

Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: Dos entidades a diferenciar

MÓNICA ZAGOLÍN B.*, JUAN NICOLÁS MEDEL F.** y JOSÉ VALERA M.***

Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: Two distinct entities

The clinical course of patients with portal hypertension or liver disease may be complicated by two low prevalence entities with high morbimortality: the hepatopulmonary syndrome (HPS) and portopulmonary hypertension (PPHT). Each one is a consequence of an impaired hepatic clearance of several vascular mediators, triggering vasodilation of the pulmonary vascular territory in HPS and vasoconstriction with vessel remodeling in PPHT. Both disorders have some similar clinical findings, but useful findings for differential diagnosis are the presence of platypnoea and orthodeoxia in HPS, and echocardiographic extracardiac and intrapulmonary shunt in HPS or pulmonary hypertension in PPHT. Currently, liver transplantation is the only effective treatment for both entities provided that indication and timing must be accurately evaluated. We present a review and three cases of both entities.

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

Resumen

El curso clínico de los pacientes con cirrosis y/o hipertensión portal puede verse complicado por dos entidades de baja prevalencia pero de elevada morbimortalidad, que corresponden al síndrome hepatopulmonar (SHP) y la hipertensión portopulmonar (HPP). Ambas se presentan a consecuencia de un déficit en la depuración hepática de diversos mediadores vasculares, provocando en el territorio pulmonar una vasodilatación en el SHP y una vasoconstricción con remodelación vascular en la HPP. Si bien estas entidades comparten algunos aspectos clínicos, resulta útil en su diferenciación la presencia de platipnea y ortodeoxia y el hallazgo ecocardiográfico de un shunt extracardiaco e intrapulmonar en el SHP, o de hipertensión pulmonar en HPP. Hasta el momento la única terapia efectiva para ambas entidades es el trasplante hepático, cuya indicación exige una evaluación rigurosa y oportuna. Se presenta una revisión y tres casos clínicos de ambas entidades.

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

Abreviaturas

DHC : Daño hepático crónico.
DLCO : Estudio de difusión con monóxido de carbono.
eNOS : Sintetasa endotelial de óxido nítrico.
EPOC : Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ET-1 : Endotelina-1.
HPA : Hipertensión pulmonar arterial.
HPP : Hipertensión portopulmonar.
iNOS : Sintetasa inducible de óxido nítrico.
NO : Óxido nítrico.
PA-aO₂ : Diferencia alvéolo-arterial de oxígeno
PAOP : Presión de capilar pulmonar o presión de oclusión.

* Médico Broncopulmonar, Departamento de Medicina, Instituto Nacional del Tórax. Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

** Interno de Medicina. Departamento de Medicina Oriente, Universidad de Chile, Hospital del Salvador.

*** Médico Gastroenterólogo, Hepatólogo, miembro del equipo de trasplante hepático del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

PAPM : Presión arterial pulmonar media.
PAPS : Presión arterial pulmonar sistólica.
RVP : Resistencia vascular pulmonar.
SHP : Síndrome hepatopulmonar.
TH : Trasplante hepático ortotópico.
TIPS : Cortocircuito porto-sistémico por vía transyugular.
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

Introducción

El curso clínico de los pacientes con cirrosis hepática y/o hipertensión portal puede verse complicado por dos entidades de baja prevalencia, pero elevada morbimortalidad, que corresponden al síndrome hepatopulmonar (SHP) y la hipertensión portopulmonar (HPP) que han cobrado especial interés en la actualidad en relación al éxito del trasplante hepático ortotópico (TH). El primero se debe a una dilatación vascular intrapulmonar que genera un defecto en la oxigenación arterial y el segundo al aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) como consecuencia de la obstrucción del flujo a nivel del lecho arteriolar pulmonar¹.

Aunque sean infrecuentes, es importante que el clínico reconozca estas dos entidades asociadas al paciente con daño hepático crónico, debido al curso progresivo y de mal pronóstico que desarrollan sin tratamiento, y las diferencias de otras condiciones que suelen acompañar al paciente con enfermedad hepática avanzada tales como atelectasia, neumonía, congestión pulmonar o hidrotórax hepático^{1,2}. Si bien ambas tienen en común la presencia de hipertensión portal y shunt portosistémico y el trasplante hepático es su tratamiento definitivo, existe un profundo contraste en la patogenia involucrada que lleva a una expresión clínica y una aproximación diferente en cada una de ellas.

Para facilitar la labor del clínico en diferenciar y tratar oportunamente ambas entidades es que se describen en detalle cada una de ellas a la luz de la información actual y se presentan casos clínicos ilustrativos.

Síndrome hepatopulmonar

El síndrome hepatopulmonar (SHP), descrito en 1884 por Fluckiger³, es una causa de hipoxemia en pacientes con enfermedad hepática, debido a una vasodilatación intrapulmonar anormal, que conduce a un exceso de perfusión en relación a la ventilación⁴.

Generalmente, esta entidad se encuentra en pacientes con cirrosis hepática clínica, funcional e histológica, afectando entre un 4 y un 30% de estos pacientes^{1,4}. No se ha observado una correlación entre el grado de hipoxemia y el nivel de daño hepático⁵, pero el riesgo parece ser mayor en los pacientes clasificados como Child C⁶.

Definición

El SHP ha sido clásicamente definido por la tríada de enfermedad hepática avanzada, vasodilatación intrapulmonar localizada o difusa, e hipoxemia con aumento de la diferencia alvéoloarterial de oxígeno ($P_{A-a}O_2$) respirando aire ambiental (> 15 mm Hg en los menores de 64 años y > 20 mmHg en los mayores de 64 años)^{1,5}. Sin embargo, esta definición es incompleta, ya que el síndrome se ha visto asociado a hipertensión portal sin cirrosis como es en los casos de trombosis de la vena porta, fibrosis hepática congénita o síndrome de Budd-Chiari¹. En relación a lo anterior parece más operativo definir el SHP por la coexistencia de disnea, cianosis, platipnea (disnea que aumenta en posición erecta), ortodeoxia (desaturación $> 5\%$ o caída > 4 mmHg de PO_2 al pasar desde posición supina a erecta) y posible hipocratismo digital; todos a consecuencia de la hipertensión portal y el shunt portosistémico¹.

Etiopatogenia

La etiología del SHP no está aclarada pero se ha encontrado una mayor correlación con la hipertensión portal que con el daño hepático en sí⁷. La marca patogénica del SHP es la dilatación microvascular arterial pulmonar, que puede resultar de un tono arteriolar pre-capilar disminuido e involucrando, además, mecanismos de angiogénesis y remodelación⁵ (Figura 1). Se ha planteado que la vasodilatación a nivel pulmonar se debe al incremento de la producción vascular de moléculas vasodilatadoras, particularmente del óxido nítrico (NO)⁸. Se ha descrito casos en que el aumento del NO exhalado se normaliza luego del trasplante hepático⁹. Además, se han comunicado casos aislados de mejoría transitoria con inhibidores de la producción de NO (N-nitro-L-Arginina metil ester)¹⁰ o de su acción (azul de metileno)¹¹. No se conoce con exactitud el mecanismo del incremento del NO en estos pacientes pero, basado en un modelo animal de cirrosis hepática y SHP, se cree que existe un aumento de la producción de endotelina-1 (ET-1) en el hígado y en el epitelio biliar, que aumentaría la expresión de la enzima NO sintetasa

endotelial (eNOS) en la circulación pulmonar, mediante la activación de receptores de ET-1 tipo B. En este SHP experimental, se ha observado además una acumulación de macrófagos intravasculares, los cuales transitoriamente producen NO sintetasa inducible (iNOS) y, progresivamente, hemoxigenasa tipo 1, agregándose además monóxido de carbono como agente patogénico¹². Se ha observado que la disminución del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), ya sea bloqueando su producción con pentoxifilina o disminuyendo la traslocación bacteriana y de exotoxinas, presente en la cirrosis, se previene la acumulación de macrófagos y el aumento de la iNOS con lo que se atenúa el SHP⁷. En definitiva, el trastorno fisiopatológico del SHP se debería a un tono vascular anormal con pérdida de la auto-regulación del flujo pulmonar y vasodilatación extrema.

Mecanismos de hipoxemia

No existe un mecanismo único que explique la hipoxemia en este síndrome. Los tres determinantes intrapulmonares de la hipoxemia son: la disminución de la relación ventilación-perfusión (V/Q), la presencia de *shunt* intrapulmonar y la alteración en la difusión de oxígeno, que explican la platipnea y ortodeoxia (Figura 2). La alteración V/Q, por la existencia de regiones pulmonares normalmente ventiladas pero sobreperfundidas, es clave para comprender el trastorno del intercambio gaseoso. Por otro lado, la difusión se encuentra también alterada, presumiblemente porque al encontrarse los capilares pulmonares dilatados, aumenta la distancia entre alvéolo y glóbulo rojo dificultando el equilibrio de gases, especialmente en estados hiperdinámicos propios del DHC. En estadios iniciales, el desequilibrio V/Q puede ser leve y el *shunt*

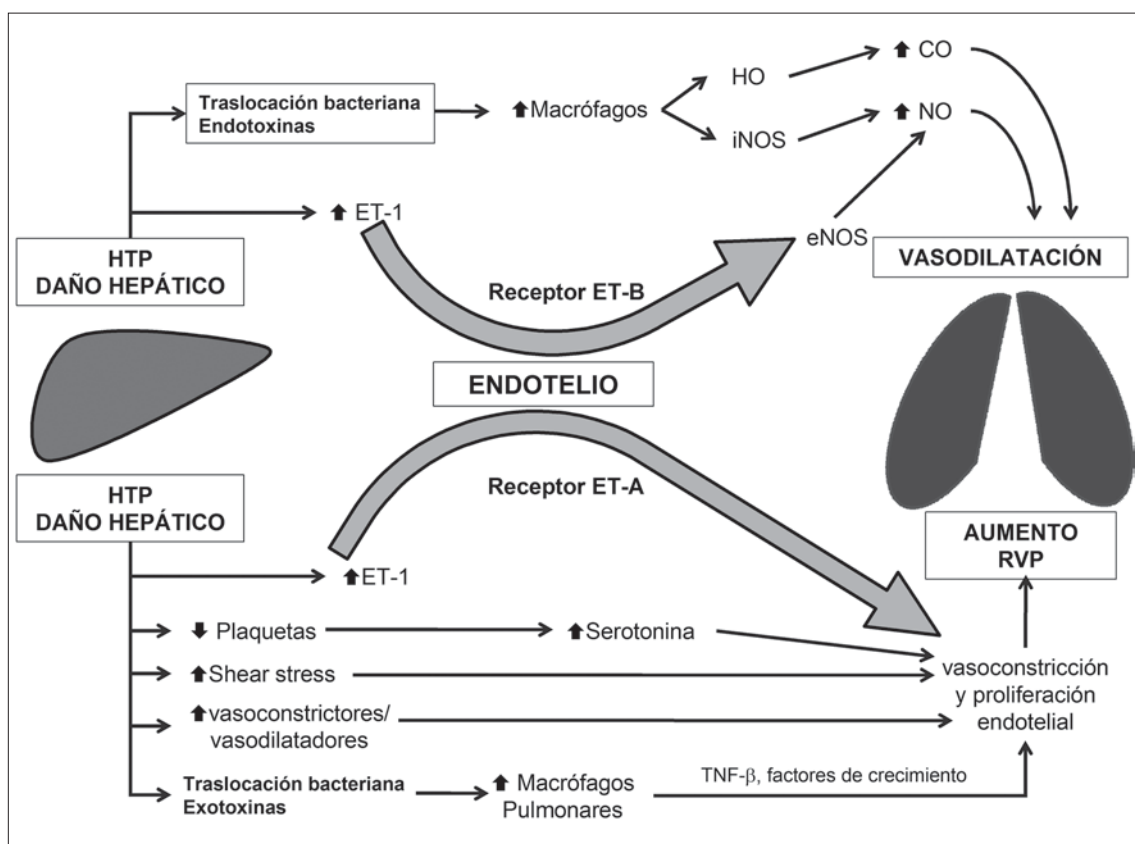


Figura 1. Esquema comparativo de hipótesis etiopatogénicas SHP e HPP. En la parte superior de la figura se ilustra la vía patogénica hipotética a partir de la asociación hipertensión portal y daño hepático crónico, por la cual se establece un estado de vasodilatación pulmonar en el SHP. En la parte inferior de la figura se ilustra la vía patogénica postulada para la HPP, en la que diferentes mediadores llevan a un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) (detalles en el texto). En el centro se resalta el papel del endotelio, el cual dependiendo del receptor de endotelina predominante gatillará una respuesta vasodilatadora o vasoconstrictora pulmonar. ET-1: endotelina-1; NO: óxido nítrico; CO: monóxido de carbono; HO: hemoxigenasa; iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible; eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial; TNF- β : factor de necrosis tumoral beta.

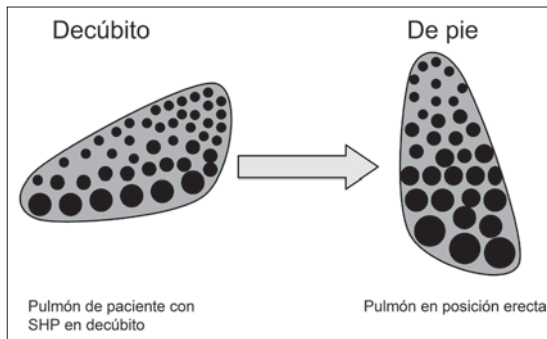


Figura 2. Representación esquemática del fenómeno de ortodeoxia y platipnea: al adoptar la posición erecta la mayor parte del flujo se dirige a las bases con un aumento de perfusión, sin un incremento proporcional de la ventilación.

modesto (< 10%) y raramente existe alteración de la difusión. En cambio, en estados más avanzados, todos los determinantes de la desoxigenación mencionados suelen coexistir. En definitiva, la difusión se encuentra severamente afectada por la intensa vasodilatación en el territorio pulmonar, asociada a la circulación hiperdinámica propia del estado cirrótico, y las modificaciones de ventilación-perfusión se expresan con mayor intensidad en relación a cambios posturales o a alteraciones parenquimatosas como atelectasias asociadas a la ascitis^{1,2,13}.

Clinica

El síndrome se manifiesta típicamente por la presencia de disnea progresiva, que empeora en posición erecta y mejora con el decúbito (platipnea), en el contexto de un paciente con hipertensión portal o DHC. A lo anterior puede agregarse ortodeoxia en un 20-80% de los casos, cuya magnitud es proporcional a la gravedad del SHP, considerando que ésta también puede verse en otras patologías tales como embolia pulmonar recurrente, comunicación interauricular y post-neumonectomía¹⁴. En el examen físico, junto con los hallazgos propios del DHC, destacan la presencia de hipocratismo digital y telangiectasias aracniformes, que se describen como los marcadores físicos más sensibles¹. En las etapas avanzadas, es frecuente encontrar cianosis de labios y lechos ungueales.

Cabe destacar que ante la sospecha clínica de SHP se debe descartar otras causas de disnea o hipoxemia mediante estudio de función pulmonar y de imágenes, ya que comorbilidades pulmonares crónicas tales como EPOC, asma o fibrosis pulmonar coexisten en alrededor de un tercio de los pacientes con SHP¹⁵.

Tabla 1. Nivel de gravedad en Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar

	Síndrome hepatopulmonar PaO ₂ (mmHg)	Hipertensión portopulmonar PAPM (mmHg)
Leve	> 80	25-35
Moderada	60-80	35-45
Grave	50-60	45-55
Muy grave	< 50	-

PAPM: presión arterial pulmonar media.

Laboratorio

Los pacientes con SHP presentan gases arteriales con hipoxemia comúnmente asociada a hipocapnia y aumento de P_{A-a}O₂ siendo esta última un marcador precoz de enfermedad^{2,6}. La hipoxemia, elemento característico de este síndrome, permite clasificar a los pacientes según el nivel de gravedad (Tabla 1).

El estudio funcional espirométrico y de volúmenes pulmonares suele ser normal o levemente alterado y el estudio de difusión con monóxido de carbono (DLCO) puede estar alterado en grado moderado o severo, según el estadio del SHP. Mediante gasometría arterial u oximetría digital es posible documentar el fenómeno de ortodeoxia que caracteriza a esta condición¹.

La radiografía de tórax suele ser normal¹. La tomografía computada de tórax permite descartar condiciones pulmonares potencialmente responsables de la hipoxemia y puede evidenciar dilataciones en la circulación pulmonar periférica². El estudio angiográfico pulmonar puede mostrar un patrón de daño vascular focal o difuso, pero no se efectúa de rutina debido a la morbilidad asociada, baja disponibilidad y elevado costo¹⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico se plantea ante la presencia de DHC con hipertensión portal e hipoxemia, asociadas a *shunt* intrapulmonar el cual puede confirmarse mediante ecocardiografía de superficie con administración endovenosa de suero fisiológico agitado. En el paciente normal, las burbujas se verán sólo en las cavidades cardíacas derechas, ya que serán filtradas por la red capilar pulmonar. En pacientes con SHP, se observan burbujas en la aurícula izquierda luego de 3 a 6 latidos¹, lo que sugiere la presencia de un *shunt* intrapulmonar y descarta uno intracardiaco en el cual las burbujas se visualizarían antes del tercer latido (Figuras 3, 4 y 5).

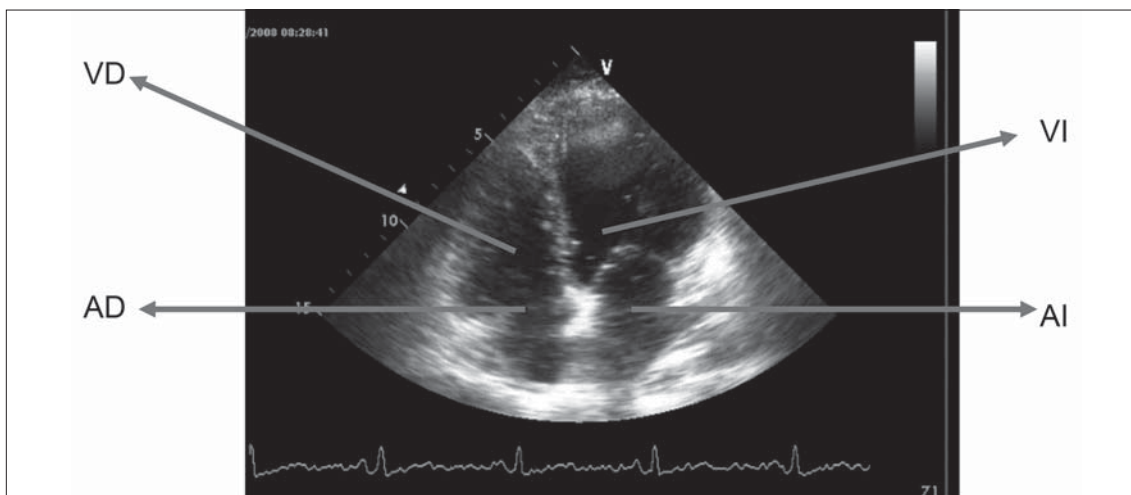


Figura 3. Imagen ecocardiográfica basal, transtorácica, que muestra una visión de las 4 cámaras antes de la inyección de suero salino agitado. AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

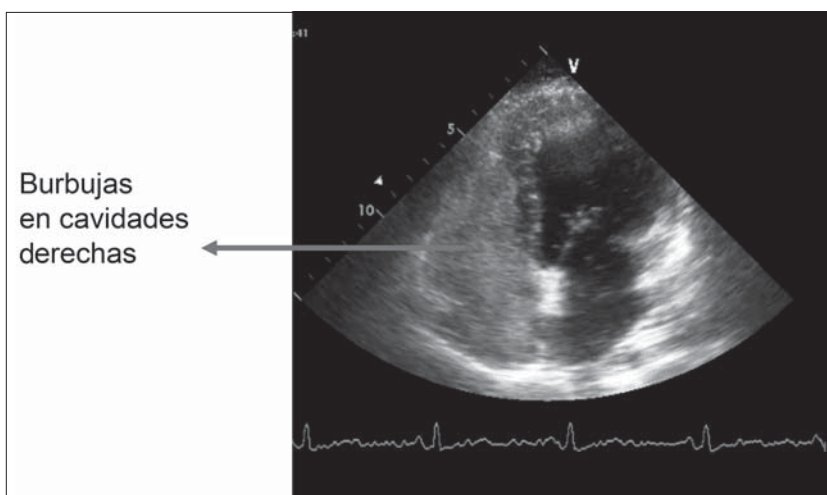


Figura 4. Visión ecográfica que demuestra la llegada de burbujas a las cavidades derechas (“contraste” en aurícula y ventrículo) luego del primer latido, es decir, precozmente a la administración de suero salino agitado.

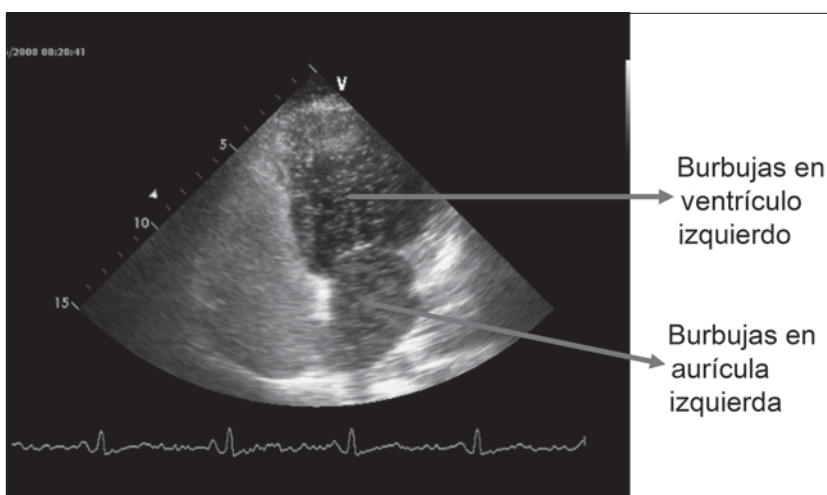


Figura 5. Visión ecográfica que demuestra la llegada de burbujas a las cavidades izquierdas (“contraste” en aurícula y ventrículo) luego del cuarto latido, es decir, tardíamente, propio de la presencia de un *shunt* extracardiaco, intrapulmonar.

Si bien, la ecocardiografía transesofágica detecta *shunts* con mayor sensibilidad, no se justifica su uso rutinario por su costo, menor disponibilidad y mayores riesgos, por posibles várices esofágicas¹⁴. El estudio ecográfico además ofrece la posibilidad de detectar anomalías estructurales, evaluar función ventricular y descartar hipertensión pulmonar¹.

Otra técnica para evidenciar la cuantía del *shunt* es la cintigrafía pulmonar usando macroagregados de albúmina marcada con Tc^{99m}. Normalmente los macroagregados de más de 20 μm son atrapados en la circulación pulmonar, pudiendo detectarse hasta un 5% en tejidos extrapulmonares (*shunt* fisiológico). En el SHP, la detección periférica del marcador es mayor, pudiendo llegar hasta un 20%. Este examen, sin embargo, no permite diferenciar entre un *shunt* intra o extrapulmonar¹.

Pronóstico y sobrevida

El pronóstico es ominoso, ya que la sobrevida es de 16 a 38% a un año del diagnóstico y es aún más limitada si la PaO_2 es < 50 mmHg⁵. La presencia del SHP determina una menor sobrevida. En una serie de 111 pacientes, la sobrevida promedio de los pacientes con SHP fue de 10,6 meses, en comparación con una sobrevida de 40,8 meses en los pacientes cirróticos sin SHP¹⁶. Al efectuar el análisis de sobrevida basado en la severidad del daño hepático subyacente, la mortalidad se mantuvo más elevada en los pacientes con SHP, quienes fallecen por complicaciones del DHC e hipertensión portal, en estrecha correlación con la severidad de la hipoxemia. Otra serie mostró una sobrevida a 5 años de 23% (24 meses en promedio) en los pacientes con SHP no trasplantados respecto a 63% (87 meses) en los con cirrosis hepática sin SHP¹⁷.

Terapia

El único tratamiento efectivo demostrado actualmente es el trasplante hepático (TH), pero sólo un 10-20% de los pacientes son candidatos adecuados¹⁸.

No existe terapia farmacológica que haya demostrado un beneficio significativo ni en el intercambio gaseoso ni en la sobrevida; sólo existen algunas series de casos que comunican discretos beneficios hemodinámicos y en el intercambio gaseoso con algunas drogas, como el azul de metileno que en infusión endovenosa continua inhibe los efectos del NO mediados por la guanilato ciclasa¹¹. También se ha comunicado, en forma anecdótica, el uso del ajo en polvo administrado por 6 meses con mejoría

parcial del intercambio gaseoso en 6 de 15 casos¹⁹. Por otra parte, son promisorios los estudios que surgen de la evaluación de otras drogas tales como norfloxacino y bloqueadores de las endotelinas. Sin embargo, por el momento no existe evidencia categórica que sustente el uso de ninguna terapia médica²⁰.

El uso de los dispositivos que generan un *shunt* porto-sistémico por vía transyugular (TIPS) no ha logrado un rendimiento satisfactorio y permanece en un nivel experimental²¹. Tampoco existe suficiente evidencia del beneficio del oxígeno domiciliario que, sin embargo, se recomienda en aquellos con $\text{PO}_2 < 60$ mmHg para evitar los efectos adversos circulatorios de la hipoxemia y mejorar subjetivamente la calidad de vida⁷. Como se ha señalado anteriormente, la única terapia efectiva que mejora el trastorno funcional circulatorio y la sobrevida es el trasplante hepático⁷, logrando un beneficio en el intercambio gaseoso en más del 85% de los trasplantados, modificaciones que pueden evidenciarse muchos meses luego del procedimiento^{17,18,22}. En una serie reciente de la clínica Mayo se comunica una sobrevida post trasplante hepático a 1, 3 y 5 años de 91,7-84,9 y 69,0%, respectivamente¹⁷. Debe desatacarse que es fundamental la elección adecuada de los candidatos para TH, ya que en pacientes con hipoxemia severa se ha observado una mortalidad postoperatoria tan elevada como 29%, que puede disminuir a un 8,5% cuando la selección es más estricta^{17,18}. En relación a lo anterior, se debe preconizar la evaluación clínica y gasométrica seriada de los pacientes en espera de TH con el fin de realizar el procedimiento oportunamente y evitar factores post TH de mal pronóstico, tales como la hipoxemia severa ($\text{PO}_2 < 50$ mmHg), el *shunt* $> 20\%$ y la edad avanzada. La PO_2 es la principal herramienta en la toma de decisiones respecto al momento más adecuado para el TH. Es así que se consideran a aquellos pacientes con PO_2 entre 50-60 mmHg como los mejores candidatos para el TH y, en general, se excluye de dicho procedimiento a aquellos con PO_2 inferior a 50 mmHg. En aquellos pacientes menos afectados funcionalmente, con PO_2 entre 60-80 mmHg se sugiere una estricta vigilancia gasométrica y seguimiento periódico^{1,22}. No obstante lo anterior, en el grupo con PO_2 inferior a 50 mmHg, existen algunos casos con resultados exitosos post TH en que se observa una sobrevida superior a aquellos no trasplantados de la misma categoría gasométrica¹⁷. En relación a lo señalado previamente, es posible concluir que la decisión del TH en pacientes con SHP es compleja

y exige un análisis caso a caso. No existe suficiente evidencia respecto al momento más adecuado para el procedimiento, ya que las series publicadas son pequeñas y el análisis de subgrupos no está exento de sesgos. Finalmente es importante destacar que la principal causa de mortalidad posterior a un TH no es de origen respiratorio sino que está fundamentalmente asociada con la falla o rechazo del injerto, sepsis, entre otras^{17,23}.

Hipertensión portopulmonar

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1951 por Mantz y Craige²⁴, y se caracteriza por la presencia de hipertensión pulmonar, definida por aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) en el territorio arteriolar, asociada a hipertensión portal, generalmente en el contexto de un paciente con enfermedad hepática subyacente¹.

La hipertensión portopulmonar (HPP) afecta entre un 2-5% de los pacientes con cirrosis hepática²⁵. La edad promedio de presentación es la quinta década de vida sin preferencia por género, mientras que la hipertensión pulmonar arterial (HPA) idiopática o asociada a mesenquimopatía se presenta con mayor frecuencia en mujeres en la cuarta década de vida^{26,27}.

Definición

El diagnóstico de HPP se define por la asociación de HPA e hipertensión portal. La OMS en el consenso de expertos del 2003²⁸ establece criterios hemodinámicos que definen esta condición a través del cateterismo derecho utilizando un catéter de Swan Ganz. El hallazgo de presión de arteria pulmonar media (PAPM) > 25 mmHg en reposo, asociado a una presión del capilar pulmonar o presión de oclusión (PAOP) < 15 mmHg y un aumento de la RVP > 240 dinas•s•cm⁻⁵ en concomitancia con hipertensión portal, permiten establecer el diagnóstico. Según este consenso, la HPP es una de las entidades que puede estar asociada a HPA, junto a enfermedades del tejido conectivo, *shunts* intracardíacos y VIH, entre otros, que deben diferenciarse de la HPA idiopática²⁸.

Etiopatogenia

Los hallazgos histopatológicos a nivel microvascular pulmonar son indistinguibles de las otras formas de HPA y se caracterizan por los cambios obliterativos y proliferativos que conducen a un aumento de la resistencia en el territorio

vascular pulmonar. A nivel arteriolar es posible apreciar la presencia de arteriopatía plexiforme, hipertrofia de la media, fibrosis de la intima, proliferación de la adventicia y necrosis fibrinoide. Asociado a lo anterior, se ha documentado la presencia de trombos y recanalización que resultan de trombosis *in situ* causada por injuria endotelial, agregación plaquetaria y un cierto estado de hipercoagulabilidad concomitante²⁹.

Si bien la etiopatogenia de esta entidad no es completamente comprendida, existe certeza que el desarrollo de la HPP es independiente de cual sea la causa de la hipertensión portal⁴ y de la severidad de ésta, es decir, no existe correlación entre la severidad de la enfermedad hepática y la de la HPA^{1,2,4,30}. Se postula que el daño microvascular arteriolar se debe a un desbalance entre los mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores a favor de estos últimos, que causan daño endotelial y remodelación, proliferación del endotelio y del músculo liso y trombosis *in situ*. En relación a lo anterior, al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar se produciría estrés en la pared vascular que activaría la cascada de eventos que lleva a los cambios histopatológicos de la HPP³⁰. Sin embargo, éste no es el único factor causal y es probable que exista una interacción entre mediadores angiogénicos a nivel del endotelio y músculo liso. Se han comunicado en estos pacientes niveles elevados de ET-1, un potente vasoconstrictor de territorio pulmonar y hepático³¹, al cual se adjudica un papel patogénico, asociado a otros posibles desbalances de mediadores⁴. La presencia de *shunt* portosistémico permite el paso de componentes vasoactivos desde la circulación esplácica a la circulación pulmonar eludiendo el metabolismo hepático^{25,32}. Entre éstos se ha encontrado concentraciones elevadas de prostaglandinas F2 alfa, tromboxanos B2 y angiotensina I³⁰. También se ha documentado la presencia de niveles disminuidos de la sintetasa de prostaglandinas que son responsables de la vasodilatación en el territorio vascular pulmonar de estos pacientes, potenciando finalmente una interacción conjunta que lleva a una mayor vasoconstricción y proliferación del endotelio³³.

Clínica

En estadios precoces la condición es asintomática y el síntoma inicial más frecuente es la disnea de esfuerzos que, por su carácter inespecífico obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con otras condiciones asociadas al daño hepático crónico tales como miocardiopatía alcohólica, hidrotórax hepático y ascitis a tensión

con atelectasias secundarias, mal acondicionamiento físico, emaciación muscular, etc.^{5,25,34}. En relación a la progresión de la enfermedad, pueden agregarse edema periférico, fatiga, hemoptisis, ortopnea, dolor torácico o síncope, siendo estos últimos de muy mal pronóstico vital^{2,5}.

En el examen físico en condiciones más avanzadas, junto con los signos de DHC puede detectarse ingurgitación yugular, signos de disfunción de ventrículo derecho, acentuación del componente pulmonar del segundo ruido y un soplo holosistólico paraesternal izquierdo que traduce reflujo tricuspídeo^{2,5,25,34}.

Laboratorio

La gasometría arterial suele mostrar una hipoxemia leve a moderada, un aumento $P_{A-a}O_2$ y una ligera hipocapnia de alrededor de 30 mmHg. Los exámenes funcionales respiratorios pueden revelar una DLCO disminuida y una espirometría normal o restrictiva leve³⁴.

En pacientes en etapa de evaluación para TH, el hallazgo de HPA en la ecocardiografía bidimensional transtorácica tiene una sensibilidad de 97% y una especificidad de 77% para el diagnóstico de HPA moderada a severa³⁵. En otras series, cuando se usa presión arterial sistólica pulmonar (PAPS) estimada mediante ecocardiografía con nivel de corte de 49 mmHg, la sensibilidad fue de 80%, la especificidad de 96%, el valor predictivo positivo de 60% y el negativos de 98%³⁶. Si bien la ecocardiografía es un excelente método de pesquisa, no logra distinguir entre HPP y aquella HP causada por estados hiperdinámicos, siendo el cateterismo derecho el examen de certeza^{30,35,37,38}. Datos recientes sugieren que todo paciente enlistado para TH debe ser evaluado previamente con estudio ecocardiográfico y si éste muestra una PAPS > 50 mmHg, debe efectuarse la evaluación hemodinámica invasiva^{38,39}.

Diagnóstico

Generalmente, el diagnóstico de HPP es efectuado en promedio 4-7 años después del diagnóstico de hipertensión portal⁴⁰, con o sin DHC, al aparecer disnea de esfuerzo y HPA en un estudio ecocardiográfico. El diagnóstico de certeza es hemodinámico invasivo mediante un cateterismo derecho y exige una PAPM > 25 mmHg en reposo asociada a un aumento de la RVP en concomitancia con una presión de enclavamiento (PAOP) inferior a 15 mmHg. A los criterios anteriores se ha asociado, a manera de ayuda diagnóstica aunque sin acuerdo total de expertos, el hallazgo de un gradiente trans-

pulmonar alterado (> 10 mmHg), que es la diferencia entre la PAPM y la PAOP. Este criterio no es esencial para el diagnóstico ni es consensual, pero puede ayudar en casos límites⁴¹. En relación al nivel de severidad de la HPP, que se ilustra en la Tabla 2, cabe destacar que éste no se correlaciona directamente con el nivel de daño hepático subyacente de modo que es posible el hallazgo de HPP en pacientes con diferentes grados de DHC, la cual tiene valor pronóstico en sí y en relación a la mortalidad asociada al TH^{25,42}.

Es importante diferenciar la HPP de algunas enfermedades sistémicas que pueden afectar la circulación portal y pulmonar tales como el síndrome antifosfolípidos, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la esquistosomiasis, la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico, la anemia hemolítica microangiopática y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁶. Sin embargo, ninguna de esas condiciones cumple los criterios hemodinámicos mencionados previamente que definen a la HPP. Por otro lado, si bien esta entidad normalmente está asociada a cirrosis hepática^{1,2,4} en un grupo minoritario podría estar asociada a otras condiciones tales como: atresia de vía biliar, obstrucción extrahepática de vena porta, fibrosis portal no cirrótica, hipertensión portal sin cirrosis del lupus o fibrosis portal idiopática, todas ellas sin cirrosis²⁵, enfatizando el hecho que lo que subyace a la HPP es fundamentalmente la hipertensión portal. En los pacientes con cirrosis la circulación es hiperdinámica, con elevado gasto cardíaco y reducida resistencia vascular sistémica², lo que puede elevar PAPM manteniendo la RVP normal o baja, en contraste con la HPP en que la PAPM y RVP están elevadas^{4,40}.

Terapia

No existe aún suficiente evidencia que sustente el tratamiento médico en esta entidad, debido a la falta de ensayos randomizados que evalúen las diferentes alternativas farmacológicas.

Se sugiere iniciar terapia cuando los pacientes son sintomáticos o presentan una PAPM > 35 mmHg⁴³ con RVP elevada. El tratamiento inicial se basa en diuréticos del tipo furosemida y/o espironolactona para disminuir la precarga¹. Los TIPS no tienen rol en esta entidad y la anticoagulación no es recomendada en estos pacientes, a diferencia de otros grupos de HPA^{29,43}, debido a que el trastorno de coagulación asociado al DHC significa un riesgo de hemorragia digestiva. Los bloqueadores de los canales de calcio están contraindicados ya que pueden au-

Tabla 2. Tabla comparativa entre síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar

Característica diferencial	Síndrome hepatopulmonar	Hipertensión portopulmonar
Frecuencia en pacientes con daño hepático crónico	4-30%	2-5%
Trastorno funcional y consecuencias fisiopatológicas	<i>Shunt</i> intrapulmonar - Platipnea - Ortodeoxia	Aumento de la resistencia vascular pulmonar - Hipoxemia
Gasometría arterial	Hipoxemia moderada a severa	Normal o con leve hipoxemia
Síntomas y signos	Disnea progresiva, cianosis, hipocratismo digital, telangectasias aracniformes	Disnea progresiva, dolor torácico, síncope, sin cianosis, actividad del VD, P2 aumentado, soplo tricuspídeo
ECG	Inespecífico	Bloqueo rama derecha, desviación eje a derecha, hipertrofia VD
Ecocardiograma de superficie	Test de burbujas (+) (contraste en aurícula izquierda luego del 3-6° latido)	Test burbujas (-) Hipertensión pulmonar Crecimiento VD
Hemodinamia	Normal con baja RVP	Elevada RVP, capilar normal
Estudio de imágenes	Rx tórax normal	Cardiomegalia, ensanchamiento hilar
Cintigrama con Tc ^{99m} con macro-agregados de albúmina	<i>Shunt</i> > 6%	<i>Shunt</i> < 6%
Angiografía pulmonar	Normal o con CAV	Grandes arterias pulmonares, "prunning" arterial distal
Terapia	Trasplante hepático	Sildenafil, prostaciclina, antiendotelinas. Trasplante hepático sólo está indicado con PAPM < 35 mmHg

VD: ventrículo derecho. P2: componente pulmonar segundo tono cardíaco. Tc^{99m}: Tecnecio 99 metaestable (radiofármaco usado para la cintigrafía pulmonar en medicina nuclear). RVP: resistencia vascular pulmonar. CAV: Comunicaciones arterio-venosas. Prunning: poda o adelgazamiento vascular. PAPM: Presión arteria pulmonar media. Modificada de referencia 1.

mentar el gradiente venoso hepático⁴⁴, exacerbar la vasodilatación mesentérica y aumentar el flujo a la circulación portal, lo que pudiera facilitar el desarrollo de várices gastro-esofágicas. Tampoco se recomienda el uso de beta bloqueadores ya que pudieran deteriorar la capacidad de ejercicio y la hemodinamia pulmonar⁴⁵. El eprostenol endovenoso, una prostaciclina sintética, es la droga mejor estudiada en HPP y ha demostrado disminuir la PAPM en el corto y largo plazo^{30,46}. No queda claro su beneficio en la sobrevida, pero existen algunos estudios que demuestran que en pacientes seleccionados, en concomitancia con el TH, mejoraría la sobrevida⁴¹. Esta es una droga costosa, no exenta de efectos adversos y que requiere para su uso una bomba de infusión continua lo que hace complicada su utilización masiva.

El bosentan, antagonista dual de los receptores ET-A y B, aprobado por la FDA en 2002 para el tratamiento de la HPA, pudiera ser una

alternativa interesante y existen estudios prometedores, aunque tiene documentada toxicidad hepática⁴⁷.

También se ha utilizado con algún éxito el sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5, que se encuentra ampliamente distribuida a nivel pulmonar. Esta inhibición facilita la acción vasodilatadora del NO a nivel arteriolar pulmonar, disminuye la presión y resistencia vascular con la consiguiente mejoría del débito cardíaco. Esta es una droga aprobada por la FDA para HPA, segura y accesible con resultados beneficiosos en pequeñas series clínicas para pacientes con HPP⁴⁸. La terapia combinada parece ser una mejor alternativa, pero se encuentra en espera de evidencia. El TH fue considerado por mucho tiempo una contraindicación en presencia de HPP, sin embargo hoy, en pacientes altamente seleccionados, es una alternativa factible y efectiva. Debido a que la presencia de HPP en un paciente seleccionado para TH

incrementa la morbimortalidad en el período perioperatorio y a largo plazo^{1,49}, los criterios para incorporar pacientes a las listas de TH se han restringido a aquellos con una HPA leve. Una PAMP > 50 mmHg medida durante el cateterismo derecho, se considera una contraindicación absoluta para TH¹. Por otro lado, para aquellos candidatos a TH con PAMP > 35 mmHg, que acceden a terapia médica específica, el objetivo de ésta es reducir la PAMP a < 35 mmHg y la resistencia vascular pulmonar a < 400 dinas/cm⁵ antes del TH^{41,42,49}. Esta aproximación se encuentra sustentada por la mejor evolución que presentan aquellos pacientes que cursan con una PAMP < 35 mmHg en el preoperatorio de TH⁴². En la serie de la clínica Mayo, la mortalidad posterior al trasplante hepático fue de 100% cuando la PAMP excedía los 50 mmHg y de 50% cuando se encontraba entre 35 y 50 mmHg⁴². Es importante destacar que posterior a un TH exitoso, si bien existe mejoría hemodinámica, no se ha visto regresión del daño endotelial⁵ sino sólo estabilización funcional. La combinación de trasplante hepático y pulmonar no ha sido evaluada y podría ser objeto de estudios futuros. Se ha comunicado que el epoprostenol juega un rol relevante como un puente al TH logrando una estabilización hemodinámica suficiente como para permitir que hasta un 75% de los pacientes puedan ser enlistados para TH⁵⁰. La resolución de los síntomas post TH puede ser lenta, de meses o años^{25,42}. Si bien la evolución post TH suele ser favorable, se ha reportado en algunos casos tanto persistencia, progresión o recurrencia de la HPP⁵¹.

Pronóstico

En comparación con la HPA idiopática, los pacientes con HPP tienen una mejor supervivencia^{4,29,43} lo que se ilustra en un estudio retrospectivo que, cabe destacar, es previo al advenimiento de las prostaciclina, en que evidenció una supervivencia de 57 meses para los pacientes con HPP comparado con 31 en el grupo idiopático³⁰.

En la serie de la Clínica Mayo se reporta una supervivencia a 1, 2 y 5 años en pacientes con HPP de 71%, 58% y 44% respectivamente, independiente del estado de la enfermedad⁵².

Conclusión

Al momento de evaluar un paciente con daño hepático crónico, hipertensión portal y disnea, con o sin hipoxemia, se sugiere descartar las

causas habituales de compromiso funcional respiratorio que pueden asociarse al daño hepático. Luego de ello efectuar una ecocardiografía con inyección de burbujas y medición de presión de arteria pulmonar.

Si se confirma el diagnóstico de síndrome hético-pulmonar, la incorporación a un programa de trasplante deberá ser inmediata, ya que no existe otra terapia comprobada disponible.

Si el estudio ecocardiográfico demuestra HPA, de no mediar contraindicación, es adecuado efectuar un estudio hemodinámico confirmatorio. Si éste es concluyente, el paciente debería recibir alguna terapia específica ya sea a base de prostaciclina, sólo disponibles en nuestro país para uso mediante nebulizador (Iloprost) o inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil). El TH se reserva para los casos con HPP leve, con PAMP < 35 mmHg ya sea basal o post tratamiento.

De acuerdo a lo expuesto, los principales elementos que pueden ayudar al clínico a identificar y diferenciar ambas entidades se resumen en la Tabla 2 y en el apéndice se muestran 3 casos clínicos ilustrativos.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Claudio Parra, cardiólogo jefe del laboratorio de ecocardiografía del Hospital del Salvador, por su gentileza en aportarnos las imágenes ecográficas que ilustran el test de inyección de suero salino agitado (test de burbujas) para la evaluación de *shunt*.

Bibliografía

- 1.- RODRÍGUEZ-ROISIN R, KROWKA M J, HERVÉ P, FALLON M. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
- 2.- HERVE P, LE PAVEC J, SZTRYMF B, DECANTE B, SAVALE L, SITBON O. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 141-59.
- 3.- FLUCKIGER M. Vorkommen von trommelschagelformigen finger-end phalagen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am herzen. *Wein Med Wehnschr* 1884; 49: 1457.
- 4.- HOEPER M, KROWKA M, STRASSBURG C. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 303: 1461-68.
- 5.- NAEIJE R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 163-9.
- 6.- SCHENK P, FUHRMANN V, MADL C, FUNK S, LEHR, KANDEL O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853-9.

- 7.- PALMA D, FALLON M. The Hepatopulmonary Syndrome. *J Hepatol* 2006; 45: 617-25.
- 8.- DINH-XUAN A T, NAEIJE R R. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? *Eur Respir J* 2004; 23: 661-2.
- 9.- 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: 375-3.
- 10.- GÓMEZ F, BARBERA J, ROCA J, BURGOS F, GISTAU C, RODRÍGUEZ-ROISIN R. Effects of Nebulized NG-nitro-L-arginine Methyl Ester in Patients With Hepatopulmonary Syndrome. *Hepatology* 2006; 43: 1084-91.
- 11.- SCHENK P, MADL C, REZAIE-MAJD S, LEHR S, MULLER C. Methylene Blue Improves the Hepatopulmonary Syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 133: 701-6.
- 12.- ARGUEDAS M R, DRAKE B B, KAPOOR A, FALLON M B. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005; 128: 328-33.
- 13.- GÓMEZ F, MARTÍNEZ-PALLI G, BARBERA J, ROCA J, NAVASA M, RODRÍGUEZ-ROISIN R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 660-6.
- 14.- VARGHESE J, ILIAS-BASHA H, DHANASEKARAN R, SINGH S, VENKATARAMAN J. Hepatopulmonary syndrome-Past to present. *Annals of Hepatology* 2007; 6: 135-42.
- 15.- MARTÍNEZ G, BARBERA J A, NAVASA M, ROCA J, VISA J, RODRÍGUEZ-ROISIN R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999; 30: 882-9.
- 16.- SCHENK P, SCHONIGER-HEKELE M, FUHRMANN V, MADL C, SILBERHUMER G, MULLER C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-52.
- 17.- SWANSON K, WIESNER R, KROWKA M. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-9.
- 18.- MARTÍNEZ G P, BARBERA J A, VISA J, RIMOLA A, PARE J C, ROCA J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 651-7.
- 19.- ABRAMS G A, FALLON M B. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 232-5.
- 20.- ANEL R M, SHEAGREN J N. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2001; 32: E131-6.
- 21.- MARTÍNEZ-PALLI G, DRAKE B, GARCÍA-PAGAN J, BARBERA J, ARGUEDAS M, RODRÍGUEZ-ROISIN R, et al. Effect of transjugular intrahepatic porto-systemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6858-6.
- 22.- PASTOR C M, SHIFFER E. Therapy Insight: hepatopulmonary syndrome and orthotopic liver transplantation. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 614-21.
- 23.- ARGUEDAS M, ABRAMS G, KROWKA, FALLON M. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-7.
- 24.- MANTZ F A, CRAIGE E. Portal axis thrombosis with spontaneous porto-caval shunt and resultant cor pulmonale. *Arch Pathol* 1951; 52: 91-7.
- 25.- BUDHIRAJA R, HASSOUN P M. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003; 123: 562-76.
- 26.- RICH S, DANTZKER D R, AYRES S M, BERGOFSKY E H, BRUNDAGE B H, DETRE K M, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
- 27.- KROWKA M J, CORTESE D A. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnosis and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-37.
- 28.- SIMONNEAU G, GALIÉ N, RUBIN L J, LANGLEBEN D, SEEGER W, DOMENIGHETTI G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
- 29.- RUBIN L J, BADESCH D B. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005; 143: 282-92.
- 30.- 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: 1153-66.
- 31.- MOORE K, WENDON J, FRAZER M, KARANI J, WILLIAMS R, BADR K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1774-8.
- 32.- MANDELL M S, GROVES B M. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 17-33.
- 33.- TUDER R M, COOL C D, GERACI M W, WANG J, ABMAN S H, WRIGHT L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32.
- 34.- GOLBIN J M, KROWKA M J. Portopulmonary hypertension; en Palevsky H, *Clinic in Chest Medicine*, Philadelphia, W.B. Saunders Company 2007; 203-18.
- 35.- KIM W R, KROWKA M J, PLEVAK D J, LEE J, RETTKE S R, FRANTZ R P, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000; 6: 453-8.
- 36.- COLLE I O, MOREAU R, GODINHO E, BELGHITI J, ETTORI F, COHEN-SOLAL A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; 37: 401-9.
- 37.- KROWKA M J. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl* 2003; 9: 1336-7.
- 38.- COTTON C L, GANDHI S, VAITKUS P T, MASSAD M G, BENEDETTI E, MRTEK R G, et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2002; 8: 1051-4.
- 39.- KROWKA M J, SWANSON K L, FRANTZ R P, McGOON M D, WIESNER R H. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502-10.
- 40.- HADENGUE A, BENHAYOUN M K, LEBREC D, BENHAMOU J P. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;

- 100: 520-8.
- 41.- KROWKA M J. Evolving dilemmas and management of portopulmonary hypertension. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 265-72.
- 42.- KROWKA M J, PLEVAK D J, FINDLAY J Y, ROSEN C B, WIESNER R H, KROM R A. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 443-50.
- 43.- HOEPER M M, RUBIN L J. Update in pulmonary hypertension 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 499-505.
- 44.- 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.
- 45.- 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: 120-6.
- 46.- KUO P C, JOHNSON L B, PLOTKIN J S, HOWELL C D, BARTLETT S T, RUBIN L J. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63: 604-6.
- 47.- HOEPER M M, HALANK M, MARX C, HOEFFKEN G, SEYFARTH H J, SCHAUER J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502-8.
- 48.- REICHENBERGER F, VOSWINCKEL R, STEVELING E, ENKE B, KRECKEL A, OLSCHESKI H, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2006; 28: 563-7.
- 49.- MURRAY K F, CARITHERS R L Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1407-32.
- 50.- SUSSMAN N, KAZA V, BARSHES N, STRIBLING R, GOSS J, O'MAHONY C, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant* 2006; 6: 2177-82.
- 51.- KETT D H, ACOSTA R C, CAMPOS M A, RODRÍGUEZ M J, QUARTIN A A, SCHEIN R M. Recurrent portopulmonary hypertension after liver transplantation: management with epoprostenol and resolution after retransplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 645-8.
- 52.- GOLBIN J M, KROWKA M J. Portopulmonary hypertension. En: Palevsky HI eds. *Clinic in Chest Medicine*. Philadelphia US. WB Saunders Company 2007; 203-18.

Apéndice

Casos Clínicos

Caso 1: Paciente A.V.C de 19 años, de sexo femenino, portadora de una cirrosis biliar secundaria a un quiste coledociano operado a la edad de 9 años. Evolucionó con disnea lentamente progresiva que motiva su consulta en el Instituto Nacional del Tórax a la edad de 18 años. En el examen físico destacaba una paciente sin disnea en reposo, pero con saturación en oximetría digital de 72% en posición sentada y de 84% en decúbito supino, asociada a cianosis de labios y lechos ungueales e hipocratismo digital. A la auscultación pulmonar no se registraron ruidos anormales ni soplos. Su radiografía de tórax era normal.

En su evaluación funcional, la espirometría mostraba una alteración restrictiva leve, con alteración difusional severa (DLCO corregido para hematocrito de 51%: 13,24 ml/min/mmHg, 43% del predictivo). La gasometría arterial mostró una severa hipoxemia, con PaO₂ de 49 mmHg, saturación arterial de 86,4%, PaCO₂ de 29 mmHg y pH 7,4 con aire ambiental. Luego de 20 minutos de ventilación con oxígeno al 100% mediante mascarilla hermética, se observó una mejoría de la oxemia a una PaO₂ de 122,4 mmHg, y saturación de 98,6%. En relación a lo anterior se calculó un *shunt* de aproximadamente 23%. El estudio mediante ecocardiografía de superficie con test de burbujas fue sugerente de *shunt* extracardiaco-intrapulmonar, sin hipertensión pulmonar, con fracción de eyección conservada.

Si bien se consideró una candidata para un tras-

plante hepático se decidió, en atención a su edad y adecuada condición general y psíquica, efectuar una terapia de prueba, absolutamente empírica, a base de broncodilatadores de acción prolongada asociados a kinesiterapia respiratoria. En la evaluación al mes de esta terapia, no se observaron cambios significativos del punto de vista clínico y gasométrico.

En conclusión se trata de un SHP severo y su caso está en evaluación por el comité de trasplante hepático.

Comentario: Este caso es ilustrativo de una paciente con un grave compromiso funcional lo que restringe las alternativas terapéuticas y aleja la opción de trasplante por los riesgos perioperatorios asociados al nivel de hipoxemia de la paciente.

Caso 2: Paciente TPJ de 61 años, sexo femenino, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial crónica. Consulta en 2001 por disnea progresiva y tos de un año de evolución. Los exámenes funcionales demuestran gasometría arterial en reposo y ejercicio, espirometría y capacidad de difusión normales. La ecocardiografía fue normal. Su evolución se complica con hemorragia digestiva alta debida a várices esofágicas grado II-III que son objeto de escleroterapia y ligadura. Los exámenes de laboratorio y ecografía abdominal demuestran daño hepático crónico de causa no precisada e hipertensión portal, Child-Pugh B. Recibe tratamiento con propranolol y espirolactona. El estudio serológico (consistente en ANA, Ac. anti-mitocondriales, anticuerpos antimúsculo liso, fac-

tor reumatoideo y ENA) fue negativo. En 2005 vuelve a consultar para control en el policlínico respiratorio con cuadro de baja de peso y disnea. Entre los exámenes destaca una TAC de tórax con signos de hipertensión pulmonar, sin embolia ni aguda ni crónica, sin daño parenquimatoso pulmonar y con esplenomegalia. En 2006 se documenta mediante ecocardiograma una presión arterial sistólica pulmonar elevada de 58 mmHg con test de burbujas negativo. Ante la fuerte sospecha de hipertensión portopulmonar (HPP) se programa cateterismo cardíaco para su confirmación, pero la paciente fallece a consecuencia de su falla hepática antes de efectuarse el examen.

Caso 3: Paciente M.A.L., de sexo femenino que consulta a la edad de 52 años por fatiga crónica. En la evaluación inicial se documenta coleditiasis y es programada para cirugía, en la que se toma biopsia hepática cuyo informe histológico concluye cirrosis biliar primaria en etapa II/IV, iniciándose tratamiento con ácido ursodeoxicólico. Ocho años después (2002) presenta encefalopatía recurrente, progresando su daño hepático a clase funcional Child-Pugh C y MELD 16. Fue enlistada para el programa de trasplante hepático el 10/11/2004 a la edad de 62 años. Durante 2005 se efectuó ecocardiografía que estimó una presión de arteria pulmonar normal y buena función cardíaca.

En septiembre de 2006 ingresa a pabellón para trasplante hepático y en el cateterismo derecho con catéter de Swan Ganz postoperatorio se evidencia

una PAPS de 90 mmHg y PAPM de 60 mmHg, con presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg. A pesar de los riesgos asociados se decide realizar el trasplante hepático de común acuerdo con la paciente y su familia. En el postoperatorio en la UTI, a la terapia inmunosupresora con esteroides y ciclosporina se agrega Sildenafil 50 mg cada 6 horas para estabilizar la HPP. El perfil hemodinámico del 5° día post trasplante mostró una PAPM de 50 mmHg. La ecocardiografía detectó una leve insuficiencia tricuspídea. La paciente inicia terapia anticoagulante como parte de la terapia de su HPP y de una trombosis de una rama de la vena porta *in situ* detectada durante la cirugía. Su evolución fue favorable, con capacidad funcional I de modo que es dada de alta a las tres semanas post trasplante.

La ecocardiografía de control a los tres meses post trasplante mostró una PAPS de 60 mmHg y PAPM de 35 mmHg. Ante esta evolución favorable se mantiene terapia con sildenafil, anticoagulación y furosemida, asociados a la terapia inmunosupresora. El control ecocardiográfico del sexto mes fue similar al previo, con una buena función sistólica global pero fallece a los diez meses post trasplante debido a una sepsis secundaria a infección pulmonar por nocardia.

Comentario: Los dos últimos casos presentados son ilustrativos de la evolución que pueden seguir los pacientes con HPP ya sea que por su gravedad no alcancen a completar su estudio pretrasplante o, que pese a efectuarse el TH, sufran una complicación inherente a la terapia inmunosupresora.

Correspondencia a:
Dra. Mónica Zagolín B.
Instituto Nacional del Tórax.
Av. José Manuel Infante 717, Santiago, Chile.
E-mail: mzagolin@torax.cl