

Manifestaciones pulmonares de las hepatopatías

Dr. Aldo Torre Delgadillo*

* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga N0. 15, Tlalpan, C.P. 14000, México D.F. Tel.: (55) 5573-3418, fax: (55) 5655-0942.

RESUMEN. Los síntomas respiratorios en el paciente hepatópata se limitaban anteriormente a la disnea condicionada por la presencia de líquido de ascitis a tensión. Actualmente sabemos que hasta 70% de los pacientes con cirrosis puede cursar con disnea no atribuible a la ascitis. La presencia de cortocircuitos intrapulmonares, hipertensión portopulmonar, aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, circulación hiperdinámica, várices pulmonares y síndrome hepatopulmonar tienen características específicas de presentación y, por otro lado, enfermedades específicas del hígado pueden cursar con manifestaciones pulmonares como sello distintivo propio. El presente trabajo aborda las manifestaciones pulmonares de las enfermedades hepáticas y aquellas enfermedades hepáticas que cursan con alteraciones respiratorias específicas, así como su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: ortodeoxia, platipnea, hipoxemia, portopulmonar, hepatopulmonar, cortocircuito

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones y síntomas pulmonares son comunes en los pacientes con enfermedad hepática crónica. Se ha establecido que 70% de los pacientes en evaluación para trasplante hepático presentan disnea, las alteraciones en los gases arteriales se han reportado hasta en 45%, y la alteración en las pruebas de función respiratoria en 50%.

Dentro del espectro de desórdenes pulmonares los vasculares son los más importantes como el síndrome hepatopulmonar, la hipertensión portopulmonar, el aumento en la permeabilidad vascular pulmonar, la circulación hiperdinámica, las várices pulmonares y el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA). El hidrotórax hepático como complicación de la hipertensión portal y las enfermedades específicas del hígado como la deficiencia de alfa-1 antitripsina, cursan con alteraciones dentro de la hepatopatía de base. En esta revisión nos concretaremos a hablar del síndrome he-

SUMMARY. Respiratory symptoms of the patient with chronic liver disease were limited to dyspnea in association with tense ascites. Up to 70% of cirrhotic patients might present with dyspnea not associated with ascites. Presence of intrapulmonary shunts, porto-pulmonary hypertension, increased vascular permeability, hyperdynamic circulation, pulmonary varices, and hepatopulmonary syndrome have specific forms of presentation. On the other hand, there are specific forms of liver disease that might present with hallmark pulmonary signs and symptoms. The aim of this chapter to analyze pulmonary manifestations of end-stage liver disease and forms of liver disease that might present with respiratory dysfunction, as well as adequate diagnostic and therapeutic approaches.

Key words: Orthodeoxia, platipnea, hypoxemia, porto-pulmonary, hepato-pulmonary, shunt.

patopulmonar, la hipertensión portopulmonar y el hidrotórax hepático.

SÍNDROME HEPATOPULMONAR (SHP)

El síndrome hepatopulmonar consiste en la tríada de disfunción hepática, dilataciones vasculares intrapulmonares e hipoxemia, en ausencia de alteraciones cardiopulmonares intrínsecas¹ (Cuadro 1).

Kennedy y Kundson fueron los primeros en usar el término de SHP al describir en un paciente con enfermedad hepática alcohólica la presencia de disnea e hipoxemia. Sin embargo, ésta no es la primera definición y descripción de la tríada, porque en 1884 Fluckiger describió a una mujer de 37 años con hepatopatía de base quien desarrolló cianosis y digitación cubital.^{2,3} Estudios actuales demuestran que 40% de los pacientes cirróticos tienen vasodilataciones intrapulmonares detectables, y entre 8-15% desarrolla alteraciones en la oxigenación que condiciona limitaciones funcionales importantes.⁴ Pocos da-

tos acerca del curso clínico una vez hecho el diagnóstico se conocen, se reporta una mortalidad de 41% con una media de seguimiento de 2.5 años (margen 1-5 años) después de establecido el mismo.⁵

Fisiopatología

Las dilataciones precapilares y capilares difusas (arriba de 500 micrómetros en áreas subpleurales, normal 8 a 10 micrómetros) son la observación patológica frecuente documentada en autopsia de pacientes con enfermedad hepática e hipoxemia.⁶ Las dilataciones vasculares se asocian con bajas resistencias al flujo pulmonar e incremento en el gasto cardíaco (*Cuadro 2*). Un potente vasodilatador, el óxido nítrico, es normalmente producido en el endotelio vascular pulmonar y directa-

mente afecta el músculo liso circundante, guardando relación directa con la producción de endotelina-1 pese a conocer el efecto vasoconstrictor de esta última. Es posible que el rol del óxido nítrico en el SHP sea mínimo, sirviendo como un promotor de la circulación hiperdinámica evidente. Por otro lado, la normalización de sus valores iniciales ha sido documentada en sujetos sometidos a trasplante, por lo que una relación directa entre sus valores parece existir con el grado de hipoxemia.⁷ Otras líneas de investigación sugieren que la producción de eicosanoides pulmonares se encuentra alterada y un influjo secundario de macrófagos intravasculares condicionan las dilataciones intrapulmonares⁸ (*Cuadro 3*).

El mecanismo de la hipoxemia es menos entendido. En la enfermedad hepática avanzada se ha atribuido a cortocircuitos intrapulmonares derecha-izquierda, defectos en la difusión alveolocapilar, alteraciones en la ventilación-perfusión alveolar, y defectos pulmonares restrictivos secundarios a derrame pleural o ascitis. El hablar de cortocircuitos intrapulmonares es sólo parcialmente cierto, porque un número de pacientes con SHP responden a oxígeno a 100%, situación que no se presenta en los cortocircuitos, por lo que hablar de dilataciones intrapulmonares es lo correcto. Las alteraciones en la oxigenación arterial parecen tener una relación directa con lo avanzado de la enfermedad hepática, e independientemente de las dilataciones intrapulmonares, los defectos de difusión en la membrana alveolocapilar y las alteraciones en la ventilación-perfusión contribuyen también a la hipoxemia. Con un incremento en los vasos precapilares, las moléculas de oxígeno tienen defectos en la difusión-perfusión, aunado a la circulación hiperdinámica, la cual agrava la hipoxemia por disminución en el tiempo de tránsito del eritrocito a nivel de la membrana alveolocapilar. Por último, se ha observado una disociación en la curva de la oxihemoglobina con elevación de

CUADRO 1
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME
HEPATOPULMONAR

a) Enfermedad hepática crónica	Cirrosis Hipertensión portal no cirrótica Hepatitis aguda fulminante Reacción a injerto
b) Hipoxemia arterial	Incremento en el gradiente alveolo-arterial de oxígeno > 20 mm Hg PaO ₂ < 70 mm Hg Saturación de hemoglobina < 88% por oximetría de pulso
c) Dilatación vascular intrapulmonar	Ecocardiografía contrastada positiva Perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina y tecnecio 99 Arteriografía pulmonar

CUADRO 2
HEMODINÁMICA PULMONAR EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Patrón hemodinámico	PMAP	GC	RVP	PCC
1. Circulación hiperdinámica NI o característica del SHP	↑	↑↑↑	↓	↓
2. Relacionado a volumen	↑	↑	↑	↑
3. Vasoconstricción/obliteración característica de HPP	↑↑↑	↑↓	↑↑↑	↓

PMAP: presión media arteria pulmonar, GC: gasto cardíaco, RVP: resistencias vasculares pulmonares, PCP: presión capilar pulmonar.

los niveles de 2,3 difosfoglicerato, condicionado por la alcalosis metabólica presente en los pacientes con daño hepático.⁹

Manifestaciones clínicas

Hasta en 80% de los pacientes con SHP las complicaciones de la hepatopatía crónica preceden a las manifestaciones pulmonares.¹⁰ Los datos clínicos más importantes son inicio insidioso de disnea, que cuando se incrementa al adoptar el paciente la posición de pie (platipnea) confirma el predominio de la vasodilatación en las bases pulmonares. Las telangiectasias, digitación cubital y cianosis son manifestaciones clínicas comúnmente descritas en el síndrome, teniendo sensibilidad y especificidad de 73% vs. 63%, 47% vs. 98%, 33% vs. 100%, respectivamente.¹¹

La duración de los síntomas respiratorios preceden al diagnóstico 4.8 años en promedio, lo que condiciona que la historia natural del SHP sea desconocida. La causa de muerte a menudo no es pulmonar, es secundaria a hemo-

rragia gastrointestinal, falla renal o sepsis.¹ Por otro lado, el tipo de enfermedad hepática crónica de base en el SHP varía, son las entidades criptogénica, alcohólica y hepatitis crónica activa las más frecuentes,¹² datos semejantes a los observados en población mexicana (*Cuadro 4*).

CUADRO 3

MEDIADORES POTENCIALES DE LAS DILATACIONES VASCULARES INTRAPULMONARES

Vasodilatadores incrementados	Vasoconstrictores disminuidos
Óxido nítrico	Endotelina
Factor auricular natriurético	Tirosina
Péptido relacionado con calcitonina	Serotonina
Neuroquinina A	Prostaglandina F2 α
Péptido intestinal vasoactivo	Angiotensina 1
Sustancia P	
Factor activador plaquetario	
Glucagón	

CUADRO 4

DISTRIBUCIÓN DE SHP EN LA POBLACIÓN CIRRÓTICA DEL INCMNSZ

	a) CBP	b) CHAN	c) Autoinmune	d) CHPN
Child A	0	0	2	0
Child B	1	2	3	2
Child C	1	3	2	2
Total	2	5	7	4

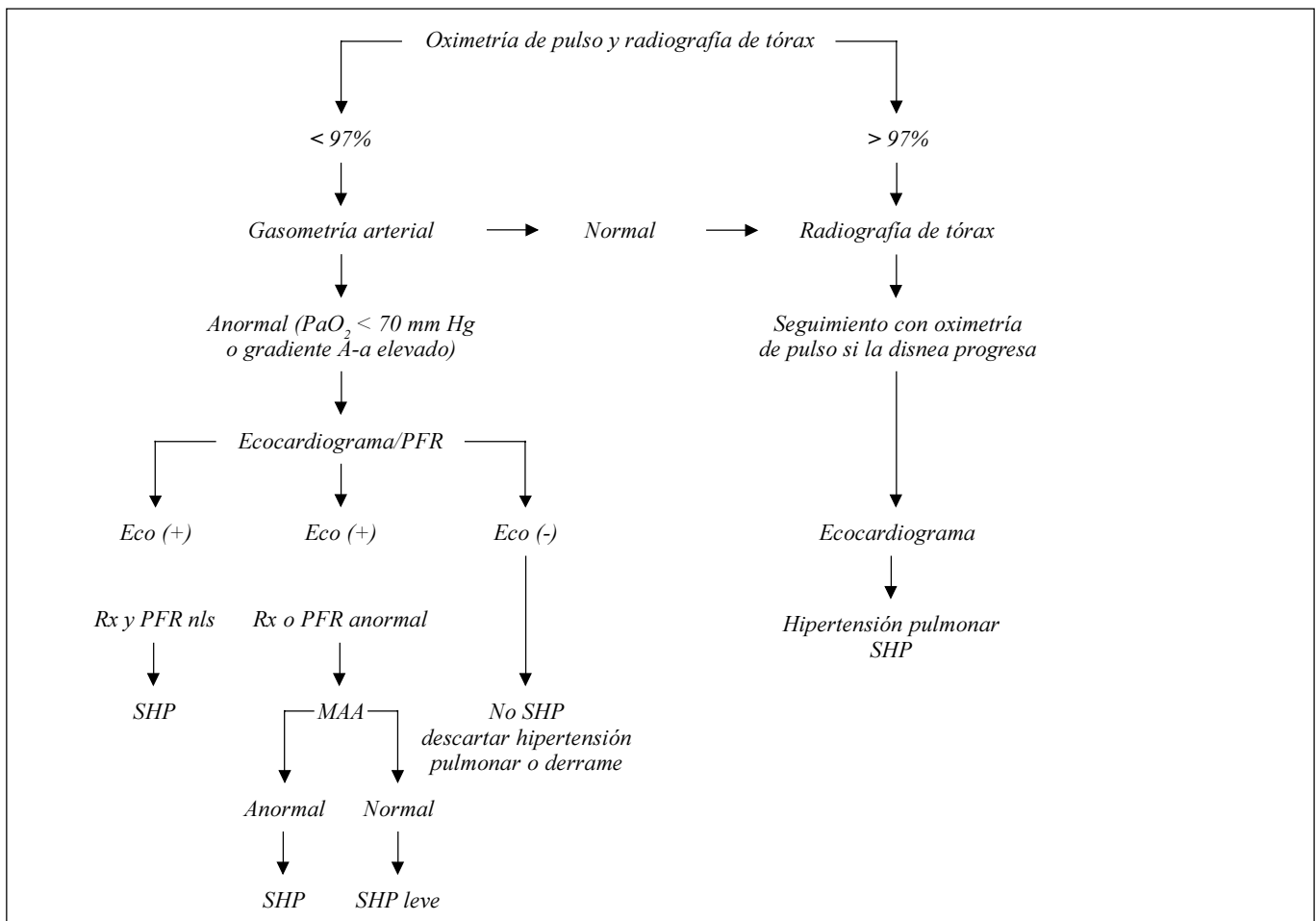
Torre A. y cols. N total = 120 pacientes, 30 por entidad y 10 por cada estadio Child.

CUADRO 5

HEMODINÁMICA PULMONAR Y SOBREVIDA AL TRASPLANTE HEPÁTICO EN HPP

Parámetro	Número	Mortalidad	p
PMAP > 35 mm Hg	29	14 (48)	0.003
PMAP < 35 mm Hg	14	0 (0)	
RVP > 250	20	11 (55)	0.003
RVP < 250	18	1 (6)	
GC > 8.0	7	1 (14)	
GC < 8.0	31	11 (35)	

** PMAP > 50 mm Hg (6/6 mortalidad 100%). PMAP: presión media de la arteria pulmonar, RVP: resistencias vasculares pulmonares (dinas seg cm), GC: gasto cardiaco. Krowka, et al. Liver Transplantation 6: 443-50, 2000.



SHP: síndrome hepatopulmonar, MAA: gammagrama con macroagregados de albúmina, ECO: ecocardiografía, PFR: pruebas de funcionamiento respiratorio, Rx: radiografía de tórax.

Figura 1. Evaluación de la disfunción pulmonar en la cirrosis.

Un hallazgo característico es la presencia de ortodeoxia hasta en 88%, la cual se define como una disminución en la PaO_2 de más de 3 mm Hg cuando el paciente adopta la posición de pie al estar acostado. Las pruebas de función respiratoria usualmente demuestran flujos espiratorios y volúmenes pulmonares normales, con reducción ocasional de los mismos secundario a derrames pleurales o ascitis. La radiografía de tórax no muestra alteración y los infiltrados intersticiales bilaterales en los lóbulos inferiores son infrecuentes.¹³

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Las alteraciones en el intercambio gaseoso pulmonar son las primeramente confirmadas. La hipoxemia arterial es definida por una PaO_2 menor de 70 mm Hg, que aunado a una diferencia alveolo-arterial > de 20 mm Hg son los marcadores de un intercambio gaseoso alterado. Hay que recordar, asimismo, que el gradiente alveolo-arterial tien-

de a ser más amplio con la edad, y que la hiperbilirrubinemia puede cursar con saturaciones falsamente bajas. La oximetría de pulso es una modalidad no invasiva que puede ser usada en la medición de la hipoxemia, con sensibilidad de 97%, y especificidad de 76% en los casos graves, definidos los mismos por una PaO_2 menor de 60 mmHg, por lo que de su medición emerge una prueba exitosa en la determinación de hipoxemia en el cirrótico.¹¹

La ecocardiografía contrastada, el gammagrama perfusorio y la arteriografía pulmonar son las modalidades diagnósticas usadas para detectar dilataciones intrapulmonares. La técnica más usada es la ecocardiografía contrastada transtorácica, la cual consiste en agitar salino creando microburbujas visibles y que son usadas como medio de contraste. Una prueba positiva es aquella que visualiza las microburbujas administradas en cavidades izquierdas a partir del tercer latido posterior a la administración.¹⁴ La visualización inmediata del medio de

contraste indica cortocircuito intracardiaco. Múltiples estudios han demostrado ecocardiograma contrastado positivo sin hipoxemia hasta en 10 a 20%, lo que puede representar una forma silente del SHP. La ecocardiografía transesofágica incrementa la sensibilidad en la detección de las dilataciones intrapulmonares, se identifica quizá en estadios más tempranos el SHP, pero tiene el inconveniente de ser una técnica invasiva.

El gammagrama perfusorio con radionúclidos usando macroagregados de albúmina marcados con Tc99 es otra herramienta diagnóstica, siendo positivo con captación extrapulmonar mayor de 5%. Tiene la ventaja sobre la ecocardiografía contrastada en la especificidad para la presencia del SHP, aun en presencia de patología pulmonar intrínseca,¹⁵ siendo exitoso en la cuantificación del cortocircuito, y en el seguimiento de la progresión o resolución de la enfermedad.

La angiografía pulmonar es una modalidad diagnóstica invasiva sin aplicación como método diagnóstico. Su aportación es identificar dos patrones angiográficos: tipo I o patrón esponjiforme-difuso y tipo II o comunicaciones arteriovenosas pequeñas. Por otro lado, tiene un rol terapéutico en el SHP con pobre respuesta a oxígeno al 100% (definida como una $\text{PaO}_2 < 150$ mm Hg), y lesiones tipo II, las cuales pueden ser tratadas por radiología intervencionista.¹⁶

Recientes estudios han mostrado que la tomografía computada de tórax de alta resolución es útil en el diagnóstico de SHP, correlacionando la gravedad de las alteraciones en el intercambio gaseoso con el grado de dilataciones intrapulmonares¹⁷ (*Figura 1*).

Las pruebas de funcionamiento pulmonar son estudios complementarios, porque excluyen defectos primarios de la función pulmonar que contribuyen a la hipoxemia en los pacientes con hepatopatía. En adición, una capacidad de difusión reducida, ante pruebas de función respiratoria normales, debe hacer sospechar fuertemente en dilataciones vasculares intrapulmonares.¹⁸

TRATAMIENTO

No hay tratamiento médico efectivo para el SHP. Somastostatina, amiltrina, indometacina, L-NAME, plasmaféresis, garlic, ciclofosfamida, prednisona, aspirina y azul de metileno, son los fármacos que se han utilizado sin mayor éxito. La aspirina incrementó la PaO_2 ¹⁹ en algunos reportes de casos, y en un subsecuente estudio abierto el garlic ha sugerido efecto benéfico administrado por un mínimo de seis meses con aumento promedio de 10 mm Hg en la PaO_2 .²⁰

Tres reportes de este caso han sugerido que los cortocircuitos intrahepáticos transyugulares (TIPS) mejoran el intercambio gaseoso en el SHP, pero sin revertir los cortocircuitos intrapulmonares y causando redistribución del flujo sanguíneo pulmonar a las zonas de ventilación-perfusión normal y subsecuente aumento en el gasto cardiaco.²¹

La radiología intervencionista, a través de embolectomía, ha sido útil en los casos de SHP tipo II, pero con respuesta temporal, porque meses o años después de la misma reaparecen lesiones adicionales discretas.²²

El trasplante hepático es la única terapia exitosa en el SHP, condicionando resolución total o mejoría significativa en más de 85% de los pacientes. La normalización de la oxigenación requiere un promedio de 15 meses. Dentro de los factores pronóstico se ha establecido que los pacientes con hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg) tienen mayor riesgo de mortalidad posttrasplante a 90 días 30% vs. 16%,²³ y captaciones por gammagrama perfusorio > de 30%, llegando incluso a ser estos dos puntos contraindicaciones para el trasplante. El tiempo promedio de ventilación mecánica posttrasplante 23 días, con márgenes de 4 a 77, y la estancia en la unidad de Terapia Intensiva oscila entre cuatro y 120 días. Las principales causas de mortalidad postquirúrgica incluyen hipoxemia refractaria y falla multiorgánica, hemorragia intracerebral, sepsis y trombosis venosa portal.²⁴

HIDROTÓRAX HEPÁTICO

Es caracterizado por la presencia de líquido de ascitis en el espacio pleural del paciente cirrótico en ausencia de enfermedad pulmonar o cardiaca primaria.²⁵ Muestra una prevalencia de 4 a 10%, se desconoce el mecanismo preciso de su formación. Se postula que el hidrotórax se forma por el paso transdiafragmático del líquido de ascitis a través de defectos en los linfáticos diafragmáticos, hipoalbuminemia, hipertensión de la vena ácigos, ruptura del conducto torácico y un gradiente de presión elevado a través de los defectos diafragmáticos.²⁶ El derrame es típicamente un transudado y se localiza en el hemitórax derecho en la mayoría de los casos. Los criterios de Light ayudan a diferenciar el hidrotórax de la enfermedad pleural primaria o exudado, por lo que los márgenes de líquido pleural/líquido de ascitis tienden a ser altos para leucocitos, TP, albúmina y DHL.

La inyección de coloide marcado con Tc99 hacia la cavidad peritoneal es una forma sencilla y rápida de confirmar el paso transdiafragmático del líquido de ascitis,

aun en ausencia de ascitis clínica, con una sensibilidad de 71% y especificidad de 100%.²⁷

TRATAMIENTO

El manejo es complicado. El tratamiento médico es similar al del paciente con ascitis. Las medidas iniciales se orientan a un balance de sodio negativo vía restricción de la ingesta de sodio, así como el uso de diuréticos. Por la lenta movilización del líquido del espacio pleural, estas terapias con frecuencia llevan a depleción de volumen intravascular, azoemia prerrenal, disturbios hidroelectrolíticos, encefalopatía hepática y pérdidas proteicas, con poca o nula mejoría en los síntomas. La pleurodesis terapéutica y las intervenciones quirúrgicas se han reportado en series de casos pequeñas, con éxito poco durable y serias complicaciones como hemorragia e infección.²⁸ Las paracentesis de grandes volúmenes no benefician a estos pacientes porque aun pequeñas cantidades de líquido de ascitis pueden cruzar el diafragma y causar síntomas respiratorios.

Los cortocircuitos portosistémicos intrahepáticos transyugulares (TIPS) han sido desarrollados como una técnica angiográfica para disminuir la presión portal.²⁹ El mecanismo primario de acción es la reducción de la presión portal, con resultante reducción en la producción de ascitis. Ante esto y si se postula que el hidrotórax es primariamente causado por la acumulación de líquido de ascitis en la cavidad pleural, los TIPS pueden ser efectivos, con éxito incluso de hasta 80%,³⁰ mostrando descenso promedio de la presión portal debajo de 12 mm Hg y secundariamente estimulando la excreción fraccionada de sodio, incremento en las concentraciones séricas de albúmina y mejoría secundaria de la reserva hepática.³¹ Las complicaciones se presentan entre 7 y 45%, siendo las más frecuentes encefalopatía y oclusión del stent. Los grupos más afectados son la edad > de 65 años y hepatopatía descompensada.³² La duración del beneficio clínico del TIPS varía de 39 a 926 días, con cifras promedio de 272.³³ Por último, en aquellos pacientes refractarios y de alto riesgo la colocación del TIPS debe ser seleccionada como la transición al trasplante hepático.

HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR (HPP)

La asociación entre hipertensión de la arteria pulmonar e hipertensión portal es denominada HPP. Se define como una presión media de la arteria pulmonar > 25 mmHg y una presión capilar en cuña < 15 mm Hg en

un paciente con hipertensión portal. Un gradiente transpulmonar elevado (presión media de la arteria pulmonar–presión capilar en cuña > de 10 mmHg) o una resistencia vascular pulmonar > a 120 dinas/seg/cm, es una definición menos usada.

La asociación entre hipertensión pulmonar y cirrosis fue primeramente reconocida en 1951³⁴ y por muchos años se sugirió que los cortocircuitos quirúrgicos condicionaban un riesgo mayor de HPP. Treinta años después del reporte inicial, la relación entre cirrosis e hipertensión pulmonar fue confirmada en series grandes de autopsia, donde la prevalencia de HPP fue de 0.73% comparado con 0.13% de los sujetos sin cirrosis.³⁵ Un estudio posterior prospectivo en pacientes con hipertensión portal sometidos a cateterismo cardiaco derecho mostró una prevalencia de 2% a la HPP, sin encontrar un riesgo incrementado posterior a las cirugías de derivación.³⁶

El colegio americano de tórax clasifica a la HPP como una forma secundaria de la hipertensión pulmonar, asentando que dicha entidad puede incluso ocurrir en pacientes con hipertensión portal sin lesión hepática. Estudios recientes en pacientes referidos a trasplante hepático sugieren que la prevalencia de HPP quizá sea tan alta como de 3.5% a 12.5%, se estima que la cirrosis es la causa de 7.3% de todos los casos de hipertensión pulmonar.

Manifestaciones clínicas

La HPP frecuentemente presenta síntomas progresivos no específicos como fatiga, disnea y edema periférico. La gravedad de los síntomas empeora conforme aumenta la hipertensión intrapulmonar.³⁷ Sin embargo, síntomas similares son comunes en la cirrosis sin hipertensión pulmonar, y vistos en el síndrome hepatopulmonar, por lo que se requiere alto grado de suspicacia para el diagnóstico. Clínicamente la presentación es semejante en hombres y mujeres, con edad promedio de 41 años (márgenes 2-76). Los síntomas más comunes fueron disnea de esfuerzo en 81 a 96%, síncope 24-29%, y dolor torácico en 15 a 24%. A la exploración física un segundo ruido acentuado se encuentra en 65 a 82% de los casos, y la presencia de soplo sistólico en 46 a 69%. Electrocardiográficamente las alteraciones encontradas consisten en hipertrofia ventricular derecha, desviación del eje a la derecha, bloqueo de rama derecha o ambos.^{36,38}

Al comparar con hipertensión pulmonar primaria no hay diferencias en cuanto a la edad, presión arterial sistólica media y frecuencia cardiaca. Sin embargo, el índice cardiaco y la presión media de la arteria pulmonar son más bajos en los pacientes con HPP comparados con

la hipertensión pulmonar primaria, sugiriendo que la presencia de la circulación hiperdinámica se contraponen a la gravedad de la hipertensión pulmonar. Ecocardiográficamente se confirman diferencias entre la HPP y la hipertensión pulmonar primaria, revelando insuficiencia tricuspídea y crecimiento auricular-ventricular derecho en 80-90% de las hipertensiones pulmonares primarias vs. 50-60% de la HPP. La insuficiencia tricuspídea en cirrótico con presiones pulmonares normales se ve sólo en 20% de los casos, y no hay evidencia de crecimiento de cavidades.

Historia natural

La prevalencia y gravedad de la HPP no parece correlacionar con el grado de disfunción hepática sintética, flujo de la vena álgica o la gravedad de la hipertensión portal en la cirrosis.³⁶ Sin embargo, la sobrevida en la hipertensión pulmonar correlaciona con la gravedad de la disfunción cardíaca derecha, evaluado por el grado de elevación en la presión auricular derecha y la disminución subsecuente en el gasto cardíaco. Acorde con esto, la sobrevida parece ser mayor en la HPP que en la hipertensión pulmonar primaria (sobrevida a cinco años 50% vs. 25%), posiblemente relacionado con los efectos benéficos de la circulación hiperdinámica.³⁸ Ante esto, la HPP es generalmente progresiva y tiene alta probabilidad de contribuir a la morbimortalidad en el paciente cirrótico afectado.

Patogénesis

Las alteraciones histológicas pulmonares en la HPP son iguales a las encontradas en la hipertensión pulmonar primaria e incluyen proliferación e hipertrofia del músculo liso, fibrosis concéntrica de la íntima, arteriopatía plexogénica y vasculitis necrotizante. La causa de estas alteraciones permanece sin entenderse. En la hipertensión pulmonar primaria la función endotelial afectada, aunado al crecimiento y proliferación de los fibroblastos parecen tener un rol importante en la patogénesis. La producción local de vasoconstrictores como endotelina-1 y serotonina, con una disminución en la producción de vasodilatadores como el ON y prostaglandinas tienen relación directa con la presencia de la HPP (*Cuadro 3*). Por otro lado, la lesión endotelial y el flujo pulmonar acrecentado en relación con la circulación hiperdinámica en unión con los mediadores vasoactivos espláncnicos a través de sus colaterales portosistémicos, representan un rol primario en la HPP.³⁹

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Se ha evaluado la utilidad diagnóstica de varios predictores clínicos como hipertensión sistémica, segundo ruido acentuado, presión de la arteria pulmonar y dilatación ventricular derecha, alteraciones electrocardiográficas y en la radiografía de tórax, todas en lo general específicas, pero con pobre sensibilidad.⁴⁰ Muchos centros de trasplante realizan de rutina ecocardiograma en los candidatos por arriba de 40 años y proceden a cateterización derecha si la presión arterial pulmonar es > 50 mm Hg, o con evidencia de dilatación ventricular derecha o hipertrofia.

TRATAMIENTO

El tratamiento es paliativo. En la hipertensión pulmonar primaria la respuesta vasomotora a ON inhalado o epoprostenol intravenoso (PGI-2) muestra una disminución significativa en la resistencia vascular pulmonar y presión media de la arteria pulmonar. También se ha confirmado que la administración de bloqueadores de canales de calcio prolonga la sobrevida. Sin embargo, la nifedipina ha sido reportada que incrementa la presión portal en los pacientes con cirrosis y quizá aumente el riesgo. En adición la anticoagulación no es recomendada y los bloqueadores beta adrenérgicos son generalmente evitados para prevenir la depresión cardíaca. La infusión crónica de epoprostenol ha sido evaluada en la hipertensión pulmonar primaria mostrando mejorar la sobrevida y los datos clínicos, al ser un puente exitoso al trasplante pulmonar, obteniendo resultados similares en la HPP, y sirviendo de puente al trasplante hepático.^{41,42} Por último, se ha reportado el efecto benéfico del mononitrato de isosorbide tanto en la hipertensión pulmonar como en la HPP.⁴³

La eficacia del trasplante hepático permanece controvertida. La HPP grave (presión media de la arteria pulmonar > 50 mm Hg) es una contraindicación al trasplante dada la mortalidad preoperatoria cercana a 40% e irreversibilidad de la hipertensión pulmonar. Aquellos con hipertensión pulmonar leve (presión media de la arteria pulmonar < 35 mm Hg) parecen no tener un riesgo incrementado de mortalidad cardiopulmonar posterior al trasplante (*Cuadro 5*).

REFERENCIAS

1. Castro M, Krowka MJ, Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clinics Chest Medicine* 1996; 17: 35-48.

Manifestaciones pulmonares de las hepatopatías

2. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-9.
3. Fluckinger M. Vorkommen von trommelshlagelformigen finger und phalanger ohne chronische veränderung an den lungen oder am herzen. *Wien Med Wochenschr* 1884; 34: 1457.
4. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-8.
5. Scott VL, Dodson SF, Kang Y. The hepatopulmonary syndrome. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 23-41.
6. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: S31-S35.
7. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Scappaticci E, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998; 129: 375-8.
8. Chang SW, Ohara N. Increased pulmonary vascular permeability in rats with biliary cirrhosis: role of thromboxane A2. *Am J Physiol* 1992; 264: L245-L252.
9. Zimmon DS. Oxyhemoglobin dissociation in patients with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1967; 52: 647-54.
10. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-21.
11. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 859-65.
12. Rodríguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
13. Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 414-22.
14. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER et al. Intrapulmonary vascular dilations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990; 97: 1373-8.
15. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, et al. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular changes by a quantitative radio-nuclide method. *Am J Med* 1977; 63: 746-54.
16. Ceruda JJ, Krowka MJ, Dickson ER, et al. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995; 21: 96-100.
17. Lee HJ, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (Hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999 May, 211(2): 559-53.
18. Plevak DJ. The crucible: forum on critical care issues in liver transplantation. Cardiopulmonary concerns. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 306.
19. Yang JY, Choi JY, Ko JT et al. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics* 1996; 97: 917-20.
20. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastro* 1998; 27: 232-5.
21. Hagler JL, Lang KA, Johnson SP, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 455-8.
22. Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-66.
23. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *May Clin Proc* 1997; 72: 44-53.
24. Wiesendanger T, Gille D, Boillot O et al. Late resolution of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1488-90.
25. Morrow CS, Kantor M, Armen RN. Hepatic hydrothorax. *Ann Intern Med* 1958; 49: 193-203.
26. Menten BB, Kayhan B, Gorgui A, et al. Hepatic hydrothorax in the absence of ascitis: report of two reviews of the mechanism. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 781-8.
27. Rubinstein D, McInnes IE, Dudley FJ et al. Hepatic hydrothorax in the absence of clinical ascitis: management. *Gastroenterology* 1985; 88: 188-91.
28. Moroux J, Perrin C, Venissac N, et al. Management of pleural effusion of cirrhotic origin. *Chest* 1996; 109: 1093-6.
29. Richter GM, Roeren T, Roesele M et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Curr Opin Radiol* 1992; 4: 70-82.
30. Haskal ZJ, Zuckerman J. Resolution of hepatic hydrothorax after transjugular portosystemic shunt (TIPS) placement. *Chest* 1994; 106: 1293-5.
31. Quiroga J, Sangro B, Núñez M, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascitis: effect on clinical, renal, humoral and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995; 21: 986-94.
32. Martinet JP, Fenyves D, Legault L, et al. Treatment of refractory ascitis using transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): a caution. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 161-6.
33. Jeffries MA, Kazanjian S, Wilson M et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and liver transplantation in patients with refractory hepatic hydrothorax. *Am Assoc Study Liver Dis* 1998; 416-23.
34. Mantz F, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resultant cor pulmonale. *AMA Arch Pathol* 1951; 52: 91-7.
35. McDonnell P, Toye P, Hutchins G. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 437-41.
36. Hadengue A, Benhayoun M, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-8.
37. Rubin L. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
38. Robalino B, Moodie D. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 492-8.
39. Panos R, Baker S. Mediators, cytokines and growth factors in liver-lung interactions. *Clin Chest Med* 1996; 17: 151-69.
40. Kuo P, Plotkin J, Johnson L, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 980-6.
41. Krowka M, Frantz R, McGoon M, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol: a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641-8.
42. Kuo P, Johnson L, Plotkin JM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998; 65: 457-9.
43. Ribas J, Angrill J, Barbera J et al. Isosorbide 5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Euro Respir J* 1999; 13: 210-2.