

Síndrome hepatopulmonar

Elvira Martínez Leyva,* Víctor Hugo Jiménez Zepeda,**
Leo Antonio Gallardo Alonso,* Ivonne Álvarez Martínez*

RESUMEN

Las manifestaciones pulmonares de la enfermedad hepática pueden incluir presencia de hipertensión pulmonar, daño pulmonar agudo, enfermedad obstructiva o restrictiva del pulmón, fibrosis intersticial, derrame pleural y otras causas de deterioro del intercambio gaseoso, entre ellos el síndrome hepatopulmonar. El síndrome hepatopulmonar es una entidad clínica observada en asociación con insuficiencia hepática con una incidencia reportada de 13 a 47%. Usando el modelo animal de Chang, Fallon y colaboradores, se ha abierto una nueva dimensión en el entendimiento del síndrome hepatopulmonar. Mientras seguimos en espera de hallazgos de biología molecular para comprender la fisiopatogenia del síndrome hepatopulmonar, el trasplante hepático ortotópico es la única terapia para esta entidad clínica.

Palabras clave: Síndrome hepatopulmonar, trasplante hepático ortotópico, modelo de Chang.

INTRODUCCIÓN

La afectación pulmonar es común en pacientes con hipertensión portal y puede manifestarse de diversas formas, puede incluir hipertensión pulmonar, daño pulmonar agudo, enfermedades obstructivas o restrictivas, fibrosis intersticial, derrame pleural y deterioro del intercambio gaseoso, de los cuales el síndrome hepatopulmonar es una manifestación^{1,2} (*Cuadro I*). Esta variedad de entidades clínicas en asociación con enfermedad hepática puede clasificarse como enfermedad del parénquima pulmonar

ABSTRACT

Pulmonary disease manifestations of liver failure may include pulmonary hypertension, acute lung injury, restrictive or obstructive diseases, interstitial fibrosis, pleural effusion and various impairments of pulmonary gas exchange, of which the hepatopulmonary syndrome is one entity. Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a disease entity that is seen in association with liver failure and is one of the many extrahepatic manifestations of liver failure, with a reported incidence of 13 to 47%. Using Chang's animal model Fallon and colleagues opened a new dimension into the current understanding of hepatopulmonary syndrome. While we await further evidence of the molecular biology of the syndrome, Orthotopic liver transplantation remains the only therapy for this disease.

Key words: Hepatopulmonary syndrome, orthotopic liver transplantation, Chang's model.

o enfermedad vascular pulmonar. El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una de las manifestaciones extrahepáticas de la insuficiencia hepática con incidencia de 13 a 47%.^{3,4} Esta nomenclatura de síndrome hepatopulmonar (SHP) ha sido algo controvertida y se le han dado otros nombres como síndrome de desequilibrio alveolocapilar y defecto perfusorio difuso.⁵

DEFINICIÓN

La tríada de enfermedad hepática, hipoxemia y dilataciones vasculares intrapulmonares ha sido la principal característica involucrada en esta enfermedad.⁶ El grado de enfermedad hepática es variable y el síndrome se ha visto tanto en pacientes con clase A y C de la clasificación de Child Pugh, en presencia o ausencia de hipertensión portal y en sujetos con rechazo crónico de injerto trasplantado o insuficiencia hepática fulminante.⁷ El grado de hipoxemia es definido como una presión arte-

* Servicio de Anestesia, Centro Médico ABC.

** Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Recibido: 17/06/05. Aceptado: 04/07/05.

Correspondencia: Dra. Elvira Martínez Leyva

Centro Médico ABC, Servicio de Anestesiología
Sur 132 núm. 108, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.
E-mail: elvirama@hotmail.com

rial de oxígeno (PaO_2) menor de 70 mm Hg o un gradiente alveoloarterial de oxígeno de más de 20 mm Hg.⁸ Las dilataciones vasculares pulmonares son importantes en la evolución del proceso de enfermedad y contribuyen en gran medida al desarrollo de hipoxemia. Estas dilataciones vasculares pueden ser demostradas a través de ecocardiograma con empleo de medio de contraste, estudio con tecnecio 99 y macroagregados de albúmina (TC99MAA) o angiografía pulmonar.^{9,10}

HISTORIA

La primera vez que se empleó el término síndrome hepatopulmonar para describir esta entidad clínica fue en un paciente con cirrosis por ingesta crónica de alcohol, disnea e hipoxemia en 1977 (Kennedy y Kundson¹¹). Sin embargo, ésta no fue la primera descripción de la tríada clásica en la literatura. En

1884, Fluckiger describió una mujer de 37 años de edad que desarrolló cianosis y disnea; era portadora de insuficiencia hepática secundaria a sífilis.¹² En 1956, Rydell y Hoffbauer¹³ describieron el segundo caso registrado en la literatura: un paciente que desarrolló síndrome hepatopulmonar, en quien además se documentó de forma clara una desaturación de 73% y un cortocircuito calculado en 40%, aproximadamente; la causa de insuficiencia hepática en este enfermo fue la presencia de cirrosis juvenil. En ambos casos descritos en la literatura, el examen *post mortem* pudo confirmar la existencia de dilataciones vasculares y, por tanto, presencia de anomalías pulmonares en ambos sujetos. En 1994, Krowka y Cortese¹⁴ consolidaron la definición de síndrome hepatopulmonar limitándose a una presión arterial de oxígeno (PaO_2) menor de 70 mm Hg. Esto debido a la presencia de muchos pacientes con enfermedad hepática y dilataciones intravasculares documentadas mediante ecocardiografía de contraste, pero sin la evidencia de hipoxemia.¹⁵

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas del síndrome hepatopulmonar son variadas. Más de 80% de los casos con este síndrome presentan complicaciones asociadas a la cirrosis antes de la presencia de manifestaciones pulmonares; sin embargo, lo contrario también puede ser válido.¹⁶ Los pacientes pueden tener una historia de síntomas respiratorios por algunos años antes de presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática.¹⁷ La enfermedad se presenta en todos los tipos de cirrosis; sin embargo, previamente se creía que era una entidad exclusiva de pacientes con cirrosis alcohólica o criptogénica.¹⁸ Algunos enfermos pueden presentar disnea de ejercicio, platipnea y ortopnea.¹⁹ Otros hallazgos incluyen presencia de cianosis y telangiectasias que son marcadores clínicos de la evolución de manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad.²⁰ El desarrollo de dilataciones intravasculares es un requisito absoluto para la presencia de sintomatología respiratoria. Estas dilataciones vasculares resultan en cortocircuitos de derecha a izquierda que, sin embargo, pueden ser vis-

Cuadro I. Causas de disnea en el paciente con cirrosis.

Enfermedad pulmonar

Parénquima alveolar

- a) Neumonía por aspiración
- b) Atelectasias basales
- c) Enfermedad intersticial
 - Neumonía intersticial linfocítica
 - Alveolitis fibrosante
 - Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- d) Edema pulmonar no cardiogénico
- e) Hemorragia pulmonar
- f) Síndrome hepatopulmonar
- g) Hipertensión portopulmonar
- h) Extraparenquimatosas
 - Derrame pleural
 - Restricción por ascitis a tensión

Enfermedad extrapulmonar

- a) Cardiomiopatía cirrótica
- b) Miopatía cirrótica
- c) Disfunción cronotrópica
- d) Debilidad muscular
- e) Desacondicionamiento físico e inmovilidad prolongada

Adaptado de Budhijara R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: A tale of two circulations. *Chest* 2003; 123 (2).

tos en otras entidades clínicas, como telangiectasia hemorrágica hereditaria (Osler Weber Rendu), síndrome carcinoide, schistosomiasis, equinococosis, amibiasis y cirrosis juvenil.^{13,21-25} Tanto el ecocardiograma como el estudio con Tc99MAA son capaces de mostrar estas dilataciones vasculares.

Krowka y colaboradores¹⁶ demostraron una mortalidad de 41% para pacientes hospitalizados en la Clínica Mayo (Rochester, Minn) siendo las principales causas de muerte: hemorragia gastrointestinal, sepsis e insuficiencia renal.¹⁶ La insuficiencia respiratoria e hipoxemia no fueron la causa primaria del fallecimiento en este grupo de pacientes. El tiempo transcurrido entre el deceso y el diagnóstico fue de 2.5 años. En la Universidad de Pittsburgh se han descrito rangos de mortalidad más bajos. La presencia de ortodeoxia, definida como el decremento de la PaO₂ mayor a 3 mm Hg, ocurre en aproximadamente 80% de los pacientes con síndrome hepatopulmonar y no es el único hallazgo de la enfermedad.²⁶ El grado de hipoxemia ha sido reportado tan bajo como 35 mm Hg.^{27,28} La hipoxemia vista en este grupo de pacientes frecuentemente condiciona la aparición de eritrocitosis que, ocasionalmente, puede ser confundida con policitemia vera. La frecuencia de este hallazgo es desconocida; sin embargo, pacientes con síndrome hepatopulmonar usualmente tienen niveles de hematocrito superiores a los de sujetos con cirrosis sin síndrome hepatopulmonar con grado comparable de enfermedad.

CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS

Las alteraciones patológicas que causan síndrome hepatopulmonar son variadas, pero resultan en una vía patológica final que es común, en la cual los cambios vasculares facilitan el cortocircuito de sangre desoxigenada de la circulación venosa a la arterial. Numerosos estudios de autopsia han evaluado los cambios patológicos en esta entidad.²⁹⁻³² El defecto primario al parecer ocurre dentro de la circulación vascular pulmonar.³³ El diámetro capilar pulmonar normal es de aproximadamente 8 mcm a 15 mcm.³⁴ Los pacientes que desarrollan síndrome hepatopulmonar pueden tener dilataciones de los vasos capilares y precapilares hasta un diámetro de 500

mum.³⁵ Berthelot y colaboradores³⁶ demostraron esto por primera vez mediante la inyección de gelatina microopaca a los vasos en estudios *post mortem* en 1966. Los cambios intravasculares pulmonares se localizan primariamente en la región pulmonar basal y estos hallazgos permiten explicar las manifestaciones clínicas de platipnea y ortodeoxia. Estas alteraciones vasculares resultan en un cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda y contribuyen a la presencia de hipoxemia en este síndrome. Otras alteraciones vasculares encontradas son la presencia de comunicaciones vasculares entre la arteria pulmonar y las venas pulmonares.³⁷ Estos canales de comunicación son observados de manera frecuente en las superficies pleurales y son más comúnmente reportados en estudios *post mortem* que las dilataciones capilares intrapulmonares.³⁴ Este tipo de cambios se presentan esencialmente como nevos arácneos pleurales y actúan como un canal directo para el tránsito de sangre desoxigenada a la circulación sistémica. Los nevos arácneos también se localizan en la región hilar.³⁸ La presencia de anastomosis venosas portopulmonares se ha descrito en pacientes con síndrome hepatopulmonar.³⁹ Estos canales de comunicación han sido demostrados por Calabresi, Fritts y Abelmann⁴⁰ y son verdaderos puentes anatómicos.⁴¹ Este tipo de comunicaciones resulta en comunicaciones vasculares entre las varices esofágicas o venas coronarias y las venas pulmonares. Estudios en animales (Khalil y colaboradores⁴²) demostraron tipos similares de comunicaciones cuando se indujo falla hepática en un modelo experimental. Otros tipos de comunicaciones vasculares que han sido demostradas en estudios *post mortem* incluyen aquellas que van desde las venas bronquiales a las venas pulmonares. Esta constelación de defectos patológicos, comunicaciones portopulmonares y comunicaciones arteriovenosas pleurales ocasionan hipoxemia profunda en los pacientes con síndrome hepatopulmonar.

CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS Y MECANISMOS DE HIPOXEMIA

Aunque las alteraciones patológicas que resultan en hipoxemia no han sido del todo elucidadas, los mecanismos señalados no son los únicos involucrados en la génesis de hipoxemia en los pacientes con sín-

drome hepatopulmonar. Entre los factores inmersos en el desarrollo de hipoxemia se encuentran las dilataciones vasculares precapilares y capilares en proximidad a los alvéolos; debido a esta anomalía de los vasos pulmonares, la oxigenación adyacente a los alvéolos es normal.⁴³ Además, este hiperflujo y la resultante disminución de la resistencia vascular pulmonar ocasionan tránsito sanguíneo acelerado a los pulmones y potencian el tránsito de sangre desoxigenada. Como resultado de las dilataciones vasculares en las bases pulmonares, se incrementa la discordancia ventilatoria/perfusoria (mismatch) en dichas zonas, mientras que la sangre en el ápex puede expresar una PaO₂ tan alta como 132 mm Hg (*Cuadro II*).⁸⁷ Estas dilataciones vasculares intrapulmonares no son necesariamente cortocircuitos verdaderos, ya que la PaO₂ en los pacientes con síndrome hepatopulmonar se incrementa en respuesta a la administración de oxígeno. Una PaO₂ de más de 600 mm Hg después de la administración de oxígeno al 100% excluye, por definición, el diagnóstico de cortocircuito. Sin embargo, este grado de respuesta no es siempre observado en pacientes con síndrome hepatopulmonar. Krowka²⁶ clasifica a estos enfermos como tipo 1 cuando la respuesta a la administración de oxígeno logra una PaO₂ mayor de 200 mm Hg. Un pequeño grupo de enfermos desarrolla hipoxemia profunda que no responde a la administración de oxígeno al 100%; este grupo de pacientes corresponde al tipo 2 de la clasificación de Krowka y son los que se supone tienen verdaderos cortocircuitos incapaces de lograr una PaO₂ mayor a 150/200 mm Hg. La causa de esta profunda hipoxemia es, sin embargo, aún desconocida. Estudios de angiografía pulmonar en este tipo de pacientes han demostrado grandes vasos sanguíneos en las bases pulmonares, angiomas arácneos o comunicaciones arteriovenosas directas que actúan como cortocircuitos anatómicos verdaderos.⁴⁴ El mecanismo de hipoxemia en pacientes con insuficiencia hepática es multifactorial. Se ha demostrado deterioro de la capacidad de difusión de oxígeno en aproximadamente 52% de los pacientes (Roizen/Rodríguez, Hourani y Davis).⁴⁵ La discordancia ventilación/perfusión juega un papel importante en el desarrollo de hipoxemia en pacientes con insuficiencia hepática, siendo la causa más común de hipoxemia

en ellos.⁴⁶ Los defectos de restricción pulmonar secundarios a derrame pleural y ascitis, además de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, juegan un papel importante en el desarrollo de hipoxemia en los pacientes con cirrosis. La desviación a la derecha de la curva de disociación y la resultante baja afinidad por la hemoglobina se consideraba antes como la principal causa de hipoxemia en los pacientes con cirrosis; sin embargo, no son factores que contribuyan de manera directa al desarrollo de síndrome hepatopulmonar.³⁰ El mecanismo supuesto para esta alteración de la curva de disociación de la hemoglobina es una elevación de los niveles eritrocitarios de 2-3 di-fosfoglicerato. La presencia de alcalosis metabólica o respiratoria que desarrollan los pacientes con insuficiencia hepática puede contrarrestar este efecto al desviar la curva de disociación hacia la izquierda.⁴⁹

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Los pacientes que presentan insuficiencia hepática e hipoxemia son altamente sospechosos para síndrome hepatopulmonar. Siempre se debe evaluar la presencia de hipoxemia. Existen numerosas modalidades diagnósticas disponibles en la actualidad. Estos estudios incluyen la realización de gasometría arterial y venosa, radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar (espirometría y estudios de difusión de CO), técnica de eliminación

Cuadro II. Anomalías del intercambio gaseoso en pacientes con enfermedad hepática.

- Alteraciones de ventilación/perfusión
- Cierre alveolar prematuro
- Respuesta vasoconstrictora a hipoxia
- Incremento de cortocircuitos intrapulmonares
- Colapso alveolar
- Atelectasias
- Edema pulmonar
- Hemorragia pulmonar
- Deterioro de la difusión de oxígeno alveolocapilar
- Defecto difusión/perfusión
- Dilatación de capilares pulmonares

Adaptado de Thorens JB, Junod AF. Hypoxemia and liver cirrhosis. *Eur Respir J* 1992; 5: 556-574.

múltiple de gas inerte (MIDGET), TC99MAA, ecocardiografía con medio de contraste, angiografía pulmonar, tomografía helicoidal e imagen de resonancia magnética (RMN).

El análisis gasométrico es esencial en la evaluación de pacientes cirróticos con disnea. Debe practicarse con el paciente en posición supina, la presencia de una PaO_2 menor a 70 mm Hg es parte importante en el diagnóstico de síndrome hepatopulmonar.^{1,2} Los estudios de función pulmonar son importantes en la exclusión de problemas pulmonares primarios que pueden contribuir al desarrollo de hipoxemia en el paciente cirrótico. Las pruebas de función pulmonar tienden a ser normales en pacientes con síndrome hepatopulmonar a excepción de una reducción de la capacidad de difusión de CO y presencia de procesos restrictivos en el 25% de los casos. El estudio de radiografía de tórax nos permite conocer datos que sugieren enfermedad parenquimatosa y derrame pleural. En pacientes con síndrome hepatopulmonar puede observarse un patrón retículo-nodular localizado primariamente en las bases pulmonares sugerente de un proceso intersticial.⁵⁰ El estudio MIDGET ha sido empleado por varios investigadores para distinguir entre "discordancia" ventilación/perfusión, cortocircuitos o alteraciones de difusión, como causa primaria de hipoxemia en pacientes con síndrome hepatopulmonar.⁵¹⁻⁵³ Este estudio también ha sido empleado para determinar el número de cortocircuitos.⁵⁴ Recientemente se ha calculado la fracción de cortocircuitos empleando la ecuación de Fick tanto en MIDGET como en estudios hemodinámicos, encontrando una concordancia elevada entre ambos métodos diagnósticos.⁵⁵ La TC99MAA es otro estudio diagnóstico cuyo principio es similar al de la ecocardiografía con medio de contraste; los macroagregados de albúmina tienen un diámetro de 20 mcm, se inyectan en la circulación periférica, no se espera que pase a la circulación pulmonar debido a que el diámetro vascular normal oscila entre 8 y 15 mcm; sin embargo, la presencia de estos macroagregados en el cerebro y riñones demuestran la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda. El inconveniente de este estudio es que no permite distinguir entre la pre-

sencia de cortocircuito intracardíaco o intrapulmonar.⁵⁷ La ecocardiografía con medio de contraste es el estándar de oro para el diagnóstico de dilataciones vasculares intrapulmonares en pacientes con síndrome hepatopulmonar. En este estudio se inyectan 10 mL de solución salina en la circulación pulmonar y la presencia de ésta en el corazón izquierdo confirma la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda. Normalmente microburbujas de aire inyectadas en la aurícula derecha llegan a los capilares pulmonares y son eventualmente reabsorbidas; sin embargo, la presencia de microburbujas de aire en el corazón izquierdo tres a cuatro latidos después de la aparición en la aurícula derecha demuestran la existencia de cortocircuitos intrapulmonares. Un importante elemento de este estudio es que excluye la presencia de un cortocircuito intracardíaco. Cuando existe un cortocircuito intracardíaco, las burbujas son vistas en la aurícula izquierda o ventrículo izquierdo inmediatamente después de su aparición en la aurícula derecha.⁵⁶ A través de la ecocardiografía transesofágica se ha intentado establecer de manera más precisa en qué segmento pulmonar se concentran predominantemente los cortocircuitos.⁵⁷

La cateterización de la arteria pulmonar es un estudio importante en los pacientes con síndrome hepatopulmonar que presentan un grado profundo de hipoxemia y falta de respuesta a la administración de oxígeno al 100%. La indicación preoperatoria de este estudio es la sospecha de hipertensión pulmonar concomitante.⁵⁸ La angiografía pulmonar permite identificar la presencia de cortocircuitos anatómicamente fijos dentro del pulmón o extrínsecos (portopulmonares o arteriovenopulmonares); este estudio se reserva para pacientes incapaces de generar una PaO_2 mayor de 200 mm Hg con la administración de oxígeno al 100%.

La tomografía helicoidal y la resonancia magnética de tórax tienen un papel cuestionable en la evaluación de síndrome hepatopulmonar, permiten en algunos casos descartar la presencia de enfermedad pulmonar primaria concomitante y son utilizados como métodos de exclusión dentro de la evaluación de este síndrome.

CAUSAS DE DILATACIONES VASCULARES INTRAPULMONARES

El hígado juega un papel importante en el desarrollo de alteraciones vasculares pulmonares, esto es también un punto medular en el desarrollo de hipertensión portopulmonar que, paradójicamente, es consecuencia de vasoconstricción pulmonar.⁵⁹ Como factores importantes en el desarrollo de estas entidades se ha propuesto el óxido nítrico y endotelina. La producción anormal de endotelina contribuye al desarrollo de vasoconstricción en pacientes con hipertensión portopulmonar; mientras que un incremento en los niveles de óxido nítrico o de óxido nítrico sintetasa contribuyen al desarrollo de vasodilatación en síndrome hepatopulmonar. La vasodilatación pulmonar ha sido estudiada usando un modelo animal desarrollado por Chang y Ohara⁵⁵ en la Universidad de Northwestern. Este modelo animal fue inicialmente empleado para demostrar y caracterizar los cambios fisiopatológicos del síndrome hepatopulmonar y correlacionarlos con el desarrollo de hipoxemia. Fallon y Abrams realizaron un estudio ampliado en la Universidad de Alabama.⁶⁰ Estos investigadores emplearon el modelo original de Chang, ligando el conducto hepático común, y demostraron que la presencia de hipertensión portal no es un requisito para el desarrollo de síndrome hepatopulmonar. Acompañaron a este estudio con la ligadura parcial de la vena porta en animales controles que no desarrollaron cirrosis. Los animales del grupo control no presentaron alteraciones del intercambio gaseoso y no tuvieron alteraciones en los niveles de óxido nítrico sintetasa endotelial e inducible (ONSe, ONSi). Los animales empleados como casos (aquellos con ligadura del conducto hepático común) presentaron cambios vasculares y alteraciones en el patrón de intercambio gaseoso. Se documentó una elevación de ONSe. Los niveles de ONSi no se encontraron elevados. El papel de ONSe se confirmó mediante la abolición de relajación vascular con la adición de L-arginina metil-ester al tejido pulmonar.⁴⁹ Este estudio incluyó la administración de indometacina. Los niveles de endotelinas no fueron medidos en este estudio; sin embargo, se sigue investigando al respecto. Se han realizado también estudios con

infusiones de azul de metileno el cual bloquea la estimulación del óxido nítrico sobre la guanilato ciclase soluble, hecho que ha resultado en mejoría de la hipoxemia.^{61,62} Dos ensayos clínicos han reportado el empleo de óxido nítrico en pacientes con síndrome hepatopulmonar y se ha evidenciado la presencia de mejoría de la oxigenación, hecho que no ha sido confirmado por la Universidad de Pittsburgh. Mayoral y colaboradores reportaron mejoría de la oxigenación después de la administración de óxido nítrico inhalado; sin embargo, se requiere de mayor investigación al respecto.^{51,63,64} Alteraciones de prostanoides y eicosanoïdes han sido postulados como mediadores responsables de la dilatación vascular en síndrome hepatopulmonar.⁵⁹ Ensayos clínicos con indometacina no han sido del todo concluyentes en cuanto a mejoría en el grado de oxigenación.⁶⁵ Recientemente, en Corea del Sur, Song y asociados⁶⁶ demostraron mejoría marcada de la hipoxemia en tres pacientes con síndrome hepatopulmonar y tratamiento prolongado con dosis bajas de aspirina. Sin embargo, los pacientes en esta serie reportada no contaban con los estudios adecuados para diagnóstico de síndrome hepatopulmonar. Esta respuesta sugiere un probable papel de los prostanoides y eicosanoïdes que no pueden ser excluidos como mediadores patogénicos.

Algunos otros mediadores han sido explorados como potenciales progenitores en la génesis de las alteraciones vasculares presentes en síndrome hepatopulmonar. Éstos incluyen a: endotoxina, factor de necrosis tumoral alfa, somatostatina, glucagón, prostaciclina y angiotensina II.^{63,66-70} Ninguno de estos mediadores ha sido claramente demostrado como factor importante en el desarrollo de dilataciones vasculares. A pesar de los resultados sobre estos mediadores, tanto somatostatina y sus análogos, como glucagón, con base en estudios moleculares han sido excluidos como factores importantes en el desarrollo de dilataciones vasculares.⁷¹ El papel de la colocación de TIPS (cortocircuito transyugular portosistémico) en los pacientes con síndrome hepatopulmonar también ha sido investigado.⁷² Tres estudios han reportado resultados diametralmente opuestos con respecto al papel de TIPS en los pacientes

con síndrome hepatopulmonar.^{61,73,74} Riegler y colaboradores, lo mismo que Selim y su grupo,^{61,75} reportaron mejoría de la hipoxemia en pacientes con síndrome hepatopulmonar, opuesto a lo encontrado por Corley y su grupo,⁷⁶ quienes no encontraron alteración del estado de hipoxemia en pacientes con TIPS. Los cambios hemodinámicos que resultan de TIPS condicionan un incremento inicial del índice cardiaco con disminución de las resistencias vasculares pulmonar y sistémica. Sin embargo, dos meses después de la colocación de TIPS existe normalización del índice cardiaco, pero las resistencias vasculares permanecen bajas.⁷⁶ Estos cambios patológicos ocasionan un incremento de flujo sanguíneo en la región basal pulmonar que normalmente tendría una PaO₂ más baja. El papel de TIPS debe ser evaluado con estudios posteriores para poder establecer afirmaciones al respecto.⁷²

TRATAMIENTO

Aunque el empleo de antagonistas de óxido nítrico ha mostrado mejoría en cuanto al grado de hipoxemia, sólo el trasplante hepático ha podido revertir los efectos de hipoxemia moderada a severa en pacientes con síndrome hepatopulmonar.^{26,78} Debemos señalar que existe controversia en si algunos pacientes con cirrosis pueden presentar de manera simultánea síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar (PPHTN);^{79,80} con excepción de un caso aislado de un paciente Japonés que presentó vasodilatación intrapulmonar e hipertensión portopulmonar, algunos otros casos han sido reportados en la literatura, pero la tendencia es a considerar a estas dos entidades como mutuamente excluyentes.⁸¹ PPHTN es definida como la presencia de presión arterial media pulmonar mayor de 25 mm Hg con presión capilar pulmonar en cuña normal en un paciente con hipertensión portal, la incidencia de esta entidad es de 4% en los pacientes con cirrosis.^{79,80} La incidencia de hipertensión pulmonar en la población general es de 0.13% y se incrementa a 0.73% en pacientes con cirrosis, reportándose cifras de hasta 4% en aquellos enfermos sometidos a evaluación pretrasplante.^{82,88}

El tratamiento médico del síndrome hepatopulmonar no ha sido el satisfactorio. Se han descrito algunas mejorías en el grado de desoxigenación con fármacos que tienen efectos sobre el óxido nítrico, pero estudios grandes no han podido demostrar una significativa respuesta a estos tratamientos.⁸³ Los predictores de reversibilidad con trasplante hepático (TH) incluyen: edad (los pacientes jóvenes presentan mayor grado de reversibilidad), grado de hipoxemia preoperatoria, número de cortocircuitos demostrados por angiografía y respuesta a la administración de oxígeno.⁸⁴ Aproximadamente 82% de los pacientes sometidos a trasplante hepático presenta resolución de la hipoxemia después de 15 meses de haberse sometido al procedimiento quirúrgico. No se ha demostrado que los pacientes sometidos a trasplante hepático con síndrome hepatopulmonar requieran mayor soporte y tiempo ventilatorio en la unidad de cuidados intensivos en el posoperatorio inmediato.⁸³

Así pues, el trasplante hepático se ha convertido en la modalidad terapéutica más aceptada en los pacientes con síndrome hepatopulmonar. Se han descrito más de 100 pacientes con resolución completa después de la realización de trasplante hepático. Esto sugiere que el proceso de neovascularización que presentan los pacientes con síndrome hepatopulmonar es reversible. Sin embargo, los cambios biológicos documentados en la vasculatura pulmonar son claramente influenciados por la enfermedad hepática. Previamente se asumía que el síndrome hepatopulmonar era una contraindicación absoluta para el trasplante hepático,⁸⁵ ahora se sabe un poco más sobre esta entidad clínica y se asume que los pacientes con síndrome hepatopulmonar tipo 2 no deben ser sometidos a trasplante hepático por las pocas posibilidades de respuesta que presentan; esta entidad muestra mayor mortalidad perioperatoria y posoperatoria. El tiempo para la realización del trasplante hepático es controversial, ya que el curso clínico y la progresión del síndrome hepatopulmonar no son del todo conocidos. Krowka señala que el deterioro manifestado como incremento de hipoxemia es el mejor predictor de inminencia en la realización del trasplante hepático.⁸³ Este deterioro es independiente de la clasificación de Child

Pugh que presente el paciente. Los enfermos sometidos a trasplante hepático pueden presentar de manera transitoria un estado de deterioro de la hipoxemia, para después pasar a una fase de mejoría clínica.⁸⁶ Se ha sugerido que la realización temprana de trasplante hepático, con base en el deterioro respiratorio, previene las estancias prolongadas de los enfermos con síndrome hepatopulmonar en la unidad de cuidados intensivos.⁸⁶

Los modelos experimentales diseñados por Chang, Fallon y colaboradores nos han permitido un mejor entendimiento del síndrome hepatopulmonar. La demostración en la alteración de ONSe permitirá diseñar estudios clínicos en busca de agentes con efecto sobre el óxido nítrico, hecho que será útil para mejorar los grados de hipoxemia de los pacientes con síndrome hepatopulmonar en lo que son sometidos a trasplante hepático.⁸⁹⁻⁹¹

BIBLIOGRAFÍA

- Budhijara R, Hassoun AP. Portopulmonary hypertension a tale of two circulations. *Chest* 2003; 123 (2): 201-228.
- Scott V, Forrest Dodson S, Kang Y. The hepatopulmonary syndrome. *Surg Clin N Am* 1999; 23-42.
- Hopkins WE, Waggoner AD, Brazilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end stage hepatic disease. *Am J Card* 1992; 70: 516-519.
- Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP et al. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991; 90: 693-700.
- Genovesi MG, Tierney DF, Taplan GV et al. An intravenous radionuclide method to evaluate hyperemia caused by abnormal alveolar vessels: Limitations of conventional techniques. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 59.
- Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 35-48.
- Williams A, Trewby P, Williams R, et al. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. *Thorax* 1979; 34: 4453-4476.
- Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER et al. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates: Screening by two dimensional contrast enhanced echocardiography. *Chest* 1990; 97: 1165-1170.
- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PE et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-1288.
- Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV et al. Use of macro-aggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: A new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305-310.
- Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-309.
- Fluckiger M, Vorkommen von Trommelschlagelformigen Finger und Phalanger ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. (Abstract). *Wien Med Wochenschr* 1984; 34: 1457.
- Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med* 1956; 21: 450-460.
- Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-1537.
- Rodriguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome. The paradigm of liver induced hypoxemia. *Ballieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 387-406.
- Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.
- De Oliveira ML, Moraes MF, Pinheiro MA et al. Hepatopulmonary syndrome. *Acta Med Port* 1997; 10: 844-848.
- Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca R. The hepatopulmonary syndrome: New name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
- Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: An enveloping perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 138-142.
- Kaspar MD, Ramsay MA, Shuey CB Jr et al. Severe pulmonary hypertension and amelioration of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transp Surg* 1998; 4: 177-179.
- Al-Moamary M, Altraif I. Hepatopulmonary syndrome associated with schistosomal liver disease. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 449-50.
- Deviere J, Brohee D, Hiden M et al. Hepatic telangiectasia and cirrhosis. *J Clin Gastroenterology* 1988; 10: 111-114.
- Srivastava SC. Hepatopulmonary amebiasis. *J Assoc Physicians India* 1991; 39: 725.
- Vickers PJ, Bohra RC, Sharma GC. Hepatopulmonary amebiasis - a review of 40 cases. *Int Surg* 1982; 67: 427-429.
- Volkova KI, Bizhanov BA, Nurpeisov AZ et al. A rare case of alveolar echinococcosis of the lungs and liver complicated by hepatopulmonary fistula. *Klin Med* 1995; 73: 55-57.
- Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 414-422.
- Schwarzenberg SJ, Freese DK, Regleman WE et al. Resolution of severe intrapulmonary shunting after liver transplantation. *Chest* 1993; 103: 1271.
- Scott V, Miro A, Kang Y et al. Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation. *Trans Proc* 1993; 25: 1787-1788.
- Caruso G, Catalano D. Esophageal varices and hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *J Hematol* 1991; 12: 262-263.
- Hales MR. Multiple small arteriovenous fistulae of the lungs. *Am J Pathol* 1956; 32: 927.
- Mellemaaard K, Winkler K, Tygstrup N et al. Sources of venoarterial admixture in portal hypertension. *J Clin Invest* 1963; 42: 1399-1405.
- Schraufnagel DE, Pearse DB, Mitzner WA et al. Three dimensional structure of the bronchial microcirculation in sheep. *Anat Rec* 1995; 243: 357.
- Schraufnagel DE, Malik R, Goel V et al. Lung capillary changes in hepatic cirrhosis rats. *Am J Physiol* 1997; 272: 139-147.
- Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 1-13.
- Chiesa A, Ciappi G, Baldi L et al. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin Sci* 1969; 37: 803-814.
- Berthelot P, Walker JG, Scherlock S et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver lung spider nevi. *NEJM* 1966; 274: 291.

37. Giampalmo A. The arteriovenous angiomas of lungs with hypoxemia. *Acta Med Scand* 1950; 248: 1-67.
38. Hind CRK, Wong CM. Detection of arteriovenous fistulae in patients with cirrhosis by contrast two dimensional echocardiography. *GUT* 1981; 22: 1042-1045.
39. Nakamura T, Nakamura S, Tazawa S et al. Measurement of blood through portopulmonary anastomosis in portal hypertension. *J Lan Clin Med* 1965; 65: 114-121.
40. Calabresi P, Abelmann WH. Porto-caval and porto-pulmonary anastomoses in Laennec's cirrhosis and in heart failure. *J Clin Invest* 1957; 36: 1257.
41. Fritts HW Jr, Hardewig A, Rochester DF et al. Estimation of pulmonary arteriovenous shunt flow using intravenous injection of T-1824 dye and Kr 85. *C Clin Invest* 1960; 39: 1841.
42. Khalil SU, Kay JM, Heath D. Porta-pulmonary venous anastomoses in experimental cirrhosis of the liver in rats. *J Pathol* 1972; 107: 167-174.
43. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clinic Proc* 1987; 62: 164-173.
44. Felt RW, Kozak BE, Rosch J et al. Hepatogenic pulmonary angiomyolipoma treated with coil spring embolization. *Chest* 1987; 91: 920-922.
45. Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 49-66.
46. Astrup J, Rorth M. Oxygen affinity of hemoglobin and red cell 2,3 diphosphoglycerate in hepatic cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 31: 311-317.
47. Heinemann HO. Hyperventilation and arterial hypoxemia in cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1960; 28: 239.
48. Zimmon DS. Oxyhemoglobin dissociation in patients with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1967; 52: 647-654.
49. Rodriguez-Roisin R, Barvera JA. Hepatopulmonary syndrome: Is no the right answer? *Gastroenterology* 1997; 113: 682-684.
50. O'Brien JD, Ettinger NA. Pulmonary complications of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 151-169.
51. Mayoral V, Higenbottam TW, Cremona G et al. Exhaled nitric oxide is elevated in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: A26.
52. Salem O, Dindzans V, Freeman J et al. Liver transplantation following preoperative closure of intrapulmonary shunts. (Abstract). *J Okla State Med Assoc* 1994; 87: 53-55.
53. Stizmann JV, Bulkley GB, Mitchell MC et al. Role of prostacyclin in the splanchnic hyperemia contributing to portal hypertension. *Ann Surg* 1989; 209: 322.
54. Eriksson LS, Soderman C, Erickson BG et al. Normalization of ventilatory/perfusion relationship after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis. Evidence for a hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 1990; 12: 1350-1357.
55. Chang SW, Ohara N. Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis: An animal model of the hepatopulmonary syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 798-805.
56. Caldwell SH, Jeffers LJ, Narula S et al. Ancient remedies revisited: Does allium sativum (garlic) palliate the hepatopulmonary syndrome? *J Clin Gastroenterology* 1992; 15: 248-250.
57. Shijo H, Sasaki H, Sakata et al. Reversibility of hepatopulmonary syndrome evidenced by serial pulmonary perfusion scan. *Gastroenterol Jap* 1993; 28: 126-131.
58. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *NEJM* 1994; 331: 1098.
59. Wettstein M, Halle M, Haussinger D. Pulmonary disorders in portal hypertension. Pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1996; 121: 487-491.
60. Saunders KB, Fernando SS, Dalton HR et al. Spontaneous improvement in a patient with the hepatopulmonary syndrome assessed by serial exercise tests. *Thorax* 1994; 49: 725-727.
61. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 978-983.
62. Shah AN, Dodson F, Fung J. Role of nuclear medicine in liver transplantation. *Semin Nucle Med* 1995; 25: 36-48.
63. Alexander J, Greenough A, Baker A et al. Nitric oxide treatment of severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. Case report. *Liver Transplant Surg* 1997; 3: 54-55.
64. Cremona G, Higenbottam TW et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 1883-1885.
65. Raffy O, Sleiman C, Vachiery F et al. Refractory hypoxemia during liver cirrhosis: Hepatopulmonary syndrome or primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1169-1171.
66. Song JY, Choi JY, Ko JT et al. Long term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics* 1996; 97: 917-920.
67. King PD, Rumabaut R, Sanchez C. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Dig Dis* 1996; 14: 73-82.
68. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome: Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115-123.
69. Panos RJ, Baker SK. Mediators, cytokines and growth factors in liver-lungs interactions. *Clin Chest Med* 1996; 17: 151-169.
70. Riestra A. Nitric oxide and hepatopulmonary syndrome. *Med Clin* 1996; 106: 597-598.
71. Fallon MB, Abrams GA, McGrath JW et al. Common bile duct ligation in the rat. A model of intrapulmonary vasodilation and hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1997; 272: 779-784.
72. Allgaier HP, Haag K, Blum HE. Hepatopulmonary syndrome. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 1998; 36: 247-251.
73. Chabot F, Mestiri H, Sabry S et al. Role of NO in the pulmonary artery hyporeactivity to phenylephrine in experimental biliary cirrhosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 560-564.
74. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 521-529.
75. Selim KM, Akriviadis EA, Zuckerman E et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. A successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 455-458.
76. Corley DA, Scharschmidt B, Bass N et al. Lack of efficacy of TIPS for hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 1815-2025.
77. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett AL, Spivey JR et al. Hepatopulmonary syndrome. A prospective study of relationship between severity of liver disease, PaO_2 response to 100% Oxygen and brain uptake after Tc MAA lung scanning. *Chest* 1994; 118 (3): 521-533.
78. Scott V, Miro A, Kang Y, De Wolff A, Bellary M, Martin M, Kramer D et al. Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1787-1788.
79. Cheng E, Woehlck H. Pulmonary artery hypertension complicating anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77: 375-378.

80. Rich S, Dantzker D, Ayres S, Bergofsky E, Brundage B, Detre K, Fishman A, Glodring R et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 121-23.
81. Jones FD, Kuo PC, Johnson LB, Njoku MJ, Dixon-Ferguson MK et al. The coexistence of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Anesthesiology* 1999; 90 (2): 626-630.
82. McDonnel P, Toye P, Hutchins G. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: Are they related? *Am Rev Res Dis* 1983; 127: 437-441.
83. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: Case reports and literature review. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72: 44-53.
84. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115-124.
85. Irving L, Angus PW, Pretto JJ et al. Hepatopulmonary syndrome— response to liver transplantation— new insights into and old problem. *Aust NZ J Med* 1993; 23: 639-640.
86. Kitai T, Shinohara H, Hatano E et al. Postoperative monitoring of the oxygenation state of the graft liver in cases with hepatopulmonary syndrome. *Transplantation* 1996; 62: 1676-1678.
87. Thorens JB, Junod AF. Hypoxemia and liver cirrhosis. *Eur Respir J* 1992; 5: 75-79.
88. Hoeper MM. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 362: 1461-1468.
89. Martínez PG, Balust VJ, Taurá. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33 (1): 234.
90. Wiklund RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 2004; 32 (suppl): S106-S115.
91. Mandell MS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the MELD era. *Liver Transpl* 2004; 10: S54-S58.