

Complicaciones pulmonares de la cirrosis hepática: hipertensión portopulmonar y síndrome hepatopulmonar. La paradoja de la vasoconstricción y vasodilatación pulmonar

Norberto C. Chávez-Tapia,* Misael Uribe, Eric López

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F., México

Recibido en su versión modificada: 1 de enero de 2007

Aceptado: 21 de enero de 2007

RESUMEN

Las complicaciones pulmonares de las enfermedades crónicas del hígado han sido descritas desde hace más de un siglo. Aunque originadas por una lesión común y vías fisiopatológicas similares, sus manifestaciones clínicas y el diagnóstico son divergentes. Su impacto clínico es importante ya que afectan de forma deletérea el pronóstico de los pacientes. Hasta el momento no existe un tratamiento efectivo para el manejo de estas enfermedades y el trasplante hepático debe ser evaluado de forma muy cuidadosa. En esta revisión se analizan los aspectos más importantes de la hipertensión portopulmonar y del síndrome hepatopulmonar, entidades que bajo el entorno de la hipertensión portal se caracterizan respectivamente por procesos de vasoconstricción y vasodilatación pulmonar.

Palabras clave:

Cirrosis, hipertensión portal, hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar

SUMMARY

Cardiopulmonary complications in chronic liver diseases were described 100 years ago. Although both hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension originates from liver damage, clinical findings and diagnosis are very different. These complications are important due to the highly deleterious impact on disease evolution and prognosis. Currently, there is not an ideal treatment for these diseases and liver transplantation should be adequately evaluated. In this review we analyze the most important issues on hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. These complications, under the cornerstone of portal hypertension are characterized by pulmonary constriction and dilatation, respectively.

Key words:

cirrhosis, portal hypertension, hepatopulmonary, portopulmonary hypertension

Introducción

En el año 2000, las enfermedades crónicas del hígado fueron la cuarta causa de muerte en México; más aún se considera que son la segunda causa de muerte entre la población de 35 a 55 años. Las enfermedades del hígado representan entonces una causa importante de muerte en nuestro país, en especial si se toma en cuenta las proyecciones hasta el año 2050 que estiman que el número de pacientes con enfermedades crónicas del hígado pasará de 1,126,776 en el año 2005 a 1,934,681 para el año 2050.¹ Dentro de la historia natural de las enfermedades crónicas del hígado, se encuentra la hipertensión portal cuyas manifestaciones se presentan de diversas maneras, siendo las comúnmente reconocidas las várices esofágicas, las várices gástricas y gastropatía congestiva y la ascitis.

Sin embargo aunque existe gran cantidad de información sobre ascitis (al menos 12,724 citas en Medline bajo el

término *ascitis*) y várices esofágicas (unas 1,577 citas en el Medline bajo el término *sangrado variceal*), la información sobre las complicaciones pulmonares de la cirrosis es mucho menor (sólo 406 citas bajo los términos *portopulmonar* y *hepatopulmonar*).²

A pesar que la asociación entre las enfermedades del hígado y las pulmonares ha sido descrita desde hace más de 100 años,³ no es sino, hasta las últimas dos décadas, cuando se ha despertado el interés por investigar esta asociación.

Tanto la hipertensión portopulmonar (HPP) y el síndrome hepatopulmonar (SHP) son entidades que comparten mecanismos fisiopatológicos que involucran alteraciones vasculares de la enfermedad hepática, sistemas neurohormonales y sustancias vasoactivas, pero que representan entidades con características clínicas y evolución diferentes.

El objetivo de esta revisión es mostrar las características más importantes del SHP e HPP, sus mecanismos fisiopatológicos y estrategias terapéuticas.

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Norberto C. Chávez-Tapia. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 5. Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, 14000, México, D.F., México. Correo electrónico: khavez@hotmail.com

Hipertensión portopulmonar

Definición

Se refiere a un síndrome que incluye la presencia de disnea, fatiga, dolor torácico y síncope y que se caracteriza por un incremento en las resistencias vasculares pulmonares sin otra causa que lo explique. Hemodinámicamente (durante cateterismo cardiaco derecho), se manifiesta con: 1) elevación de la presión de la arteria pulmonar (valores > 25 mmHg en reposo y > 40 mmHg en ejercicio), 2) aumento de las resistencias vasculares (> 240 dinas/cm⁵) y 3) presión diastólica final menor de 15 mmHg, en presencia de hipertensión portal.⁴

Epidemiología

Determinar la prevalencia de la HPP puede ser muy complicado, principalmente por lo difícil que es realizar cateterismo cardiaco de cavidades derechas en grandes poblaciones de pacientes con hipertensión portal y que es la utilización de diversos criterios diagnósticos (clínicos, hemodinámicas e histopatológicos). En autopsias, se han observado cambios consistentes en HPP en 0.7 % de los pacientes con cirrosis;⁵ sin embargo, en estudios clínicos la prevalencia puede llegar hasta el 2 %, aunque la población de cirróticos con riesgo de desarrollar HPP se encuentra entre el 2 y el 10 %.⁶ Por otro lado en aquellos pacientes que padecen hipertensión arterial pulmonar, el 9 % presenta de forma concomitante hipertensión portal.⁷ La prevalencia en los pacientes que se encuentran en lista de espera de trasplante ortotópico es de 3.1 a 4.7 %.⁸ Los pacientes con hipertensión portal no cirrótica representan un grupo especial con una prevalencia del 10 %.⁹

En comparación con los pacientes que tienen hipertensión pulmonar primaria, los pacientes con HPP presentan condiciones clínicas similares salvo que su promedio de edad es más elevado (de 5 a 10 años más); no muestran predominio de género cuando en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria el género femenino presenta afectación en una relación de 2 a 1 en comparación con el género masculino; muestran menor clase funcional, menor presión media de la arteria pulmonar (5-10 mm Hg) y mayor gasto cardiaco (1 L/min).⁶

Aunque la presencia de HPP suele estar asociada con una enfermedad hepática avanzada, no existe una relación lineal. Sin embargo, es claro que aquellos pacientes que desarrollan HPP tienen efectos deletéreos a nivel de supervivencia, ya que la supervivencia media es de aproximadamente 6 meses y la supervivencia a 5 años es de 10-50 %.^{6,10}

Fisiopatología

Los mecanismos patogénicos que explican los cambios estructurales observados en la hipertensión pulmonar no son completamente entendidos. Aunque los modelos animales (ligadura u oclusión de la vena porta) evidencian la importancia de la hipertensión portal, ninguno de estos modelos demuestra los cambios estructurales de la vasculatura pulmonar característicos de la HPP; esto sugiere que factores

humorales pueden estar implicados. En los pacientes con HPP, se observan un incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho, una proliferación de la íntima, una hipertrofia de la media de la vasculatura pulmonar; sin embargo, se desconoce si lo anterior es causa o consecuencia de la HPP.¹¹ Es claro que la lesión endotelial asociada favorece esta proliferación celular, mediado por factores humorales tales como el factor de crecimiento vascular y el factor 1 α y el factor β , ambos inducibles por hipoxia.¹² En forma paralela a estos procesos, se ha documentado una pérdida del balance entre mediadores vasodilatadores/antiproliferativos (prostaciclina, óxido nítrico) y mediadores vasoconstrictores/mediadores de crecimiento celular (endotelina, tromboxano).¹³ Puede que se deba esta pérdida de balance a mecanismos moleculares como las mutaciones en los genes que codifican los factores de crecimiento y las sustancias vasoactivas¹⁴ o que se deba a un efecto de escape originado por la derivación de componentes vasoconstrictores provenientes de la circulación esplácnica, tales como prostaglandina F_{2 α} , tromboxano β 2, angiotensina 1, hacia la circulación pulmonar escapando así del metabolismo hepático.¹⁵ Este mismo fenómeno puede explicar el papel de la serotonina y su efecto en la hipertrofia e hiperplasia de la vasculatura pulmonar (Figura 1).¹⁶ Otras teorías consideran el papel del tromboembolismo *in situ*,¹⁷ la presencia de anticuerpos autoinmunes⁶ y la disfunción de los canales de calcio y de potasio.¹⁸

Diagnóstico

La disnea es la principal manifestación de la hipertensión arterial pulmonar, independientemente de su etiología; sin

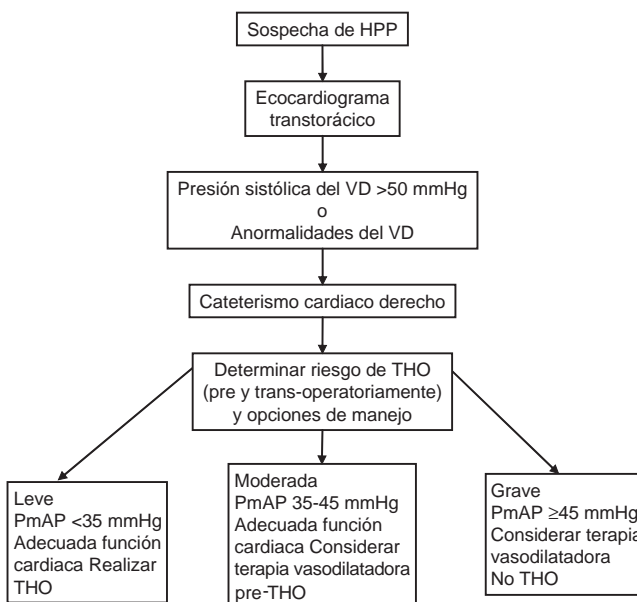


Figura 1. Algoritmo de detección y manejo de la hipertensión portopulmonar (modificado de la referencia 35). HPP = hipertensión portopulmonar; VD = ventrículo derecho; THO = trasplante hepático ortotópico; PmAP = presión media de la arteria pulmonar.

embargo, también puede haber síncope, dolor torácico, fatiga, hemoptisis y ortopnea.⁶ Se debe sospechar esta enfermedad en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica que presentan deterioro en su patrón respiratorio o disnea sin causa que lo justifique. Los pacientes con hipertensión pulmonar grave presentan signos de sobrecarga de volumen, incluyendo distensión yugular, ascitis, edema de miembros inferiores y ocasionalmente anasarca. En el segundo componente, el incremento del ruido en el foco pulmonar puede orientar el diagnóstico; también se puede auscultar soplo tricuspídeo o regurgitación pulmonar.¹⁰

El análisis de la gasometría arterial demuestra hipoxemia e hipocapnia; sin embargo, el grado de hipoxemia es menor que en el SHP. Un valor de $pCO_2 < 30$ mmHg es un indicador que sugiere fuertemente hipertensión pulmonar en pacientes con hipertensión portal.¹⁹

En la radiografía de tórax puede que no se observe ninguna alteración, o una arteria pulmonar prominente y dilatación de cavidades derechas, o hipervascularidad en los lóbulos superiores.²⁰

El electrocardiograma muestra comúnmente alteraciones tales como hipertrofia del ventrículo derecho, desviación del eje a la derecha, bloqueo de rama derecha y taquicardia sinusual.¹⁰

El ecocardiograma es una herramienta útil para la detección temprana de este padecimiento y sólo se recomienda en pacientes con signos o síntomas sugestivos. En este caso existe discrepancia sobre el valor de corte; sin embargo, ante cualquier caso de elevación de la presión pulmonar, se recomienda la realización de un cateterismo cardiaco derecho con reto farmacológico con vasodilatador (disminución de la presión arterial pulmonar media de más del 20 % con infusión intravenosa de adenosina, epoprostenol u óxido nítrico inhalado) para confirmar el diagnóstico;⁴ los valores obtenidos con el cateterismo cardiaco derecho son de utilidad para clasificar la gravedad de la HPP (Cuadro I).

Manejo

En los pacientes que se encuentran en etapas tempranas de la HPP, por lo general no es necesario indicar un tratamiento específico; sin embargo, se requiere de un seguimiento

periódico por medio de ecocardiograma cada uno o dos años, incluso en pacientes con HPP leve a moderada. El tratamiento puede ser prescrito en situaciones especiales tales como procedimientos quirúrgicos.²¹

En esta enfermedad, se sustenta el uso de diuréticos en la reducción del volumen intravascular, así como en la congestión hepática que se puede observar en pacientes con falla cardiaca derecha; sin embargo, su sobredosificación puede llevar a hipovolemia y deterioro de la función cardiovascular por lo que se deben administrar bajo vigilancia estrecha, además se debe considerar que el uso de β -bloqueadores puede deteriorar la HPP.²²

Hasta el momento no se recomienda el uso, de forma rutinaria, de vasodilatadores como los nitratos y bloqueadores de los canales de calcio.²³⁻²⁵ Sin embargo, el uso de vasodilatadores pulmonares más potentes como el epoprostenol (prostaglandina I₂) ha demostrado su utilidad como se ha informado en un pequeño número de casos.²⁶⁻²⁸ Debido a su corta vida media (3-5 minutos) se requiere aplicarlo en forma de infusión continua, por medio de un acceso venoso central y un dispositivo de dosificación portátil, lo que limita su aplicabilidad.²⁹

El uso de otros análogos de prostaciclina como el treprostinil (intravenoso),³⁰ iloprost (inhalado)³¹ y beraprost (oral)³² pudiera ser de utilidad.

A pesar de los beneficios hemodinámicos derivados del uso de análogos de prostaciclina, su difícil administración limita su uso. Actualmente los antagonistas de los receptores de endotelina, como el bosentan (antagonista no selectivo) son útiles en el manejo de la HPP; en un pequeño estudio con 11 pacientes se mostraron beneficios estadísticamente significativos en los valores de la caminata de 6 minutos, reducción en las resistencias vasculares pulmonares, además de una adecuada tolerancia y ausencia de efectos adversos graves,³³ como la hepatitis en particular que había sido informado en otro estudio.³⁴

Considerando que la hipoxemia puede agravar la hipertensión pulmonar mediada por vasoconstricción, se recomienda el uso de oxígeno adicional en aquellos pacientes con hipoxemia grave en reposo ($Pa,O_2 < 60$ mmHg); sin embargo, este hallazgo no es común en estos pacientes.³⁵ El uso de TIPS (del inglés, transyugular intrahepatic portosystemic

Cuadro I. Criterios para diferenciar la gravedad de la hipertensión portopulmonar

Variable	Normal	Leve	Moderado	Grave
Clase funcional de la NYHA	-	I, II	II, III	III, IV
Presión media de la arteria pulmonar	15-24	25-34	35-44	> 45
Índice cardiaco (L /min/ m ²)	2.5-4	> 2.5	> 2.5	< 2.0
Resistencias vasculares periféricas (dinas/cm ⁻⁵)	< 240	240-500	500-800	> 800
Presión arterial derecha (mmHg)	0-5	0-5	5-8	> 8
Pronóstico	-	Favorable	Reservado	Malo
Tratamiento específico	-	No	Reservado	Sí
Reversibilidad postrasplante	-	Sí	Reservado	No

NYHA = New York Hearth Association.

shunt) no está recomendado dado que puede deteriorar la función circulatoria pulmonar al incrementar el retorno venoso en un 30 %.³⁶

Recientemente en pocas ocasiones, los inhibidores de fosfodiesterasa 5 (sildenafil) han sido utilizados ampliamente en el manejo de la hipertensión pulmonar. Parecen ser una estrategia atractiva³⁷⁻³⁹ que debe ser evaluada con detenimiento considerando que al ser no selectivos estos inhibidores ocasionan incremento del flujo portal y disminución de la presión portal;⁴⁰ sin embargo, no existe evidencia contundente sobre su utilidad clínica.

A diferencia del SHP, el trasplante hepático en los pacientes con HPP ha demostrado resultados muy diversos por lo que una valoración precisa es mandataria. En aquellos pacientes en los que la presión media de la arteria pulmonar es ≥ 35 mmHg se recomienda el uso de terapia vasodilatadora antes del trasplante ya que existe un riesgo de mortalidad perioperatoria cercano al 50 %³⁵ en quienes reciben tratamiento vasodilatador y mantienen una presión entre 35-50 mmHg y elevación de las resistencias periféricas. Por ello, se deben excluir de la posibilidad de trasplante hepático (Figura 1) a los pacientes que presentan valores de presión media de la arteria pulmonares mayores de 50 mmHg antes del uso de vasodilatadores.⁴¹

Pronóstico

En la era pretrasplante, la media y la mediana de supervivencia en los pacientes con HPP eran de 15 y 6 meses respectivamente.¹⁰ Otras series demuestran que el 58 % muere en un periodo de un año después del diagnóstico, siendo las causas pulmonares y hepáticas lo que condiciona la muerte;⁴² la supervivencia a 5 años ha sido informada en un 30 % de casos.⁴³

Síndrome hepatopulmonar

Definición

En 1884, Fluckiger informó un caso de hepatopatía crónica avanzada, de origen probablemente lúético, con cianosis e hipocratismo digital pero sin mostrar evidencia de enfermedad cardíaca o pulmonar.³ Desde entonces se ha observado que los pacientes con cirrosis pueden presentar cianosis franca, disnea de esfuerzo, hipocratismo digital e hipoxemia grave. El término de SHP fue propuesto por primera vez por Kennedy y Kudson, para describir la cianosis observada después de 4 años de una derivación quirúrgica porto-cava en un paciente con cirrosis.⁴⁴

El SHP se define como un déficit en la saturación arterial de oxígeno ocasionada por dilataciones vasculares intrapulmonares, y asociada a una enfermedad hepática.^{6,45,46}

Epidemiología

La alteración hepática que comúnmente se asocia al SHP es la cirrosis, independientemente de su etiología, aunque se

puede también observar en otras enfermedades agudas y crónicas del hígado.^{6,45,46} Recientemente, el SHP ha sido diagnosticado en pacientes con hipertensión portal en ausencia de cirrosis (trombosis de la vena porta, hiperplasia nodular regenerativa, fibrosis hepática congénita y síndrome de Budd-Chiari),^{47,48} incluso mostrando prevalencias mayores como en el caso del síndrome de Budd-Chiari hasta del 28 %.⁴⁹ Ha sido descrita en niños una forma poco común de un síndrome similar al SHP con anomalías cardiovasculares que resultan en un drenaje venoso hepático alterado; esto sugiere que factores, producidos o metabolizados en el hígado, regulan la vasculatura pulmonar.^{50,51}

De acuerdo con criterios diagnósticos estrictos, se observa SHP en el 10 % de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática,⁵² y en el 10 a 20 % de los candidatos a trasplante hepático.⁵³

Fisiopatología

La piedra angular del SHP es la dilatación microvascular que ocurre en la circulación arterial pulmonar y que parece resultar de una disminución en el tono de las arteriolas precapilares. El papel de la angiogénesis no ha sido bien determinado. En humanos, existe un incremento en la producción de óxido nítrico (ON) que favorece la vasodilatación intrapulmonar. Los niveles de ON exhalado se incrementan en pacientes con cirrosis los cuales se normalizan después del trasplante.⁵⁴ Además, la inhibición de la producción de ON por la ester metil N^G-nitro-L-arginina (L-NAME) o la inhibición de su acción por el azul de metileno, mejoran de forma transitoria el SHP.^{55,56} Los mecanismos que favorecen el incremento de la producción endógena de ON y su asociación con la presencia de hipertensión portal, la circulación hiperdinámica y el grado de daño hepático, no han sido completamente determinados. Incluso otros mediadores como el monóxido de carbono derivado de la heme-oxigenasa puede contribuir a la vasodilatación intrapulmonar.⁵⁷ En modelos animales, la producción de ON parece estar influida por el incremento en el estrés de la pared vascular pulmonar que ocasiona expresión del receptor B de endotelina, lo cual favorece la producción de ON mediada por endotelina 1 (Figura 2).⁵⁸ También se ha demostrado en modelos experimentales que la traslocación bacteriana y la producción de factores de necrosis tumoral alfa pueden afectar la actividad de la sintetasa inducible de ON.⁵⁹

Diagnóstico

Clínicamente se caracteriza por la coexistencia de disnea, cianosis, hipocratismo digital, ortodeoxia (incremento de la hipoxemia en posición erecta; disminución de la $Pa,O_2 \geq 5\%$ o ≥ 4 mmHg) y platipnea (aumento de la disnea en posición erecta), debido a hipertensión portal, derivación portosistémica asociada y dilataciones vasculares pulmonares.⁶⁰

El SHP se define como un déficit en la saturación arterial de oxígeno ocasionada por dilataciones vasculares intrapulmonares, asociado a una enfermedad hepática.^{6,45,46} El componente vascular incluye normalmente dilatación de capilares pulmonares de forma difusa o localizada y, de manera

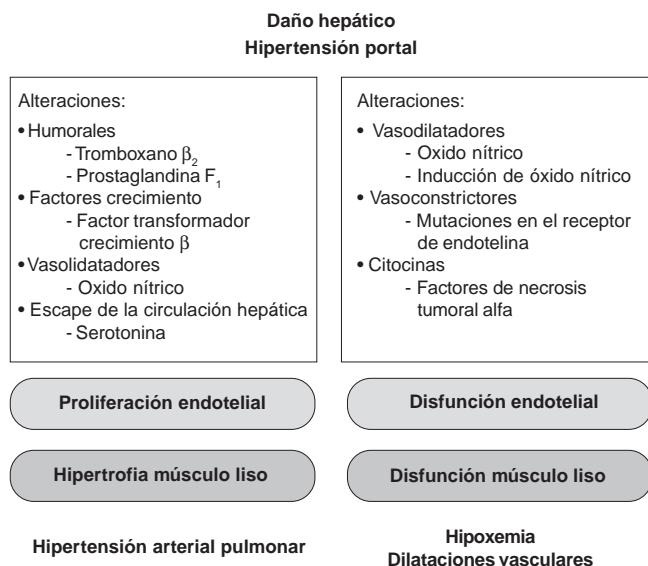


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en el síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar.

menos frecuente, comunicaciones arteriovenosas pulmonares y pleurales. Las anomalías en el intercambio gaseoso se caracterizan por desoxigenación arterial que puede ser leve, moderada o grave.⁴⁵ Se observa un incremento en gradiente alveolo arterial de oxígeno ($PA-a,O_2$) sin retención de bióxido de carbono; por el contrario los pacientes con enfermedad hepática avanzada usualmente hiperventilan lo que ocasiona hipocapnia y alcalosis respiratoria. El cálculo del $PA-a,O_2$ es el acercamiento inicial más sensible para la detección temprana de la desoxigenación arterial. A nivel del mar y sin uso de oxígeno suplementario un $PA-a,O_2 \geq 15$ mmHg puede ser considerado anormal; en pacientes mayores de 64 años se recomienda un valor de $PA-a,O_2 \geq 20$ mmHg. Sin embargo se requiere documentar la presencia de las dilataciones vasculares intrapulmonares, las cuales se vuelven evidentes a partir de 15-60 μm de diámetro. Estas dilataciones pueden ser diagnosticadas por medio de un ecocardiograma contrastado en el cual las microburbujas son inyectadas de forma intravenosa y aparecen en las cámaras cardiacas izquierdas después de 4 a 6 latidos en el caso de dilataciones vasculares intrapulmonares anormales (Figura 3) o por medio de un gammagrama perfusorio con tecnecio 99

Cuadro II. Clasificación de la gravedad del síndrome hepatopulmonar

Estadio	$PA-a,O_2^*$ mmHg	Pa,O_2^* mmHg
Leve	≥ 15	≥ 80
Moderado	≥ 15	60-80
Grave	≥ 15	50-60
Muy grave	≥ 15	<50 (<300 con O_2 al 100 %)

En pacientes mayores de 64 años, se sugiere un punto de corte para la $PA-a,O_2 \geq 20$ mmHg y una $Pa,O_2 < 70$ mmHg.⁷²

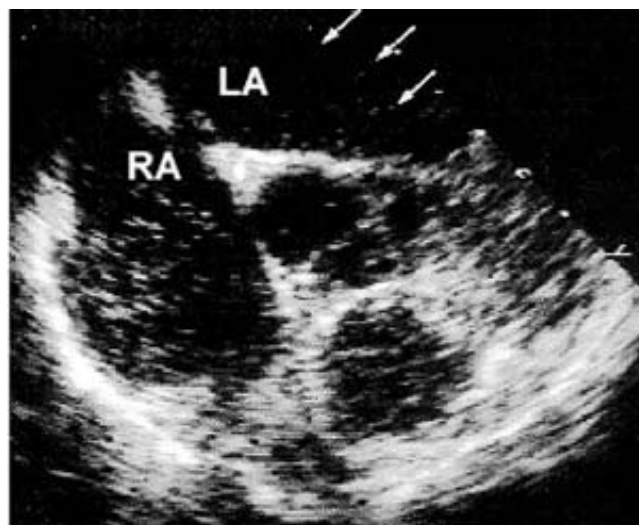


Figura 3. Ejemplo del ecocardiograma contrastado en síndrome hepatopulmonar, donde se observan las microburbujas en el ventrículo izquierdo después de 4-6 latidos.

marcado con macroagregados de albúmina ($^{99m}TcMAA$).³⁵ Al conjuntar ambos criterios, se puede sostener con un alto grado de certeza el diagnóstico de SHP, incluso en la presencia de otras enfermedades pulmonares.⁶¹

Es importante clasificar el SHP con base en su gravedad, dado que tiene implicaciones para la supervivencia. Además es un marcador que determina el tiempo y los riesgos de un trasplante hepático⁶² (Cuadro II).

Manejo

Existen pocos estudios que evalúen el tratamiento farmacológico. Se han ensayado análogos de somatostatina,⁶³ β -bloqueadores,⁶⁴ inhibidores de la ciclo-oxigenasa,⁶⁵ glucocorticoides e inmunosupresores,⁶⁶ vasoconstrictores pulmonares,⁶⁷ inhibidores de ON,⁵⁵ ON inhalado⁶⁸ y antibióticos,⁶⁹ sin embargo ninguno de estos ensayos clínicos ha demostrado consistentemente su utilidad.

El uso de oxígeno suplementario en pacientes con SHP e hipoxemia grave ($Pa,O_2 < 60$ mmHg) en reposo mejora los síntomas; sin embargo, su eficacia, apego y relación costo-beneficio no están determinados.

El uso de TIPS tiene un papel importante en la patogénesis del SHP ya que se ha observado una reducción de la presión portal lo cual pudiera ser benéfico. Sin embargo, este tratamiento ha sido evaluado en pocos casos solamente con resultados inconsistentes, por lo que no se puede recomendar su uso sistemático.⁷⁰

La cavoplastia es un procedimiento que descomprime la obstrucción a nivel de la vena cava inferior en pacientes con síndrome de Budd-Chiari y ha sido utilizada de forma aislada.⁴⁹

La tasa de respuesta en pacientes sometidos a trasplante ortotópico es mayor al 80 %, y actualmente se considera un indicador para el trasplante hepático, particularmente en niños.⁷¹

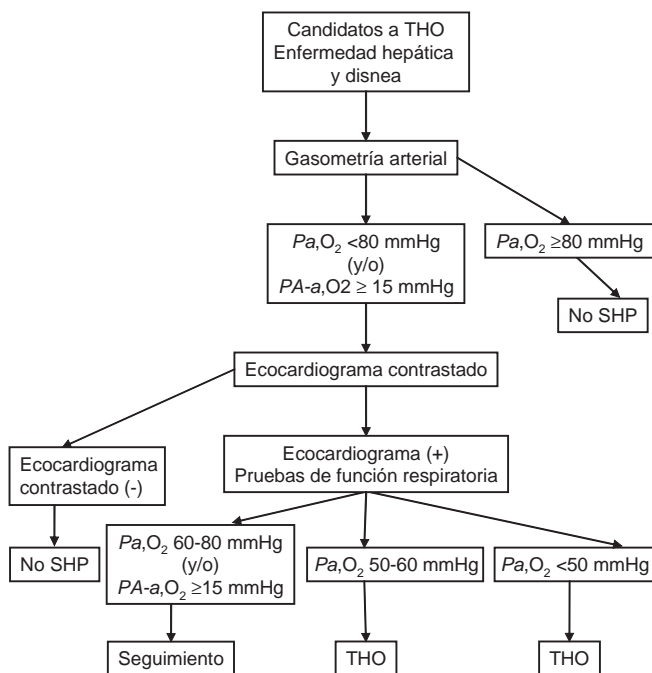


Figura 4. Algoritmo de detección y manejo del síndrome hepatopulmonar (modificado de la referencia 35).

THO = trasplante hepático ortotópico; Pa,O₂ = presión arterial de oxígeno; PA-a,O₂ = gradiente alveolo-arterial de oxígeno; SHP = síndrome hepato-pulmonar.

Pronóstico

Las tasas de mortalidad son muy altas en pacientes con SHP hasta del 41%, con una media de supervivencia de 2.5 años.⁶³ Otras series han mostrado datos similares donde la supervivencia media en pacientes no trasplantados fue de 41 meses después del diagnóstico; usualmente la mortalidad se debe a complicaciones de la enfermedad hepática (Figura 4).

Conclusiones

Las complicaciones pulmonares de la cirrosis hepática y de la hipertensión portal tienen grandes implicaciones clínicas y pronósticas; sin embargo, se requiere de un alto grado de sospecha clínica, así como del uso juicioso de herramientas diagnósticas que permitan su adecuado diagnóstico. Se requiere mayor investigación en el campo terapéutico de estas enfermedades, dado que por el momento las estrategias de manejo son limitadas en el contexto de la hipertensión portal donde los mecanismos pulmonares de vasoconstricción (HPP) y vasodilatación (SHP) se encuentran gravemente afectados.

Referencias

1. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, Ponciano-Rodriguez G, Almeda-Valdes P, Gonzalez D, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4:52-55.
2. NIH. PubMed. Vol. 2006: National Library of Medicine, 2006.

3. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlägelförmigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an der Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wschr* 1884;34:1457.
4. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. Geneva: World Health Organization, 1998.
5. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437-441.
6. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-1166.
7. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994;105:37S-41S.
8. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996;71:543-551.
9. Portmann B, Stewart S, Higenbottam TW, Clayton PT, Lloyd JK, Williams R. Nodular transformation of the liver associated with portal and pulmonary arterial hypertension. *Gastroenterology* 1993;104:616-621.
10. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492-498.
11. Hiyma E. [Pulmonary vascular changes after portasystemic shunt operation in rats]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1989;90:874-885.
12. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium. Clin Chest Med* 2001; 22:405-418.
13. Higenbottam TW, Laude EA. Endothelial dysfunction providing the basis for the treatment of pulmonary hypertension: Giles F. Filley lecture. *Chest* 1998;114:72S-79S.
14. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tuder RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001;88:E2-E11.
15. Tokiwa K, Iwai N, Nakamura K, Shiraiishi I, Hayashi S, Onouchi Z. Pulmonary hypertension as a fatal complication of extrahepatic portal hypertension. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:373-375.
16. Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1994;266:L46-52.
17. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, Ludwig J, Dykoski RK, Edwards JE. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1233-1238.
18. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV, Jr., Gaine SP, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;98:1400-1406.
19. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:980-986.
20. Chan T, Palevsky HI, Miller WT. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: findings on chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:909-914.
21. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-1468.
22. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120-126.
23. Ota K, Shijo H, Kokawa H, Kubara K, Kim T, Akiyoshi N, et al. Effects of nifedipine on hepatic venous pressure gradient and portal vein blood flow in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:198-204.
24. Navasa M, Bosch J, Reichen J, Bru C, Mastai R, Zysset T, et al. Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1988;8:850-854.
25. Ribas J, Angrill J, Barbera JA, Garcia-Pagan JC, Roca J, Bosch J, et al. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J* 1999;13:210-212.
26. Uchiyama H, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Harada N, Ijichi H, et al. Successful adult-to-adult living donor liver transplantation in a patient with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2006;12:481-484.
27. Laving A, Khanna A, Rubin L, Ing F, Dohil R, Lavine JE. Successful liver transplantation in a child with severe portopulmonary hypertension treated with epoprostenol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:466-468.
28. Kato H, Katori T, Nakamura Y, Kawarasaki H. Moderate-term effect of epoprostenol on severe portopulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol* 2003;24:50-53.
29. Krowka MJ. Pulmonary hypertension: diagnostics and therapeutics. *Mayo Clin Proc* 2000;75:625-630.

30. **Benza RL, Tallaj JA, Rayburn BK, Foley BA, Bourge RC.** Safety and efficacy of treprostinil in cirrhosis-related pulmonary artery hypertension. *Hepatology* 2003;38:A530.
31. **Halank M, Marx C, Usicenko S, Opitz C, Winkler J, Ewert R.** Inhaled iloprost for patients with portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A277.
32. **Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al.** Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-1502.
33. **Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al.** Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:502-508.
34. **Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al.** Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003;124:247-254.
35. **Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB.** Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-880.
36. **Van der Linden P, Le Moine O, Ghysels M, Ortinez M, Deviere J.** Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effects on right ventricular function. *Hepatology* 1996;23:982-987.
37. **Callejas Rubio JL, Salmeron Escobar J, Gonzalez-Calvin J, Ortego Centeno N.** Successful treatment of severe portopulmonary hypertension in a patient with Child C cirrhosis by sildenafil. *Liver Transpl* 2006;12:690-691.
38. **Chua R, Keogh A, Miyashita M.** Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:498-500.
39. **Makisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, Hockerstedt K.** Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:945-950.
40. **Deibert P, Schumacher YO, Ruecker G, Opitz OG, Blum HE, Rossle M, et al.** Effect of vardenafil, an inhibitor of phosphodiesterase-5, on portal haemodynamics in normal and cirrhotic liver — results of a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:121-128.
41. **Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA.** Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-450.
42. **Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrech D, Benhamou JP.** Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-528.
43. **Krowka MJ.** Portopulmonary hypertension and the issue of survival. *Liver Transpl* 2005;11:1026-1027.
44. **Kennedy TC, Knudson RJ.** Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977;72:305-309.
45. **Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J.** The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.
46. **Krowka MJ, Cortese DA.** Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994;105:1528-1537.
47. **Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, et al.** Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3395-3399.
48. **De BK, Sen S, Biswas PK, Sanyal R, Jumdar DM, Biswas J.** Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterology* 2000;118:192-196.
49. **De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, et al.** Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002;122:897-903.
50. **McFaul RC, Tajik AJ, Mair DD, Danielson GK, Seward JB.** Development of pulmonary arteriovenous shunt after superior vena cava-right pulmonary artery (Glenn) anastomosis. Report of four cases. *Circulation* 1977;55:212-216.
51. **Srivastava D, Premlinger T, Lock JE, Mandell V, Keane JF, Mayer JE, Jr., et al.** Hepatic venous blood and the development of pulmonary arteriovenous malformations in congenital heart disease. *Circulation* 1995;92:1217-1222.
52. **Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Mastai R, Wagner PD, Bosch J.** Pulmonary hemodynamics and gas exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:485-491.
53. **Martinez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J, et al.** Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:651-657.
54. **Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Scappaticci E, Morello M, Bergerone S, et al.** Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:375-378.
55. **Brussino L, Bucca C, Morello M, Scappaticci E, Mauro M, Rolla G.** Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003;362:43-44.
56. **Rolla G, Bucca C, Brussino L.** Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1098.
57. **Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB.** Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005;128:328-333.
58. **Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, et al.** Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2003;38:556-563.
59. **Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, et al.** Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:514-517.
60. **Naeije R.** Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163-169.
61. **Martinez G, Barbera JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R.** Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999;30:882-889.
62. **Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RA, et al.** Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997;72:44-53.
63. **Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA.** Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-521.
64. **Agusti AG, Roca J, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R.** Effects of propranolol on arterial oxygenation and oxygen transport to tissues in patients with cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:306-310.
65. **Song JY, Choi JY, Ko JT, Bae EJ, Kim HS, Noh CI, et al.** Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics* 1996;97:917-920.
66. **Cadranel JL, Milleron BJ, Cadranel JF, Ferman JP, Andrivet P, Brouet JC, et al.** Severe hypoxemia-associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: improvement after medical treatment. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:526-527.
67. **Krowka MJ, Cortese DA.** Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987;62:164-173.
68. **Maniscalco M, Sofia M, Higenbottam T.** Effects of an NO-synthase inhibitor L-NMMA in the hepatopulmonary syndrome. *Respiration* 2001;68:226.
69. **Anel RM, Sheagren JN.** Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2001;32:E131-136.
70. **Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:978-983.
71. **Hobeika J, Houssin D, Bernard O, Devictor D, Grimon G, Chapuis Y.** Orthotopic liver transplantation in children with chronic liver disease and severe hypoxemia. *Transplantation* 1994;57:224-228.
72. **Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al.** Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-859.