



Disfunción ventricular en pacientes con cirrosis hepática

Aldo Torre Delgadillo,* Lilia Castillo Martínez,***** Arturo Orea Tejeda,***** Verónica Rebollar González,**
Marco Olivera Martínez,* Víctor Jiménez Díaz,** David Hernandez Ramírez,* Thierry Hernandez Gilsoul,**
David Kershenobich Stalnikowitz*

RESUMEN

Antecedentes: las anomalías cardiopulmonares son frecuentes en los pacientes con estadios avanzados de enfermedad hepática y pulmonar. Varios estudios han demostrado algún grado de hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y respuesta sistólica anormal al estrés, sin relación alguna con el origen de la enfermedad hepática.

Objetivo: conocer las características ecocardiográficas de los pacientes con cirrosis hepática y su relación con el origen, la clasificación de Child-Pugh y la frecuencia del síndrome hepatopulmonar.

Pacientes y método: se incluyeron 120 pacientes con cirrosis hepática y se les clasificó en cuatro grupos de 30 pacientes cada uno: cirrosis hepática alcohol-nutricional, cirrosis biliar primaria, cirrosis autoinmunitaria y cirrosis postnecrótica. Se dividieron de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh. A todos se les realizó un ecocardiograma.

Resultados: el aumento del diámetro sistólico final en la distancia de la onda E de la válvula del tabique mitral-interventricular y la mayor apertura de la válvula mitral se correlacionaron con los peores estadios de la clasificación de Child-Pugh. En los casos con cirrosis hepática alcohol-nutricional se encontraron las mayores dimensiones sistólicas finales del ventrículo izquierdo, el mayor diámetro del ventrículo derecho y su relación con el izquierdo. Veinte pacientes (16%) manifestaron síndrome hepatopulmonar.

Conclusión: el crecimiento de las cavidades derechas del corazón en la cirrosis se debe, quizá, al aumento de la precarga. La fracción de expulsión en reposo está conservada; sin embargo, el aumento del diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo puede disminuir la reserva contráctil.

Palabras clave: cirrosis hepática, síndrome hepatopulmonar, disfunción ventricular izquierda.

ABSTRACT

Background: Cardiopulmonary abnormalities are frequent in patients with advanced stages of liver and lung diseases. Several studies have shown some degree of increased ventricular wall thickness, diastolic dysfunction, and abnormal systolic response to stress, without any relation to the etiology of the hepatic disease.

Objective: To know the echocardiographic profile of patients with hepatic cirrhosis and its relation with the etiology, the Child-Pugh classification and the hepatopulmonary syndrome frequency.

Patients and method: 120 patients with liver disease were consecutively included in four groups of 30 patients each one: alcoholic-nutritional hepatic cirrhosis, primary biliary cirrhosis, autoimmune cirrhosis, and post-necrotic cirrhosis. They were divided accordingly to the Child-Pugh classification. A contrast echocardiogram was obtained in all cases.

Results: An increase in the end systolic diameter "E" wave-interventricular septum distance of the left ventricle and the higher mitral valve opening correlated with the worst functional Child-Pugh classification. In alcoholic nutritional hepatic cirrhosis we found the biggest left ventricle end systolic dimensions, as well as right ventricle diastolic diameter and right/left ventricle rate. Hepatopulmonary syndrome was found in 20 patients (16.7%).

Conclusion: Right cardiac chamber enlarged in cirrhosis is probably the consequence of an increased preload. Left ventricle ejection fraction at rest is preserved, however, the increased left ventricle end systolic diameter could mean a reduction of the contractile reserve, as can be observed in our cases.

Key words: hepatic cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, left ventricular dysfunction.

* Departamento de Gastroenterología.

** Clínica de Insuficiencia Cardíaca.

*** Departamento de Cardiología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán, Ciudad de México, México.

E-mail: artorea@yahoo.com.mx, artorea@ameppic.org

Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: febrero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en
internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Correspondencia: Dr. Arturo Orea Tejeda. Providencia 1218 A 402,
colonia Del Valle, CP 03100, Ciudad de México, México. Tel.: (52-
55) 5513-9384. Fax: (52-55) 5513-9384.

Las anomalías cardiopulmonares son frecuentes en los pacientes con estadios avanzados de enfermedad hepática y pulmonar. El síndrome circulatorio hiperdinámico en los pacientes cirróticos se asocia con varias alteraciones cardiovasculares estructurales y funcionales.¹⁻³

Varios estudios han demostrado ligero aumento del grosor de la pared ventricular, disfunción diastólica y respuesta sistólica anormal al estrés, independientemente del origen de la cirrosis.^{2,4,5} A partir de 1884 se describieron las alteraciones funcionales hepáticas y pulmonares en los pacientes cirróticos, como el caso de una mujer con cirrosis hepática y cianosis.⁶ Los pacientes cirróticos cursan con síndrome hepatopulmonar, que se distingue por hipoxemia y cortocircuitos intrapulmonares anatómicos.⁷⁻¹⁰

La asociación entre daño hepático grave y grado de hipoxemia es importante y frecuente en los pacientes en estadio C de Child-Pugh.^{9-11,12} Sin embargo, la asociación entre la gravedad de anomalías cardíacas y la clasificación de Child-Pugh, el origen de la cirrosis y la gravedad del síndrome hepatopulmonar no es clara.¹³⁻¹⁶

El propósito de este estudio fue conocer las características ecocardiográficas de los pacientes con cirrosis hepática y su relación con el origen, la clasificación de Child-Pugh y la frecuencia del síndrome hepatopulmonar.

PACIENTES Y MÉTODO

Población de estudio

Se incluyeron 120 pacientes con cirrosis hepática, quienes asistieron al Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Se clasificaron en cuatro grupos de 30 pacientes cada uno: cirrosis hepática alcohol-nutricional (CHAN), cirrosis biliar primaria (CBP), cirrosis autoinmunitaria (CHAI) y cirrosis postnecrótica (CPN). Asimismo, se les dividió de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh.

Todos tenían historia clínica completa, muestras de sangre arterial para gasometría y al menos tres de las siguientes características para definir la existencia del síndrome hepatopulmonar: platipnea, ortodeoxia, os-

teoartropatía hipertrófica, numerosas teleangiectasias y hemoglobina > 10 g/L.

Se excluyeron los pacientes con índice de masa corporal ≥ 40 , enfermedad pulmonar o cardíaca y tabaquismo durante los 12 últimos meses.

Estudio ecocardiográfico

A todos los pacientes se les hizo un ecocardiograma de contraste, bidimensional, de ángulo amplio, con el sujeto en decúbito lateral izquierdo. Se utilizó un equipo HP Sonos 5000 Ultrasound Imaging System. Todos los estudios se grabaron en cinta de video de 3/4, en una videocasetera equipada con módulo de búsqueda retrógrada, cuadro por cuadro, con avance bidireccional para análisis y con una velocidad de la cinta de video de aproximadamente 60 cuadros por segundo. Se obtuvieron múltiples vistas y dos de ellas se seleccionaron para las mediciones: vista apical de dos y cuatro cámaras. El eje largo del ventrículo izquierdo se midió al final de la diástole como el eje mayor en cualquiera de las dos vistas apicales. El área diastólica final del ventrículo izquierdo se midió con el mayor de todos los ejes cortos del ventrículo izquierdo. Las mismas medidas se realizaron al final de la sístole para calcular el volumen sistólico final. El ventrículo izquierdo se midió considerando el promedio de todos los volúmenes finales diastólicos y sistólicos.

Para demostrar los cortocircuitos intrapulmonares se obtuvieron imágenes después de administrar una solución salina agitada como medio de contraste. Se consideró la existencia del síndrome hepatopulmonar cuando el medio de contraste apareció en el atrio izquierdo después de tres a seis ciclos cardíacos posteriores a la inyección endovenosa.

El cardiólogo que realizó el ecocardiograma desconocía el diagnóstico, características clínicas y tratamiento de los pacientes.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como promedio \pm desviación estándar. Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante la prueba de la t de Student, para las muestras independientes. Para comparar más de dos grupos se utilizó el análisis de variancia de una vía (ANOVA) y para el análisis post hoc la prueba LSD. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$. El análisis

estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0 (SPSS for Windows, Chicago SPCC Inc).

RESULTADOS

El cuadro 1 muestra las características demográficas por causa. En los pacientes de edad avanzada fue más frecuente la cirrosis postnecrótica.

Cuadro 1. Características demográficas

Variables	CBP	CHAN	CHAI	CPN	Total
Sexo (F/M)	29/1	1/29	22/8	24/6	76/44
Edad (años)	45.2	54.9	44.1	57.3 *	48.5

$p < 0.0001$.

En la cirrosis hepática alcoholo-nutricional la dimensión sistólica final del ventrículo izquierdo fue estadísticamente mayor, al igual que la dimensión diastólica del ventrículo derecho y la relación de ambos ventrículos (VD/VS). Los pacientes con cirrosis autoinmunitaria tuvieron el menor grosor de las paredes del ventrículo izquierdo (cuadro 2).

Cuadro 2. Parámetros ecocardiográficos por causa

Parámetro	CBP	CHAN	CHAI	CPN
DDFVI (mm)	43.9 ± 54.9	45.5 ± 7.0	46.4 ± 6.0	43.9 ± 6.7
DSFVI (mm)	26.2 ± 3.2	29.3 ± 5.6*	28.1 ± 3.7	26.9 ± 7.0
Tabique interventricular (mm)	11.0 ± 2.1	11.2 ± 2.2	9.9 ± 2.0**	11.8 ± 3.5
Pared posterior (mm)	9.7 ± 1.3	10.2 ± 1.9	9.2 ± 1.6**	10.3 ± 1.4
Fracción de acortamiento (%)	39.7 ± 4.9	36.8 ± 7.8	37.7 ± 6.7	37.3 ± 8.4
Fracción de expulsión (%)	67.2 ± 4.9	62.8 ± 7.5	65.8 ± 6.4	62.0 ± 7.4
Apertura válvula aórtica (mm)	15.8 ± 2.5	19.2 ± 6.2	18.6 ± 2.6	15.7 ± 2.5
Relación atrio izquierdo/aorta	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.4
DDVR (mm)	19.0 ± 4.1	26.7 ± 6.5	26.0 ± 8.3	21.0 ± 5.4
Relación VD/VI	40.7 ± 13.2	45.5 ± 5.8	41.3 ± 4.9	44.6 ± 10.5
Apertura válvula mitral (mm)	20.0 ± 3.1	19.9 ± 3.6	21.0 ± 2.5	18.2 ± 4.9***
DE-IVS (mm)	5.5 ± 1.8	7.1 ± 2.7	5.5 ± 0.9	5.2 ± 1.8
Presión arteria pulmonar (mmHg)	35.8 ± 8.8	37.0 ± 9.2	34.2 ± 7.8	42.2 ± 9.3

DDFVI: diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; DSFVI: diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo; DDVR: diámetro diastólico del ventrículo derecho; DE-IVS: distancia onda E tabique interventricular.

*CHAN vs PBC y CPN, $p < 0.05$; **CHAI vs CHAN y CPN, $p < 0.05$; ***CPN vs CBP y CHAI.

No se encontró aumento de las dimensiones sistólicas y diastólicas del tabique interventricular o de la pared posterior-grosor del tabique interventricular cuando se hizo la comparación de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh. La cirrosis biliar primaria tuvo la mayor fracción de acortamiento de la población, pero sin diferencias estadísticamente significativas en la fracción de expulsión (cuadro 2).

Se apreció clara tendencia en la distancia de la onda E al tabique interventricular (DE-SIV) y se observó que los mayores valores se correlacionaron con las peores clases funcionales de Child-Pugh. A pesar de dichos hallazgos, en esos subgrupos se encontró la mayor apertura de la válvula mitral. Las dimensiones del atrio izquierdo y la relación aurícula izquierda-aorta también se correlacionaron con la peor clasificación funcional de Child-Pugh. La presión de la arteria pulmonar mostró ligero aumento en todos los grupos, sin alcanzar significado estadístico; también hubo tendencia a ser mayor en los pacientes con peor clasificación de Child-Pugh (cuadro 3).

El síndrome hepatopulmonar se encontró en 20 de 120 pacientes (16.7%), quienes comparados con los que no lo tuvieron mostraron ventrículo izquierdo con mayores dimensiones diastólicas y mayor apertura de la válvula mitral. El resto de los parámetros ecocardiográficos fue similar en ambos grupos (cuadro 4).

De acuerdo con la gravedad de la cirrosis, la prevalencia del síndrome hepatopulmonar fue mayor

en los casos en estadio C de Child-Pugh (10/20, en especial en los pacientes con cirrosis autoinmunitaria, 5/10).

DISCUSIÓN

El síndrome circulatorio hiperdinámico en pacientes cirróticos se asocia con anomalías cardiopul-

Cuadro 3. Parámetros ecocardiográficos de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh

Parámetro	Child-Pugh		
	A	B	C
DDFVI (mm)	43.5 ± 5.6	45.4 ± 5.5	45.9 ± 7.3
DSFVI (mm)	25.8 ± 5.0*	28.7 ± 5.4	28.0 ± 5.1
Septum interventricular (mm)	11.7 ± 3.5	10.4 ± 2.2	10.8 ± 1.8
Pared posterior (mm)	10.0 ± 1.5	9.8 ± 1.7	9.8 ± 1.6
Fracción de acortamiento (%)	38.6 ± 6.7	36.9 ± 7.6	38.1 ± 7.0
Fracción de expulsión (%)	64.3 ± 6.3	64.5 ± 7.5	64.5 ± 6.9
Apertura válvula aórtica (mm)	16.7 ± 2.9	17.2 ± 4.0	18.1 ± 5.0
Relación atrio izquierdo/aorta	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4
DDVR (mm)	21.4 ± 6.0	24.0 ± 7.0	24.1 ± 7.7
Relación VD/VI	46.6 ± 9.0	44.6 ± 9.3	37.8 ± 7.3**
Apertura válvula mitral (mm)	19.1 ± 3.8	18.5 ± 3.2	21.8 ± 3.5**
DE-IVS (mm)	5.0 ± 1.3	5.6 ± 1.9	6.8 ± 2.3**
Presión arteria pulmonar (mmHg)	35.8 ± 9.2	36.7 ± 9.6	39.5 ± 8.5

DDFVI: diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; DSFVI: diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo; DDVR: diámetro diastólico del ventrículo derecho; DE-IVS: distancia onda E septum interventricular.

* A vs B y C, $p < 0.05$, **C vs A y B, $p < 0.0001$.

monares, sobre todo en quienes cursan con estadios avanzados de enfermedad hepática, que se expresa con aumento del gasto cardiaco y disminución de las resistencias periféricas.¹⁻³ Varios estudios han demostrado ligero aumento del grosor de la pared ventricular, disfunción diastólica y respuesta anormal al estrés, independientemente del origen de la cirrosis.^{2,4,5}

Aunque la asociación de la enfermedad hepática crónica, la cianosis y la osteoartropatía hipertrófica se describió hace más de 100 años, no fue sino hasta hace poco que el síndrome hepatopulmonar generó interés. Del 5 al 29% de los pacientes con enfermedad hepática crónica manifiestan una variante prácticamente asintomática.

El síndrome hepatopulmonar sintomático ocurre en alrededor del 15% de los pacientes en estadio terminal de la enfermedad hepática.¹⁶⁻¹⁹

La heterogeneidad de los criterios diagnósticos de dicho síndrome se considera una explicación de esta amplia prevalencia.^{7,11,15} En la población de estudio se encontró síndrome hepatopulmonar en 16.7% de los casos con diagnóstico confirmado de cirrosis hepática.

Cuadro 4. Parámetros ecocardiográficos con o sin síndrome hepatopulmonar (SHP)

Parámetro	Con SHP	Sin SHP	p
DDFVI (mm)	47.5 ± 5.4	44.4 ± 6.3	< 0.05
DSFVI (mm)	28.7 ± 5.5	27.3 ± 5.2	NS
Septum interventricular (mm)	10.5 ± 1.7	11.1 ± 2.7	NS
Pared posterior (mm)	9.8 ± 1.1	9.9 ± 1.7	NS
Fracción de acortamiento (%)	39.1 ± 6.5	37.6 ± 7.2	NS
Fracción de expulsión (%)	64.7 ± 7.4	64.4 ± 6.8	NS
Apertura válvula aórtica (mm)	18.4 ± 5.9	17.1 ± 3.5	NS
Relación atrio izquierdo/aorta	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.3	NS
DDVR (mm)	24.5 ± 7.2	22.9 ± 7.0	NS
Relación VD/VI	41.5 ± 5.1	43.3 ± 10	NS
Apertura válvula mitral (mm)	22.4 ± 2.8	19.2 ± 3.7	< 0.0001
DE-IVS (mm)	6.5 ± 2.3	5.7 ± 1.9	NS
Presión arteria pulmonar (mmHg)	37.5 ± 8.3	37.6 ± 9.8	NS

DDFVI: diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; DSFVI: diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo; DDVR: diámetro diastólico del ventrículo derecho; DE-IVS: distancia onda E septum interventricular.

La mayoría de los pacientes se clasificó en estadio C de Child-Pugh y casi la mitad tuvo diagnóstico primario de cirrosis hepática alcohol-nutricional. En esta enfermedad varios factores pueden dañar de manera funcional y estructural el sistema cardiovascular y, a su vez, afectar la función sistólica, diastólica o ambas.^{10,12,20-28}

Algunos factores de crecimiento de origen hepático, como el factor de crecimiento hepático y el factor de crecimiento vascular endotelial, estimulan el crecimiento de pequeños vasos pulmonares.^{15,29} No obstante, el grado de cortocircuito intrapulmonar y la circulación hiperdinámica se han correlacionado pobremente con el grado de enfermedad hepática.^{15,30}

En los pacientes con cirrosis hepática la circulación hiperkinética se distingue por el aumento del gasto cardiaco y del trabajo del ventrículo izquierdo. Se han encontrado concentraciones elevadas de troponina I cardiaca en 32% de los pacientes con cirrosis hepática y se ha considerado expresión de daño cardiaco subclínico.³¹

A pesar de que el gasto cardiaco aumenta en condiciones basales, ante el esfuerzo físico o farmacológico, la respuesta contráctil del corazón es anormal. Por lo

tanto, la cirrosis, por sí misma, independientemente del efecto del alcohol, puede estar asociada con un tipo de insuficiencia cardíaca de alto gasto, es decir, con la cardiomiopatía cirrótica;³² es posible que un síndrome hepatopulmonar no diagnosticado se manifieste en estos casos. En la población de estudio los pacientes sin síndrome hepatopulmonar tuvieron una distancia E-septal anormal, a pesar de la mayor apertura de la válvula mitral. Esto como manifestación del aumento de las dimensiones del ventrículo izquierdo.

Durante el ejercicio y otras formas de estrés, los requerimientos titulares de oxígeno están aumentados. En los pacientes con cirrosis, durante el ejercicio, la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la presión de la arteria pulmonar aumentan. Sin embargo, el volumen latido no cambia o disminuye en algunos casos, lo que representa una respuesta anormal con elevación de las presiones de llenado.^{4,33}

Es posible que el óxido nítrico desempeñe un papel central en la regulación de la función miocárdica contráctil; se le ha implicado en diversos tipos de insuficiencia ventricular, incluida la cardiomiopatía isquémica.³³ Inhibe el sistema beta adrenérgico³⁴ y existe una sobreproducción del mismo en los casos de cirrosis,³⁵ con concentraciones significativamente aumentadas de sus productos metabólicos finales.³⁶ Dichas concentraciones pueden resultar por el predominio de la actividad de la óxido nítrico sintetasa constitutiva, generada por mayor estrés por fricción debido a la circulación hiperdinámica.³⁷ Más aún, la actividad de la óxido nítrico sintetasa inducible, estimulada por las citocinas circulantes (interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa), es un mecanismo adicional que aumenta las concentraciones de óxido nítrico.³⁸

Se ha propuesto que los cortocircuitos arteriovenosos inactivos preexistentes se abren en respuesta a un intenso estímulo vasodilatador.^{39,40}

Las concentraciones elevadas de catecolaminas pueden participar en la disfunción cardíaca de la cirrosis; independientemente del origen de ésta se han encontrado concentraciones séricas elevadas de las mismas.⁴¹ Esto puede ayudar a explicar por qué un peor estadio de Child-Pugh se correlaciona con: mayor dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo, mayor apertura de la válvula mitral y mayor diámetro diastólico del ventrículo derecho, quizá como un hallazgo temprano

de disfunción ventricular subclínica, antes de que la función sistólica se deteriore, con aumento de las concentraciones del propéptido natriurético B (pro-BNP) y del péptido natriurético B (BNP). Esto en estrecha correlación con la clasificación de Child-Pugh y las concentraciones de albúmina sérica.^{38,42}

Aunque la función sistólica ha sido bastante estudiada, no fue sino hasta hace poco que la función diastólica en cirrosis también despertó interés.^{4,43}

Las fístulas arteriovenosas sistémicas pueden ser la causa de la insuficiencia cardíaca de alto gasto, en especial en el síndrome hepatopulmonar, el gasto elevado en reposo, el diámetro diastólico, la velocidad de contracción parietal del ventrículo izquierdo y, quizá, en la hipertrofia miocárdica que puede manifestarse en pacientes con cirrosis hepática. Estos cambios por lo regular son reversibles después del trasplante hepático,^{4,29,44} aunque en casos avanzados pueden ser la causa, al menos de manera parcial, de una forma terminal de daño cardíaco denominado cardiomiopatía cirrótica, en particular en sitios donde el trasplante hepático no es accesible.

Limitaciones del estudio

No se realizó un estudio hemodinámico en reposo y ejercicio que permitiera establecer diferencias entre los grupos y entre los casos con y sin síndrome hepatopulmonar. Sin embargo, pudo observarse que el crecimiento del ventrículo izquierdo tuvo correlación con la gravedad de la cirrosis (clasificación de Child-Pugh) y con la manifestación del síndrome hepatopulmonar. A pesar de ello, las características ecocardiográficas de los grupos permitieron inferir el patrón hemodinámico de los pacientes con un procedimiento no invasor y con menor riesgo y costo.

REFERENCIAS

1. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:1-14.
2. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9.
3. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9-15.
4. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42(1):68-74.

5. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326-32.
6. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschagel formigen fingerendphalangen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr* 1884;34:1457.
7. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163-9.
8. Rubin LJ, Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:991-1002.
9. Rodríguez-Roisin R, Roca J, Agustí AG, Mastai R, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1085-92.
10. Mal H, Burgiere O, Durand F, Fartoukh M, et al. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;31:360-4.
11. 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.
12. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-21.
13. Vachier F, Moreau R, Hadengue A, et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997;27:492-5.
14. Caruso G, Catalano D. Esophageal varices and hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:262-3.
15. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-9.
16. Rodríguez-Roisin R. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities (editorial). *Thorax* 1992;47:897-902.
17. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:453-8.
18. Torregrosa M, Genesca J, González A, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 2001;71:572-4.
19. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401-9.
20. McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, et al. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:1379-85.
21. Schenk P, Madl C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;133(9):701-6.
22. Herve P, Lebrec D. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
23. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* (garlic). *J Clin Gastroenterol* 1998;27:232-5.
24. Shijo H, Sasaki H, Yuh K, et al. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Chest* 1991;99:1027-9.
25. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1283-8.
26. Aller R, Moya JL, Moreira V, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci* 1999;44:1243-8.
27. Rolla G, Brussino L. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:375-8.
28. Naschitz J, Slobodin G, Lewis R, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000;140:111-20.
29. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:138-42.
30. 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 Clin Proc* 1997;72:44-53.
31. Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:600-8.
32. Ma A, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9.
33. Binah OS, Bomzon A, Blendis LM, Mordechowitz D, Better OS. Obstructive jaundice blunts myocardial contractile response to isoprenalina in the dog: a clue to susceptibility of jaundiced patients to shock? *Clin Sci* 1985;69:647-53.
34. Ballingand JL, Kelly RA, Marsden PA, Smith TW, Michel T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:347-51.
35. Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1343-50.
36. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, et al. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997;26:75-80.
37. Sogni P, Smith AP, Gadano A, Lebrec D, Higenbottam TW. Induction of nitric oxide synthase II does not account for excess vascular nitric oxide production in experimental cirrhosis. *J Hepatol* 1999;26:1120-7.
38. Jiménez W, Arroyo V. Origins of cardiac dysfunction in cirrhosis. *Gut* 2003;52:1392-4.
39. Del Gercio LRM, Commaraswamy RP, Fénix NR, et al. Pulmonary arteriovenous admixture and the hyperdynamic cardiovascular state in surgery for portal hypertension. *Surgery* 1964;56:57-74.
40. Johnson G, Dart CH, Peters RM, et al. Hemodynamic changes with cirrhosis of the liver: control of arteriovenous shunts during operation for esophageal varices. *Ann Surg* 1996;163:692-703.
41. Braillon A, Gaudin C, Poo JL, Moreau R, et al. Plasma catecholamine concentrations are a reliable index of sympathetic vascular tone in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;15:58-62.
42. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003;52:1511-7.
43. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-5.
44. Sherlock S. The liver in circulatory failure. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993;p:1431.