



Síndrome hepatopulmonar

Yoali Maribel Velasco-Santiago,* Scherezada María Isabel Mejía-Loza,* Luis Manuel López-Gómez,** Nerina del Carmen Fernández-Martínez*

RESUMEN

Se define como síndrome hepatopulmonar (SHP) al defecto en la oxigenación arterial causado por la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares en el contexto de una enfermedad hepática. En cirrosis hepática se ha determinado una prevalencia del 15-23%. Los criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Europea Respiratoria en 2004 son la presencia de enfermedad hepática y/o hipertensión portal, un gradiente alveolo-arterial de oxígeno ($A-aO_2$) ≥ 15 mmHg o en pacientes > 64 años, ≥ 20 mmHg detectado por estudio de gasometría arterial y la demostración de derivaciones venosas intrapulmonares (DVIP) por ecocardiografía con contraste. El SHP se ha asociado a hipertensión portal, con o sin cirrosis, siendo también descrita en pacientes con obstrucción extrahepática, enfermedad hepática inflamatoria aguda o crónica (hepatitis A, hepatitis fulminante, isquémica) y síndrome de Budd-Chiari, indicando que ni la disfunción en la síntesis hepática ni la hipertensión portal son necesarias para su desarrollo. El reconocimiento del desarrollo de alteraciones vasculares pulmonares, sea dilatación de la microvasculatura (SHP) o vasoconstricción arteriolar (hipertensión portopulmonar), indica que la enfermedad hepática puede generar cambios únicos en la vasculatura pulmonar, los cuales tienen un impacto en la calidad de vida y en la sobrevida de los pacientes.

Palabras clave: Síndrome hepatopulmonar, cirrosis hepática, hipertensión portal.

ABSTRACT

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is defined as a defect in arterial oxygenation due to the presence of intrapulmonary vascular dilatations in the context of liver disease. In cirrhosis of the liver it has a prevalence of 15-23%. The diagnostic criteria proposed by the European Respiratory Society in 2004 are the presence of liver disease and/or hypertension portal, an alveolar-arterial oxygen gradient ($A-aO_2$) ≥ 15 mmHg or in patients > 64 years ≥ 20 mmHg study of arterial gasometry and the demonstration of intrapulmonary venous derivatives (IPVD) by contrast echocardiography. The HPS has been associated with portal hypertension, with or without cirrhosis, and is also described in patients with extrahepatic obstruction, acute or chronic inflammatory liver disease (hepatitis A, fulminant, ischemic hepatitis) and Budd-Chiari syndrome, indicating that neither dysfunction in hepatic synthesis nor portal hypertension are necessary for its development. The recognition of the development of pulmonary vascular alterations, whether it is dilation of the microvasculature (HPS) or arteriolar vasoconstriction (portopulmonary hypertension), indicates that liver disease can generate unique changes in the pulmonary vasculature which have an impact on the quality of life and survival of patients.

Key words: Hepatopulmonary syndrome, liver cirrhosis, portal hypertension.

INTRODUCCIÓN

La asociación de enfermedad hepática crónica con síntomas respiratorios e hipoxia ha sido bien establecida. Cuatro principales complicaciones pulmonares pueden ocurrir en pacientes con enfermedad hepática crónica: neumonía, hidrotórax hepático, síndrome hepatopulmonar (SHP) e hipertensión portopulmonar.¹ El SHP es causado por la presencia de derivaciones venosas intrapulmonares (DVIP) que genera un defecto en la oxigenación arterial. Fue descrito en 1884 por Flückinger, quien reportó

* Servicio de Gastroenterología.

** Servicio de Cardiología.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México.

Recibido: 06/11/2018. Aceptado para publicación: 25/12/2018.

el caso de un paciente con cirrosis hepática (CH) avanzada en ausencia de disfunción cardiorrespiratoria con presencia de cianosis y acropaquias. Berthelot en 1966 describió los hallazgos histopatológicos, documentando la dilatación generalizada de la microvasculatura pulmonar, y, en 1977, Timothy C. Kennedy y Ronald J. Knudson lograron caracterizar el síndrome con base en la presencia de hipoxemia agravada por el ejercicio, ortodeoxia, hipocapnia y la evidencia de una circulación hiperdinámica, con índices pulmonares de ventilación, volumen y distribución por lo demás normales, documentando la presencia de un *shunt* o un mecanismo tipo *shunt* consistente en comunicaciones vasculares pulmonares de baja resistencia.^{2,3}

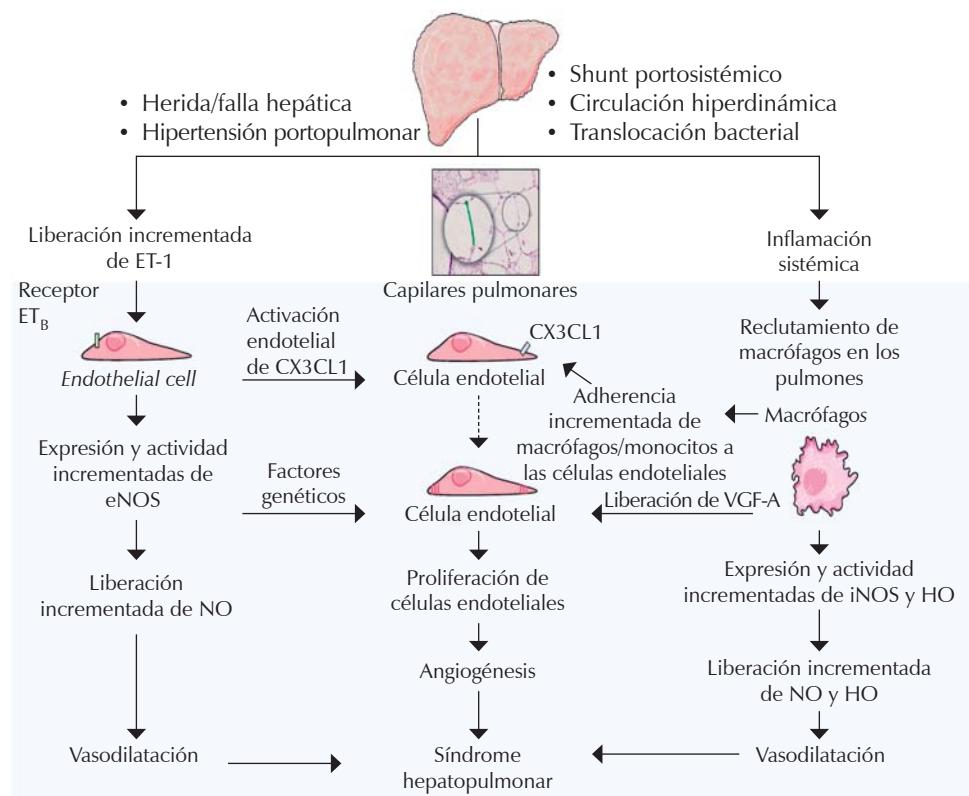
El SHP representa una causa relativamente común e importante de la enfermedad pulmonar en pacientes con cirrosis. Esta revisión se centrará en los avances recientes en nuestra comprensión de la fisiopatología, cuadro clínico, tratamiento y pronóstico de pacientes con SHP.

FISIOPATOLOGÍA

El proceso central en la fisiopatología del SHP son las derivaciones arteriovenosas intrapulmonares y la

vasodilatación capilar (15-100 μm), encontrándose por ecocardiografía en el 50-60% de los pacientes candidatos a trasplante hepático (TH), la mayoría con adecuado intercambio gaseoso y sin cumplir con criterios para SHP sugiriendo DVIP leves insuficientes para alterar el recambio (Figura 1).^{4,5}

Con el SHP existe un aumento en el gradiente alveolo-arterial de oxígeno ($A-a\text{O}_2$) e hipoxemia, la cual es generada por tres mecanismos:⁶ **1. Alteración del gradiente de ventilación y perfusión alveolar:** la vasodilatación de los capilares alveolares ocasiona una cantidad excesiva de flujo sanguíneo, provoca una disminución en el cociente ventilación-perfusión, y genera un aumento en $A-a\text{O}_2$ y/o hipoxemia arterial. **2. Efecto shunt:** unidades alveolares no ventiladas que son perfundidas, asociadas con la presencia de comunicaciones arteriovenosas (CAV). **3. Alteración en la difusión de oxígeno:** existe un aumento en la distancia entre el alveolo y el flujo central de los capilares sanguíneos, lo cual no permite un correcto intercambio gaseoso y un incremento en los depósitos de colágeno en los capilares y en las vérulas alveolares, lo cual se puede correlacionar con la disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) observada. La



Tomado de: *J Hepatol.* 2018; 69: 406-60.

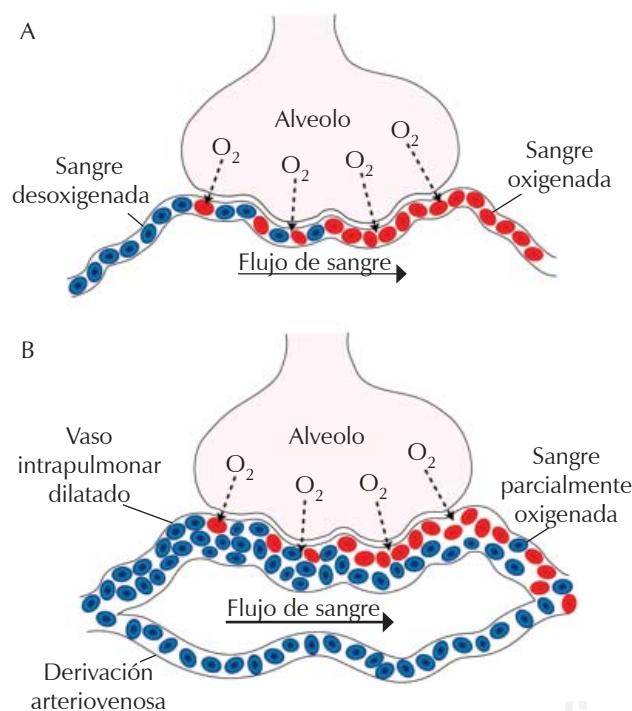
Figura 1.

Fisiopatología SHP.

circulación hiperdinámica presente en los pacientes con cirrosis disminuye el tiempo de tránsito de los eritrocitos a través de la unidad capilar alveolar, comprometiendo aún más la difusión de oxígeno (Figura 2).

Óxido nítrico y monóxido de carbono como mediadores de la vasodilatación

Existe un desbalance entre los vasodilatadores y los vasoconstrictores en favor de los vasodilatadores que desempeñan un papel importante en el desarrollo del SHP (Figura 3).^{2,7} La presencia de óxido nítrico (ON) en exhalación refleja un exceso en su producción en los alveolos no proveniente del hígado. Fallon et al. demostraron que iNOS y eNOS contribuyen al desarrollo del SHP causando vasodilatación pulmonar anormal. Sin embargo, la inhibición de ON no mejoró el intercambio gaseoso



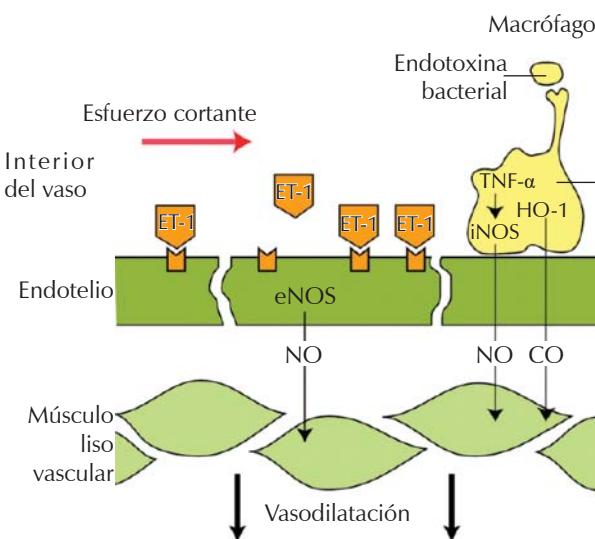
Tomado de: *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28: 213-9.

Figura 2. Fisiopatología de la alteración en el intercambio gaseoso en el SHP. **A)** Representa un intercambio adecuado, donde el oxígeno difunde del alveolo hacia el capilar pulmonar. **B)** Representa la unidad de intercambio en el SHP, donde la dilatación de los capilares resulta en una limitación en la difusión de O_2 desde el alveolo, produciendo una incompleta oxigenación sanguínea, lo que es exacerbado por el flujo sanguíneo acelerado y por la presencia del shunt debido a CAV.

de los pacientes, demostrando que la vasodilatación pulmonar anormal no es el único mecanismo responsable del desarrollo y mantenimiento del SHP. Los niveles de carboxihemoglobina arterial también se han observado incrementados en pacientes con SHP.

La expresión de ETB en los vasos pulmonares, pero no en la circulación sistémica, está aumentada en los pacientes con cirrosis, así como en la hipertensión portal.² Los niveles incrementados de endotelina-1 (ET-1) circulante activan la eNOS pulmonar mediante su unión con el receptor ETB llevando a una vasodilatación y contribuyendo a la aglomeración de monocitos, los cuales expresan iNOS y producen HO-1 ocasionando la acumulación de CO promoviendo así mayor vasodilatación.^{4,5}

Se sabe que la traslocación bacteriana intestinal sumada a la alteración del metabolismo hepático de la



Tomado de: *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28: 213-9.

Figura 3. Posibles mediadores de la vasodilatación pulmonar en el SHP. El óxido nítrico (NO) parece ser un mediador clave en la vasodilatación pulmonar en el SHP. Los receptores pulmonares de endotelina-B están incrementados en la circulación pulmonar en SHP experimentales, al menos en parte debido al estrés secundario a la hipertensión portal. La endotelina-1 (ET-1) circulante producida por el hígado lesionado se une a los receptores de endotelina-B, estimulando la NO sintasa endotelial (eNOS). La fagocitosis de la endotoxina bacteriana por los macrófagos intravasculares pulmonares causa liberación del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que activa la NO sintasa inducible (iNOS), otra fuente de NO. Adicionalmente, el monóxido de carbono (CO) puede desempeñar un papel produciendo vasodilatación pulmonar, debido a que la hemoxigenasa-1 (HO-1) está al alza en los macrófagos intravasculares pulmonares.

endotoxina lleva a un estado de endotoxemia, lo cual genera un reclutamiento y activación de los macrófagos que se encuentran en la vasculatura pulmonar liberando diferentes citocinas proinflamatorias que incluyen el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) que desencadena la activación de iNOS favoreciendo la vasodilatación mediada por ON.^{2,4,8}

PREVALENCIA Y SEVERIDAD

Se diagnóstica con más frecuencia en caucásicos, usualmente durante la sexta década de la vida sin una asociación específica con el género, la etiología o la severidad de la enfermedad hepática medida por MELD o Child-Pugh. Se ha reportado una prevalencia en los pacientes cirróticos de 15%, en pacientes con hepatitis viral crónica con o sin cirrosis en un 10%, en los casos de síndrome de Budd-Chiari en un 28% y en pacientes que se encuentran en lista de espera de TH en el 5-32%.^{6,9}

En México, se ha determinado una prevalencia en pacientes con cirrosis y enfermedad hepática en etapas terminales del 4 al 30%, siendo un margen amplio debido a la heterogeneidad en los criterios diagnósticos.¹⁰

La severidad del SHP se ha clasificado según el grado de hipoxemia en leve ($pO_2 \geq 80$ mmHg), moderada ($pO_2 < 80 - \geq 60$ mmHg), severa ($pO_2 < 60 - \geq 50$ mmHg), muy severa ($pO_2 < 50$ mmHg).¹¹

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los casos se ha reportado en pacientes asintomáticos, los síntomas y hallazgos se han determinado principalmente en pacientes con cirrosis, por lo que no se pueden extrapolar a todos los pacientes con SHP. Los síntomas que con más frecuencia se detectan son disnea progresiva (95% de los pacientes)¹² y platipnea (aumento de la disnea con la bipedestación), esta última relacionada con la ortodeoxia (disminución de la pO_2 con el paso del decúbito a la bipedestación, establecida por una disminución $\geq 5\%$ o ≥ 4 mmHg en la pO_2 arterial) determinadas por el predominio de las DVIP y aumento de la perfusión en las bases, cuando los pacientes con SHP se encuentran de pie amplificando el efecto de *shunt* (Figura 4).

A la exploración física se han encontrado acropaquias, cianosis y asterixis en menos del 20% de los pacientes, no siendo específicos del SHP. El eritema palmar, piel rojiza, frecuencia cardiaca aumentada y disminución de la presión arterial sistémica son indicativos de alteraciones cardiovasculares secundarios a la vasodilatación que revelan la presencia de una circulación hiperdinámica.¹³

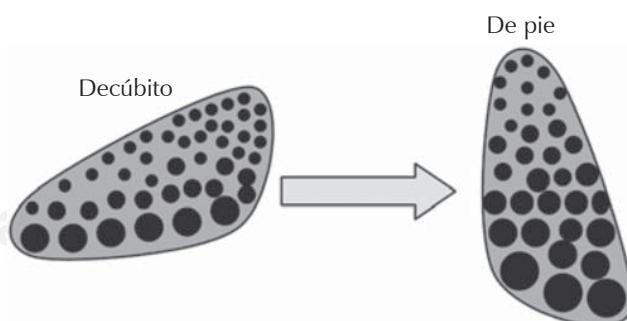
DIAGNÓSTICO

Criterios gasométricos

El A-aO₂ se evaluará por medio de muestras obtenidas a partir de una punción de la arteria radial con el paciente en una posición cómoda, sentado y a aire ambiente.

Ecocardiografía con contraste

La ecocardiografía transtorácica con contraste es el estándar de oro para determinar la presencia de DVIP, es un estudio no invasivo y altamente sensible que, asimismo, ofrece la posibilidad de identificar anomalías estructurales, evalúa la función ventricular y descarta hipertensión pulmonar. La ecocardiografía transesofágica tiene mayor sensibilidad para identificar *shunt*. Aller et al. reportaron un aumento del 14 y 6% para la detección de vasodilataciones intrapulmonares y de la prevalencia de SHP;¹⁴ a pesar de esto, no se justifica su uso debido a su alto costo, necesidad de sedación y mayor probabilidad de sangrado variceal.¹⁵ Se inyecta un medio de contraste líquido con burbujas (solución salina, manitol, poligelina, prefiriéndose solución salina al 0.9%) en una vena periférica, se observa el líquido ingresar a la aurícula derecha evidenciando si existe o no un paso subsecuente a las cavidades izquierdas. En condiciones fisiológicas una vez que las burbujas (> 25 μm diámetro) se visualizan en la aurícula derecha, se quedan atrapadas en el lecho vascular pulmonar y por lo tanto no se aprecian en las cavidades izquierdas; sin embargo, en el SHP esto es posible. La presencia de un *shunt* intracardíaco es otra condición que puede favo-



Tomado de: Rev Chil Enf Respir 2008; 24: 291-303.

Figura 4. Representación esquemática del fenómeno de ortodeoxia y platipnea: al adoptar la posición erecta la mayor parte del flujo se dirige a las bases con un aumento de perfusión, sin un incremento proporcional de la ventilación.

recer el paso de burbujas a las cavidades izquierdas del corazón, en este caso visualizándose antes del tercer latido, si se observan al 4-6 latido estaremos ante un probable SHP (Figura 5).^{2,11}

Gammagrafía de perfusión con albúmina macroagregada marcada con tecnecio 99 ($^{99}\text{Tc-MAA}$)

Los macroagregados de albúmina radiomarcada ($> 20 \mu\text{m}$ diámetro) en condiciones normales quedan atrapados en los capilares pulmonares (de < 8 a $15 \mu\text{m}$ diámetro), debido a la presencia de las DVIP pueden a atravesar la vasculatura pulmonar y alcanzar sitios extrapulmonares (cerebro y riñón). La captación cerebral es patológica cuando se reporta $\geq 6\%$ (5-7%) teniendo este valor de corte una sensibilidad de 84% y una especificidad del 100% para diagnosticar SHP.⁶ Su principal ventaja es la capacidad de cuantificar las DVIP y determinar el papel de la hipoxemia en pacientes con patología orgánica respiratoria. La desventaja es su incapacidad en diferenciar las DVIP de los shunts intracardiacos y menor sensibilidad en el diagnóstico de las mismas. La sensibilidad aumenta en los casos severos y muy severos, disminuyendo en aquellos casos leves y moderados.⁵

Oximetría de pulso

Como estudio único es insuficiente debido a que puede sobreestimar el nivel de oxigenación arterial (SatO_2 95%, la PaO_2 puede diferir en más de 10 mmHg entre individuos con cirrosis). Se sugiere un valor de corte $< 97\%$ para iniciar el tamizaje de SHP, con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 88% para identificar una

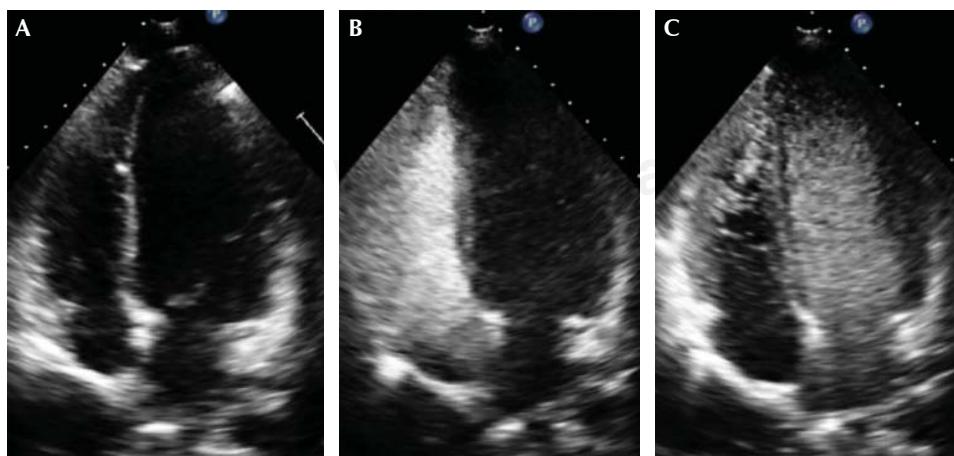
$\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$.^{4,5,11} Se ha descrito una hipoxemia marcada durante el sueño, por lo que se ha recomendado evaluar la oximetría de pulso durante la noche.⁶

Otros métodos diagnósticos

La radiografía de tórax y la tomografía computarizada de tórax apoyan en el diagnóstico diferencial de otras patologías pulmonares. La **arteriografía pulmonar** se ha utilizado para distinguir dos tipos de patrones vasculares pulmonares encontrados en los pacientes con SHP¹⁶ tipo 1 o difuso y tipo 2 o focal. Se prefiere para pacientes en quienes se sospecha SHP tipo 2 debido a la presencia de hipoxemia severa, falta de respuesta a oxígeno suplementario al 100% y ante la posibilidad de emboloterapia. A pesar de esto, no existen hasta la fecha recomendaciones fuertes suficientes para su uso.¹⁷ **Test de función respiratoria** con el que se puede determinar una disminución moderada a severa en la DLCO y en la corregida por hemoglobina (DLCO_{O₂}), así como una disminución en la capacidad vital forzada y en el volumen respiratorio forzado durante el primer segundo (VEF₁). Estos hallazgos se observan con más frecuencia en los casos severos y muy severos, por lo que su papel en el diagnóstico del SHP es limitado. **En las pruebas de laboratorio** se ha encontrado en algunos estudios el factor de Von Willebrand aumentado, lo cual se ha relacionado con anomalías en la gasometría arterial, por lo que podría ser de utilidad en el tamizaje del SHP, aunque se requieren más estudios que confirmen estos hallazgos.^{4,11}

Diagnóstico diferencial

Es necesario descartar otras enfermedades cardio-pulmonares o complicaciones de la cirrosis como ascitis,



Tomado de: Clin Chest Med 2017; 38: 785-95.

Figura 5.

Microburbujas en pacientes con SHP severo. **A)** Cavidades cardiacas normales. **B)** Opacificación de cavidades derechas. **C)** Opacificación de cavidades izquierdas después de tres a seis ciclos cardíacos.

hidrotórax hepático o hipertensión portopulmonar. El diagnóstico diferencial resulta complicado cuando una enfermedad pulmonar coexiste con DVIP, en este caso un diagnóstico erróneo puede ser común, dado que la presencia de DVIP es frecuente en pacientes con cirrosis sin SHP y las alteraciones gasométricas pueden ser secundarias a la enfermedad pulmonar coexistente. Anteriormente, se hacía el diagnóstico de SHP habiendo descartado patologías cardiopulmonares, más tarde esto se eliminó debido a que el SHP puede coexistir con otros procesos desde el punto de vista fisiopatológico.⁵

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Se han analizado diferentes sustancias; sin embargo, la mayoría de los estudios se ha llevado a cabo en animales y los realizados en humanos carecen de un diseño adecuado y de un tamaño de muestra suficiente que permita su recomendación en la práctica clínica. El ajo y la pentoxifilina han sido los únicos utilizados en humanos, el primero mostrando mejoría en la oxigenación y la disnea por un mecanismo desconocido^{18,19} y la segunda funcionando como un TNF- α no específico como inhibidor de la angiogénesis y de iNOS, mostrando diferentes resultados con respecto a la mejoría del SHP al igual que el norfloxacin (descontaminación intestinal).⁴ El conocimiento sobre los mecanismos de vasodilatación han ido mejorando, aunque esto todavía no se traduce en el desarrollo de una terapia farmacológica efectiva.

Oxígeno suplementario

Se ha recomendado su uso en los pacientes con hipoxemia severa (< 60 mmHg) en reposo, pero no existen datos suficientes sobre su efectividad, tolerancia, costoefectividad y su efecto en la tasa de sobrevida.³

Shunt portosistémico intrahepático transyugular

Los resultados con los que se cuenta sobre su efectividad se basan en estudios a corto plazo y con resultados variables en relación con el intercambio pulmonar de oxígeno, no pudiendo generar una recomendación para su uso.

Cirugía

Los resultados se han obtenido principalmente a partir de casos de SHP secundarios a síndrome de Budd-Chiari,

y en casos aislados en los que la embolización con coils se ha utilizado para tratar el SHP tipo 1 y tipo 2. En ambos casos la información obtenida no es suficiente para hacer recomendaciones sobre su uso.

Trasplante hepático

Ha sido el más estudiado y el único que ha demostrado mejoría en la tasa de sobrevida. Los pacientes con SHP en lista de espera pueden empeorar la hipoxemia, con una media de pO_2 5.2 mmHg por año. Despues del TH, los pacientes con SHP presentan una sobrevida a 10 años del 64% y una tasa de mortalidad del 7.7-33%. La mejoría de los parámetros (resolución de la hipoxemia, morbilidad, necesidad de oxígeno suplementario prolongado)²⁰ post-TH han sido evaluados en estudios retrospectivos que han demostrado una reversibilidad del 52 al 100% en seis a 12 meses, siendo crucial la adecuada selección del paciente para obtener estos resultados.

Con una PaO_2 pretrasplante menor de 44 mmHg los pacientes presentan una tasa de sobrevida postrasplante mucho menor comparada con aquéllos que se encuentran entre 44.1-54 mmHg, lo que sugiere que el TH deberá estar contraindicado cuando el corte de PaO_2 de 44 mmHg sea excedido.²¹ En casos severos de SHP se ha reportado un aumento de la mortalidad hasta del 50-100%. Se ha asociado una captación cerebral $\geq 20\%$ y/o una hipoxemia ≤ 55 mmHg a mayor mortalidad postrasplante.^{11,17}

En la era pre-MELD, los pacientes mostraban una tasa de sobrevida a cinco años del 67%, la cual mejoró a un 88% en la era post-MELD, una tasa comparable con los pacientes cirróticos sin SHP, esto también debido a un tiempo de espera pre-TH más corto.^{5,21} Una enfermedad cardiopulmonar significativa y una enfermedad renal terminal son contraindicaciones relativas para el TH en pacientes con SHP severo y muy severo debido a que éstos afectan la mortalidad en una etapa temprana post-TH.²²

A los pacientes con SHP que no son candidatos a TH o embolización con coils de los vasos pulmonares dilatados, se les deberá dar únicamente tratamiento paliativo.

PRONÓSTICO

Swanson et al. demostraron que sin TH la tasa de sobrevida a cinco años es de 23% en pacientes con SHP (media de 24 meses) comparada con la tasa de sobrevida a cinco años de 63% (media de 87 meses) en los pacientes sin SHP.^{2,23} La causa de mortalidad en los pacientes con SHP es secundaria a las complicaciones de la enfermedad hepática de base y no por deterioro pulmonar. En relación



con la calidad de vida, se demostró que el SHP afecta el sentido de salud general. Es posible que la hipoxemia pueda afectar la cognición y contribuir como un factor de riesgo de encefalopatía hepática. Un estudio identificó mayor frecuencia de asterixis en pacientes con SHP vs. aquellos pacientes cirróticos sin SHP. La coexistencia con encefalopatía hepática compromete su pronóstico.⁶

CONCLUSIÓN

El SHP está caracterizado por una anormalidad en el intercambio gaseoso, el cual es causado por la presencia de DVIP en pacientes con enfermedad hepática. Se sabe que la identificación temprana del SHP disminuye la mortalidad de los pacientes, por lo mismo un tamizaje oportuno, su detección y seguimiento son necesarios antes de que evolucione a formas más severas e irreversibles.

Agradecimientos

A todos los residentes y adscritos del Servicio de Gastroenterología por su apoyo durante la realización de los estudios que derivaron de esta revisión, así como al Dr. López Gómez del Servicio de Cardiología por su ayuda en la investigación de esta patología en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Juárez de México.

REFERENCIAS

1. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-60.
2. Grace J, Angus P. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28: 213-9.
3. Kennedy T, Knudson R. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72(3): 305-9.
4. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int* 2015; 35: 1646-60.
5. Machicao M, Balakrishnan M, Fallon M. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1627-37.
6. Porres M, Altamirano J, Torre A, et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev* 2012; 21(125): 223-33.
7. Shah V. Molecular mechanisms in the pathogenesis of cirrhotic portal hypertension: focus on nitric oxide. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19: S145-9.
8. Zhang J, Yang W, et al. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Pathol* 2014; 184: 1706-14.
9. Iyer V, Swanson K, Cartin R, et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology* 2013; 57: 2427-35.
10. Salazar A, Herrera J, Toledo J, et al. Síndrome hepatopulmonar: situación clínica en un hospital de tercer nivel en Puebla, México. *Neumol Cir Tórax* 2016; 75(1): 18-24.
11. Grilo I, Pascasio JM. Hepatopulmonary syndrome: what we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol* 2016; 22(25): 5728-41.
12. Fallon M, Abrams G. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32(4): 859-65.
13. Moller S, Henriksen J. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008; 57: 268-78.
14. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853-9.
15. Zagolín M, Medel JN, Valera J. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: dos entidades a diferenciar. *Rev Chil Enf Respir* 2008; 24: 291-303.
16. Kamath P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002; 17: S253-5.
17. Krowka M. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46: 1-4.
18. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 232-5.
19. Sani MN, Kianifar HR, Kianee A, et al. Effect of oral garlic on arterial oxygen pressure in children with HPS. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2427-31.
20. Krowka M, Wiesner R, Heimbach J. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: A contemporary view and look forward. *Journal of Hepatology* 2013; 59: 367-74.
21. Goldberg D, Krok K, Batra S, et al. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology* 2014; 146: 1256-65.
22. Tanikella R, Fallon M. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: who, when, and where? *Hepatology* 2013; 57(6): 2097-9.
23. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-9.

Solicitud de sobretiros:

Yoali Maribel Velasco-Santiago
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,
Col. Magdalena de las Salinas, C.P. 07760,
Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México.
Tel: 5747-7560
Correo electrónico: yoavesan@gmail.com