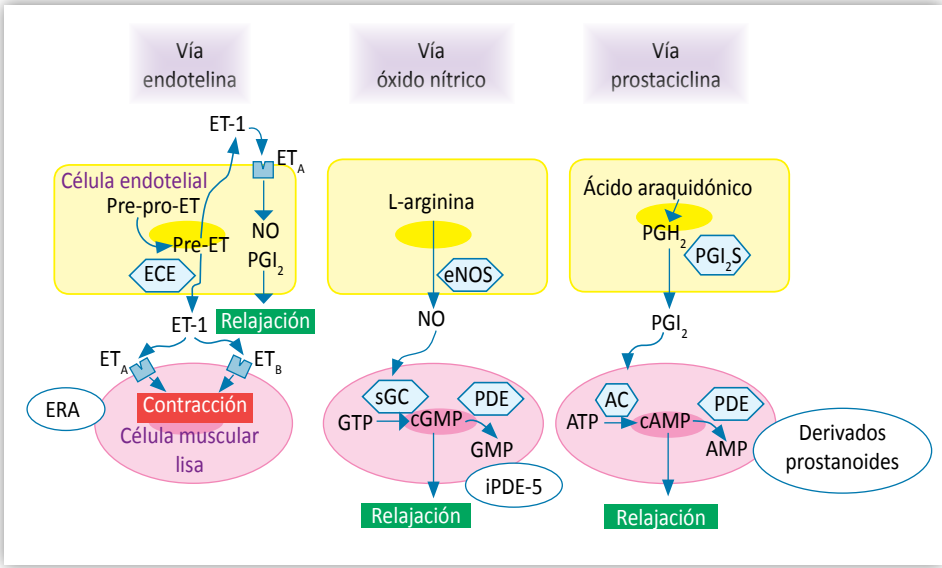


Figura 3. Principales vías implicadas en la regulación del tono vascular pulmonar por parte de la célula endotelial. Las sustancias con acción vasodilatadora también poseen efecto antiproliferativo sobre la célula muscular lisa, mientras que los agentes vasoconstrictores promueven la proliferación de dicha célula. Abreviaciones: ET: endotelina; ECE: enzima convertidor de endotelina; ET<sub>A</sub>: receptor de endotelina A; ET<sub>B</sub>: receptor de endotelina B; NO: óxido nítrico; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; sGC: guanilato ciclasa soluble; GTP: guanosina trifosfato; GMP: guanosina monofosfato; cGMP: GMP cíclico; PDE: fosfodiesterasa; PGH<sub>2</sub>: prostaglandina H<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; PGI<sub>2</sub>S: prostaciclina sintasa; ATP: adenosina trifosfato; AC: adenilato ciclasa; AMP: adenosina monofosfato; cAMP: AMP cíclico; ERA: antagonistas de los receptores de endotelina; iPDE-5: inhibidores de fosfodiesterasa-5.

do a su efecto inotrópico negativo, que puede ser deletéreo en casos de función ventricular derecha deprimida. Se ha demostrado que solo con dicha medida mejora la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo. En aquellos pacientes que presentan varices esofágicas con riesgo elevado de sangrado, puede ser necesario realizar la ligadura de las mismas con bandas.

La oxigenoterapia crónica domiciliar estaría indicada en pacientes con presión arterial parcial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) inferior a 60 mmHg. El objetivo del tratamiento con diuréticos es disminuir el volumen intravascular y la congestión hepática que ocurre en pacientes con fallo ventricular derecho.

**FÁRMACOS VASODILADORES**

En pacientes con HAP idiopática y respuesta vasodilatadora aguda positiva está indicado el tratamiento con vasodilatadores (antagonistas del calcio). Sin embargo, en los pacientes con hipertensión portal, dichos fármacos pueden incrementar el gradiente de presión venosa hepática, por lo que su empleo no está recomendado.

El mononitrato de isosorbide (MNI) ha sido utilizado ampliamente en pacientes con hepatopatía crónica y su administración aguda produce un efecto vasodilatador selectivo sobre la circulación pulmonar, sin modificar el gasto cardiaco. Por este motivo, en nuestra experiencia, la administración a largo plazo de MNI podría ser una opción terapéutica válida en pacientes con respuesta vasodilatadora positiva, aunque falta evidencia científica contrastada.

**TERAPIA ESPECÍFICA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR**

Actualmente, el tratamiento de las formas más frecuentes de HAP (idiopática y asociadas a enfermedad del tejido conectivo) se fundamenta en el empleo de fármacos con acción moduladora de la función endotelial a través de tres vías de acción: la vía NO-guanosin monofosfato cíclico (cGMP), donde actúan los inhibidores de la fosfodiesterasa-5; la vía de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)-adenosin monofosfato cíclico (cAMP), donde actúan los prostanoides; y la

vía de la endotelina-1 (ET-1), donde actúan los antagonistas de los receptores de ET-1 (figura 3).

La evidencia de la eficacia y seguridad de estos fármacos en las formas más frecuentes de HAP se ha obtenido mediante ensayos clínicos controlados multicéntricos. Sin embargo, los pacientes con PoPH han sido excluidos en gran parte de ellos, por lo que la evidencia científica existente acerca de la eficacia y seguridad de estos fármacos en la PoPH es escasa, siendo necesaria la realización de estudios prospectivos y controlados con dichos agentes en esta entidad.

De todas formas, existen algunas experiencias no controladas con el empleo de dichos fármacos (tabla 3). En un reciente análisis retrospectivo de la Clínica Mayo se ha comprobado que los mejores índices de supervivencia en la PoPH se obtuvieron en aquellos pacientes que fueron tratados con terapia específica de hipertensión pulmonar y además se les practicó trasplante hepático.

Actualmente se dispone de 3 clases de fármacos para el tratamiento específico de la hipertensión pulmonar:

】 **Prostanoides:** El epoprostenol (prostaciclina sintética) solamente puede ser administrado con infusión continua *iv* ya que su vida media es muy corta (3-5 min), lo que requiere una colocación de un catéter permanente y un sistema de infusión ininterrumpido. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor mandibular, eritema cutáneo, diarrea, náuseas, dolor de cabeza y artralgias, así como aquellos derivados de la vía de administración.

Los análogos de la prostaciclina actualmente disponibles son iloprost, que se administra por vía inhalada, y trepostinil que se administra por vía subcutánea.

Estudios no controlados en grupos reducidos de pacientes han demostrado que los agentes prostanoides mejoran la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo, permitiendo la realización del TOH en algunos casos. Dada la rapidez y reversibilidad del efecto de iloprost inhalado junto con la evidencia de que no aumenta el gradiente de presión venosa hepática, en nuestra experiencia lo empleamos como tratamiento de rescate en situaciones clínicas que contraindican el TOH.

】 **Antagonistas de los receptores de endotelina (ERA):** Incluye bosentán (antagonista dual de los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>) y ambrisentán (inhibidor selectivo del receptor de ET<sub>A</sub>), ambos de administración por vía oral. Estudios no controlados han demostrado mejoría hemodinámica y de la tolerancia al esfuerzo en los pacientes con el empleo de bosentán en pacientes con PoPH. Sin embargo, los ERA pueden producir aumento de los niveles de transaminasas hepáticas, que en el caso de bosentán puede ocurrir hasta en el 10% de los pacientes y en el caso de ambrisentán en el 3-4% de los pacientes. Por dicho motivo se contraindica su utilización en los pacientes con hepatopatía avanzada (Child B o C).

】 **Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (iPDE-5):** Actualmente se dispone de sildenafil y de tadalafil. Estudios no controlados han demostrado mejoría hemodinámica y de la tolerancia al esfuerzo con el empleo de sildenafil. Si bien el empleo de iPDE-5 puede producir vasodilatación esplácnica y empeorar la hipertensión portal, un estudio reciente ha demostrado que sildenafil no tuvo efecto sobre el gradiente de presión venosa hepática, por lo que su empleo puede ser considerado en los pacientes con PoPH.

### TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO (TOH)

A diferencia de lo que ocurre en el SHP, la PoPH no constituye una indicación de TOH, y el beneficio de éste no está establecido. Al contrario, la presencia de hipertensión pulmonar se asocia a mayor riesgo de morbilidad perioperatoria, especialmente cuando los valores de PAP media son superiores a 35 mmHg y los de RVP superiores a 400  $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ . Por dicho motivo, valores de PAP y RVP superiores a dichas cifras constituyen una contraindicación para el trasplante hepático.

Dado que los pacientes con PoPH pueden ser candidatos a terapia específica de hipertensión pulmonar, tanto como alternativa o como complemento del TOH, se recomienda que dichos pacientes sean controlados en centros de trasplante que además posean experiencia en HAP. En algunos pacientes, la terapia específica de hipertensión pulmonar seguida de trasplante hepático ha permitido mejorar los resultados del trasplante y la supervivencia de los pacientes con PoPH. En la figura 4 se muestra de forma esquemática el algoritmo diagnóstico y terapéutico de la PoPH.

**TABLA 3. Experiencia con el empleo de terapia específica de hipertensión pulmonar en la hipertensión portopulmonar**

Fármaco	N	Seguimiento (meses)	Child % A,B,C	Cambios TM6M	Cambios PAP	Exitus	TOH (exitus)
Krowka Hepatology 1999	10	≤30	NR	NR	↓17%	6 (50%)	1 (0)
Sussman							
Am J Transpl 2006	8	≤15	NR	NR	↓10 mmHg	2 (25%)	4 (0)
Fix							
Liver Transpl 2007	19	≤95	32,42,26	NR	↓12 mmHg	8 (42%)	2 (0)
Hoeper							
ERJ 2007	13	36	77,23,0	+44, m	+3 mmHg	8 (62%)	0
Melgosa							
Liver Transpl 2010	12	12	33,33,33	+66 m	NR	2 (25%)	2 (0)
Sakai							
Transpl Int 2009	3	≤24	NR	NR	↓16 mmHg	0	0
Hoeper							
ERJ 2005	11	12	100,0,0	+78 m	-5 mmHg	0	0
Hoeper							
ERJ 2007	18	36	100,0,0	+70 m	-8 mmHg	2 (11%)	0
Cartin-Ceba							
Chest 2010	13	12	62,NR,NR	NR	-17 mmHg	2 (15%)	1 (0)
Reichenberger							
ERJ 2006	14	12	50,43,7	+95 m	-4 mmHg	2 (14%)	0
Gough							
Liver Transpl 2009	11	<36	0,64,36	NR	-9 mmHg	5 (45%)	1 (0)
Hemmes							
Liver Transpl 2009	10	21	NR	+25 m	↓ en 4 de 5	4 (40%)	1 (0)

Definición de abreviaturas: EPO: epoпростeno. ILO: iloprost. TRE: trepostinil. BOS: bosentán. AMB: ambrisentán. SIL: sildenafilio



TABLA 4. Criterios diagnósticos y grado de severidad del síndrome hepatopulmonar (SHP)

Variable	Criterios	
Defectos de oxigenación arterial	PaO <sub>2</sub> < 80 mmHg o AaPO <sub>2</sub> ≥ 15 mmHg respirando aire ambiente	
Dilataciones vasculares intrapulmonares	Resultado positivo en ecocardiografía de contraste o captación anómala cerebral (con gammagrafía de perfusión pulmonar con Tc <sup>99m</sup> )	
Enfermedad hepática	Cirrosis hepática con o sin hipertensión portal	
Grado de severidad	AaPO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>
Leve	≥ 15 mmHg	≥ 80 mmHg
Moderado	≥ 15 mmHg	≥ 60 mmHg y < 80 mmHg
Grave	≥ 15 mmHg	≥ 50 mmHg y < 60 mmHg
Muy grave	≥ 15 mmHg	< 50 mmHg (< 300mmHg respirando O <sub>2</sub> 100%, y/o índice cerebral > 20%)

Abreviaturas: PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno. AaPO<sub>2</sub>: gradiente alveolo-arterial de oxígeno

## Síndrome hepatopulmonar

### Concepto y epidemiología

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se define como una alteración en la oxigenación arterial producida por la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares asociadas a enfermedad hepática. Según esta definición, el diagnóstico de SHP se basa en una tríada clínica. En primer lugar, incluye la presencia de enfermedad hepática, siendo la más frecuente la cirrosis hepática, independientemente de su etiología; si bien también se han descrito casos en pacientes con muchas otras hepatopatías crónicas, hepatitis aguda e hipertensión portal sin cirrosis hepática. En segundo lugar, debe existir un defecto en la oxigenación arterial, caracterizado cuando menos por un aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno (AaPO<sub>2</sub>), con o sin hipoxemia acompañante. Por el contrario, nunca existe hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> superior a 45 mmHg); y lo frecuente es que exista hipocapnia (PaCO<sub>2</sub> inferior a 35 mmHg). Por último, la presencia de las dilataciones vasculares intrapulmonares, que es el mecanismo por el que se produce la alteración del intercambio de gases. Se considera que existe dilatación cuando el diámetro de los capilares pulmonares está aumentado, entre 15-60 μm, y ésta es la alteración vascular pulmonar más importante en el SHP.

De acuerdo con las anomalías en la oxigenación arterial, se ha propuesto una clasificación gasomé-

trica de vital importancia, ya que está ligada a la supervivencia del proceso y ayuda a determinar el momento del TOH y el riesgo del mismo (tabla 4).

El SHP afecta predominantemente a pacientes de mediana edad sin diferencia entre sexos, aunque también puede ocurrir en niños. La prevalencia del SHP varía ampliamente dependiendo en parte de la especialización de los centros, si es pulmonar o hepática. En pacientes con cirrosis hepática, la prevalencia media de SHP subclínico, es decir en función exclusivamente de los valores de PaO<sub>2</sub> y del AaPO<sub>2</sub>, es del orden del 15%, para el diagnóstico de SHP. En pacientes con enfermedades hepáticas poco frecuentes la prevalencia de SHP es desconocida; en hepatitis crónicas virales con o sin cirrosis, la prevalencia de SHP es aproximadamente del 10%. La prevalencia de SHP en candidatos a TOH es elevada (18%), y en el síndrome de Budd-Chiari puede llegar hasta el 28%. Además algunas formas agudas o crónicas de enfermedad hepática pueden coexistir con hipoxemia arterial debida a dilatación vascular pulmonar, lo que sugiere que la hipertensión portal no está siempre presente en pacientes con SHP. La gravedad de la enfermedad hepática subyacente, según la puntuación de la escala de Child-Pugh o la del MELD (*Model for Endstage Liver Disease*), no se relaciona con el desarrollo del SHP.

### Fisiopatología y patogenia

El trastorno primario del SHP es la dilatación de los vasos pulmonares a nivel pre- y postcapilar, lo que

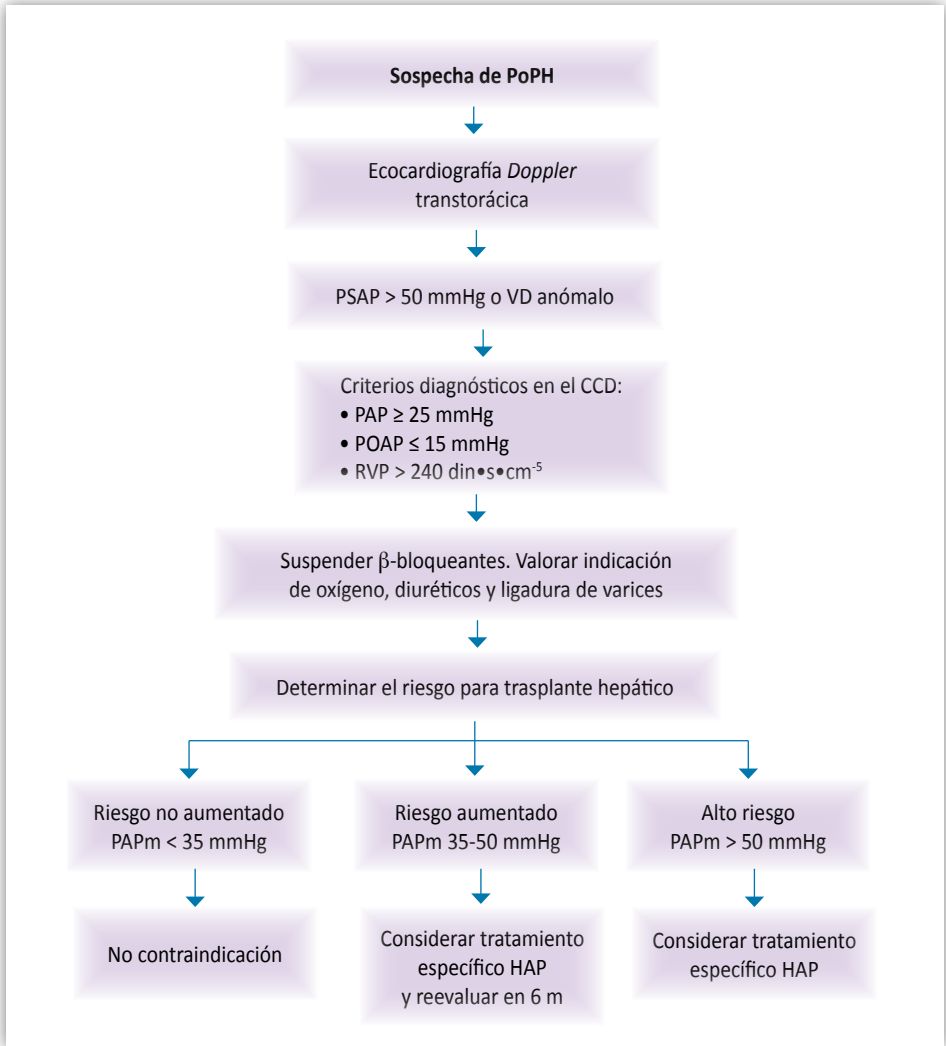


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hipertensión portopulmonar candidatos a trasplante hepático (TOH). La terapia específica incluye prostanoídes, antagonistas de los receptores de endotelina o inhibidores de fosfodiesterasa-5 a largo plazo.

Abreviaciones: PoPH: hipertensión portopulmonar. PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar. VD: ventrículo derecho. CCD: cateterismo cardíaco derecho. PAP: presión arteria pulmonar. POAP: presión de oclusión de arteria pulmonar. RVP: resistencia vascular pulmonar. HAP: hipertensión arterial pulmonar. PAPm: presión arterial pulmonar media.

condiciona que la sangre venosa mezclada (arterial pulmonar) tenga un tránsito exageradamente rápido por la zona de interfase alveolo-capilar, pudiendo también sortear la zona alveolo-capilar al desplazarse directamente, a través de auténticos cortocircuitos, hacia las venas pulmonares. El defecto en la oxigenación es debido principalmente al desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión, que aparece como consecuencia de un in-

cremento desmesurado del flujo sanguíneo en presencia de una ventilación alveolar uniformemente preservada. Además, esta situación puede complicarse aún más por la existencia de una respuesta vasoconstrictora hipóxica disminuida o ausente hasta en un tercio de los pacientes con cirrosis hepática. La gravedad de la hipoxemia arterial empeora en función de la coexistencia del cortocircuito intrapulmonar y/o el defecto de la difusión alveolo-

capilar de oxígeno. A destacar, que el papel de las comunicaciones vasculares porto-pulmonares es completamente marginal. El agravamiento del desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión y del cortocircuito arteriovenoso al pasar de la posición supina a la ortostática es un dato de interés, aunque no frecuente, aproximadamente en menos del 25% de los pacientes con SHP, y es el causante de la reducción de la  $\text{PaO}_2$  (igual o superior a 4 mmHg y/o al 5% del valor basal) y ortodesoxia (disnea en posición erecta) acompañantes del SHP. Característicamente, la mayoría de los pacientes con SHP son capaces de aumentar su  $\text{PaO}_2$  (hasta más de 350-400 mmHg) cuando respiran oxígeno al 100%. Asimismo existe un grado de limitación en la difusión del oxígeno debido a un doble mecanismo. Por un lado, las moléculas de oxígeno han de recorrer una larga distancia desde el alveolo hasta los glóbulos rojos de la parte central del capilar dilatado; por otro la circulación hiperkinética acorta el tiempo de tránsito del hematíe por el capilar pulmonar. Por todo ello, la administración de oxígeno a altas concentraciones resuelve parcialmente los valores de  $\text{PaO}_2$ .

Por tanto, pacientes en estadios tempranos del SHP (alteración única del  $\text{AaPO}_2$  y/o  $\text{PaO}_2$  entre 80 y 60 mmHg), el mecanismo principal es la alteración de las relaciones ventilación-perfusión, con o sin ligero incremento del cortocircuito intrapulmonar (usualmente, por debajo del 10% del gasto cardiaco). Por el contrario, en pacientes con formas más avanzadas de SHP ( $\text{PaO}_2$  inferior a 60 mmHg), subyace una conjunción de diferentes mecanismos, como son, por un lado los propios trastornos de las relaciones ventilación-perfusión, y por otro, el cortocircuito intrapulmonar y la limitación de la difusión alveolo-capilar de oxígeno.

Por lo que respecta a los mecanismos patogénicos implicados en el SHP, éstos están todavía poco establecidos. En general, se acepta que existe un desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y las vasoconstrictoras, a favor de las primeras. El NO es un importante componente vasodilatador vascular pulmonar y ha sido implicado en el desarrollo de dilatación vascular pulmonar en pacientes cirróticos con SHP. De hecho, los niveles de NO exhalado están aumentados en el paciente con SHP y se normalizan tras el TOH cuando se resuelve el SHP. La causa del aumento de la producción de NO en estos pacientes aún es desconocida. Recientemente, estudios realizados sobre un modelo experimental de ratas con SHP sugieren que se necesita la com-

binación de la lesión hepática e hipertensión portal para aumentar la producción endógena de NO y de ET-1. En un individuo sano, la ET-1, que se genera en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, produce vasoconstricción al unirse al receptor A ( $\text{ET}_A$ ) en las células musculares lisas, y, en menor medida es causa de una vasodilatación al estimular la NO-sintasa tras unirse a los receptores B ( $\text{ET}_B$ ) de las células endoteliales. En este modelo experimental de SHP, la producción de ET-1 está aumentada y se uniría de forma preferente a los receptores  $\text{ET}_B$ , estimulando la producción de NO y la vasodilatación pulmonar.

### Diagnóstico

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No existen síntomas específicos de SHP. El síntoma más frecuente es la presencia de disnea de esfuerzo y/o de reposo, que aparece habitualmente tras años de enfermedad hepática. La disnea es un hallazgo inespecífico, común en pacientes con enfermedad hepática avanzada, debido al gran número de complicaciones que pueden coexistir, tales como la anemia, la ascitis y la retención de líquidos, y la atrofia muscular.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

Tampoco el examen físico aporta signos característicos de SHP. Sin embargo, existen datos que permiten sospechar el SHP, como son la presencia de abundantes arañas vasculares, la acropaquia y/o la cianosis. La ortodesoxia ocurre en menos del 20% de los pacientes con SHP, y puede ser causa de plitipnea (disnea en la posición erecta que mejora con el decúbito supino). Con la bipedestación se produce una redistribución heterogénea gravitacional del flujo sanguíneo hacia las zonas más declives del pulmón, con mayor abundancia de dilataciones vasculares pulmonares. Ello acentúa el desequilibrio subyacente de las relaciones ventilación-perfusión lo que puede dar lugar a descenso de la oxigenación arterial (ortodesoxia) y disnea. Al adoptar la posición supina, por el contrario, la redistribución del flujo sanguíneo es más uniforme, lo que reduce el desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión, mejora la oxigenación arterial y consiguientemente la disnea (plitipnea).

#### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

】 **Radiografía de tórax:** Habitualmente es inespecífica, aunque en ocasiones sugiere un patrón

intersticial en campos pulmonares inferiores, relacionado con la presencia de dilataciones vasculares pulmonares.

- 】 **Examen funcional respiratorio:** El hallazgo más común es la disminución de la  $DL_{CO}$ . Este hallazgo es inespecífico ya que es la prueba pulmonar más frecuentemente alterada en toda hepatopatía crónica, con o sin neumopatía crónica y/o SHP asociados y, a diferencia de lo que ocurre con los valores gasométricos y las anomalías de las relaciones ventilación-perfusión, la  $DL_{CO}$  no se normaliza tras el TOH, un hallazgo todavía inexplicado. El valor de  $PaO_2$  es muy variable, de forma que pueden presentarse valores normales de la  $PaO_2$ , con hipocapnia, y/o aumento aislado del  $AaPO_2$ ; o bien, casos con valores de  $PaO_2$  muy reducidos, que pueden precisar incluso tratamiento con oxígeno domiciliario a largo plazo.
- 】 **Ecocardiografía:** La ecocardiografía transtorácica con inyección de contraste es el método más práctico y está considerado como el método diagnóstico de referencia para demostrar las dilataciones de los vasos pulmonares. Se realiza inyectando en una vena periférica de la extremidad superior suero agitado, que genere microburbujas (de más de 10  $\mu m$  de diámetro). En condiciones fisiológicas, estas microburbujas deberían quedar atrapadas en los capilares pulmonares y ser absorbidas por el tejido pulmonar. Se considera que la ecocardiografía da un resultado positivo, y, por consiguiente, diagnóstico de SHP cuando se detectan microburbujas en la aurícula izquierda al cabo de 3-6 ciclos cardiacos de haberlas detectado en la aurícula derecha, hallazgo que nunca se da en condiciones de normalidad fisiológica.

La ecocardiografía transesofágica con inyección de contraste es más sensible que la transtorácica para el diagnóstico de las dilataciones vasculares intrapulmonares en pacientes con SHP. A su vez, nos permite diferenciar claramente si el paso de microburbujas hacia a la aurícula izquierda se produce a nivel interauricular o a nivel de las venas pulmonares. Por el contrario, se trata de una técnica más costosa, que precisa sedación y posee un elevado riesgo en pacientes con varices esofágicas subyacentes, de forma que únicamente estaría indicada en casos especiales, seleccionados, en los que la ecocardiografía transtorácica sea de difícil valoración.

- 】 **Gammagrafía de perfusión pulmonar:** junto con la ecocardiografía con inyección de contraste son las dos técnicas aceptadas para la detección de las dilataciones vasculares pulmonares. La gammagrafía de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina (20-60  $\mu m$  de diámetro) marcados con tecnecio-99 ( $Tc^{99}$ ) consiste en la inyección de dichas partículas radiactivas de albúmina a través de una vena periférica. En condiciones normales estas partículas deberían quedar atrapadas en los capilares pulmonares (inferiores o iguales a 15  $\mu m$  de diámetro). En situaciones de shunt intracardiaco y/o de dilataciones vasculares intrapulmonares, pasan a la circulación sistémica y son retenidas en regiones extrapulmonares como son el cerebro, el riñón y/o el hígado. Por lo tanto, la principal desventaja de la gammagrafía de perfusión pulmonar con respecto a la ecocardiografía con inyección de contraste es la incapacidad para diferenciar cortocircuito (*shunt*) intracardiaco de la existencia de las dilataciones vasculares intrapulmonares propiamente dichas, por lo que resulta menos sensible.

- 】 **Hemodinámica pulmonar:** Muestra un estado circulatorio hiperkinético con gasto cardiaco elevado y resistencia vascular pulmonar y sistémica disminuidas.

- 】 **Angiografía pulmonar:** Puede distinguir dos patrones diferentes. El tipo 1 o patrón difuso es el más común e inespecífico. Éste se divide a su vez en dos subtipos: el subtipo-1-moderado, caracterizado por una apariencia esponjosa del árbol arterial distal con múltiples vasos está presente en pacientes que suelen tener valores normales o casi normales de  $PaO_2$  y que aumentan al respirar oxígeno al 100%. El subtipo 1-avanzado es semejante al subtipo 1-moderado, pero con mayor afectación vascular. El subtipo 2, mucho más infrecuente, se caracteriza por la presencia de comunicaciones arteriovenosas individuales, y por estar presente en pacientes hipoxémicos, muy disneicos y con una respuesta modesta (o sin respuesta) a la administración de oxígeno al 100%. La angiografía pulmonar no es necesaria para el diagnóstico de SHP y solamente debería recomendarse (1) cuando el grado de hipoxemia es grave ( $PaO_2$  inferior a 60 mmHg); (2) cuando la respuesta al respirar oxígeno al 100% es modesta o nula y (3) ante la sospecha (por TC de tórax) de la presencia de malformaciones arte-

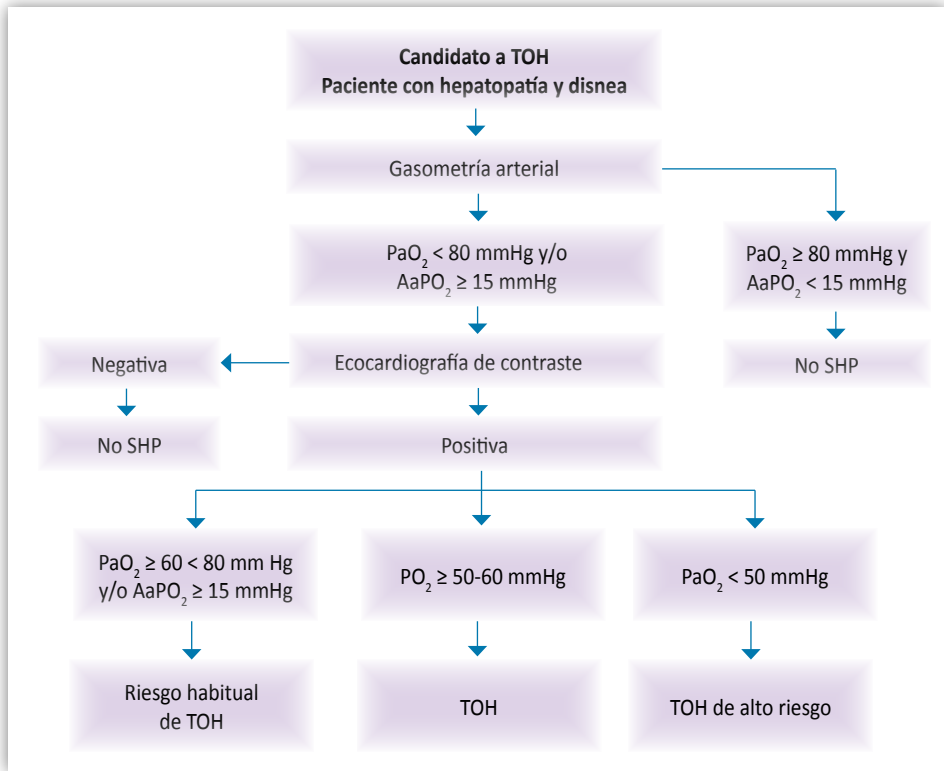


Figura 5. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome hepatopulmonar (SHP). Abreviaciones: PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno. AaPO<sub>2</sub>: gradiente alveolo-arterial de oxígeno. TOH: trasplante ortotópico hepático.

riovenosas, potencialmente accesibles a la embolización.

- TC de tórax:** suele ser útil para excluir enfermedades respiratorias crónicas coexistentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuando se sospecha el SHP.

### Tratamiento

Actualmente, no existe ninguna estrategia terapéutica médica eficaz para el SHP. Los datos de ensayos clínicos terapéuticos no controlados usando diversos tipos de fármacos, que incluyen análogos de somatostatina, β-bloqueantes, inhibidores de ciclooxigenasa, glucocorticoides, ciclofosfamida, NO inhalado, inhibidores del NO, antibióticos, almitrina e incluso, preparados de ajo abundante, no han demostrado mejoría alguna en la oxigenación arterial y la vasodilatación pulmonar subyacente. De ahí que nuevos ensayos clínicos multicéntricos aleato-

rizados, controlados con placebo, sean necesarios para investigar nuevas alternativas terapéuticas. En el ínterin, los pacientes con SHP e hipoxemia grave (PaO<sub>2</sub> igual o inferior a 60 mmHg) respirando aire ambiente son tributarios de oxigenoterapia domiciliaria continua.

La reducción de la hipertensión portal, podría hipotéticamente redundar en un beneficio sobre estos pacientes, dado el papel central de este trastorno en la patogénesis del SHP (todavía no totalmente esclarecido). Hasta la fecha, se han publicado unos pocos casos de la implantación de un *shunt* portosistémico intrahepático transyugular (TIPS). En nuestra experiencia, esta opción no ha sido beneficiosa a corto plazo sobre los valores gasométricos arteriales. En los casos de SHP subtipo 2 angiográfico, la embolización de las comunicaciones arteriovenosas pulmonares ha mostrado en un caso aislado una mejoría de la oxigenación arterial.

Actualmente el trasplante hepático (TOH) es el único tratamiento que ha resultado ser eficaz, con resolución completa del SHP en el seguimiento en un 80% o más de los casos practicados. Sin embargo, la mortalidad postoperatoria y el intervalo de tiempo hasta la resolución de la hipoxemia arterial ha demostrado ser mayor en pacientes con hipoxemia más grave ( $\text{PaO}_2$  inferior a 50 mmHg). En la serie más amplia de un solo centro, los pacientes con SHP tuvieron una supervivencia a los 5 años del orden del 76%, cifra que no difiere de los pacientes trasplantados sin SHP. Debido al pobre pronóstico sin TOH, el diagnóstico de SHP asociado a  $\text{PaO}_2$  inferior a 60 mmHg es una indicación imperiosa para TOH y de total prioridad. Por el contrario, la existencia de SHP muy grave con  $\text{PaO}_2$  inferior a 50 mmHg, asociado o no a *shunt* por gammagrafía de perfusión pulmonar (más específicamente conocido como índice de detección cerebral igual o superior al 20%), es un indicador de mal pronóstico postoperatorio y constituye, en la actualidad, una contraindicación casi absoluta en la mayoría de centros a escala mundial. La resolución espontánea del SHP y el desarrollo de PoPH, antes o después del TOH practicado a raíz de un SHP, es muy poco frecuente. En la figura 5 se muestra de forma esquemática el algoritmo diagnóstico y terapéutico del SHP.

### Bibliografía

1. Rodríguez-Roisín R, Krowka MJ, Herve P *et al.* ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24(5):861-80.
2. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991;90:693-700.
3. Galie N, Hoeper MM, Humbert M *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
4. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP *et al.* Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44(6):1502-10.
5. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL *et al.* Survival in Portopulmonary Hypertension: Mayo Clinic Experience Categorized by Treatment Subgroups. *American Journal of Transplantation* 2008;8:2445-53.
6. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl* 2003;9(12):1336-7.
7. Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F *et al.* Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2007;13(11):1506-14.
8. Melgosa MT, Ricci GL, García-Pagán JC *et al.* Acute and long-term effects of inhaled iloprost in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2010;16:348-56.
9. Rodríguez-Roisín R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome – A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
10. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ *et al.* Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37(1):192-7.
11. Rolla G, Brussino L, Colagrande O *et al.* Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:842-7.