

## HEPATOLOGIA

## SINDROME HEPATOPULMONAR

Gabriel Muñoz Jackson\*

## SUMMARY

Hepatopulmonary Syndrome (HPS) is characterized by defects in blood oxygenation due to pulmonary abnormalities that develops in patients with liver cirrhosis. The pathophysiological mechanisms that explain the development of HPS in cirrhotic patients is not yet clear, but a deficit in hepatic clearance of various vascular markers has been proposed as a fundamental theory. Patients with this syndrome have pulmonary parenchymal disease, but can manifest platypnea-orthodeoxia the unusual finding of increased hypoxemia with the change

from a supine to a standing position. A key factor in the diagnosis of SHP is the exclusion of other causes that may be involved in cirrhosis who have hypoxemia (cardiopulmonary disorders, pulmonary atelectasis, pneumonia, ascites, pulmonary edema or hepatic hydrothorax), therefore you should consider the SHP in the differential diagnosis of dyspnea and hypoxemia. Liver transplantation is considered the definitive treatment for refractory cases with severe

hypoxemia. This review aims to provide an update on the subject, with particular emphasis on the need for diagnosis and treatment recommendations.

## INTRODUCCION

La relación entre el hígado y el pulmón se observó por primera vez por Fluckiger (1884) basado en la observación de una mujer con cirrosis, cianosis y los dedos en palillo de tambor [9]. Esta relación no se formalizó hasta casi un siglo más tarde,

\* Consultorio privado, Villarreal, Santa Cruz, Guanacaste

Correspondencia: Tel.: 88989607 • Email: gabriel7\_cr@yahoo.com

Palabras clave: síndrome hepatopulmonar, hipoxemia arterial, dilataciones vasculares intrapulmonares, ecocardiograma transtorácico con contraste, trasplante hepático

Abreviaturas: SHP: síndrome hepatopulmonar.

Fuentes de apoyo económico: ninguna.

cuando Kennedy y Knudson (1977) proponen por primera vez en la literatura el término síndrome hepatopulmonar, para describir la cianosis observada después de 4 años de una derivación quirúrgica portocava en un paciente con cirrosis [9, 3]. Este síndrome clínico se caracteriza por tres componentes: enfermedad hepática, dilatación vascular pulmonar y un defecto en la oxigenación [19]. El componente vascular incluye dilatación de los capilares pulmonares de manera local o difusa y menos comúnmente comunicaciones arteriovenosas pleurales y pulmonares [19]. Las complicaciones de las enfermedades hepáticas crónicas causan cambios en la mecánica pulmonar que puede expresarse por hipoxemia, pero algunos pacientes puede cursar con hipoxemia secundaria a alteraciones en los vasos sanguíneos pulmonares; estos pacientes son los que tienen síndrome hepatopulmonar [14]. La definición de hipoxemia arterial asociada con el SHP se basa en la medida de la presión parcial de oxígeno que se realiza con el paciente en una posición sentada y en reposo [19]. Esta hipoxemia se asocia a un gradiente álveolo-arterial (A-a) de oxígeno corregida para la edad amplio, el cual se define como aquel por encima de 15mmHg

(>20 mmHg en mayores de 64 años) como resultado de la vasodilatación intrapulmonar. [7]. Se ha propuesto un sistema de clasificación que utiliza la tensión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) para determinar la gravedad del SHP. Este aspecto es importante como medio de predicción de la supervivencia y los riesgos del trasplante hepático [19]. En la tabla 1 se resume los cuatro estadios de severidad.

permite que la sangre venosa mixta pase directamente en las venas pulmonares [23, 19]. Además la vasculatura pulmonar en la cirrosis hepática se caracteriza por la combinación paradójica de la reducción o ausencia de tono y un cierto grado de inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica [19]. Como consecuencia de la vasodilatación intrapulmonar se produce desoxigenación arterial que

<b>Tabla 1.</b> <b>Estadificación de la gravedad del síndrome hepatopulmonar</b>	
<b>Leve</b>	Gradiente álveolo-arterial >15mmHg, PaO <sub>2</sub> >80mmHg
<b>Moderado</b>	Gradiente álveolo-arterial >15mmHg, PaO <sub>2</sub> >60 a <80mmHg
<b>Severo</b>	Gradiente álveolo-arterial >15mmHg, PaO <sub>2</sub> >50 a <60mmHg
<b>Muy severo</b>	Gradiente álveolo-arterial >15mmHg, PaO <sub>2</sub> <50mmHg (<300mmHg si paciente respira oxígeno al 100%)

Adaptado de Rodríguez-Roisin et al [19]

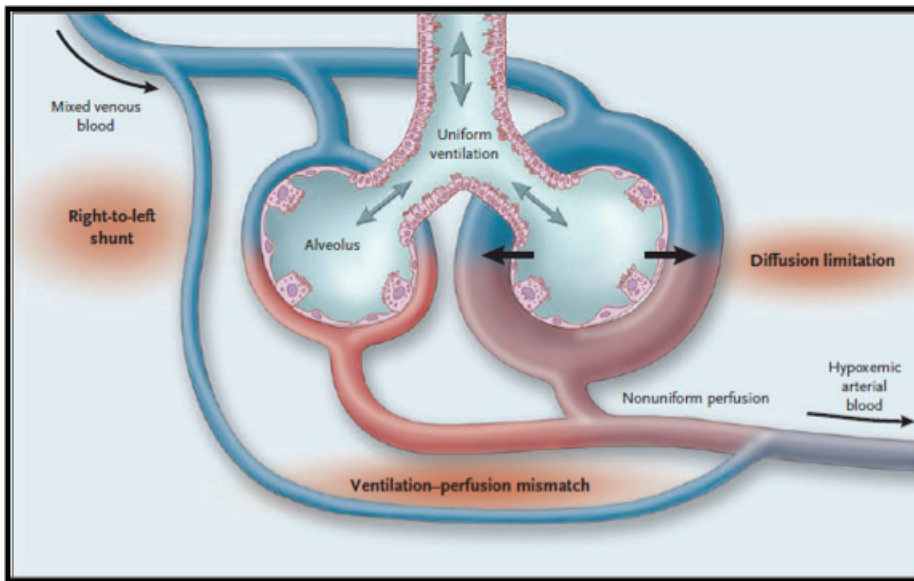
El SHP también puede ocurrir en enfermedades hepáticas agudas, como las hepatitis virales y la falla hepática; hasta el momento son pocos los casos y las series que reportan la presencia del SHP en hipertensión portal no cirrótica y las características de este grupo de pacientes todavía no están estudiadas completamente [14].

## FISIOPATOLOGIA

La principal perturbación estructural en el SHP es la dilatación en los vasos pulmonares precapilar y poscapilar, lo que

ocurre por tres mecanismos: cortocircuitos intrapulmonares derecha-izquierda, defectos en la difusión álveolocapilar de oxígeno y alteraciones en la ventilación-perfusión alveolar [16, 21]. Este último mecanismo está implicado con la hipoxemia de los pacientes con SHP y esto ocurre debido a la presencia de regiones pulmonares con ventilación normal pero sobreperfundidas lo que lleva a un aumento del flujo sanguíneo y permite que la sangre pase de manera rápida disminuyendo de esta forma el tiempo de contacto con el aire alveolar [16]; por otro

**Figura 1.**  
**Mecanismos de hipoxemia en el síndrome hepatopulmonar.**



Adaptado de [19].

lado en etapas avanzadas del síndrome la capacidad de difusión se reduce debido a que la interfaz alveolocapilar es demasiado ancha por lo que se dificulta el intercambio gaseoso entre el alveolo y los glóbulos rojos [19]. Durante el desarrollo del SHP, una serie de alteraciones relacionadas con la lesión hepática y la hipertensión portal dan lugar a la producción o liberación de mediadores en la circulación venosa donde influyen en la microcirculación pulmonar. Se ha planteado que la vasodilatación a nivel pulmonar se debe particularmente al incremento de la producción vascular de óxido nítrico (NO) [5]. Esta teoría se fundamenta en la normalización de los niveles de óxido nítrico en el aire exhalado después del trasplante hepático [19]. El

mecanismo del incremento del NO en estos pacientes se logra explicar basado en estudios experimentales con modelos animales, el cual se determinó un aumento de la producción hepática de endotelina-1 (ET-1), que aumenta la expresión de la enzima NO sintetasa endotelial (eNOS) en la circulación pulmonar, mediante la activación de receptores de ET-1 tipo B [19,23,22]. Se ha observado también una acumulación de células intravasculares similares a macrófagos mediada por el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), los cuales transitoriamente producen NO sintetasa inducible (iNOS) y progresivamente aumenta la expresión de hemoxigenasa 1 (HO-1) que activa la producción de monóxido de carbono [19, 23]. Estudios recientes han sugerido

que la progresión de SHP es debido al aumento de la producción de monóxido de carbono y la expresión de hemoxigenasa-1 [18]. El monóxido de carbono se genera en capas endoteliales y musculares lisas de los vasos arteriales y de manera similar al óxido nítrico, induce vasodilatación en las células del músculo liso vascular [1]. En este contexto, el uso de norfloxacin disminuyó la acumulación de macrófagos y de iNOS, un hallazgo que apoya el papel de la translocación bacteriana en la acumulación de macrófagos pulmonares y su contribución a la dilatación vascular pulmonar [19, 23, 17].

## CLINICA

El SHP se manifiesta más frecuentemente con disnea de esfuerzo, aunque es un hallazgo inespecífico tratándose de un paciente con enfermedad hepática avanzada, debido a la cantidad de complicaciones hepáticas como la anemia, ascitis, retención de líquidos y pérdida de masa muscular que puede estar asociada [19]. Pueden presentar también hipocratismo digital, cianosis y angiomas en araña, su aparición en un paciente con hipoxia y enfermedad hepática son sugestivos de SHP, aunque no son signos específicos de esta [8]. En la siguiente tabla se

mencionan causas importantes para el diagnóstico diferencial de la disnea en la enfermedad hepática crónica.

**Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la disnea en la enfermedad hepática crónica**

**Enfermedades**

**cardiopulmonares primarias**

- ☐ Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- ☐ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- ☐ Otras: neumonía, asma, atelectasia, enfermedad pulmonar restrictiva

**Complicaciones vasculares pulmonares**

- ☐ Síndrome hepatopulmonar
- ☐ Hipertensión portopulmonar

**Complicaciones generales de la cirrosis**

- ☐ Hidrotórax hepático
- ☐ Ascitis
- ☐ Pérdida de masa muscular

**Complicaciones de etiología específica**

- ☐ Deficiencia  $\alpha$ -1 antitripsina: enfisema panacinar
- ☐ Cirrosis biliar primaria: alveolitis fibrosante, hemorragias pulmonares, granulomas pulmonares

Adaptado de Kochar et al [10]

Los pacientes con SHP clásicamente describen platipnea y ortodesoxia, que se definen respectivamente como el aumento de la disnea al estar sentado y exacerbación de la hipoxemia (disminución de la  $PaO_2 > 5\%$  o

$> 4$  mmHg), mientras está en la posición de pie, son hallazgos altamente sugerente de SHP pero no están presentes en la mayoría de los pacientes y por lo tanto son de utilidad diagnóstica limitada [19, 23]. Es preciso también tener en cuenta que los procesos comórbidos pulmonares crónicos habituales, en particular EPOC, asma bronquial y fibrosis pulmonar idiopática, coexisten en alrededor de un tercio de los pacientes con SHP [19].

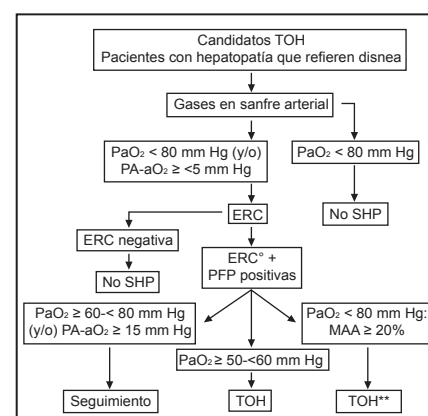
## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de SHP requiere un alto grado de sospecha clínica así como la medición de gases en sangre arterial, la detección de cortocircuito pulmonar y la exclusión de enfermedades cardiopulmonares intrínsecas como la causa de la hipoxemia [7]. La radiografía de tórax con frecuencia es inespecífica, se ha sugerido que un patrón intersticial leve en la parte inferior del pulmón, puede reflejar la existencia de una dilatación vascular pulmonar difusa [19]. La medición de gases arteriales es la base del diagnóstico, su análisis se realiza con el fin de confirmar el SHP [9]. Diversos estudios han demostrado que las mediciones de la saturación de oxígeno periférica utilizando la oximetría de pulso ( $SpO_2$ ) para la detección de pacientes con

cirrosis hepática son útiles, ya que son pruebas rápidas y no invasivas y permiten evaluar la ortodesoxia y la hipoxemia en pacientes candidatos a trasplante hepático [12]. El siguiente algoritmo se ha evaluado en pacientes candidatos a trasplante ortotópico hepático (THO) (Ver figura 2).

**Figura 2.**

**Algoritmo para las decisiones terapéuticas en el síndrome hepatopulmonar**



Adaptado de Rodríguez-Roisin [18]

En pacientes hepáticos con disnea, se determinan los niveles de los gases arteriales y si se confirma un aumento del gradiente alveolo-capilar ( $PA-aO_2$ ), con o sin hipoxemia coexistente, se lleva a cabo una ecocardiografía realizada con contraste (ERC) y una serie completa de pruebas de función pulmonar (espirometría forzada y capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono [DLCO]). Un resultado negativo de la ERC excluye el diagnóstico, aún en presencia



o ausencia de un defecto cardiopulmonar intrínseco [18]. En el caso de observarse un paciente con SHP normoxémico (aumento exclusivo de PA-aO<sub>2</sub> con resultados positivos de la ERC), es preciso determinar los niveles de los gases arteriales una vez al año para detectar cualquier cambio anómalo de la PaO<sub>2</sub> y/o la aparición de síntomas, especialmentedisnea[18]. Existen dos métodos diagnósticos que pueden ser usados para confirmar la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares: la ecocardiografía de contraste y la gammagrafía de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina marcada con tecnecio-99m (99mTcMAA) [12]. Este último método se utiliza de forma complementaria para estimar el pronóstico después de un TOH [18]. Como los macroagregados de albúmina miden >20 μ de diámetro normalmente quedan atrapados en la red vascular pulmonar; en caso de haber dilataciones vasculares intrapulmonares o una derivación intracardiaca las partículas radiomarcadas pasan el lecho vascular pulmonar y son transportadas a regiones extrapulmonares como cerebro, riñones, bazo e hígado siendo retenidas en ellas [15]. La angiografía pulmonar como método invasivo se utiliza cuando la hipoxemia es

severa (PaO<sub>2</sub> <60mmHg), en pacientes que responde mal a la administración de oxígeno al 100% y cuando hay una fuerte sospecha de comunicaciones arteriovenosas directas [9, 19]. La ecocardiografía transtorácica realizada con contraste con solución salina (sacudido para producir microburbujas >10 μm de diámetro) es el método más práctico para detectar dilataciones vasculares pulmonares [19]. En el SHP, las microburbujas pasan a través de la vasculatura pulmonar anormalmente dilatada, al corazón izquierdo con un retraso de tres a seis latidos cardiacos [11]. En el caso de una comunicación intracardiaca, las microburbujas aparecen en la parte izquierda del corazón dentro de los primeros tres ciclos cardiacos [11]. En este último caso, el uso de la ecocardiografía transesofágica con contraste revela el tabique intraauricular e identifica la existencia de un shunt derecha-izquierda intraatrial [19]. Se establecieron una serie

de criterios diagnósticos que se resumen en la siguiente tabla y que unifican los tres componentes presentes en el SHP.

## TRATAMIENTO

Muchos tratamientos farmacológicos se han ensayado para el manejo del SHP con base en su mecanismo fisiopatológico, los cuales van desde antibióticos (norfloxacina), pentoxifilina, N-acetilcisteína, ciclofosfamida, betabloqueadores, inhibidores de la ciclooxigenasa, glucocorticoides, inhibidores del óxido nítrico, somatostatina y preparados de ajo [4, 2, 17, 19]. Sin embargo, la evidencia hasta la fecha para el tratamiento farmacológico es limitado debido a que los ensayos clínicos son pequeños, no controlados y no tienen suficiente tamaño para probar su eficacia; se necesitan ensayos controlados aleatorios con tamaños de muestra suficientes para investigar nuevas intervenciones farmacológicas. El uso de oxígeno suplementario a

**Tabla 3. Criterios diagnósticos del Síndrome Hepatopulmonar**

Variable	Criterios
<b>Defecto en la oxigenación</b>	PaO <sub>2</sub> <80 mmHg o Gradiente (A-a O <sub>2</sub> ) >15 mmHg respirando aire ambiente
<b>Dilatación vascular pulmonar</b>	Hallazgos positivos en ecocardiograma realizada con contraste o captación cerebral anormal (>6%) en gammagrafía de perfusión pulmonar.
<b>Enfermedad hepática</b>	Hipertensión portal con o sin cirrosis

Adaptado de Rodríguez-Roisin et al [19].

largo plazo lleva a la mejoría de los pacientes con hipoxemia a pesar de la falta de datos que demuestren su eficacia en la supervivencia [9]. Algunas técnicas radiológicas intervencionistas como la angiografía con embolización para ocluir las áreas de shunt intrapulmonar o el uso de TIPS (derivaciones portosistémica intrahepática transyugular) para reducir la presión portal, se han notificado para ser de utilidad en el SHP. Sin embargo, hay poca evidencia que apoyen dichos enfoques por el riesgo de exacerbar un estado circulatorio hiperdinámico, que a su vez puede inducir vasodilatación intrapulmonar y aumentar la severidad del SHP [19]. En la actualidad no existe ninguna terapia médica efectiva y el trasplante hepático es la única opción terapéutica, con tasas de supervivencia a 5 años alrededor de 75% [19, 13]. El diagnóstico de SHP asociado con una presión parcial de oxígeno <60 mmHg se considera una indicación para el trasplante de hígado y los pacientes con este síndrome se les da una prioridad más alta para el trasplante que los pacientes con otros trastornos [3].

## CONCLUSIONES

En resumen, se debe considerar el SHP en todos los pacientes con enfermedad hepática crónica

que refieren disnea, hipoxemia o que son candidatos a trasplante hepático. Las terapias que se reportan en la literatura requieren más investigaciones o ensayos clínicos en el campo terapéutico dado que por el momento las estrategias de manejo son limitadas. El tratamiento con oxígeno es una intervención común a largo plazo, pero en general la enfermedad de fondo se logra corregir con trasplante hepático.

## RESUMEN

El Síndrome Hepatopulmonar (SHP) se caracteriza por defectos en la oxigenación arterial debido a anomalías pulmonares que se desarrolla en pacientes con cirrosis hepática. Los mecanismos fisiopatológicos que explican el desarrollo del SHP en los pacientes cirróticos aun no está claro, pero un déficit en la depuración hepática de diversos marcadores vasculares se ha propuesto como la principal teoría. Los pacientes con este síndrome no tienen enfermedad del parénquima pulmonar, pero pueden manifestar platipnea-ortodesoxia, el hallazgo inusual de una mayor hipoxemia con el cambio de una posición supina a una posición de pie. Un factor clave en el diagnóstico de SHP es la exclusión de otras causas que pueden estar implicados en la

cirrosis que presentan hipoxemia (alteraciones cardiopulmonares, atelectasia pulmonar, neumonía, ascitis, edema pulmonar o hidrotórax hepático), por lo tanto se debe considerar el SHP en el diagnóstico diferencial de la disnea y la hipoxemia. El trasplante hepático se considera el tratamiento definitivo en casos refractarios con hipoxemia severa. La presente revisión tiene como objetivo ofrecer una actualización sobre el tema, con especial énfasis en la necesidad de su diagnóstico y recomendaciones terapéuticas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arias I, Alter H, Boyer J, Cohen D, Fausto N, Shafritz D, Wolkoff A. The Liver: Biology and Pathobiology. 5ª edición. Editorial Wiley-Blackwell. 2009.
2. Benítez C, Arrese M, Jorquera J, Godoy I, Contreras A, Loyola S, et al. Successful treatment of severe hepatopulmonary syndrome with a sequential use of TIPS placement and liver transplantation. *Annals of Hepatology*. 2009; 8 (1): 71-74.
3. Chávez-Tapia N, Uribe M, López E. Complicaciones de la cirrosis hepática: hipertensión portopulmonar y síndrome hepatopulmonar. La paradoja de la vasoconstricción y vasodilatación pulmonar. *Gac Méd Méx*. 2007; 143(4): 333-339.
4. De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Baksi SD, Das, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: A

- randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol.* 2010; 24 (3): 183-188.
5. Diao TJ, Chen X, Deng LH, Chen HX, Liang Y, Zhao XD et al. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (25): 3310-3316.
6. Eshraghian A, Kamyab A, Yoon S. Pharmacological Treatment for Hepatopulmonary Syndrome. *BioMed research International.* 2013.
7. Feldman M, Friedman L, Brandt L. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9ª edición. Editorial ElSevier. 2010.
8. Goossens N, Joshi D, O'Grady J. Digital Clubbing in Association with Hepatopulmonary Syndrome. *Hepatology.* 2011.
9. Ho V. Current concepts in the management of hepatopulmonary syndrome. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4(5): 1035-1041.
10. Kochar R, Nevah Rubin MI, Fallon MB. Pulmonary complications of cirrosis. *Current Gastroenterology Reports.* 2011; 13 (1): 34-39.
11. Lee CH, Cheng ST. Shortness of breath while sitting up: hepatopulmonary syndrome. *CMAJ.* 2011; 183 (1).
12. Macedo LG, Lopes EPA. Hepatopulmonary síndrome: an update. *Sao Paulo Med J.* 2009; 127 (4): 223-30.
13. Muñoz Maya O, Mauricio Santos O, Granda P, Vega J, Marín JI, Restrepo Gutierrez JC. Case report of hepatopulmonary in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Rev Col Gastroenterol.* 2012; 27 (4): 319-322.
14. Muñoz S, Bardi A, Sapunar J, Antolini M. Síndrome Hepatopulmonar. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile.* 2006; 17: 229-37.
15. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre Delgadillo A, Charlton MR, Duarte Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician -oriented overview. *Eur Respir Rev.* 2012; 21 (125): 223-233.
16. Rabiller A, Nunes H, Lebrech D, et al. Prevention of gramnegative translocation reduces the severity of hepatopulmonary síndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 514-517.
17. Reza Kianifar H, Khalesi M, Mahmoodi E, Afzal Aghaei M. Pentoxifyline in hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (35): 4912-4916.
18. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé Ph, Fallon MB. Trastornos vasculares pulmonares-hepáticos. *Eur Respir J.* 2005; 6: 19-39.
19. Rodríguez-Roisin R, Krowka M. Hepatopulmonary Syndrome - A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *N Engl J Med.* 2008; 358 (22): 2378-87.
20. Suceveanu A.I, Mazilu L, Tomescu D, Ciufu N, Parepa I.R, Suceveanu A.P. Screening of Hepatopulmonary Syndrome with CEUS and Pulse-Oximetry in Liver Cirrhosis Patients Eligible for Liver Transplant. *Chirurgia.* 2013; 108 (5): 684-688.
21. Torre Delgadillo A. Manifestaciones pulmonares de las hepatopatías. *Rev Gastroenterol Mex.* 2003; 68 (2): 35-42.
22. Zagolin M, Medelf JN, Valera J. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: Dos entidades a diferenciar. *Rev Chil Enf Respir.* 2008; 24: 291-303.
23. Zhang J, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 539-549.