



Síndrome hepatopulmonar

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO *pág. 206*

Puntos clave

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se caracteriza por una alteración de la oxigenación arterial, como consecuencia de la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares difusas en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. Más raramente, el SHP se ha descrito en el contexto de hepatopatías agudas y en casos de hipertensión portal de etiología no cirrótica.

El SHP puede evolucionar de forma independiente a la progresión de la hepatopatía condicionante.

El aumento de la producción pulmonar de óxido nítrico (NO) es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos vinculados al SHP.

Los estudios con inhibidores del NO en pacientes con SHP no han sido concluyentes, por lo que se postula que estarían involucrados otros mecanismos, como la vasodilatación mediada por monóxido de carbono o la estimulación de la angiogenia.

Entre los factores causantes de la hiperproducción pulmonar de NO, destacan el aumento del factor de necrosis tumoral alfa y el incremento de la endotelina 1.

Epidemiología y fisiopatología

FEDERICO P. GÓMEZ

Servei de Pneumologia. Institut del Tórax. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Ciber Enfermedades Respiratorias. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Las alteraciones de la circulación pulmonar en pacientes con hepatopatías son frecuentes, y entre ellas destaca el síndrome hepatopulmonar (SHP) como el trastorno observado de forma más habitual¹. El SHP se caracteriza por una alteración de la oxigenación arterial como consecuencia de la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares difusas²⁻⁶. El interés en el SHP se basa en su prevalencia relativamente alta, estimada entre el 15 y el 20% de los pacientes candidatos a trasplante hepático, un curso clínico progresivo de pronóstico desfavorable, el fracaso a numerosos tratamientos y la demostración de su mejoría después del trasplante de hígado⁷.

Epidemiología

Se estima que más del 50% de los pacientes con hepatopatías crónicas pueden presentar trastornos respiratorios asociados y refieren sensación de disnea como síntoma principal⁸. El diagnóstico diferencial es extenso y deben considerarse las comorbilidades pulmonares frecuentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como las diversas complicaciones pulmonares de la enfermedad hepática. El SHP es un trastorno frecuente de la circulación pulmonar, que se desarrolla fundamentalmente en pacientes con cirrosis e hipertensión portal⁹. Recientemente, el SHP se ha reconocido en pacientes con hipertensión portal en ausencia de cirrosis (trombosis de la vena porta, hiperplasia nodular regenerativa, fibrosis hepática congénita y síndrome de Budd-Chiari) y en el contexto de hepatitis agudas sin hipertensión portal¹⁰⁻¹³. Sin embargo, no se ha podido demostrar la existencia de relación entre el tipo o la gravedad de la hepatopatía y el desarrollo o la gravedad del SHP.

Más aún, el SHP puede evolucionar de forma independiente a la progresión de la hepatopatía condicionante, y en ocasiones se observa el empeoramiento de los marcadores del SHP en pacientes en los que la enfermedad hepática se encuentra aparentemente estable¹⁴.

En el momento del diagnóstico del SHP, las manifestaciones clínicas observadas de forma más habitual son las propias derivadas de la disfunción hepática¹⁵. Las manifestaciones de la afectación respiratoria, como platipnea (mejoría de la disnea mientras el paciente yace en decúbito dorsal) u ortodesoxia (descenso mayor de un 10% de la PaO₂ en posición sentada respecto a la observada en decúbito dorsal), si bien son hallazgos indicativos del SHP, sólo se observan en el 14-22% de los pacientes en estudios prospectivos de prevalencia del SHP en candidatos a trasplante hepático¹⁶⁻¹⁸. Otras manifestaciones que se han descrito asociadas con el SHP son la acropaquía y un número elevado de arañas vasculares cutáneas (*spider naevi*)^{19,20}.

Fisiopatología

La alteración estructural más saliente del SHP está constituida por una dilatación marcada del lecho vascular pulmonar, fundamentalmente en las zonas capilar y precapilar, que pueden alcanzar hasta 10 veces sus dimensiones habituales de 8-10 μm^{21,22}. En algunas ocasiones, pueden observarse verdaderas comunicaciones arteriovenosas, ya sea en el seno del parénquima pulmonar o en la superficie pleural²³. Desde el punto de vista fisiopatológico, esta considerable desorganización vascular pulmonar resulta fundamentalmente en el desarrollo de un marcado desequilibrio en las relaciones ventilación/perfusión (V_A/Q) debido

Lectura rápida



El síndrome hepatopulmonar (SHP) se caracteriza por una alteración de la oxigenación arterial como consecuencia de la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares difusas.

El SHP es un trastorno con una prevalencia relativamente elevada, estimada en un 15-20% de los pacientes candidatos a trasplante hepático.

El SHP afecta a pacientes con cirrosis de distintas etiologías y otras enfermedades hepáticas crónicas, fundamentalmente en relación con la existencia de hipertensión portal.

No se ha demostrado ninguna relación entre la etiología o la gravedad de la hepatopatía y el desarrollo o la gravedad del SHP.

El SHP puede evolucionar de forma independiente a la progresión de la hepatopatía condicionante, y en ocasiones se observa un empeoramiento del SHP en pacientes con enfermedad hepática en apariencia estable.

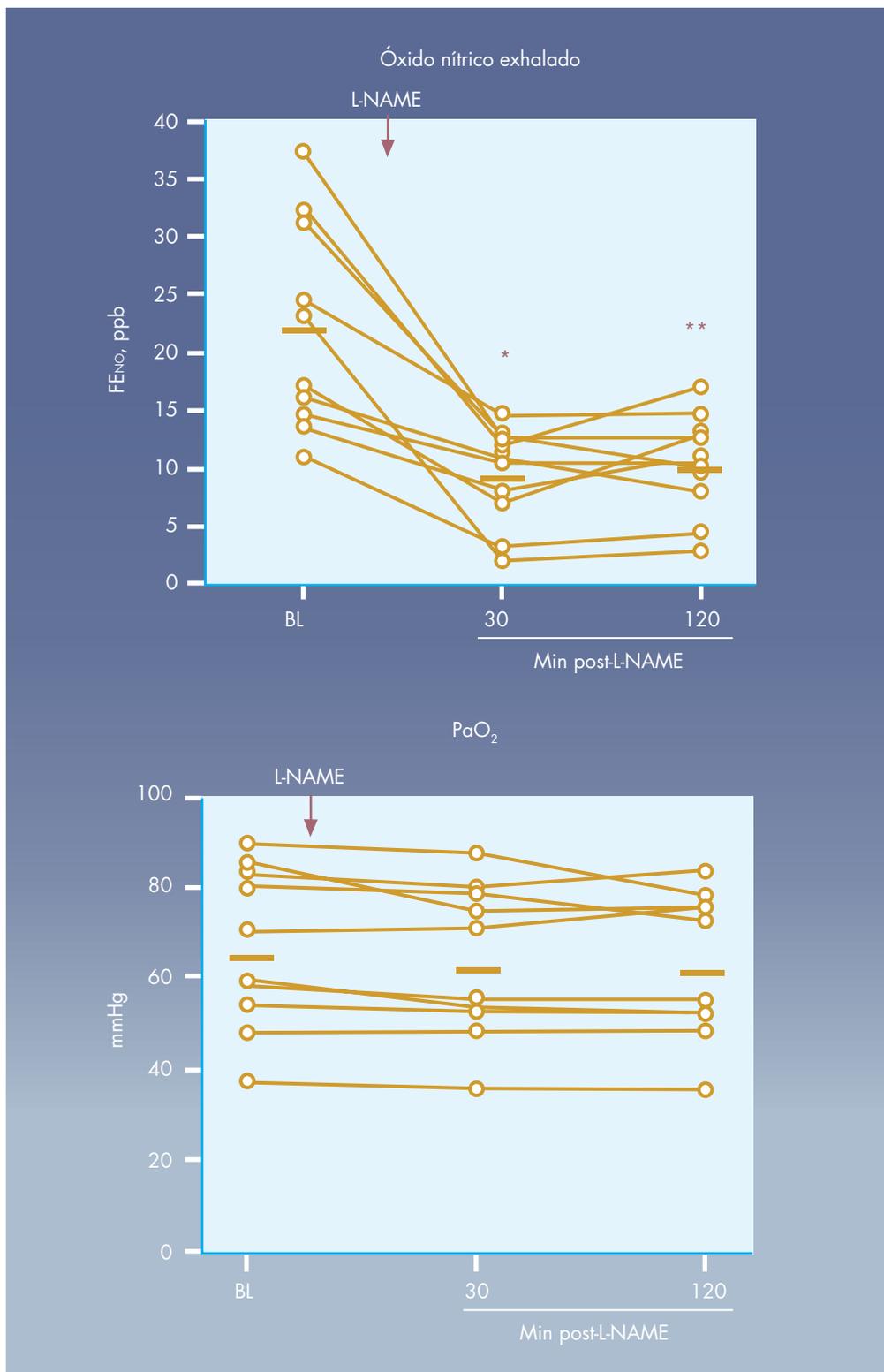


Figura 1. Resultados individuales de óxido nítrico exhalado (panel superior) y de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂), antes y después de la administración de L-NAME nebulizado en pacientes con síndrome hepatopulmonar. Las líneas llenas representan los valores medios. * $p < 0,001$. ** $p = 0,001$, comparados con el basal (BL). Tomado de Gomez et al¹⁸.

a la excesiva perfusión en relación con la ventilación alveolar. Por otra parte, se acepta la existencia de una limitación de la difusión del oxígeno entre el alvéolo y el capilar terminal,

que parece deberse a la interacción de 2 factores. Por un lado, las moléculas de oxígeno deben recorrer una larga distancia desde el alvéolo hasta los glóbulos rojos que circulan en la

Lectura rápida



La alteración estructural más saliente del SHP está constituida por una dilatación marcada del lecho vascular pulmonar fundamentalmente en los ámbitos capilar y precapilar, que pueden alcanzar hasta 10 veces sus dimensiones habituales.

Las anomalías que se producen en el SHP pueden alterar simultáneamente los 3 mecanismos intrapulmonares que provocan hipoxemia: desequilibrio ventilación-perfusión, alteración de la relación difusión-perfusión y aumento del *shunt* intrapulmonar.

La reactividad vascular pulmonar está sustancialmente atenuada en pacientes con SHP, alterando el mecanismo fisiológico de vasoconstricción pulmonar hipóxico.

Los mecanismos de la extensa vasodilatación pulmonar en el SHP no son del todo conocidos y se ha postulado la existencia de un desequilibrio entre la producción y la eliminación de sustancias vasoactivas circulantes y la estimulación de la angiogénesis.

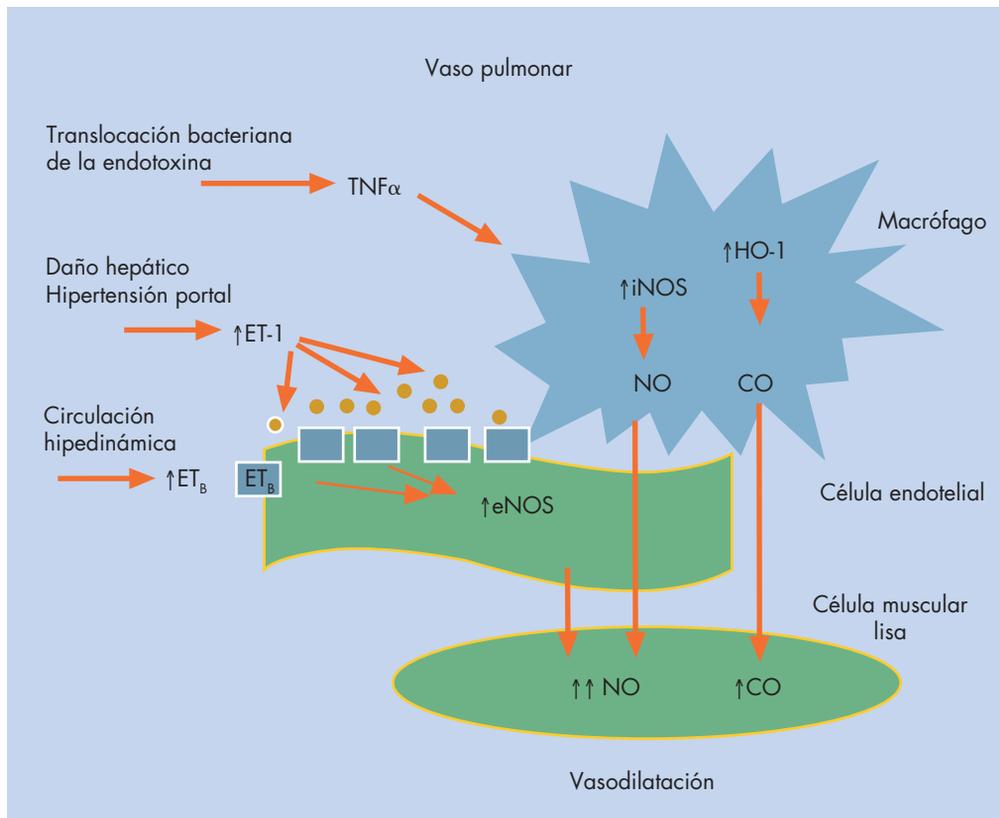


Figura 2. Diagrama de los mecanismos potencialmente implicados en el ámbito vascular pulmonar en el síndrome hepatopulmonar. CO: monóxido de carbono; eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial; ET-1: endotelina 1; ET_B : receptor B endotelina; HO-1: hemoxygenasa 1; iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible; NO: óxido nítrico; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

parte central del capilar dilatado, y, por otro lado, el tiempo de tránsito del hematíe en el capilar pulmonar se halla sensiblemente reducido debido a la circulación hiperdinámica que caracteriza a las hepatopatías avanzadas. El resultado global es una alteración del equilibrio difusión-perfusión, que debe establecerse para que el proceso de oxigenación sea adecuado. También es relevante la existencia de un cortocircuito intrapulmonar (*shunt*) como causa de hipoxemia, que se trata de sangre venosa que alcanza directamente la circulación sistémica, un mecanismo que parece ser predominante en las formas más avanzadas del SHP. Por consiguiente, las anomalías que se producen en el SHP pueden alterar simultáneamente los 3 mecanismos intrapulmonares que de forma habitual provocan hipoxemia (desequilibrio de las relaciones V_A/Q , limitación de la difusión-perfusión y aumento del *shunt* intrapulmonar)²⁴⁻²⁷. Sumado a esto, la reactividad vascular pulmonar está sustancialmente atenuada en pacientes con SHP, lo cual altera el mecanismo fisiológico de vasoconstricción pulmonar hipóxico²⁸. Sin embargo, el grado de afectación que presentan los pacientes con

SHP es de gravedad variable, y en la práctica se manifiestan, en un extremo, por un incremento aislado del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno ($AaPO_2$) y, en el otro, por hipoxemia franca²⁹.

Se han aclarado parcialmente los mecanismos subyacentes a esta vasodilatación amplia de la vasculatura pulmonar. Se ha postulado la existencia de un desequilibrio entre la producción y la eliminación de sustancias vasoactivas circulantes en relación con el mal funcionamiento hepático, a lo que podría agregarse una estimulación de la angiogénesis pulmonar^{30,31}. Se ha indicado la existencia de cambios estructurales y remodelado vascular debido a que la alteración de la difusión, estimada por la prueba de difusión del monóxido de carbono (DLCO), se encuentra alterada de forma casi constante en el SHP, y es persistente tras el trasplante hepático a pesar de la mejoría del SHP³².

En los últimos años, se ha mostrado un gran interés por el óxido nítrico (NO), un importante regulador del tono vascular y que se ha implicado en el estado hiperdinámico asociado al SHP³³. Luo et al³⁴ demostraron, en un modelo de rata con SHP por ligadura de

Lectura rápida



El aumento de la producción pulmonar de óxido nítrico (NO) es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos vinculados al SHP y se ha demostrado una correlación estrecha entre las alteraciones del intercambio de gases y el incremento de la expresión de la NO sintetasa endotelial en los vasos pulmonares.

En pacientes con SHP, se observa un aumento de la concentración de NO en el aire exhalado.

Entre los factores causantes de la hiperproducción pulmonar de NO, destacan el aumento del factor de necrosis tumoral alfa, que estimula la enzima NO sintetasa inducible en macrófagos que se acumulan en el ámbito intravascular pulmonar, y el incremento de la endotelina 1, que estimula la enzima NO sintetasa endotelial.

La administración de inhibidores del NO en pacientes con SHP han dado resultados no concluyentes, por lo que se postula que están involucrados otros mecanismos vasodilatadores.

Se ha indicado que la vasodilatación mediada por el incremento de la producción pulmonar de monóxido de carbono debido al aumento de la actividad de la hemoxigenasa 1 es un mecanismo importante en el SHP.

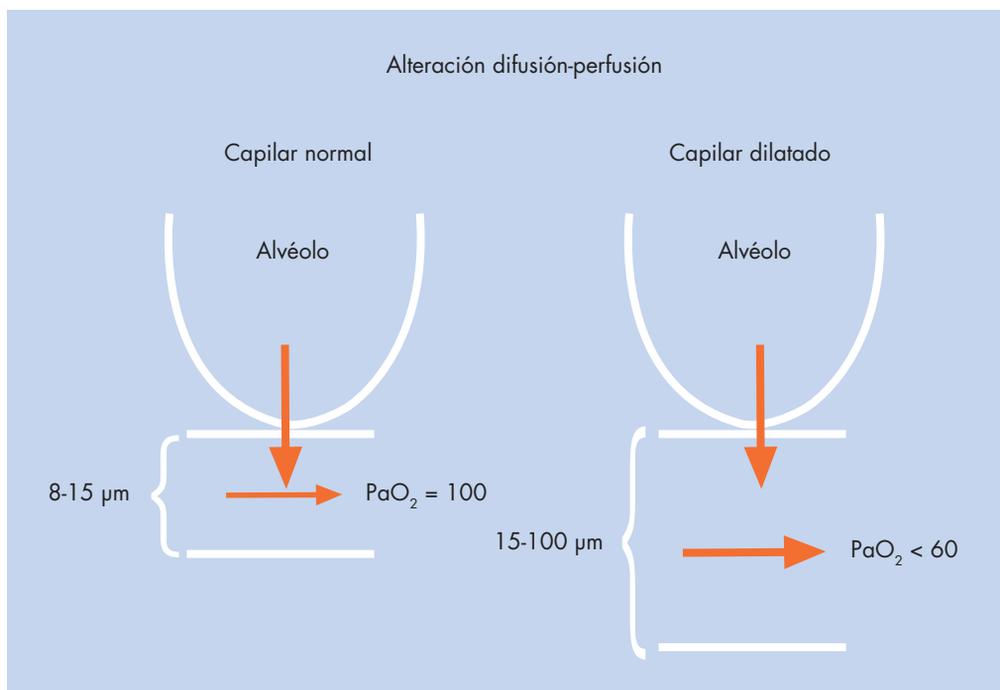


Figura 3. Diagrama del mecanismo de alteración del equilibrio difusión-perfusión. PaO_2 : presión parcial de oxígeno arterial.

conducto biliar (CBDL), una correlación estrecha entre el desarrollo de alteraciones del intercambio de gases y el incremento de la expresión de una de las principales isoformas de la enzima productora de NO, la NO sintetasa endotelial (eNOS), en los vasos pulmonares. Además, el incremento de la actividad de la eNOS se correlacionó con una disminución de la respuesta vasoconstrictora a la fenilefrina, alteración que se revirtió con inhibidores del NO. Estos hallazgos son consistentes con diferentes observaciones en pacientes con SHP, en los que se advierte un incremento en los valores de NO en aire exhalado^{35,36}. Asimismo, en pacientes con cirrosis hepática avanzada, el incremento de los valores de NO exhalado se correlaciona inversamente con la reducción de la resistencia vascular pulmonar y, linealmente, con el incremento del índice cardíaco. La administración terapéutica de inhibidores del NO en pacientes con SHP ha dado resultados contradictorios. Por una parte, la administración intravenosa de azul de metileno, un potente inhibidor de la guanilato ciclasa que actúa como segundo mensajero para la acción vasodilatadora del NO, produjo una mejoría efectiva de la hipoxemia y la circulación hiperdinámica en pacientes con SHP grave. Sin embargo, en otro estudio no se observó mejoría de la oxigenación arterial tras administrar por vía inhalatoria el inhibidor del NO L-NAME en pacientes con SHP moderado-grave. En conjunto, estas diferentes ob-

servaciones sustentan la importancia de la hiperproducción de NO como factor patogénico de primer orden en el desarrollo o la perpetuación del SHP, aunque otros factores diferentes de la vía de la NOS podrían contribuir en la vasodilatación pulmonar. En este sentido, se ha indicado que la hiperproducción de monóxido de carbono (CO), mediada por un incremento de la actividad de la hemoxigenasa 1 (HO-1), podría estar involucrada. Estudios en pulmones de ratas con SHP, en los que se observa una acumulación intravascular progresiva de macrófagos que expresan un incremento de la actividad de la NOS inducible (iNOS) y de la HO-1, se observó que la inhibición de la HO mejora el SHP. Por otra parte, se ha indicado que la translocación bacteriana y el incremento de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) contribuyen a la acumulación intravascular pulmonar de macrófagos en el SHP experimental. Tanto la reducción de la translocación bacteriana, con norfloxacin, como la inhibición del TNF α , con pentoxifilina, atenúan el desarrollo y la gravedad del SHP en modelos animales. Por último, es importante mencionar el mecanismo vinculado al incremento de la actividad de la endotelina 1 (ET-1) como factor desencadenante del SHP. Por un lado, se ha demostrado un incremento de la producción hepática de ET-1 que, posteriormente, es volcado a la circulación sistémica. En el ámbito vascular pulmonar, se produciría un

incremento de los receptores B de la ET-1, vinculado al estrés mecánico vascular producido por la circulación hiperdinámica, que sería la causa de una estimulación excesiva de la eNOS en el ámbito pulmonar y el desarrollo de la vasodilatación.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- **Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular Disorders (PHD). Eur Respir J. 2004;24:861-80.**
- Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2002;13:311-8.
- Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat.* 2001;8:83-6.
- **Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. Am J Gastroenterol. 2001;96:3395-9.**
- De BK, Sen S, Biswas PK, Sanyal R, Jumdar DM, Biswas J. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterology.* 2000;118:192-6.
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Is severe arterial hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Respir J.* 1994;7:839-42.
- **Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. J Hepatol. 2006;45:617-25.**
- Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RA, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:44-53.
- Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest.* 1993;104:515-21.
- **Martínez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. J Hepatol. 2001;34:651-7.**
- Gomez FP, Martínez-Palli G, García-Valdecasas JC, Barbera JA, Roca J, Rodríguez-Roisin R. Incomplete gas-exchange resolution after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J.* 2003;22:S19.
- Gomez FP, Martínez-Palli G, Barbera JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology.* 2004;40:660-6.
- Agusti AG, Roca J, Rodríguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med.* 1996;17:49-66.
- Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J.* 1998;11:1153-66.
- Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med.* 1966;274:291-8.
- Martínez G, Barbera JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol.* 1999;30:882-9.
- Rodríguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:1085-92.
- Gomez FP, Barbera JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology.* 2006;43:1084-91.
- Martínez-Palli G, Gomez FP, Barbera JA, Navasa M, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5878-83.
- Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet.* 1991;337:776-8.
- Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1997;113:606-14.
- Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology.* 1997;26:842-7.
- 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;129:375-8.
- Sogni P, Garnier P, Gadano A, Moreau R, L'Ava-Santucci J, Nh-Xuan AT, et al. Endogenous pulmonary nitric oxide production measured from exhaled air is increased in patients with severe cirrhosis. *J Hepatol.* 1995;23:471-3.
- Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, Kakoki M, Watanabe F, Takenaka K, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1995;123:110-3.
- Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Muller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;133:701-6.
- Zhang J, Ling Y, Luo B, Tang L, Ryter SW, Stockard CR, et al. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2003;125:1441-51.
- Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2005;128:328-33.
- Carter EP, Hartfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris KG Jr, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283:L346-L353.
- Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:879-85.
- Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:514-7.
- Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, Savale L, Lebrec D, Le Pape A, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J.* 2004;23:752-8.
- Ling Y, Zhang J, Luo B, Song D, Liu L, Tang L, et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology.* 2004;39:1593-602.
- Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J Hepatol.* 1998;29:571-8.
- Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2003;38:556-63.
- Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol.* 1999;277:G944-G952.

Bibliografía recomendada

Martínez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. J Hepatol. 2001;34:651-7.

Los autores describen los resultados de un estudio prospectivo en el que se evalúan la prevalencia y la gravedad del síndrome hepatopulmonar (SHP) en pacientes candidatos a trasplante hepático. Es una de las series más importantes en que se contrastan las características de los pacientes con y sin SHP. También se describen de forma extensa los mecanismos pulmonares de las alteraciones del intercambio pulmonar de gases en el SHP.

Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). Eur Respir J. 2004;24:861-80.

Este artículo contiene las conclusiones alcanzadas por expertos en el síndrome hepatopulmonar que participaron de la primera reunión internacional de consenso sobre este tema. Se incluyen los consensos en conceptos importantes, como la definición y la clasificación y el estado actual de los conocimientos de la fisiopatología o la historia natural de la enfermedad.